

Казачков Е.Л.¹, Меньшиков М.Л.¹, Воропаев Д.Д.¹

Злокачественная мезотелиома плевры: трудности дифференциальной диагностики (наблюдение из практики)

¹ ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск

Kazachkov E.L., Men'shnikov M.L., Voropaev D.D.

Malignant pleural mesothelioma: difficulties of differential diagnosis (observation from practice)

Резюме

В статье анализируется наблюдение злокачественной мезотелиомы плевры у пациентки 49 лет. Диагноз установлен при морфологическом исследовании материала, полученного путем диагностической видеоторакоскопии с биопсией патологически измененной париетальной плевры. Приведены краткие литературные данные о структурных особенностях злокачественной мезотелиомы плевры и трудностях дифференциальной диагностики опухоли с доброкачественной мезотелиальной пролиферацией с помощью морфологических и иммуногистохимических методов

Ключевые слова: злокачественная мезотелиома плевры, доброкачественная мезотелиальная пролиферация, морфологическая дифференциальная диагностика

Summary

The article analyzes the observation of malignant pleural mesothelioma in a 49-year-old patient. The diagnosis was made by morphological examination of the material obtained by diagnostic video thoracoscopy with biopsy of the pathologically altered parietal pleura. Brief literature data on the morphological features of malignant pleural mesothelioma and differential diagnosis with benign mesothelial proliferation using morphological and immunohistochemical methods are presented

Key words: malignant pleural mesothelioma, benign mesothelial proliferation, morphological differential diagnosis

Злокачественная мезотелиома плевры (ЗМП) – относительно редкая злокачественная опухоль из клеток плеврального мезотелия. Частота регистрации этого новообразования среди мужчин по сводным статистикам составляет 15-20 на 1 млн населения в год, среди женщин – 3 на 1 млн в год [1,2]. Истинные масштабы распространенности ЗМП плевры в России не известны. Возраст возникновения заболевания варьируется в широком диапазоне, но чаще болезнь диагностируется у пациентов старше 60 лет. Среди этиологических факторов упоминают воздействие асбеста, ионизирующего излучения, некоторых вирусов, в частности SV-40, подчёркивают значение наследственных факторов [3,4].

Частыми клиническими проявлениями этого страдания принято считать одышку, наличие плеврального выпота неясной природы, сопровождающееся болями в грудной клетке, которые, однако, не могут быть признаны специфичными для ЗМП [5,6]. Распространяется эта опухоль нередко на брюшину и перикард, а метастазирует в лимфатические узлы, печень и головной мозг. Больные ЗМП имеют плохой прогноз со средней продолжительностью

жизни от 4 до 12 месяцев [7,8].

Локализуется ЗМП чаще справа и на ранних этапах развития представляет собой разрозненные белесоватые узелки на поверхности париетальной, реже висцеральной плевры. Принято выделять эпителиоидный, саркоматоидный, десмопластический и бифазный гистологические варианты ЗМП. Зачастую наибольшую сложность представляет дифференциальная морфологическая диагностика ЗМП злокачественной мезотелиомы плевры с доброкачественной пролиферацией мезотелия. При этом достоверными признаками злокачественности мезотелиальной пролиферации принято считать инвазию клеток мезотелия в жировую клетчатку [9,10], а также некроз мезотелия. При ЗМП нередко обнаруживают демаркацию очага лимфоидными элементами, сложные папиллярные разрастания мезотелия с наличием стратификации. Сосудистый рисунок в опухолевой ткани характеризуется иррегулярностью [10]. При доброкачественной мезотелиальной пролиферации инвазивный рост отсутствует, папиллярные структуры выстланы одним слоем клеток, а характер роста является поверхностным [9,10].

Значимую роль в дифференциальной диагностике ЗМП и доброкачественных мезотелиальных пролифераций играют иммуногистохимические исследования. Наиболее часто применяемыми антителами для диагностики и дифференциальной диагностики ЗМП являются цитокератины плоских эпителиев, калретинин, виментин, РЭА, WT-1, BerEP4, B72.3, HBME1 и TTF-1. Наиболее высокоспецифичными являются WT-1, калретинин, виментин, HBME1 и цитокератины плоских эпителиев. При этом РЭА и белок B72.3 в ЗМП не обнаруживаются [11]. Десмин принято считать маркером доброкачественности мезотелиальной пролиферации, а ЕМА и p53 – маркерами ЗМП. Следует отметить, что экспрессия S-100 протеина в жировых клетках выявляется при саркоматоидной мезотелиоме и не обнаруживается при организуемом плеврите [12,13].

Изучаются возможности применения метода флуоресцентной гибридизации *in situ* p16 и BRCA1-ассоциированного протеина (BAP1). p16 является опухолевым супрессором, в связи с чем его делеции можно обнаружить в опухолевых клетках. С помощью FISH метода показано, что выявление гомозиготной делеции p16 и прекращение экспрессии BAP1 практически всегда указывают на злокачественность мезотелиальных пролифераций. Однако чувствительность этих тестов для диагностики ЗМП оказалась недостаточной, поэтому для её повышения рекомендуется использовать эти тесты в сочетании [14,15].

Учитывая сложность дифференциальной морфологической диагностики ЗМП и доброкачественной мезотелиальной пролиферации приводим наше наблюдение.

Пациентка Г., 49 лет, поступила в Челябинский областной клинический противотуберкулезный диспансер (ЧОПТД) с диагнозом «гидроторакс справа неясной этиологии». Последнее флюорографическое исследование органов грудной клетки в январе 2019 года без отклонений от нормы. В июле 2019 года отметила появление одышки при физической нагрузке, боли в правой половине грудной клетки. После двухнедельного стационарного лечения предполагаемой «правосторонней нижнедолевой пневмонии» по месту жительства выписана с положительной рентгенологической динамикой, однако выпот в правой плевральной полости сохранялся. Консультирована фтизиатром. Проведен диаскин-тест с отрицательным результатом. В сентябре 2019 года выполнена плевральная пункция, в ходе которой получено около 600 мл серозного экссудата. Рекомендована видеоторакоскопия.

При поступлении в ЧОПТД общее состояние расценено как удовлетворительное. Температура тела 37,0С0. Телосложение нормостеническое, повышенного питания. Регионарные лимфоузлы не увеличены. Дыхание ослаблено справа в нижних отделах, хрипов нет. ЧДД 17 в минуту. Тоны сердца звучные, ритм правильный, патологических шумов нет. ЧСС 76 в минуту. АД – 110/80 мм Нг. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется.

В анализе крови СОЭ – 23 мм/ч. Другие показатели анализов крови и мочи без отклонений от нормы. При

биохимическом исследовании крови выявлено повышение аспаратаминотрансферазы. При многократном бактериоскопическом исследовании мокроты кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены.

При рентгенологических исследованиях органов грудной клетки выявлено усиление легочного рисунка по всем полям. Справа над куполом диафрагмы определяется жидкость до переднего отрезка VI ребра, расположенная по всему передне-заднему отделу правой плевральной полости.

С диагностической целью выполнена видеоторакоскопия справа с биопсией париетальной плевры. Висцеральная плевра тонкая и прозрачная. Париетальная плевра гиперемирована, инъецирована, плотная резко болезненна при контакте, на поверхности множественные белесоватые образования от 0,1 до 0,3 см в поперечнике, склонные к слиянию. Одно из этих образований взято для гистологического исследования. Операционный материал фиксирован в 10% нейтральном формалине и с направленными на гистологическое исследование транспортными направлениями в патологоанатомическое отделение № 2 ЧОПАБ.

Макроскопически доставленный образец париетальной плевры представляет собой фрагмент ткани белесоватого цвета, неправильной формы, размерами 0,9x0,7x0,7 см, плотноэластической консистенции.

При микроскопическом исследовании материал представлен фрагментами париетальной плевры с прилегающей зрелой жировой тканью, в которой определяется клеточный пролиферат округло-овальной формы (рисунок 1) (Примечание редактора: этот и другие рисунки находятся на цветной вставке). Плевральный листок умеренно фиброзирован (фуксинофилен) со стелющимися по его поверхности группами округло-овальных мноморфных клеток, располагающимися в несколько рядов (рисунок 2). Клетки крупные, с подчеркнутой плазмолеммой, бледно-базофильной цитоплазмой, округлыми ядрами с их легкой гиперхромией и 1-2 ядрышками. Митотическая активность крайне низкая (видны картины лишь единичных митозов физиологического типа). В толще жировой ткани в одном из полей зрения определяется скопление клеток аналогичного описанным выше вида (рисунок 1), которые формируют обширное поле округло-овальной формы в виде опухолевого узла гистиоидного строения с нежной скудной волокнистой стромой и многочисленными новообразованными сосудами капиллярного типа (рисунок 3), связанного узкой фиброзной дорожкой с поверхностью плевры (рисунок 4). В толще этой дорожки видны описанные клетки в виде цепочки в окружении лимфогистиоцитарных элементов. Клеточное образование окружено фуксинофильными волокнистыми структурами, формирующими прерывистую пунктирную линию с выходом клеток описанного узла в жировую ткань. При этом наблюдается значительная лимфогистиоцитарная демаркационная реакция по всему периметру узла (рисунок 5). При иммуногистохимическом исследовании (врач-патологоанатом М.К. Лебедева) опухолевые клетки демонстрируют диффузную ядерную экспрессию

протеина WT-1, а калретинин очагово-гранулярно маркирует их цитоплазму (рисунок 6, а, б).

С учетом клинических данных, структурных изменений, результатов иммуногистохимического исследования была диагностирована ЗМП монофазного эпителиоидного типа.

Злокачественная мезотелиома плевры является относительно редкой опухолью, которая часто приводит к летальному исходу. Одной из ключевых проблем, связанных с диагностированием этого новообразования, представляет алгоритм дифференциальной диагностики доброкачественной мезотелиальной пролиферации и ЗМП. В настоящий момент для этого нет какого-либо одного надежного критерия, причём как при рутинном окрашивании образца гематоксилином и эозином, так и при иммуногистохимическом исследовании материала. Литературные данные и собственный опыт позволяют рекомендовать комплекс следующих критериев, указывающих на злокачественный характер клеточного пролиферата: инвазия пролиферирующим мезотелием близлежащей жировой клетчатки, лимфогистиоцитарное демаркационное окружения комплексов пролиферирующих клеток, диффузная ядерная экспрессия протеина

WT-1 и очаговая гранулярная экспрессия калретинина цитоплазмой пролиферирующих мезотелиоцитов.

В связи с изложенным целесообразна дальнейшая разработка надежных критериев дифференциальной диагностики злокачественного процесса в плевре с доброкачественной (реактивной) мезотелиальной пролиферацией. ■

Казачков Евгений Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Меньщиков Максим Леонидович – ординатор кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Воропаев Дмитрий Денисович – студент 305 группы лечебного факультета Южно-Уральского государственного медицинского университета.
Автор, ответственный за переписку: Казачков Евгений Леонидович, E-mail: doctorkel@yandex.ru. Адрес: 454092, Российская Федерация, Уральский федеральный округ, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

Литература:

1. Яблонский П.К., Петров А.С. Злокачественная мезотелиома плевры. *Практическая онкология*. 2006; 7(3): 179-188.
2. Travis W.D., Brambilla E., Burke A.P., Marx A., Nicholson A.G. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015.
3. Кашанский С.В., Гринберг Л.М., Ковалевский Е.В., Берзин С.А. Эпидемиология злокачественной мезотелиомы плевры в Екатеринбурге. *Здоровье населения и среда обитания*. 2013; 241(4): 37-39.
4. Козлова Н.А., Козлов А.А. Злокачественная мезотелиома. Опыт клинических наблюдений. *Вестник ТГУ*. 2013; 18(1): 282-284.
5. Ismail-Khan R., Robinson L.A., Williams Jr C.C., Garrett C.R., Bepler G., Simon G.R. Malignant pleural mesothelioma: a comprehensive review. *Cancer Control*. 2006; 13(4): 255-263.
6. Музалевский П.Н., Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф., Григорук О.Г. Мезотелиома: распространенность и модифицирующие факторы (литературный обзор). *Сибирский онкологический журнал*. 2007; 22(2): 77-83.
7. Robinson B.W., Lake R.A. *Advances in Malignant Mesothelioma*. *New. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1591-603.
8. Лазарев А.Ф., Григорук О.Г., Базулина Л.М., Музалевский П.Н., Кравцов В.Ю. Мезотелиома плевры: этиология, заболеваемость, диагностика, лечение, выживаемость. *Российский онкологический журнал*. 2013; 5: 15-20.
9. Dabbs D.J. (ed.) *Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Applications*. Pittsburgh: Elsevier Science; 2013.
10. Churg A., Galateau-Salle F. *The Separation of Benign and Malignant Mesothelial Proliferations*. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2012; 136: 1217-1226.
11. Петров С.В., Райхлин Н.Т. *Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей*. Казань: Таммедиа; 2012.
12. Arif Q., Husain A.N. Malignant Mesothelioma Diagnosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2015; 139(8): 978-980.
13. Attanoos R.L., Griffin A., Gibbs A.R. The use of immunohistochemistry in distinguishing reactive from neoplastic mesothelium. A novel use for desmin and comparative evaluation with epithelial membrane antigen, p53, platelet-derived growth factor-receptor, P-glycoprotein and Bcl-2. *Histopathology*. 2003; 43(3): 231-8.
14. Churg A., Sheffield B.S., Galateau-Salle F. New Markers for Separating Benign From Malignant Mesothelial Proliferations. *Are We There Yet?* *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2016; 140: 318-321.
15. Liggett W.H., Sidransky D. Role of the p16 tumor suppressor gene in cancer. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16(3): 1197-206.
16. Костерина Н.Е., Гринберг Л.М., Валамина И.Е., Николаева А.М., Неволин А.Н. Метод цитоблока в морфологической диагностике опухолевых поражений плевры на материале плевральной жидкости. *Уральский медицинский журнал*. 2018. № 2 (157). С. 80-83.