

Мезотелиома и асбест: история вопроса и современное состояние проблемы

Кашанский С.В.², Гринберг Л.М.¹

¹Уральская государственная медицинская академия,

²ФГУН "Екатеринбургский меди-цинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий" Роспотребнадзора,

³Городской туберкулезный диспансер МЗиСЗ, г. Екатеринбург

Резюме: Приведены результаты оценки 58 отечественных и зарубежных работ, касающихся роли асбеста в этиологии мезотелиом. Изложены современное представление о состоянии вопроса. Показано, что на сегодняшний день в России отсутствуют критерии достоверной диагностики мезотелиом, данные по распространенности мезотелиом и все еще неясным остается вопрос о связи мезотелиом с асбестом.

Ключевые слова: мезотелиома, асбест, история вопроса, состояние проблемы

Мезотелиома - редкая форма новообразований серозных полостей организма (плевры, брюшины, перикарда и др.). Особенности гистологической структуры плевральных листков, выстилающих эти полости, определяют широкий спектр новообразований, которые могут в них развиваться. Клетки мезотелиального слоя служат источником образования мезотелиом, а фиброзные мезотелиомы развиваются из клеток субмезотелиального соединительнотканного слоя. Другие компоненты целомихических полостей: кровеносные и лимфатические сосуды, нервные окончания и т.д. также могут быть источником опухолевого роста.

В зависимости от преобладания клеточного типа мезотелиомы подразделяются на эпители-

оидные, саркоматозные и смешанные или бифазные (двухфазные) [39, 47]. Реже встречаются десмопластический, мелкоклеточный, лимфогистиоцитарный и светлоклеточный варианты мезотелиом, мезотелиома *in situ* и др. По характеру роста различают диффузные и узловые (локализованные) формы, среди которых преобладают первые. Диффузные формы, как правило, злокачественные, характеризуются тотальным ростом по плевре в виде белесоватых бугорковых высыпаний [18].

Медианный латентный период заболевания составляет 32 года, хотя в отдельных случаях может достигать 80 лет, поэтому мезотелиомы, как правило, диагностируются в старших возрастных группах [41]. Среди мезотелиом наиболее часто диагностируются злокачественные мезотелиомы плевры, в 5-6 раз реже встречаются мезотелиомы брюшины, в 10 раз реже развиваются мезотелиомы перикарда и крайне редко мезотелиомы других локализаций [35].

Дебют и клинические проявления заболевания полиморфны и зависят от величины и характера роста опухоли. До настоящего времени прижизненная диагностика мезотелиом остается достаточно сложной [2, 8, 18]. Как правило, заболевание выявляется на поздних стадиях, вследствие чего эффективность оперативных и консервативных методов лечения, улучшающих качество и продолжительность жизни больных, достаточно низкая [44].

Кашанский Сергей Владимирович - к.м.н., руководитель лаборатории отраслевой гигиены труда и промышленной вентиляции ФГУН "Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФГУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора);

Гринберг Лев Моисеевич - д.м.н., заведующий кафедрой патологической анатомии Уральской государственной медицинской академии, заведующий патологического отделения Свердловского областного пульмонологического центра

Алгоритм постановки диагноза "мезотелиома" должен базироваться на комплексных клинично-инструментальных исследованиях с обязательным применением гистохимических и иммуногистохимических методов, последние в нашей стране для этих целей до последнего времени практически не использовались. Диагноз "мезотелиома" на основе клинично-рентгенологических данных может быть только предварительным. В связи с отсутствием достоверных клинично-рентгенологических критериев диагностики мезотелиом в России, имеет место как гипо- так и гипердиагностика, до-ходящая до 74,0 % [5].

Гистологическая мезотелиом диагностика в типичных случаях на сегодняшний день наиболее достоверна. Возможности цитологических методик достаточно ограничены [42]. Гистохимические методы могут быть полезны при дифференциальной диагностике эпителиоидной мезотелиомы и метастазов аденокарциномы (реакция с диастазой). Иммуногистохимические и электронно-микроскопические исследования могут дать ценную дополнительную информацию в случаях, представляющих сложность для диагностики, но эти методы являются достаточно дорогостоящими, а оптимальная и патогномичная для мезотелиом иммуногистохимическая панель до настоящего времени не разработана [13].

Для выявления достоверной связи мезотелиомы с асбестом морфологический диагноз должен быть подтвержден наличием профессионального контакта, парапрофессиональной и/или внешнесредовой экспозиции асбеста. Кроме того, весьма желательно изучение качественного и количественного состава волокон в образцах ткани легких и опухоли большими мезотелиомой методами растровой электронной микроскопии и рентгеноспектрального микроанализа [2]. Ни одной такой публикации русскоязычных авторов мы не обнаружили, за исключением подробного описания методик [3, 4].

В настоящее время за границей ежегодно публикуются десятки и сотни статей, посвященных мезотелиомам, особенно в связи с асбестом. Первая такая публикация, известная нам, относится к 1933 г. [32]. В последующем появились сообщения о роли асбеста в этиологии мезотелиом брюшины [38], перикарда [29] и яичка [54].

В 1960 г. публикуются результаты, ставшего впоследствии, классическим исследованием Вагнера (Wagner) о связи асбеста с мезотелиомами [57], а с 70-х гг. XX в. в западных странах, развитие мезотелиом стали объяснять исключительно вдыханием ас-

бестосодержащей пыли и, в первую очередь, амфиболовых асбестов, особенно тремолит-асбеста, которому в настоящее время отводится решающая роль в мезотелиомогенезе [20, 36, 43]. Более того, во Франции, Германии, Японии, Финляндии и др. странах мезотелиомы законодательно были отнесены к профессиональным асбестообусловленным болезням и признаны "сигнальной" опухолью - решающим индикатором асбестовой экспозиции [25, 31, 46]. Тем не менее, в той же Японии из 3,6 тыс. случаев мезотелиом, диагностированных с 1995 по 2000 г., профессионально обусловленными были признаны только 113 (3,14%) [46].

Заболеваемость мезотелиомой в разных странах колеблется от 0,6-0,7 случая на 1 млн. жителей в год (Тунис, Марокко и т.д.) до 3 (Израиль, Словения) [23]. В индустриально развитых странах Западной Европы, США, Австралии и Японии в последние десятилетия XX в. отмечается устойчивый рост заболеваемости мезотелиомой, распространенность которой в этих странах варьирует от 4 случаев на 1 млн. населения в год в Польше до 29 в Бельгии, в среднем порядка 15 случаев, как это имеет место в США [53].

В последние годы в Германии ежегодно регистрируется порядка 540 новых случаев мезотелиом, 500 в Японии и 100 случаев в Швеции [40]. В США заболеваемость мезотелиомой выросла с 450 случаев в начале 80-х гг. XX в. до 3000 в 90-х гг., а в Великобритании с 200 случаев в 1969 г. до 1300 в 1996 г. [49].

В целом по странам Евросоюза прогнозируется дальнейший рост смертности от мезотелиом с 5 тыс. случаев в 1998 г. до 9 тыс. в 2018 г. [49], а в Австралии до 10 тыс. новых случаев к 2020 г. [42].

В последнее время все чаще стали появляться публикации об эпидемии мезотелиом (заболеваемость свыше 25 случаев на 1 млн. населения в год расценивается как эпидемия). Например, в районе г. Клайдбанка (Шотландия) с населением 48500 жителей зарегистрирована самая высокая заболеваемость мезотелиомой в стране - 596 случаев на 1 млн. населения [30]. В сельских районах Китайской провинции Да-яо (Ка-уао) в ходе трех ретроспективных эпидемиологических исследований установлено, что уровни годовой смертности от мезотелиом плевры составили, соответственно, 85, 178 и 365 случаев на 1 млн. населения в год [45].

Несмотря на запрет использования асбеста в 30 странах, по некоторым прогнозам только в Западной Европе в течение ближайших 35 лет мезотелиома явится причиной смерти 250 тыс. человек [49]. Пик заболеваемости в этих странах прогнозируется на 2010 - 2040 г. [37,

42, 55]. Хотя по другим более взвешенным оценкам в большинстве из этих стран (Австралия, Нидерланды, США, Финляндия, Швеция и др.) заболеваемость мезотелиомой стабилизировалась и начала снижаться [58].

Не отвергая роли амфиболовых асбестов в развитии мезотелиом, мезотелиомогенные свойства хризотилового асбеста вызывают сомнения [28, 36, 51]. Риски развития мезотелиом вследствие профессиональной экспозиции амфиболовых и хризотилового асбестов соотносятся как 500:1 [36]. В последние годы идет накопление информации, свидетельствующей о полиэтиологичности заболевания. Все больше появляется публикаций о том, что мезотелиомы могут развиваться и вследствие воздействия ряда других химических (искусственные минеральные волокна, никель, бериллий, сажи, полиуретан, этиленоксид), физических (радиоактивность), биологических (вирусы птичьего лейкоза (MC 29) и SV 40), хронического воспаления и некоторых других агентов [22, 25, 26, 27, 34, 43, 48, 50, 52, 56].

Истинные масштабы распространенности мезотелиом в России неизвестны [24], а мировое научное сообщество знакомо с единичными российскими работами по проблеме. На протяжении XX в. в России было проведено всего 4 исследования эпидемиологии мезотелиом: локальные в городах Асбесте [10] и Екатеринбурге [9] и два региональных - в республике Карелия [14] и пилотное в Свердловской области [17]. В ходе этих исследований было установлено, что в только 12-29,4% случаев профессиональная экспозиция

асбеста могла явиться причиной развития мезотелиом. В ходе последних клинко-эпидемиологических исследований особенностей мезотелиом, развившихся у лиц профессионально контактирующих с асбестом в Свердловской области было установлено, что за 23,5 года среди 118 морфологически верифицированных случаев заболевания достоверная профессиональная экспозиция асбеста выявлена только у 15 (12,7%) больных (10 мужчин и 5 женщин), которая протекала в условиях повышенных уровней запыленности, типичных для 50-60-х гг. XX в. [33].

В двух эпидемиологических исследованиях частоты злокачественных новообразований в полиграфической и резинотехнической промышленности среди других опухолей были обнаружены три мезотелиомы. По одной мезотелиоме плевры и брюшины в первом исследовании [7] и случай мезотелиомы плевры во втором [16].

Попытки определения экспозиции асбеста приведены в немногочисленных клинических работах [6, 11, 12, 15, 19], хотя в отечественных литературных обзорах, посвященных мезотелиомам, авторами постоянно акцентируется внимание читателя на ведущей роли асбеста в их развитии.

Таким образом, в ходе системного обзора с позиций доказательной медицины отечественных и зарубежных публикаций установлено, что на сегодняшний день мы не располагаем критериями достоверной диагностики мезотелиом, данными по распространенности мезотелиом в России и еще более неясным остается вопрос о связи мезотелиом с асбестом.

Литература

1. Аалто А. Профздравоохранение и профессиональные заболевания в Финляндии. Материалы семинара управлений по охране труда Республики Карелия и Финляндии. - Куопио, 1999: 15-9.
2. Гринберг Л.М., Казак Т.И., Кириллов Ю.А. Морфологическая диагностика основных пневмокозиозов и (конио-) силикотуберкулеза. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2004; № 5: 42-51.
3. Гринберг Л.М., Казак Т.И., Кириллов Ю.А. Морфологическая диагностика основных пневмокозиозов и (конио-) силикотуберкулеза: Пособие для врачей. Екатеринбург, 2001: 32 с.
4. Гринберг Л.М., Скрыбин Л.А. Растровая электронная микроскопия и рентгеноспектральный анализ в комплексной морфологической диагностике пневмокозиозов и кониотуберкулеза: Пособие для врачей. Екатеринбург, 2000: 19 с.
5. Демидов В.Я., Соловов В.А. Комплексная лучевая диагностика мезотелиом плевры. Тез. докл. Юбилейной научно-практической конференции Самарского диагностического центра (23-24 марта 1995 г.). Самара, 1995: 27-9.
6. Захарьчев В.Д. Трудности и ошибки диагностика злокачественной мезотелиомы плевры. Сов. мед. 1985; № 12: 91-3.
7. Ильичева С.А., Бульбулян М.А., Заридзе Д.Г. Эпидемиология профессионального рака в полиграфической промышленности. Вopr. онкологии 2001; № 4: 421-4.
8. Казак Т.И., Гринберг Л.М. Патология плевры. Клеточная биология легких в норме и при патологии: Руководство для врачей. Под ред. В.В. Ерохина. М., 2000: 486-95.
9. Кашанский С.В., Томилова Н.Е., Берзин С.А., Гринберг Л.М. Распространенность мезотелиом плевры в Екатеринбурге (предварительное сообщение). Сб. научных трудов и научно-практических работ, посвященный 80-летию госсанэпидслужбы России. Екатеринбург, 2002: 139-143.
10. Коган Ф.М., Берзин С.А. Частота мезотелиом

- плевры при воздействии пыли хризотил-асбеста. Гиг. труда и проф. забол 1986; 9: 9-12.
11. Коровкин В.С., Лаптев А.Н. Распознавание диффузной мезотелиомы плевры. Врач. дело. 1986; 3: 52-4.
 12. Лазарев А.Ф., Музалевский П.Н., Максименко А.А., Цивкина В.П. Мезотелиома плевры: некоторые особенности эпидемиологии в Алтайском крае. Материалы Межрегиональной научно-практической конференции. Барнаул, 2004; Т.1: 164-5.
 13. Лискина И.В. Злокачественные мезотелиомы плевры (современные аспекты диагностики). Онкология 2004; 1: 5-10.
 14. Романчук И.Ю. Диагностика и лечение мезотелиом плевры. Сборник резюме 9 национального конгресса по болезням органов дыхания. М., 1999: 70.
 15. Романычев Ю.А. О трудностях диагностики ограниченных опухолей плевры. Вест. рентген. и радиологии 1977; 5: 24-31.
 16. Соленова Л.Г. Онкологическая заболеваемость работников производства резины. Вопр. онкологии 1992; 10: 1174-82.
 17. Федосенко Н.Е. Мезотелиома в Свердловской области. Вопросы онкологической помощи на этапе реформирования здравоохранения. Екатеринбург, 1996: 28-9.
 18. Фоминых И.В., Коваленко В.Л. Морфологические аспекты прижизненной верификации опухолевых поражений плевры. Арх. патологии 1998; 4: 71-4.
 19. Хейтова Л.К. Еще раз о мезотелиомах. Арх. патологии 1989; 86: 62-5.
 20. Andersson E., Toren K. Pleural mesotheliomas are underreported as occupational cancer in Sweden. Am. J. Ind. Med. 1995; 27(4): 577-80.
 21. Asbestos and other natural mineral fibres: Environmental Health Criteria 53. Geneva, 1986: 11.
 22. Baldi F., Baldi A., Giordano G., Giordano A. p53 and the retinoblastoma gene family in human mesothelioma: the SV40 hypothesis. Canadian Mineralogist 2001; Spec. Public 5: 141-4.
 23. Bianchi C., Bianchi T. Mesothelioma in the Mediterranean region. Final Program and Abstract Book of the VII Meeting of the International Mesothelioma Interest Group. Brescia. Italy, 2004: 112.
 24. Bianchi C., Brollo A., Ramani L., Bianchi T. Malignant mesothelioma in Central and Eastern Europe. Acta Med. Croatia. 2000; 53(4-5): 161-4.
 25. Browne K. The epidemiology of mesothelioma. J. Soc. Occup. Med. 1983; 33(4): 190-4.
 26. Carbone M., Powers A., Pass H., et al. Asbestos, Simian virus 40, and the development of malignant mesotheliomas. Volume 18 of the Sourcebook on Asbestos Kiseases. LEXIST Law Publishing, 1998: 269-87.
 27. Cavazza A., Travis L., Travis W. et al. Post-irradiation malignant mesothelioma. Cancer. 1996; 77(7): 1379-85.
 28. Chrysotile asbestos: Environmental Health Criteria 203. Geneva, 1998: 106-28.
 29. Churg A., Warnock M., Berch K. Malignant mesothelioma arising after direct application of asbestos and fiberglass to the pericardium. Am. Rev. Resp. Kis. 1978; 118: 419-24.
 30. Kamhuis R., Planteydt H., Weill H., Hughes J. Mesothelioma. Lancet. 1995; 8959: 1233-4.
 31. Effets sur la sante des principaux types d'exposition a l'amiante. Paris, 1997: 434.
 32. Gloyne S. The morbid anatomy and histology of asbestosis. Tubercle. 1933; 14: 550-8.
 33. Grinberg L., Kashansky S., Berzin S. et al. Epidemiology of mesothelioma in Sverdlovsk province of the Russia. Abstracts 15th European Respiratory Society Annual Congress. Eur. Respir. J. 2005; 26(49). Abst: 3815-597.
 34. Hamer M. Fiberglass linked to lung disease. New Scientist. 1992; 136(1844): 4.
 35. Hillerdal G. Malignant mesothelioma 1982: Review of 4710 published cases. Brit. J. Kis. Chest. 1983; 77(4): 321-43.
 36. Hodgson J., Karnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. Ann. Occup. Hyg. 2000; 44(8): 565-601.
 37. Huuskonen M., Tossavainen A., Rantanen J. Follow-up of FikH asbestos program 1992-2003. Abstr. 10th International Conference on Occupational Respiratory Kiseases. Beijing, China. Abstr. WG-3-4: 25-6.
 38. Keal E. Asbestosis and abdominal neoplasms. Lancet. 1960; 2: 1211-6.
 39. King J., Hasleton P. Immunohistochemistry and the diagnosis of malignant mesothelioma. Histopath. 2001; 38: 471-6.
 40. Kishimoto T., Izaki S., Kato K. et al. Malignant pleural mesothelioma in parts of Japan in relationship to asbestos exposure. Ind. Health. 2004; 42(4): 435-9.
 41. Lanphear B., Buncher C. Latent period for malignant mesothelioma of occupational origin. J. Occup. Med. 1992; 34(7): 718-21.
 42. Leigh J., Kavidson P., Hendrie L., Berry K. Malignant mesothelioma in Australia, 1945-2000. Am. J. Ind. Med. 2002; 41(3): 188-201.
 43. Liddell F., Armstrong B. The combination of effects on lung cancer of cigarette smoking and exposure in Quebec chrysotile miners and millers. Ann. Occup. Hyg. 2002; 46(1): 5-13.
 44. Light R. Diagnostic principles in pleural disease. Eur. Resp. J. 1997; 10(2): 476-81.
 45. Luo S., Liu X., Mu S. et al. Asbestos related diseases from environmental exposure to crocidolite in Kayao, China. Occup. Environ. Med. 2003; 60(1): 35-42.
 46. Morinaga K., Kohyama N., Kishimoto T. et al. Compensation for malignant mesothelioma due to asbestos exposure in Japan. Abstracts 10th International Conference on Occupational Respiratory Kiseases. Beijing, China. Abstr. MS-1-4: 42.
 47. Nind N., Attanoos R., Gibbs A. Unusual intraparenchymal growth patterns of malignant pleural mesothelioma. Histopath. 2003; 42: 150-5.
 48. Pappo A., Santana V., Furman W. et al. Post-irradiation malignant mesothelioma. Cancer. 1997; 79(1): 192-3.
 49. Peto J., Kecarli A., La Vecchia et al. The European

- mesothelioma epidemic. *Brit. J. Cancer.* 1999; 79(3-4): 666-72.
50. Rodelsperger K., Jockel K., Pohlabeln H. et al. Asbestos and manmade vitreous fibers as risk factors for diffuse malignant mesothelioma: Results from a German hospital-based case-control study. *Am. J. Ind. Med.* 2001; 39(3): 262-75.
51. Smith A. Amphibole fibers, chrysotile fibers, and pleural mesothelioma. *Am. J. Ind. Med.* 1998; 33(1): 96.
52. Stanton M., Wrench C. Mechanisms of mesothelioma induction with asbestos and fibrous glass. *J. Nat. Can. Inst.* 1972; 48(3): 797-821.
53. Takahashi K., Huuskonen M., Tossavainen A. et al. Ecological relationship between mesothelioma incidence/mortality and asbestos consumption in ten western countries and Japan. *J. Occup. Health.* 1999; 41: 8-11.
54. Taxy J., Battifora H., Kvasu R. Adenomatoid tumors: A light microscopic, histochemical and ultra structural study. *Cancer.* 1974; 34: 306-16.
55. Tossavainen A. Global incidence of asbestos-related cancers. Abstracts 10th International Conference on Occupational Respiratory Diseases. Beijing, China. Abstr. WG-4-1: 27-8.
56. Wagner J., Pooley F. Mineral fiber and mesothelioma. *Thorax.* 1986; 41(3): 161-6.
57. Wagner J., Sleggs C., Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the Northwestern Cape Province. *Brit. J. Ind. Med.* 1960; 17: 260-71.
58. Weill H., Hughes J., Churg A. Changing trends in US mesothelioma incidence. *Occup. Environ. Med.* 2004; 61(5): 438-41.