

Н.Д. Гоборов

ФГБОУ ВО Амурская ГМА
Минздрава России
г. Благовещенск**АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ ДИАГНОСТИКИ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ
МЕЗОТЕЛИОМЫ ПЛЕВРЫ**

Диффузная злокачественная мезотелиома – это злокачественная опухоль плевры из мезотелиальных клеток, демонстрирующая диффузный характер роста по поверхности плевры [14]. По литературным данным, при мезотелиоме чаще поражаются плевра (57,1%), брюшина (39,1%), перикард (1%) [10, 11]. Злокачественная мезотелиома плевры (ЗМП) – довольно редкое новообразование. Однако она является наиболее частой первичной злокачественной опухолью плевры и заболеваемость ею постоянно увеличивается [12]. За один год в ФРГ регистрируют приблизительно 120, в США – около 1100 случаев впервые выявленной ЗМП

[8, 9, 12].

В 1870 г. Е. Wagner впервые описал мезотелиому плевры (МП) [3]. Первая МП в России зарегистрирована в 1871 г. [3]. До конца XIX в. опубликовано 46 (1,4%) наблюдений, в первой половине XX в. – 152 (4,7%), во второй – 2517 (77,6%) и 530 (16,3%) – в начале XXI века [6]. Удельный вес ЗМП в структуре общей онкологической заболеваемости составляет менее 0,04%, а среди опухолей органов дыхания – 0,2% [5].

Основным этиологическим фактором развития этой опухоли является воздействие асбеста, с которым связан рост заболеваемости начиная с 60-х годов прошлого столетия [15], хотя хризотил-асбест не является облигатным этиологическим фактором [13]. Риск развития мезотелиомы увеличивается приблизительно в 300 раз у лиц, работающих с асбестом [17]. Длинные тонкие асбестовые волокна, вероятно, наиболее канцерогенны. Существует особенно тесная связь между крокидолитовыми (синий железняк) волокнами и развитием мезотелиомы. Пик заболеваемости приходится, как правило, на возраст 40–50 лет [10].

Для развития мезотелиомы плевры имеет значение не продолжительность контакта с асбестовой пылью, а массивность запыления [10]. Между моментом иногда однократного, но массивного запыления, и временем развития мезотелиомы может пройти 20–40 лет [10]. Именно поэтому в большин-

РЕЗЮМЕ

В публикации представлен краткий обзор литературы, посвященный современным методам диагностики злокачественной мезотелиомы плевры (ЗМП). Проведен анализ историй болезни 14 пациентов с ЗМП, находившихся на лечении в Амурской областной клинической больнице в 2009–2014 гг. Трудности диагностики ЗМП объясняются следующими обстоятельствами: ранние симптомы этой опухоли не являются специфичными и больные обращаются за помощью часто уже в запущенных стадиях, трудности в дифференцировке с доброкачественными заболеваниями плевры и метастазами других опухолей в плевру, неполная доступность компьютерной томографии (КТ) и видеоторакоскопии с биопсией, недостаточная осведомленность врачей первичного звена об особенностях течения ЗМП. Для улучшения диагностики ЗМП рекомендуется выполнять КТ органов грудной полости как первичный метод диагностики у лиц начиная с 50-летнего возраста, особенно подвергавшихся воздействию асбеста.

Ключевые слова: злокачественная мезотелиома плевры, диагностика. DOI

**ANALYSIS OF THE CASES OF DIAGNOSTICS OF
MALIGNANT MESOTHELIOMA OF THE PLEURA**

N.D. Goborov

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

Abstract

The publication presents an overview of the literature devoted to modern methods of diagnosis of malignant pleural mesothelioma (MPM). The analysis of case records of 14 patients with MPM was carried out. The patients were treated in the Amur regional clinical hospital in 2009 - 2014. Difficulties of diagnosing MPM occur due to the following factors: the early symptoms of this tumor are not specific, and patients often seek help in the advanced stages; the difficulty of differentiation of benign diseases of the pleura and metastasis of other tumors in the pleura; not fully accessible computed tomography (CT) and a VATS biopsy; insufficient awareness of primary care physicians about the features of MPM course. To improve the diagnosis of MPM it is recommended to perform CT of the chest cavity, as the primary method of diagnosis in individuals from 50 years of age who were especially exposed to asbestos in the past.

Key words: malignant pleural mesothelioma, diagnosis.

стве стран мира, где максимальная добыча и потребление асбеста отмечались в 1970–1980-е гг. (в 1975 г. в мире добыто 5 млн тонн асбеста, 1976–1991 гг. – более 4 млн. тонн/год), пик заболеваемости ожидается в 2010–2025 гг. Учитывая, что в 1984 г. СССР занимал первое место в мире по производству асбеста (2,3 млн тонн), следует ожидать схожего пика заболеваемости и в России.

В 1996 г. ЗМП в России законодательно отнесена к профессиональным асбестообусловленным заболеваниям [4]. Описан случай семейной мезотелиомы плевры [4]. Гистологическая и цитологическая дифференциальная диагностика от метастатического карциноматоза плевры может быть сложной. Гистологические варианты мезотелиомы: эпителиальное новообразование с железистыми структурами (наиболее распространенный вариант), мезенхимальные с обильным образованием коллагена, смешанная недифференцированного типа. Существует международная классификация стадий злокачественной мезотелиомы плевры в соответствии в общепринятой системе TNM [18, 22].

Диагностика ЗМП часто бывает затруднена. Клиническая и рентгенологическая картина этого заболевания определяется степенью сдавления легкого опухолью, прорастанием ее в прилежащие анатомические структуры, количеством жидкости в плевральной полости и наличием метастазов в другие органы и ткани [16]. Раннее накопление экссудата в плевральной полости мешает выявлению изменений в плевре при рентгенологическом исследовании. Точность исследования может быть улучшена после удаления экссудата, что позволяет увидеть неравномерный характер утолщения плевры, ее бугристость, напластования и тяжи на плевре.

Раннему выявлению диффузной мезотелиомы может способствовать компьютерная томография (КТ), с помощью которой даже без удаления экссудата можно распознать характерные для этой опухоли патологические изменения в плевральных листках, распространенность опухоли по плевре, взаимоотношение ее с тканями грудной стенки, легкими, средостением. Patz et. al. (1992) оценивали КТ- и МРТ-признаки при мезотелиоме и сосредоточили внимание на трех анатомических особенностях – диафрагме, стенке грудной клетки и средостении. Они обнаружили, что оба метода обладают высокой чувствительностью, но низкой специфичностью и высокой точностью в прогнозировании резектабельности [21]. Neelan et. al. (1999) сравнивали точность КТ и МРТ в определении стадии мезотелиомы в соответствии с классификацией по системе

TNM. Они обнаружили, что МРТ превосходит КТ в оценке поражения диафрагмы, прорастания внутригрудной фасции или одиночных резектабельных очагов прорастания грудной стенки [18]. Однако, односрезовая КТ стала доступна только в последние месяцы исследования этих авторов, мультидетекторная КТ с её возможностью многоплоскостного переформатирования может лучше подходить для такой оценки [18]. Авторы вновь придали особое значение ограничениям обоих методов в установлении стадии мезотелиомы и указали, что это происходит из-за сложного непредсказуемого характера одновременного локального и регионарного распространения этого новообразования [18].

Наиболее точно изменения в плевральной полости можно выявить с помощью торакоскопии. По сведениям экспертной группы Франкоязычного общества пульмонологов, торакоскопия – это лучший метод диагностики ЗМП: диагностическая точность метода составляет более 90%, осложнения возникают менее чем в 10%; он помогает при всех видах поражений плевры рано выявить опухоль, определить степень ее распространенности и взаимоотношения с другими органами, взять материал для биопсии и произвести некоторые манипуляции [14].

Транс торакальная биопсия не рекомендуется для диагностики ЗМП кроме случаев, когда больным противопоказана торакоскопия. Открытую биопсию следует использовать при наличии плевральных сращений, делающих невозможным проведение торакоскопии [7]. Диагноз может быть выставлен только после гистологического исследования биопсионного и операционного материала [7, 19, 21, 25].

Одним из первичных и наиболее достоверных методов диагностики является пункция плевральной полости с последующим цитологическим исследованием экссудата. Однако при исследовании цитологического материала, полученного при пункции, только в 25% возможно обнаружить опухолевые клетки [13].

Часто встречаются гиподиагностика (26,7%) и гипердиагностика (74%) ЗМП [5]. Анализ отдаленных результатов лечения показал, что в течение 6 месяцев после постановки диагноза погибало 48% больных, а до конца года – 77,8% [5].

Проведены результаты системного обзора 3576 опубликованных за 126 лет (1881–2006) русскоязычными авторами случаев мезотелиом различных локализаций [6]. Из них наиболее часто диагностировали мезотелиомы плевры – 3023 (84,5%), реже – брюшины – 362 (10,1%), перикарда – 157 (4,4%),

яичка – 29 (0,8%) и другой локализации [6]. В 1342 случаях (37,5%) мезотелиома была диагностирована у мужчин, в 1122 (31,4%) случаях – у женщин, в 1112 (31,1%) случаях – пол не указан [6]. Страдала несколько чаще правая плевра (52,4%), чем левая (47,6%) [6]. Из 3576 случаев в 3469 (97%) это были злокачественные и в 107 (3%) – доброкачественные формы опухоли [6].

По гистологической классификации ВОЗ (1999), злокачественные мезотелиомы делятся на эпителиоидные, саркоматоидные и смешанные (бифазные) [13]. Наиболее неблагоприятным является саркоматоидный вариант опухоли.

Фоновая заболеваемость мезотелиомой составляет 1–2 случая на 1 млн населения в год. По прогнозам Peto et. al. (1999), несмотря на запрет асбеста, только в странах Евросоюза смертность от мезотелиомы вырастет с 5 тысяч случаев в 1998 г. до 9 тысяч к 2018 г. и в течение ближайших 35 лет от мезотелиомы скончается около 250 тысяч человек [23].

О благоприятном прогнозе можно говорить в следующих случаях: молодой возраст при диагностике заболевания, эпителиоидный подтип, ранняя стадия заболевания (T1NoMo), отсутствие боли в грудной клетке, женский пол в возрасте до 50 лет [13, 20]. В пользу плохого прогноза свидетельствуют: боль в грудной клетке, диспноэ, потеря веса, поражение лимфоузлов средостения, саркоматоидный подтип опухоли, пожилой возраст, мужской пол; стадия опухоли выше 1-й, общий статус по Карнофски менее 70, уровень лактатдегидрогеназы более 500 МЕ/л [13, 24].

В большинстве случаев ЗМП имеет неблагоприятный прогноз, оптимальная программа лечения ее на сегодняшний день не разработана [25, 26]. Хирургические методы лечения представлены паллиативными (плевродез, шунты), циторедуктивными (плеврэктомию/декорткация) и относительно радикальными (экстраплевральная пневмонэктомия – ЭПП) методами [15]. Невысокая эффективность лучевой терапии как самостоятельного метода лечения при ЗМП обусловлена диффузным распространением опухоли по плевре, невозможностью использования адекватных доз из-за высокого риска осложнений, прежде всего – лучевого пневмонита [15, 26]. ЗМП характеризуется низкой чувствительностью к большинству химиопрепаратов (ответ на лечение у 14–37% пациентов) [15, 25]. Наиболее адекватным и эффективным представляется комбинированное лечение пациентов с ЗМП [15, 25]. При этом радикальная хирургическая операция – ЭПП (в сочетании с химио- и лучевой терапией)

является основным методом лечения у правильно стадированных, резектабельных и операбельных пациентов [15]. Средняя продолжительность жизни больных мезотелиомой составляет 4–12 месяцев, а при I–II стадиях достигает 33 месяцев [15]. Медиана выживаемости после экстраплевральной пневмонэктомии и плеврэктомии варьирует от 9 до 14,5 месяцев [2, 15]. Двухлетняя выживаемость, по данным М.Б. Бычкова и соавт. (1997), составляет 10–35% [1].

Материал и методы исследования

В отделениях пульмонологии и торакальной хирургии Амурской областной клинической больницы (АОКБ) за шестилетний период (2009–2014) диагностировано 14 случаев злокачественной мезотелиомы плевры. Материалом исследования были амбулаторные карты пациентов, истории болезни, биопсионный и операционный материал.

Всем пациентам проведены следующие методы исследования: компьютерная томография с использованием томографа СКТ Siemens (Somatom, Emotion 5 мм), ультразвуковое сканирование при помощи аппарата «Алока- 5000» (SSD 5000), видеоторакоскопия с использованием видеоторакоскопической стойки KARL STORZ. Гистологическое исследование биопсионного и операционного материала: окраска гематоксилин-эозином, увеличение 400.

Результаты исследования и обсуждение

Среди всех опухолей грудной полости мезотелиома плевры по данным нашей больницы за эти годы занимает 0,6%.

При анализе было выявлено: ЗМП чаще встречается у мужчин – (12 человек) 85,8%, чем у женщин (2 человека) – 14,2%. В обеих группах равнозначно встречались случаи поражения плевры, как справа, так и слева. Возраст больных составил в среднем у мужчин $59,4 \pm 2,98$ года, у женщин – $49,0 \pm 6,0$ лет. Основные профессии пациентов: автомеханик, кочегар, водитель, механик и другие.

Ранние симптомы мезотелиомы (боль в грудной клетке, одышка, затруднение глотания, кашель, потливость, слабость, похудение, повышение температуры) не являлись специфическими и у большинства больных они появлялись за 2–3 месяца до верификации опухоли. У всех пациентов отмечались боль в грудной клетке, одышка, малопродуктивный кашель. Экссудативный прогрессирующий плеврит неясной этиологии встречался у девяти больных – 63,9%, но постепенный рост опухоли в трех случаях приводил к полной облитерации плевральной полости. При плевральной пункции в среднем одномоментно было получено до 2-х литров экссудата, у 5-ти человек –

геморрагического характера. У 12-ти больных (85,8%) первым клиническим проявлением являлись симптомы опухолевой интоксикации (субфебрилитет, снижение массы тела, увеличение СОЭ до $31,62 \pm 5,27$ мм/ч, повышение уровня фибриногена – 7300 ± 1300 г/л). У восьми больных (56,8%) сопутствующей патологией являлась ХОБЛ, преимущественно средней степени тяжести, это были хронические курильщики. Длительность от первых клинических симптомов до постановки диагноза составила в среднем $4,5 \pm 0,84$ мес.

Для уточнения диагноза в 10-ти случаях использовался современный метод лучевой диагностики – компьютерная томография органов грудной клетки, и лишь в четырех случаях достаточно было стандартного рентгенологического исследования. Компьютерная томография стала первым диагностическим методом, позволившим заподозрить данное заболевание. У всех 10 больных были выявлены характерные для ЗМП патологические изменения в плевральных листках, оценена распространенность опухоли по плевре.

Для диагностики заболевания были выполнены следующие исследования: торакоскопия – 7 случаев, трансторакальная биопсия – 3 случая, открытая биопсия (с частичной резекцией опухоли) – 1 случай, видеоторакоскопия – 1 случай, в двух случаях диагноз был верифицирован на основании цитологического исследования плевральной жидкости. У всех больных поражалась париетальная плевра, так же имелись мелкие выпячивания по висцеральной плевре. Как при поражении париетальной, так и висцеральной плевры был отмечен узловой и диффузный тип роста; опухолевые узлы имели размеры в диаметре от 0,5 до 5,5 см.

По гистологическому типу преобладала эпителиоидная – у 10-ти больных (71%), реже встречалась злокачественная мезотелиома смешанного типа – у 4 больных (29%).

Из 6-ти случаев проведения цитологического исследования плевральной жидкости лишь в 2-х удалось обнаружить опухолевые клетки. При цитологии плевральной жидкости у 6-ти обследованных больных был диагностирован лимфоцитоз до $63,71 \pm 1,29\%$.

Во всех случаях диагноз ЗМП был выставлен в АОКБ, где есть для этого необходимые условия. В районных больницах, где проводится лишь традиционное рентгенологическое исследование, часто пациентам выставлялись следующие диагнозы: туберкулез легких – 6 больных (42,6%), «рак» легкого – 3-е больных (21,3%), плевриты неясной этиологии – 2-е больных (14,2%), травмы грудной клетки – 1 больной (7,1%),

острый миокардит – 1 больной (7,1%), отдаленные метастазы – 1 больной (7,1%).

В данном исследовании в трех случаях имелось наличие отдаленных метастазов: в печень, в подмышечную клетчатку правой подмышечной области, в мягкие ткани поднижнечелюстной области.

Выводы

Мезотелиома плевры довольно редкое заболевание, встречается в 0,6% случаев всех опухолей грудной полости (по данным Амурской областной клинической больницы).

Трудности диагностики ЗМП объясняются следующими обстоятельствами:

- болезнь может появляться через 20–30 лет после воздействия асбеста; – ранние симптомы ЗМП не являются специфичными, следовательно, больные обращаются за помощью в более поздние и запущенные стадии заболевания;

- в некоторых случаях ЗМП трудно отличить от доброкачественных заболеваний плевры и метастазов аденокарциномы даже после биопсии плевры;

- не везде доступны такие современные методы диагностики, как КТ ОГК и видеоторакоскопия с биопсией;

- недостаточная осведомленность врачей первичного звена об особенностях течения ЗМП.

Анализ литературных данных и собственных наблюдений позволили выделить следующие особенности роста мезотелиомы плевры:

- локально-регионарный рост с распространением вдоль междолевых щелей, инвазией в легкое, диафрагму, перикард, миокард, грудную стенку (особенно вдоль вколов иглы или мест хирургической биопсии); – поражение одного гемиторакса; в далеко зашедших случаях возможно распространение на другую плевральную полость;

- относительно медленный, но агрессивный рост;

- накопление в плевральной полости серозного, фибринозного, геморрагического экссудата с изменяющимся объемом;

- данная опухоль почти всегда метастазирует по лимфатическим путям, реже – гематогенно;

- имеется возможность имплантационных метастазов;

- возникновение отдаленных метастазов в печени, легких, почках, надпочечниках, костях (в данном исследовании в трех случаях фиксировалось наличие отдаленных метастазов в печень, в подмышечную клетчатку правой подмышечной области, в мягкие ткани поднижнечелюстной области).

Для улучшения диагностики ЗМП реко-

мендуется выполнять КТ ОГК со стандартным протоколом исследования и интерпретации, как первичный метод диагностики у лиц начиная с 50-летнего возраста, особенно подвергавшихся воздействию асбеста в прошлом. Если при КТ ОГК выявляется плевральный выпот, то проводится торакоскопия с биопсией плевры.

Литература

1. Бычков М.Б., Шапилов А.К., Иванова Ф.Г., Горбунова В.А. Мезотелиома плевры и брюшины // Рос. онкол. журн. 1997. №4. С. 48–51.
2. Бычков М.Б., Большакова С.А., Бычков Ю.М. Мезотелиома плевры: современная тактика лечения // Современная онкология. 2005. №3. С. 142–144.
3. Говоров А.В. Материалы к статистике раковых заболеваний в России. СПб., 1914. 128 с.
4. Кашанский С.В. Мезотелиома плевры (МП): системный обзор работ русскоязычных авторов. II – частная информация // Сборник трудов XVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. Под ред. А.Г. Чучалина. Екатеринбург, 2008. № 150. С. 64.
5. Кашанский С.В. Мезотелиома плевры: системный обзор работ русскоязычных авторов // Сборник трудов XVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. Под ред. А.Г. Чучалина. Екатеринбург, 2008. № 151. С. 64.
6. Кашанский С.В. Мезотелиома в России: Системный обзор 3576 опубликованных случаев с позиции медицины труда // Медицина труда и промышленная экология. №3. 2008. С. 15–21.
7. Клинические рекомендации Европейского респираторного общества и Европейского общества торакальных хирургов по ведению больных со злокачественной мезотелиомой плевры // Пульмонология. 2010. №3. С. 11–29.
8. Коган Е.А., Кругляков Г.Г., Пауков В.С., Соколина Н.А., Целуйко С.С. Патология органов дыхания / Под ред. академика В.С. Паукова. М.: Литтера, 2013. С. 260–267.
9. Мэксел Н., Миллар Э. Руководство по респираторной медицине / Н. Мэксел, Э. Миллер, пер с англ. Под ред. С.Н. Авдеева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 446–450.
10. Непомнящая Е.М., С. Ж-П. Босенко. Злокачественные мезотелиомы плевры // Пульмонология. 2001. №4. С. 65–67.
11. Ращупкина З.П., Кормилов В.А., Юдина Л.И., Бурцев В.И. Вторичная мезотелиома брюшины с вторичным амилоидозом внутренних органов // Клин. медицина. 1990. С. 99–101.
12. Уолш Дж. Лучевая диагностика заболеваний органов грудной клетки; руководство: атлас / С. Ланге, Дж. Уолш; пер. с англ. Под ред. О.К. Тернового, А.И. Шехтера. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. С. 263–267.
13. Чучалин А.Г. Диффузная злокачественная мезотелиома плевры (мезотелиома) / Респираторная медицина. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2007. Т. 2. С. 466–474.
14. Шепель А. Рекомендации Франкоязычного общества пульмонологии по ведению злокачественной мезотелиомы плевры // Пульмонология. 2007. №6. С. 12–22.
15. Яблонский П.К., Петров А.С. Злокачественная мезотелиома плевры // Практическая онкология. 2006. №3. С. 179–188.
16. Chang K.C., Leung C.C. West S.D., Foord T., Davies R.J. Malignant mesothelioma: a minor issue about gender ratio and a major issue about regulatory policy. Respir. Med. 2006; 100: 1123–1124.
17. Green R., McLoud T.C., Stark P, Pneumothorax // Semin. Roentgenol. 1977. Vol. 12. P. 313–325.
18. Heelan R.T., Rusah Y.W., Bego C.B. et al. Staging of malignant pleural mesothelioma; Comparison of CT and MR imaging // AJR. 1999. Vol. 172. P. 1039–1047.
19. Ordenez N.G. The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma: a comparative study of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. Am. J. Surg. Pathol. 2003; 27: 1031–1051.
20. Pass H. I., Vogelzang N., Hahn S., Carbone M., West S. D., Foord T., Davies R. J. Malignant pleural mesothelioma. Curr. Probl. Cancer. 2004; 28: 93–174.
21. Patz E.F., Shaffer Jr. K., Piwnica – Worms D.R. Jochelson M., Sarin M., Sugarbaker D. J. Pugatch R. D. Malignant pleural mesothelioma: value of CT and MR imaging in predicting in predicting respectability // AJR. 1992. Vol. 159. P. 961–966.
22. Patz E.F., Rusch V.W., Hulan R. The proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma; application to imaging // AJR. 1996. – Vol. 166. P. 323–327.
23. Peto J., Decarli A., Levi F. The European mesothelioma epidemic // Br. J. Cancer. 1999. 79: 666–672.
24. Robinson B.W., Musk A.W., Lake R.A. Malignant mesothelioma // Lancet. 2005; 366 : 397–408.
25. Rusch V.W. ed. The International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma // Chest. 1995. Vol. 108. P. 1122–1128.
26. West S. D., Foord T., Davies R. J. Needle- track metastases and prophylactic radiotherapy for mesothelioma. Respir. Med. 2006; 100: 1037–1040.

Статья поступила в редакцию 13.06.2017

Координаты для связи

Гоборов Николай Дмитриевич, к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Почтовый адрес ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России: 675000 г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: amurgma@list.ru, agma@nm.ru