

РЕЗУЛЬТАТЫ ГОДИЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ДИФФУЗНОЙ МЕЗОТЕЛИОМЫ БРЮШИНЫ

Маев И.В., Жиляев Е.В., Дичева Д.Т., Пенкина Т.В., Бурагина Т.А.

Московский государственный медико-стоматологический университет
 Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел России, Москва

Злокачественная мезотелиома (ЗМ) представляет собой опухоль из клеток мезотелия, выстилающего серозные оболочки. Чаще всего она возникает в плевре, реже — в брюшине. Известны казуистические случаи развития мезотелиомы из перикарда и оболочек яичка.

Повышенной заболеваемостью ЗМ характеризуются следующие профессиональные группы:

- рабочие шахт, где происходила добыча асбеста;
- работники производств, связанных с обогащением и переработкой асбеста;
- работники судоверфей, асбестоцементных производств;
- строители и другие рабочие, использовавшие в профессиональной деятельности асбест и асбестосодержащие материалы;
- люди, проживающие вместе с лицами вышеуказанных категорий;
- жители окрестностей асбестовых шахт и производств (минимальное повышение риска).

Таким образом, убедительно доказана связь между развитием опухоли и длительным контактом с асбестом [4]. Все три известных вида асбеста (белый асбест — хризотил, голубой асбест — кроцидолит и бурый асбест — амозит) обладают онкогенным потенциалом. Первый из них, по-видимому, существенно менее опасен, чем другие [13]. Россия является одним из мировых лидеров в производстве асбеста, однако здесь добывается почти исключительно хризотил. Рост опухоли могут индуцировать и другие минеральные волокна, включая стекловолокно, а также некоторые органические волокна (биогенные силикоиды, формирующиеся в процессе производства сахара).

ЗМ обычно развивается через 20–40 лет после начала контакта с асбестовым волокном [3, 4]. Латентный период продолжительностью менее 15 лет отмечается редко. Частота развития опухоли среди лиц, подвергавшихся ингаляции значительных количеств асбеста, на протяжении оставшейся жизни достигает 10–20%. По данным авторов, на не имевших контакта с асбестом приходилось всего 10% заболевших [4, 14, 18]. Соотношение ЗМ у мужчин чаще, чем женщин, и составляет 3,6 : 1.

Общая смертность от ЗМ в Западной Европе и Северной Америке в 90-х годах прошлого века насчитывала около 20 человек на один миллион населения. Во всех странах отмечен 5–10-кратный рост заболеваемости на протяжении последних 40 лет. В ближайшие 20 лет в Великобритании ожидается увеличение смертности от ЗМ еще в 2,5 раза [6], в то же время в США заболеваемость и смертность от ЗМ стабилизировались [3, 8, 9]. Такая динамика хорошо объясняется изменениями объема промышленного использования асбеста, происходившими 30–40 годами ранее.

Наследственная предрасположенность, возможно, играет определенную роль в развитии ЗМ, так как анализ случаев, не связанных с непосредственным контактом с асбестовыми волокнами, выявляет семейную агрегацию [11, 17].

Активно обсуждается роль повторяющегося воспаления брюшины в качестве предрасполагающего фактора. В частности, описан ряд случаев развития ЗМ у лиц с периодической болезнью, основным проявлением которой являются рецидивирующие острые серозиты [1, 2, 10, 12, 16].

Основными клиническими проявлениями мезотелиомы являются нарастающие боли в животе постоянного характера и/или асцит [4, 15].

На основании значительного клинического опыта предлагалось выделить следующих вариантов течения ЗМ [14]:

- 1) ассоциированный с болью;
- 2) ассоциированный с асцитом;
- 3) смешанный.

У пациентов без развития асцита, но с жалобами на боли в животе при компьютерной томографии (КТ), как правило, выявлялся один большой очаг поражения. Реже встречался вариант, дебютировавший асцитом. Пациенты предъявляли жалобы на ощущение напряжения и увеличение в объеме живота. При КТ в этом случае выявлялись обычно небольшие узелки и бляшки.

Диагностика мезотелиомы брюшины представляет значительные трудности. Компьютерная томография позволяет визуализировать объемные образования лишь в части случаев. Информативность

цитологического исследования асцитической жидкости, как правило, невысока.

Для подтверждения диагноза в последнее время используется иммуногистохимическое исследование биоптатов. Клетки ЗМ могут выявляться при окрашивании на кератин, в ряде случаев — на виментин. Дифференциальный диагноз с папиллярным раком проводится на основании фиксации антител к кальретинину, тромбомодулину и кератину [5].

Примером сложности диагностического поиска при этом заболевании может быть следующее клиническое наблюдение.

Больная Х. 51 года поступила в стационар 27 января 2006 г. с жалобами на периодические приступы болей (на момент госпитализации боли отсутствовали), начинающиеся с правой половины живота и охватывающие весь живот с его вздутием и распираем. Боли постепенно нарастали ко второму дню до нестерпимых, затем уменьшались к четвертому-пятому дню. Обычно они сопровождались повышением температуры до 37,0–17,5 °С. Боли уменьшались в положении лежа на боку с приведенными к животу коленями и при приеме «Кеторолака» до 20 мг в сутки, усиливались при движении. Кроме того, больная отмечала сердцебиение и одышку при подъеме по лестнице на второй этаж, головокружение и пошатывание при ходьбе, плохой сон, снижение аппетита.

Считает себя больной с апреля 2003 г., когда внезапно появилась резкая боль внизу живота. На следующий день боли самостоятельно купировались. В 2004 г. боли в животе были редкими (один болевой эпизод в три месяца) и быстро проходящими. Со слов пациентки, в сентябре 2004 г. при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости во время болевого приступа впервые выявлена в небольшом количестве жидкость (в правом боковом канале и малом тазу), которая самостоятельно исчезла после купирования болевого синдрома. С того же времени отмечено снижение уровня гемоглобина (максимальное снижение до 87 г/л), со слов пациентки, без положительного ответа на терапию препаратами железа. В мае 2005 г. зарегистрирован эпизод более интенсивных болей в животе с подъемом температуры тела до 37,2 °С, вздутием живота, который был расценен как острый панкреатит.

В сентябре 2005 г. больная травмировала правую кисть, к врачам не обращалась. В начале октября 2005 г. в связи с увеличением лимфоузла в правой подмышечной области пациентка госпитализирована в Московскую городскую онкологическую больницу № 62, где при иммуногистохимическом исследовании удаленного подмышечного лимфоузла справа выявлена картина некротического гранулематозного лимфаденита на фоне выраженной фолликулярной гиперплазии. С учетом стойкой анемии больная обследована для исключения он-

кологического заболевания. При лапароскопии в условиях затрудненного осмотра из-за большого количества спаек в брюшной полости обнаружено значительное количество жидкости желтого цвета (эвакуировано два литра). На париетальной брюшине выявлены мелкие рыхлые белесоватые высыпания. Гистологическое заключение: реактивно измененные клетки мезотелия, сосочковые фиброзные структуры, покрытые мезотелием, и скопления мезотелиальных клеток. При анализе асцитической жидкости атипичных клеток и микобактерий туберкулеза не выявлено, содержание белка — 33 г/л.

Больная выписана с предположительным диагнозом: «лимфома с поражением подмышечных лимфоузлов». Пациентка консультирована в Гематологическом научном центре РАМН. Гемобластоз отвергнут, увеличение лимфоузла расценено как локальный ответ на воспалительный очаг в области правой кисти. С учетом характера болевого синдрома, рецидивирующего асцита пациентка была консультирована в клинике имени Е.М. Тареева, периодическая болезнь исключена.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости с 1998 г. отмечается увеличение размеров печени, расценивавшееся как жировой гепатоз. Гипертоническая болезнь второй стадии с 1990 г. Контакт с асбестом отрицает. Отец умер от рака поджелудочной железы. Двоюродная сестра страдает мезотелиомой плевры (заболевание диагностировано в том же возрасте, что и у представляемой пациентки, однако медицинского заключения не получено).

При осмотре состояние больной удовлетворительное. Повышенного питания. Вес 104 кг при росте 167 см (в 2005 г. похудела на 18 кг, затем вновь прибавила в весе до 121 кг). В области удаленного лимфоузла в правой подмышечной области грубый втянутый рубец без признаков воспаления. ЧСС — 78 ударов в мин. АД — 160/100 мм рт. ст. Живот незначительно увеличен в объеме за счет подкожной клетчатки и небольшого асцита, чувствительный в правой половине.

Клинический анализ крови: гемоглобин — 86 г/л, эритроциты — 4,87 x 100 тыс., лейкоциты — 6,4 x 10 тыс., тромбоциты — 312 x 100 тыс., лимфоциты — 35,3%, моноциты — 7,8%, нейтрофилы — 54,2%, эозинофилы — 2,0%, базофилы — 0,7%, СОЭ — 10 мм/ч, ретикулоциты — 24%, анизоцитоз, микроцитоз. На фоне болевого приступа отмечено повышение количества лейкоцитов до 12,3 x 10 тыс.

Биохимия крови: сывороточное железо — 1,0 (норма 7,0–27,0) ммоль/л, остальные биохимические показатели (креатинин, мочевина, общий

билирубин, прямой билирубин, холестерин, амилаза, общий белок, альбумин, глюкоза, ГГТП, триглицериды, АСТ, АЛТ, ЩФ, натрий, калий) без отклонений от нормы. Фибриноген — 3,8 г/л, С-реактивный белок — 9 мг/л, ревматоидный фактор и антитела к нативной ДНК не выявлены.

При компьютерной томографии органов брюшной полости — большое количество свободной жидкости. Патологии печени, поджелудочной железы, селезенки, надпочечников и почек не выявлено (рис. 1). Ультразвуковое исследование не выявило патологии печени, поджелудочной железы, селезенки и почек, выявлены признаки многоузловой миомы матки, в щитовидной железе — диффузные изменения с наличием мелкого узла в правой доле. При эхокардиографии: фракция выброса левого желудочка — 60%, небольшая концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка. Ирригоскопия, электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки патологии не выявили.

Исследование асцитической жидкости, полученной при диагностическом лапароцентезе: прозрачность неполная, белок — 25,4 г/л, лейкоциты — 750 000 в куб. мм, нейтрофилы — 625 000 в куб. мм, лимфоциты — 135 000 в куб. мм, эритроциты — 20–30 в поле зрения, альбумин — 30 г/л, глюкоза — 5,6 ммоль/л, ЛДГ — 104 Ед/л, альфа-амилаза — 16 Ед/л. Цитологически — специфический экссудат с наличием клеток аденогенного рака. Посев роста анаэробов не дал.

Цитологическое исследование соскоба из шейки матки: цитограмма эндоцервикоза, воспаление.

За время пребывания больной в отделении с 27 января по 13 марта 2006 г. на фоне терапии спиронолактоном, фозиноприлом натрия (моноприлом), препаратами железа болей в брюшной полости не отмечает, редко ощущение дискомфорта в нижних отделах живота. Температура нормальная. АД на уроне 120–130/80 мм рт. ст. Сохраняется слабость, повышенная утомляемость, одышка при физической нагрузке, периодически головная боль. Вес за время нахождения в ГКГ снизился на полтора килограмма. Сохраняется анемия. После проведенной терапии жидкости в брюшной полости при ультразвуковом исследовании не обнаружено.

Проводился дифференциальный диагноз между туберкулезом, паранеопластическим процессом, хроническим панкреатитом. Наличие высокой концентрации белка в асцитической жидкости позволяло говорить об экссудативном асците. Принято решение о проведении диагностической лапароскопии.

При ревизии брюшной полости отмечен распространенный спаечный процесс. Во всех отделах брюшной полости выявлен вязкий выпот темно-коричневого цвета. По передней поверхности правой доли печени имеются просовидные сливные образования от одного до трех миллиметров. Париетальная

брюшина во всех отделах брюшной полости больше по правому латеральному каналу и в надпеченочной области инфильтрирована, утолщена с просовидными, плотными образованиями белесоватого цвета над печенью сливного характера от одного до трех миллиметров. В малом тазу спаечный процесс; правый яичник до 6 x 5 x 4 см с гладкой поверхностью содержит двухкамерное жидкостное образование, не спаян с окружающими тканями. Выполнена типичная правосторонняя аднексэктомия, биопсия измененной париетальной брюшины в правой подвздошной области, правой доли печени. Образование правого яичника расценено как муцинозная киста, что определило показания к выполнению двухсторонней аднексэктомии.

Гистологическое исследование биоптата брюшины: Материал представлен фрагментами фиброзно-жировой ткани с сосочковыми выростами из клеточно-волокнутой основы с сосудами. Сосочки покрыты полиморфным кубическими клетками с широкой, светлой и эозинофильной цитоплазмой и округлым ядром с ядрышком. Часть клеток слущена и лежит свободно. Кроме того, опухоль инфильтрирует соединительнотканые структуры серозной оболочки. Морфологическая картина соответствует злокачественной диффузной эпителиальной мезотелиоме. Иммуногистохимическое исследование с использованием антител к виментину, калретину, цитокератинам 7 и 20, Her EP 4, CD 15, раковому эмбриональному антигену, CD 31, CD 34, S 100 протеину, cdx 2, HMB 45 антигену, тирозиназе, KI67 и p53. Выявлена экспрессия к клеткам опухоли виментина (+++), калретина (+++) и цитокератина 7 (+). В ядрах опухолевых клеток отмечается до 35% экспрессии KI67 (умеренно выраженная пролиферативная активность). Реакции на остальные иммуногистохимические маркеры в клетках опухоли отрицательные. Заключение: морфоиммуногистохимическая картина злокачественной диффузной эпителиальной мезотелиомы брюшины (рис. 2, 3).

В результате проведенного обследования у больной была диагностирована злокачественная диффузная эпителиальная мезотелиома брюшины, хроническая гипохромная анемия.

С марта 2006 г. проведено четыре курса химиотерапии по схеме гемзар-цисплатин с положительным эффектом: исчезли боли в животе, асцит. В июле 2006 г. отмечалось прогрессирование процесса: вновь появился асцит, возобновились боли в животе. После чего проведено четыре курса химиотерапии второй линии (дакарбазин, доксорубин, циклофосфан). На фоне лечения болевой синдром периодически рецидивирует. В августе 2006 г. при контрольной компьютерной томографии брюшной полости выявлено объемное образование в левой поддиафрагмальной полости 52 x 39 x 42 мм, вероятнее всего, осумкованная жидкость (рис. 4). В свя-



Рис. 1. Компьютерная томография. Определяется большое количество свободной жидкости (январь 2006 года).

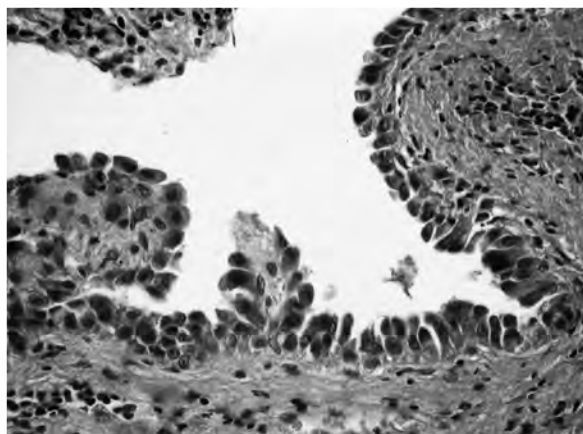


Рис. 2. Опухоль представлена выростами построенными из клеточно-волоконистой основы покрытой полиморфными кубическими или призматическими клетками.

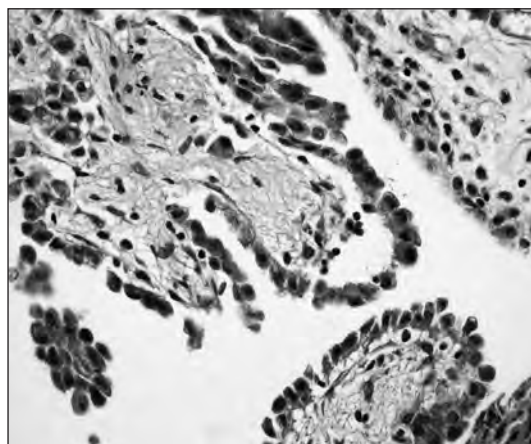


Рис. 3. Сосочковый тип злокачественной мезотелиомы.

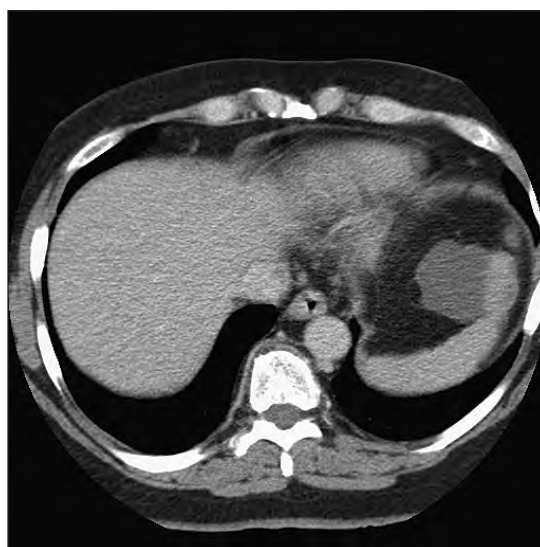


Рис. 4. Компьютерная томография. Определяется осумкованная жидкость. Контрольное исследование в августе 2006 года

зи с недостаточной эффективностью проведенных курсов химиотерапии обсуждался вопрос о целесообразности лучевой терапии. Согласно заключению кафедры радиологии МГМСУ проведение этого вида терапии не показано. Во время последней госпитализации в ноябре 2006 г. проведен пятый курс второй линии химиотерапии (дакарбазин, доксорубицин, циклофосфан), который больная перенесла удовлетворительно.

Особенностью представленного случая является то, что тщательный расспрос больной не позволил выявить ни профессиональных, ни бытовых контактов с асбестом. В мировой литературе такие наблюдения считаются редкими. Указание на наличие аналогичного заболевания у двоюродной сестры позволяет обсуждать семейную предрасположенность.

Наибольший интерес представляет природа приступов болей в животе у больной, предшествовавших развитию стойкого асцита. Ряд их осо-

бенностей (периодичность, кратковременность, появление и самостоятельное разрешение асцита, повышение температуры, отсутствие симптомов в межприступный период) демонстрирует поразительное сходство с периодической болезнью. Такая картина не является характерной для мезотелиомы, при которой асцит и боли, как правило, носят постоянный прогрессирующий характер.

Обычно в случае появления асцита при ЗМ накопление жидкости носит постоянный характер и быстро нарастает. Особенностью настоящего наблюдения явилось транзитное наличие жидкости в брюшной полости. Характер асцитической жидкости свидетельствует о наличии у пациентки перитонита, который был персистирующим и расценен нами как рецидивирующий перитонит. В доступной нам литературе мы нашли описание только одного сходного случая. У 54-летнего мужчины с длительным анамнезом контакта с асбестом

мезотелиома на протяжении длительного времени манифестировала кратковременными эпизодами гнойного асептического перитонита [8]. К сожалению, прогноз больных с мезотелиомой брюшины неутешительный. Средняя продолжительность их жизни составляет в среднем около 7 месяцев с момента установления диагноза (при мезотелиоме плевры — около 11). Радикальное хирургичес-

кое лечение в таких ситуациях не применяется. Имеются немногочисленные наблюдения регресса опухоли и увеличения продолжительности жизни при использовании химиотерапии, включающей цисплатин, митомицин С и доксорубицин. Эффективность попыток промывания брюшной полости гипертермическими растворами пока не ясна [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Bani-Hani, K.E., Gharaibeh K.A. Malignant peritoneal mesothelioma. //J. Surg. Oncol. 2005. V. 91. P. 17–25.
2. Belange, G., Gompel H., Chaouat Y. et al. Malignant peritoneal mesothelioma occurring in periodic disease: apropos a case. //Rev. Med. Intern. 1998. V. 19. P. 427–430.
3. Bertazzi, P.A. Descriptive epidemiology of malignant mesothelioma. //Med. Lav. 2005. V. 96. P. 287–303.
4. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Statement on malignant mesothelioma in the United Kingdom. //Thorax. 2001. V. 56. P. 250–265.
5. Bush, J.M., Kruskal J.B., Wu B. Malignant peritoneal mesothelioma. //Radiographics. 2002. V. 22. P. 1511–1515.
6. Farmer, C.K.T., Goldsmith D.J. Nephrotic syndrome and mesenteric infarction secondary to metastatic mesothelioma. //Postgrad. Med. J. V. 77. P. 333–334.
7. Fayemendy, L., Tulliez M., Uzzan E. et al. Peritoneal mesothelioma revealed by episodes of recurrent spontaneous peritonitis. //Gastroenterol. Clin. Biol. 1996. V. 20. P. 99–102.
8. Fitzpatrick, D.R., Peroni D.J., Bielefeldt-Ohmann H. The role of growth factors and cytokines in the tumorigenesis and immunobiology of malignant mesothelioma. //Am. J. Resp. Cell. Mol. Biol. 1995. V. 12. P. 455–460.
9. Garlepp, M.J., Leong C.C. Biological and immunological aspects of malignant mesothelioma. //Eur. Resp. J. 1995. V. 8. P. 643–650.
10. Gentioni, N., Febbraro S., Barone C. et al. Peritoneal mesothelioma in familial peritonitis. //J. Clin. Gastroenterol. 1997. V. 24. P. 276–279.
11. Huncharek, M. Non-asbestos related diffuse malignant mesothelioma. //Tumori. 2002. V. 88. P. 1–9.
12. Kasuga, I., Ishisuka S., Minemura K. et al. Malignant pleural mesothelioma produces functional granulocyte-colony stimulating factor. //Chest. 2001. V. 119. P. 981–983.
13. McDonald, J.C., McDonald A.D. The epidemiology of mesothelioma in historical context. //Eur. Respir. J. 1996. V. 9. P. 1932–1942.
14. Scaglioti, G.V., Novello S. State of the art in mesothelioma. //Ann. Oncol. 2005. V. 16. Suppl. 2. P. ii240–ii245.
15. Schweichler, M., Hennessey J.V., Cole P. et al. Hypoglycemia in pregnancy secondary to non-islet cell tumor of the pancreas and ectopic insulin-like growth factor II hormone production. //Obstet. Gynecol. 1995. V. 85. P. 810–813.
16. Shmitter, D., Lauber B., Fagg B. et al. Hematopoietic growth factors secreted by seven pleural mesothelioma cell lines: interleukin-6 production as a common feature. //Int. J. Cancer. 1992. V. 8. P. 296–301.
17. Tandar, A., Abraham G., Gurka J. et al. Recurrent peritoneal mesothelioma with long-delayed recurrence. //J. Clin. Gastroenterol. 2001. V. 33. P. 247–250.
18. Venzano, C., Di Marco E., Garbero M. et al. Nephrotic syndrome associated with pleural mesothelioma. An unusual paraneoplastic event. //Recenti Prog. Med. 1990. V. 81. P. 325–326.