

УДК 616.006

## ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ МЕЗОТЕЛИОМА. ОПЫТ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

© Н.А. Козлова, А.А. Козлов

*Ключевые слова:* злокачественная мезотелиома; асбест; клинические наблюдения.

Злокачественная мезотелиома – это редкая опухоль, возникающая из мезотелия – клеточного слоя, покрывающего внутренние поверхности серозных листков. Основным этиологическим фактором является контакт с асбестом. Прогноз в большинстве случаев неблагоприятный. Представлены наблюдения клинических случаев мезотелиомы.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

*Злокачественная мезотелиома* – это редко встречающаяся опухоль. В среднем у мужчин заболеваемость составляет 15–20 случаев на 1 млн, а среди женщин – 3 случая на 1 млн. Работ, посвященных заболеваемости и лечению мезотелиомы в России, крайне мало. Истинные масштабы распространенности мезотелиомы в Российской Федерации неизвестны. На протяжении XX в. в России проведено всего 4 исследования эпидемиологии мезотелиом: локальные – в г. Асбесте и Екатеринбурге, два региональных – в Республике Карелия и пилотное – в Свердловской области. По данным А.И. Штейнцанг, в отечественной литературе до 1972 г. описано 175 случаев. Л.К. Хейтова сообщает о 11 случаях мезотелиомы из 7184 вскрытий по данным Тамбовского областного патологоанатомического бюро за 10 лет (1978–1987 гг.).

**Мезотелиома** – первичная опухоль, возникающая из мезотелия – клеточного слоя, покрывающего внутренние поверхности серозных листков. Источником мезотелиомы могут быть плевра, брюшина, перикард, а также влагалищная оболочка яичка (мезотелиома яичка). **Основным этиологическим фактором** является контакт с асбестом. Мезотелиома развивается в течение 20–40 лет после того, как человек подвергнулся действию асбеста (латентный период). В настоящее время значительно сократилось число людей, в легких которых обнаруживаются следы сильного воздействия асбеста. Однако количество тех, на кого асбест действовал слабо и умеренно, не уменьшается. А развитие мезотелиомы может быть вызвано даже незначительным воздействием асбеста. Поэтому, несмотря на меры, принятые в большинстве стран ЕС, люди по-прежнему будут умирать от воздействия асбеста. Исследуются также и другие канцерогены: вирус SV40, воздействие ионизирующего излучения в анамнезе, генетическая предрасположенность. Кампания по замене асбеста более безопасными материалами проводится с конца XX в. В настоящее время применение асбеста запрещено в США, Австралии, Новой Зеландии, Великобритании, Италии, Франции и Японии. В марте 2011 г. Минздравсоцразвития РФ совместно с Международным агентством по исследованиям рака ВОЗ приступил

к оценке безопасности использования хризолитового асбеста в рамках федеральной программы «Национальная система химической и биологической безопасности РФ». 8 марта 2011 г. Президент РФ Дмитрий Медведев подписал федеральный закон о присоединении России к Роттердамской конвенции, регулирующей мировой оборот опасных химических веществ и пестицидов. Документ запрещает производство амфиболового асбеста, короткие волокна которого не выводятся из организма. Длинноволокнистый хризолит-асбест, производимый в России, имеет существенно более низкие показатели токсичности.

**Патогенез мезотелиомы** изучен недостаточно, однако установлено, что волокна асбеста имеют тропность к серозным оболочкам. Из дыхательных путей они мигрируют в плевру, где могут накапливаться в значительных количествах и служить пусковым механизмом для развития опухоли. Благодаря лимфоток, направленному в сторону париетальной плевры, опухолевые клетки имплантируются в ней и постепенно распространяются по всей поверхности. Таким образом, в опухолевый процесс вовлекаются как висцеральный, так и париетальный листки плевры, что приводит к нарушению циркуляции лимфы, быстрому накоплению экссудата в плевральной полости. Мезотелиома плевры характеризуется агрессивной формой роста, быстро поражает подлежащие ткани.

### ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ (1999 г.)

*Эпителиоидный тип* поражает покрытые мезотелием органы и поверхности и является наиболее частым (50–70 % случаев), имеет наилучший прогноз. *Саркомоподобный тип* (7–20 %) поражает глубокие ткани кости, хрящи, мышцы и/или жировую ткань и имеет самый неблагоприятный прогноз. *Смешанный (бифазный) тип* составляет приблизительно 20–35 % случаев.

*Симптомы заболевания:* одышка (у 60–80 % пациентов), боли в грудной клетке (40–70 %), кашель (10 %), снижение массы тела (30 %), лихорадка (30 %), режесиплость голоса, дисфагия, синдром Горнера, синдром верхней полой вены и т. д. По данным С. Boutin, у 92 % пациентов заболевание манифестирует

развитием гидроторакса, выявляемого объективными и рентгенологическими методами.

## МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

*Обзорная рентгенография* считается ориентировочным методом, позволяющим лишь заподозрить наличие гидроторакса, уменьшение объема гемиторакса, смещение средостения в сторону поражения.

*Компьютерная томография* (КТ) является основным методом в диагностике и стадировании. Наиболее характерными признаками считаются: выпот в плевральной полости, узловое утолщение париетальной плевры, опухолевые массы, окружающие и сдавливающие легкое. По данным J. Hierholzer, указанные КТ признаки позволяют выявить злокачественную мезотелиому плевры с чувствительностью 93 % и специфичностью 87 %. Кроме того, КТ используется и для оценки гематогенного метастазирования. КТ диагностика может быть затруднена, особенно если речь идет о необходимости разграничить опухоль и плевральный фиброз, т. к. диффузное утолщение плевры может быть следствием как злокачественного, так и доброкачественного процесса.

*Ультразвуковое исследование.* У 80 % пациентов при первичном обращении определяется плевральный выпот. Ультразвуковое исследование позволяет определить помимо наличия плеврального выпота также распространенность опухоли и проникновение ее в близлежащие органы (диафрагму, брюшную полость).

*Магнитно-резонансная томография* превосходит по точности КТ при оценке таких параметров, как прорастание мягких тканей грудной клетки и степень поражения диафрагмы. По данным D. Stewart et al., МРТ позволяет исключить Т4 с чувствительностью 85 % и специфичностью 100 %.

Роль *позитронно-эмиссионной томографии* (ПЭТ) – дифференцировать опухоль от фиброза, определить оптимальную мишень для биопсии, диагностировать рецидив, оценить ответ на терапию. Точность метода достигает 92 %, однако дифференцировать мезотелиому от метастатического поражения плевры невозможно. Все случаи злокачественной мезотелиомы, диагностированные клиническими и лучевыми методами исследования, требуют морфологической верификации диагноза, а для повышения точности стадирования у пациентов, которым запланировано оперативное лечение, целесообразно использовать инвазивные методы стадирования.

*Цитологическое исследование* плевральной жидкости в большинстве случаев является первым этапом морфологического подтверждения диагноза, т. к. у многих пациентов имеется выпот в плевральной полости. Однако чувствительность этого метода составляет 26–50 %

*Гистологическая верификация диагноза.* Биопсия париетальной плевры по чувствительности (в среднем 50 %) не намного превосходит цитологическое исследование. Чувствительность тонкоигольной биопсии составляет 52–57 %, а чувствительность игловой биопсии под контролем КТ/УЗИ – 86 %. Кроме низкой чувствительности, указанные выше методы биопсии характеризуются также недостаточным количеством

получаемого материала, что приводит к затруднениям в определении гистологического варианта опухоли.

Поэтому основными методами морфологической верификации следует считать: *торакоскопическую биопсию, открытую биопсию.* Это дает возможность одномоментного выполнения плевродеза, а также характеризуется минимальной частотой осложнений (<1 %). Верификация до 90–98 %. Использование инвазивных методов стадирования наиболее актуально у больных, которым планируется выполнение *экстраплевральной пневмонэктомии* (ЭПП), позволяет снизить число заведомо нерадикальных вмешательств.

*Медиастиноскопия* – наиболее точный метод оценки N-стадии, которая является одним из основных прогностических факторов в оценке лимфогенного метастазирования.

*Лапароскопия* используется для исключения отдаленных метастазов в брюшной полости ( $M_1$ ), а также обеспечивает тщательную оценку ипсилатерального купола диафрагмы.

*Дифференциальная диагностика* проводится с диссеминированным по плевре раком легкого, экссудативным плевритом неспецифической и туберкулезной этиологии, при ограниченной форме – с опухолями и кистами средостения и грудной стенки, с периферическим раком легкого.

## ЛЕЧЕНИЕ

Эффективность лечения больных мезотелиомой остается низкой даже в сравнении с другими злокачественными опухолями. Неслучайно вместо традиционной 5-летней выживаемости используют параметр «медиана выживаемости», которая в среднем составляет 13–15 месяцев, а до 5 лет доживают лишь единичные пациенты.

*Хирургические методы:* паллиативные (плевродез, шунты), циторедуктивные (плеврэктомия/декорткация), относительно радикальные (экстраплевральная пневмонэктомия). Хирургическое лечение в объеме плеврэктомии или плевропневмонэктомии проводится редко, при локализованных формах лишь у 7–10 % больных. После плевропневмонэктомии операционная смертность достигает 14–15 %. Показатели продолжительности жизни: медиана выживаемости соответствует 9–21 месяцам; двухлетняя выживаемость составляет 11–45 % (G. Giaccone, 2002; M. Rahman et al., 2003). Улучшение отдаленных результатов хирургического лечения (прежде всего, плевропневмонэктомий) связывается с проведением адъювантной химиотерапии. Окончательно определить значение хирургического метода лечения поможет первое многоцентровое, рандомизированное, контролируемое исследование MARS (Mesothelioma and Radical Surgery), которое стартовало в Великобритании в 2006 г.

*Лучевая терапия.* Невысокая эффективность лучевой терапии (ЛТ) как самостоятельного метода лечения при мезотелиоме обусловлена диффузным распространением опухоли по серозным оболочкам, невозможностью использования адекватных доз из-за высокого риска осложнений. Лучевую терапию применяют с паллиативной целью, чтобы снизить вероятность рецидива опухоли в зоне после оперативного вмешательства

ва. Но при этом не изменяется риск отдаленного метастазирования.

**Химиотерапия.** Эффективность современных химиопрепаратов при мезотелиоме плевры редко превышает 20 %. Отмечена регрессия опухоли и объективное улучшение при применении цисплатина, циклоплатам, митомицина, ралтитрексида (томудекса), этопозида, карбоплатина, ифосфамида, винорельбина, гемцитабина (гемзара), пеметрекседа (алимты).

**Прогноз.** Медиана выживаемости больных с впервые выявленным заболеванием составляет от 6 до 18 мес. Кроме того, ухудшает прогноз наличие синдрома системной воспалительной реакции на мезотелиому, что проявляется лейкоцитозом и тромбоцитозом.

#### КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Больная К., 1934 г. р., 2007–2009 гг. (находилась в ГБУЗ «Тамбовская психиатрическая клиническая больница»). Апрель 2007 г. – выявлена инфильтрация в нижних отделах правого легкого, ФБС – без особенностей. Осмотрена областной пульмонологической комиссией – данных за онкологический процесс не выявлено. Май 2007 г. – обратилась с новообразованием кожи лба. Цитологическое исследование: меланома, выполнена криотерапия. Январь 2008 г. – выявлен правосторонний плеврит. Цитологическое исследование: метастатический экссудат – клетки меланомы. Март 2009 г. – обнаружена опухоль мягких тканей грудной клетки справа диаметром 10 см. Цитологическое исследование – цитограмма более вероятна для меланомы. 24 августа 2009 г. в психиатрической больнице выполнена плевральная пункция справа, в этот же день наступила смерть пациентки. Патологоанатомический диагноз – меланома лба с метастазами в мягкие ткани щеки (на аутопсии), эпителиоидная мезотелиома плевры и перикарда с прорастанием ребер и мягких тканей передней грудной стенки, двусторонний метастатический плеврит.

Больная Р., 1951 г. р., август 2011 г. – настоящее время. Обратилась с жалобами на боли в правой половине грудной клетки, снижение веса, одышку инспираторного характера. Цитологическое исследование плевральной жидкости – цитограмма злокачественного заболевания, вероятнее мезотелиомы. КТ ОГК – картина мезотелиомы плевры с метастазами в легкие. Получает химиотерапевтическое лечение.

Больная М., 1955 г. р., март 2009 г. – настоящее время. В 2009 г. при профосмотре выявлена опухоль средостения. Апрель 2009 г. – операция: удаление опухоли средостения, сублобарная атипичная резекция верхней доли правого легкого. Гистологическое исследование – опухоль неясного генеза. В марте 2012 г. на КТ ОГК выявлено прогрессирование заболевания: в заднем средостении на уровне Th<sub>4-6</sub> образование 62×44×55 мм, сдавливает нижнюю часть трахеи, правый главный бронх. Получает химиотерапевтическое лечение.

Больная М., 1955 г. р., декабрь 2011 г. – настоящее время. Консультирована в РОНЦ им Н.Н. Блохина в г. Москве. Диагноз: эпителиоидная мезотелиома

плевры. Проведено 4 курса по схеме паклитаксел, карбоплатин – стабилизация процесса, 4 курса по схеме гемцитовер, платидиам – умеренно отрицательная динамика. 3 курса: алимпта 900 мг.

Больная П., 1948 г. р., 28 сентября 2009 г. Пациентка умерла в день поступления в кардиологическое отделение ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая больница». Заключительный диагноз: мезотелиома плевры справа с метастазами в левое легкое и тело поджелудочной железы, правосторонний серозный плеврит, тромбоз легочной артерии.

**Мезотелиома брюшины.** Больная С., 1987 г. р., июль 2006 г. – настоящее время. Июль 2006 г. – explorative лапаротомия, биопсия опухоли. Консультирована в РОНЦ им Н.Н. Блохина в г. Москве. Гистологическое исследование – злокачественная эпителиоидноклеточная мезотелиома. Проведено 8 курсов химиотерапии: таксол, доксорубин с оценкой эффекта по уровню маркеров (СА 125). Октябрь 2008 г. – операция: субтотальная перитонеэктомия, резекция малого и большого сальника, гипертермической интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия (цисплатин). В РОНЦ им Н.Н. Блохина получала лечение алимптой. Находится под динамическим наблюдением.

Больная С., 1966 г. р., ноябрь 2006 г. – настоящее время. Ноябрь 2006 г. операция – удаление опухоли забрюшинного пространства (ГКБ им. архиепископа Луки г. Тамбова). Гистологическое исследование – фибросаркома. Консультация в РОНЦ им Н.Н. Блохина в г. Москве в 2007 г. – выявлен продолженный рост опухоли. Пересмотр блоков: внеорганный гист-опухоль. Проводилась предоперационная терапия гливексом с незначительным эффектом. Апрель 2007 г. – операция: резекция сигмовидной кишки, удаление опухолевых узлов малого таза. Гистологическое исследование – картина злокачественной бифазной мезотелиомы брюшины. Находится под динамическим наблюдением – в малом тазу сохраняются солидные образования небольших размеров без отрицательной динамики.

#### ВЫВОДЫ

Злокачественная мезотелиома – редко встречающаяся опухоль, поэтому каждый случай ее клинического наблюдения представляет научный интерес.

Обобщение клинических данных позволит улучшить стратегию диагностики и лечения этой патологии.

Поступила в редакцию 19 октября 2012 г.

Kozlova N.A., Kozlov A.A. MALIGNANT MESOTHELIOMA. EXPERIENCE OF CLINICAL OBSERVATIONS

Malignant mesothelioma is a rare tumor arising from the mesothelioma – the cell layer that covers the inner surface of the serous layers. The main etiologic factor is exposure to asbestos. The prognosis in most cases is poor. The observations of clinical cases of mesothelioma are presented.

**Key words:** malignant mesothelioma; asbestos; clinical observations.