

МЕЗОТЕЛИОМА БРЮШИНЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**А.Г. Абдуллаев¹, К.И. Жордания¹, М.И. Давыдов¹, Б.Е. Полоцкий¹, М.М. Давыдов¹,
В.И. Краснопольский², В.А. Петрухин², А.А. Попов², О.В. Манчиските²**

¹ ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

² ФГБУ Московский областной НИИ акушерства и гинекологии, Москва

В статье представлено описание клинического наблюдения беременности, возникшей на фоне перитонеальной мезотелиомы с отсевами в малом тазу и по диафрагме.

Ключевые слова: мезотелиома брюшины, беременность.

PERITONEAL MESOTHELIOMA AND PREGNANCY. CLINICAL OBSERVATION

**A.G. Abdullaev¹, K.I. Zhordania¹, M.I. Davydov¹, B.E. Polotskiy¹, M.M. Davydov¹,
V.I. Krasnopolskiy², V.A. Petrukhin², A.A. Popov², O.V. Manchiskite²**

¹ Federal State Budget Scientific Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center»

² Federal State Budget Institution «Moscow Regional Scientific Research Institute for Obstetrics and Gynecology», Moscow

The article describes the clinical observation of pregnancy occurred in a patient with peritoneal mesothelioma disseminated into pelvis and involving diaphragm.

Key words: peritoneal mesothelioma, pregnancy.

Мезотелиома брюшины — редкая злокачественная опухоль, исходящая из мезотелия. Впервые была описана в 1908 г. Miller и Wynn, частота встречаемости в мире — один-два случая на миллион, предполагаемый уровень заболеваемости — 200–400 пациентов ежегодно. При этом поражение плевры встречается примерно в три раза чаще, чем брюшины [9].

Клиническая картина перитонеальной мезотелиомы, как правило, не имеет специфических характеристик, и часто на ранних стадиях у пациентов отсутствуют симптомы болезни. В последующем жалобы складываются в зависимости от локализации наиболее крупных очагов опухоли, которые могут стать причиной развития синдрома компрессии полого органа, механического блока желчных протоков или мочеочника. Другой частый симптом мезотелиомы — опухолевый асцит, этиология которого может быть не распознана в течение длительного времени. Этот факт имеет несколько причин: во-первых, мезотелиома брюшины — редкая патология, и у большинства врачей нет опыта диагностики этого заболевания; во-вторых, при

биопсии необходимо получать значимое количество клеток опухоли, что не всегда просто; в-третьих, немаловажную роль в диагностике играют правильная интерпретация гистологической картины и возможность провести иммуногистохимический анализ.

Согласно классификации ВОЗ выделяют следующие гистологические типы мезотелиомы:

Злокачественная:

- 1) Эпителиоидный — 75%;
- 2) Тубуло-папиллярный солидный — 13%;
- 3) Саркоматоидный — 6%;
- 4) Бифазный — 6%.

Кроме того, описаны перитонеальные мезотелиомы пограничной злокачественности, которые встречаются крайне редко. Это высокодифференцированный сосочковый и мультикистозный варианты [12]. Считается, что гистологический тип опухоли — один из значимых прогностических факторов перитонеальной мезотелиомы. При этом у пациентов с высокодифференцированной сосочковой и мультикистозной мезотелиомой, а также с эпителиоидным типом мезотелиомы более благоприятный

прогноз в отличие от саркоматоидного и бифазного гистологических типов [8].

При гистологическом исследовании у морфолога нередко возникают затруднения в интерпретации микроскопической картины, и опухоль может быть расценена как вторичное поражение или первичный серозный рак брюшины. Для дифференциальной диагностики мезотелиомы всегда требуется проведение ИГХ. Типичным для мезотелиомы будет выявление в клетках опухоли синхронной экспрессии виментина, тромбомодулина, кальретинина, кальдесмона, D2-40 и цитокератинов, при отсутствии экспрессии других эпителиальных маркеров (PЭА, B72.3, CD15, BerEP4). В свою очередь, серозный рак независимо от органной принадлежности характеризуется прямо противоположным иммунофенотипом (B72,3+/CD15+/BerEP4+/CA19-9+/ER+/calretinin-/caldesmon-/thrombomodulin-) [2].

На сегодняшний день не существует ни одного специфичного для мезотелиомы маркера, что диктует необходимость при диагностике мезотелиомы учитывать не только иммуногистохимические, но и свето-оптические и гистохимические данные [4]. Среди представленного спектра маркеров для диагностики мезотелиомы наиболее чувствительными считаются кальретинин и BerEP4 [6]. Сводные данные по иммунофенотипическим особенностям дифференциальной диагностики злокачественной мезотелиомы приведены в таблице 1 [2, 11, 7].

Анализ литературы последних лет показывает, что комбинированное лечение с выполнением оптимальных циторедуктивных хирургических вмешательств в сочетании с гипертермической внутриволостной химиотерапией значительно улучшает показатели выживаемости больных мезотелиомой брюшины [9, 10].

Другая важная проблема, с которой сталкивается врач при лечении больных мезотелиомой брюшины, — попытка сохранить фертильность у молодых пациенток, не имевших беременностей. Здесь важно выяснить причину — первичное или вторичное бесплодие. Часто встречается ситуация, при которой исходно поводом обращения пациентки к врачу было бесплодие, которое послужило причиной проведения диагностической лапароскопии, где выявляется интраперитонеальная диссемина-

ция и/или асцит, обусловленные мезотелиомой. Последующее ведение пациентки подразумевает выполнение циторедуктивной операции в сочетании с интраперитонеальной химиотерапией, при этом врач, как правило, не может до проведения лечения стимулировать яичники для последующего ЭКО, а после операции это становится невозможным.

Научные публикации, касающиеся решения этой проблемы, редки. Нас заинтересовали те из них, где описаны случаи возникновения беременности у пациенток с мезотелиомой или псевдомиксомой (другая интраперитонеально распространенная опухоль) после проведенных циторедуктивных операций в сочетании с HIPEC (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy). Так, в одном из наблюдений пациентке была выполнена оптимальная (CC0) циторедуктивная операция в сочетании с гипертермической внутриволостной химиотерапией,

Таблица 1

Иммуногистохимические маркеры, применяемые в дифференциальной диагностике мезотелиомы

Маркер	Мезотелиома	Аденокарцинома
Виментин	+	50%
Пан-цитокератин	+	+
Цитокератин 5/6	+	-
Эпителиальный мембранный антиген	Мембрана	Цитоплазма
Раково-эмбриональный антиген	-	+
CD15 (Leu-M1)	-	+
Ber-EP4	25%	+
E-cadherin	-	+
B72.3	-	+
MOC-31	-	+
Calretinin	+	-
Thrombomodulin	+	-
Mesothelin	+	-
HMBE-1	+	-
WT-1	+	±
D2-40	+	-

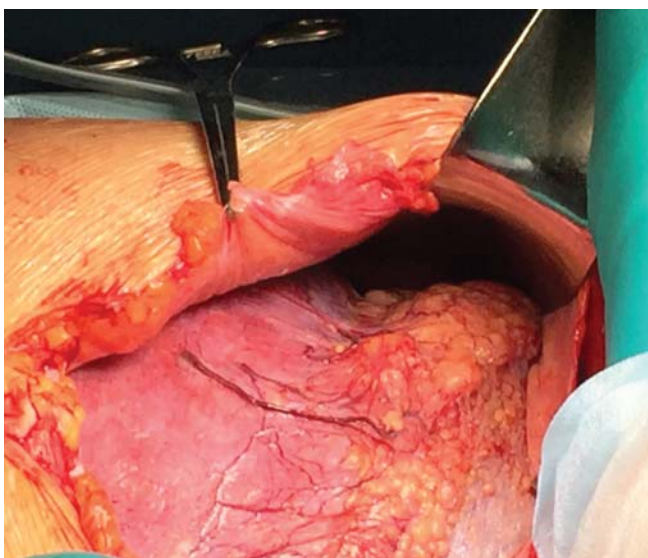


Рис. 1. Диссеминация в малом тазу

затем через 14 месяцев после лечения возникла незапланированная беременность [5].

Отдельный интерес представляют статьи, где беременность возникала с помощью ВРТ (вспомогательные репродуктивные технологии). При этом либо до, либо после циторедуктивной операции с гипертермической интраперитонеальной химиотерапией проводили стимуляцию яичников с последующим оплодотворением *in vitro* [1, 3].

Все авторы сходятся во мнении, что представленные случаи встречаются казуистически редко, и к вопросу сохранения фертильности, особенно с использованием ВРТ и только у пациенток с относительно благоприятным прогнозом заболевания (оптимальная циторедуктивная операция, опухоли пограничной злокачественности), следует подходить с большой осторожностью.

Однако, анализируя данные мировой литературы, мы ни разу не встретили описания наблюдений беременности на фоне клинически проявляющейся мезотелиомы брюшины с отсевами в малом тазу и по диафрагме. Именно такой клинический случай мы и хотели бы представить.

Пациентка М., 39 лет. Анамнез: В январе 2000 г. в онкодиспансере г. Чебоксары была выполнена диагностическая лапароскопия, при этом выявлена диссеминация по брюшине, установлен диагноз — рак яичников. Проведены два курса химиотерапии по схеме:

циклофосфан+цисплатин. В последующем лечение не получала. Эффект не был оценен.

В марте 2014 г., спустя 14 лет, установлена первая беременность — две недели. В апреле 2014 г. в г. Обнинске была выполнена лапароскопия, при которой выявлена интраперитонеальная диссеминация с поражением брюшины малого таза, большого сальника, латеральных каналов, правого купола диафрагмы. Произведена биопсия. Пациентка обратилась в ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, где при пересмотре гистологических препаратов+ИГХ (№ 18248/14) был установлен диагноз высокодифференцированной папиллярной мезотелиомы.

Учитывая торпидный характер течения болезни, согласие и желание больной, консилиумом врачей было принято решение о сохранении беременности при условии тщательного динамического УЗИ-контроля с определением последующей лечебной тактики после родоразрешения. В течение всей беременности пациентке регулярно проводился УЗ-мониторинг, при котором отмечен рост опухолевых узлов в малом тазу на 20% в течение 35 недель. Однако данных за расширение ЧЛС, признаков кишечной непроходимости за время наблюдения получено не было.

УЗИ от 06.2014 г.: По капсуле правой доли печени определяются гиперэхогенные очаговые образования, неоднородные по структуре, стелющегося характера размером до $1,4 \times 0,9$ см и $1,1 \times 5,3$ см. При ТВИ: определяются миомы размером 4,0 см в диаметре и $4,5 \times 4,8$ см. Сзади от матки и с двух сторон по тазовой брюшине определяются стелющиеся многоузловые объемные образования неоднородной структуры с бугристым контуром. Срединный узел размером $6,0 \times 4,3$ см. Справа узел размером до $5,4 \times 3,5$ см, слева узел размером $5,5 \times 4,2 \times 6,9$ см. Брюшина толщиной до 2,0 см. Среди опухолевых узлов определяются яичники размером: правый $3,0 \times 1,9$ см, левый $3,4 \times 2,4$ см.

30.10.2014 г. в Московском областном научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии на 37 неделе было произведено родоразрешение (корпоральное кесарево сечение). Извлечена живая доношенная девочка массой 2 790 грамм, рост 50 см, с оценкой по шкале Апгар 8–8 баллов.

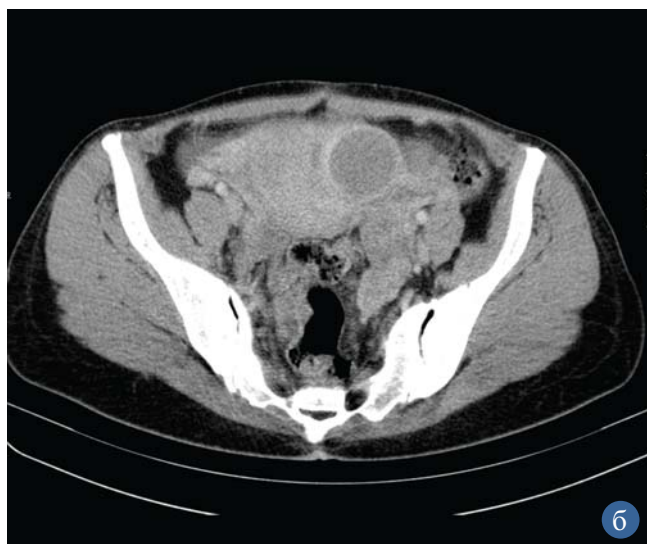
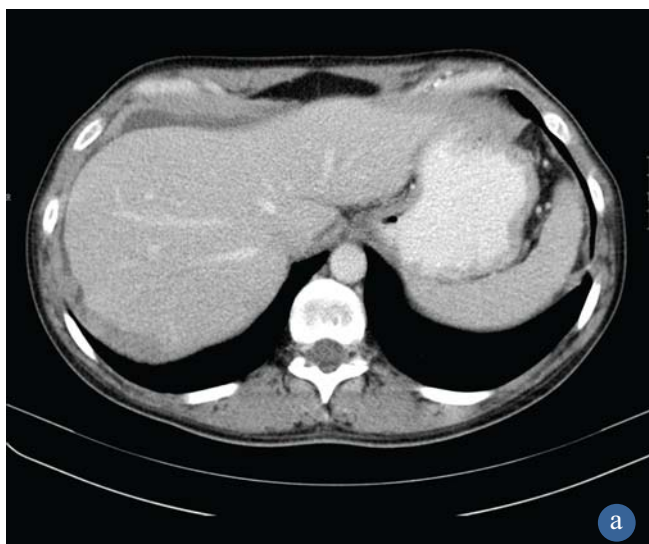


Рис. 2 а, б. Опухолевые узлы на правом куполе диафрагмы и малом тазу

При лапаротомии в области шейки матки и в свободной части большого сальника визуализировались отсевы опухоли до 3–4 см, местами сливные (рис. 1).

21.01.2015 г. поступила в торакальное отделение ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина для комбинированного лечения.

При осмотре: состояние удовлетворительное, кожные покровы чистые, высыпаний нет. По срединной линии передней брюшной стенке «свежий» послеоперационный рубец (лапаротомия в 10.2014 г.). Периферические лимфатические узлы (надключичные, шейные, подмышечные) пальпаторно не увеличены. Живот при пальпации мягкий, болей не отмечено. В анализах крови СА 125 — 53.44 Ед/мл (ДУ 35.0). РЭА и СА 19.9 в пределах нормы.

При компьютерной томографии выявлены признаки распространенного канцероматоза с расположением наибольших опухолевых узлов в зоне правого купола диафрагмы и в малом тазу (рис. 2а, б).

26.01.2015 г. проведено комбинированное лечение. При интраоперационной ревизии в брюшной полости — умеренный асцит до 500 мл, распространенный канцероматоз, обусловленный мезотелиомой. Основная часть отсевов располагалась на правом куполе диафрагмы в виде сливной диссеминации, по брюшине латеральных каналов, отдельные отсевы опухоли определялись по брыжейке тонкой и толстой кишки, размерами от 2 до приблизительно 15 мм. Большой сальник опухолево изменен, инфильтрирован. На теле



Рис. 3. Тазовая перитонэктомия. Хирургический этап

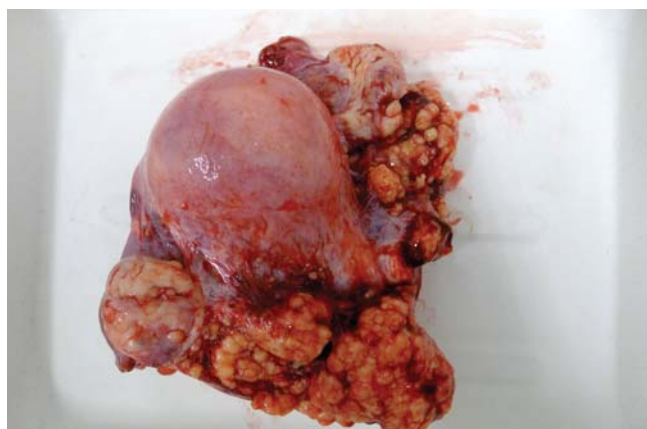


Рис. 4. Удаленная матка с опухолью. Препарат

Опухоли придатков матки

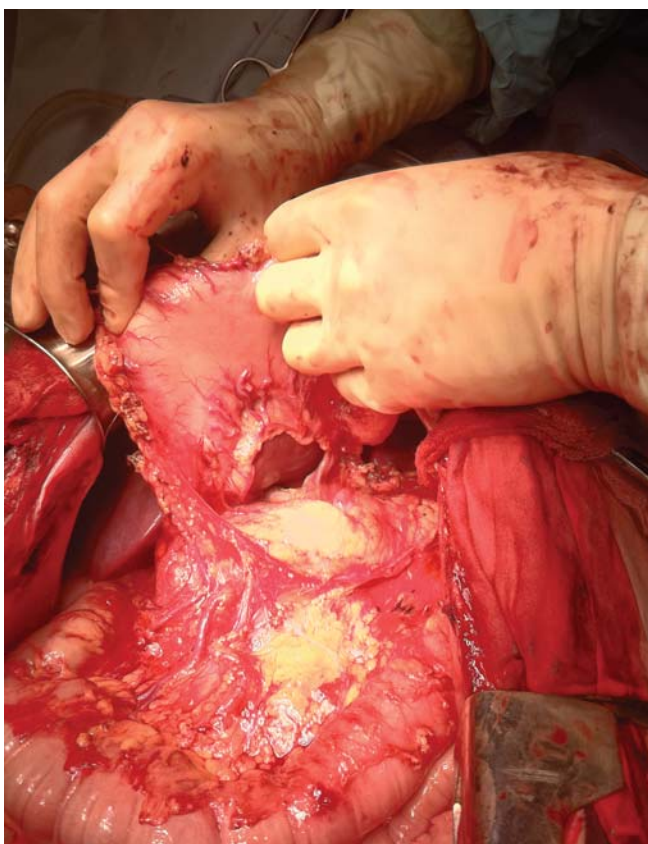


Рис. 5. Удаление большого и малого сальников. Хирургический этап

матки и ее связках, по брюшине маточно-пузырной и маточно-прямокишечной складок — тотальная сливная диссеминация с размерами отдельных узлов до 5–8 см. Яичники внешне не увеличены, расположены типично. Принято решение выполнить циторедуктивную операцию (рис. 3).

Объем хирургического вмешательства: частичная перитонэктомия (тотальная тазовая перитонэктомия); аппендэктомия; экстирпация матки с придатками; удаление большого сальника; проведена процедура гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии аппаратом SunChip в открытом контуре при средней температуре перфузата 43 градуса, цисплатин 100 мг, время перфузии 30 минут (рис. № 6а, б).

В послеоперационном периоде на первые-вторые сутки при УЗИ отмечалось расширение ЧЛС обеих почек до 3,1 и 3,5 см с последующим сокращением до нормы, что, вероятно, было обусловлено временем интраоперационного блока мочеточников за счет мочеточниковых катетеров и их тракции при мобилизации опухоли в малом тазу. Формирование нефростомы не потребовалось, показатели креатинина и мочевины крови сохранялись в пределах нормальных значений.

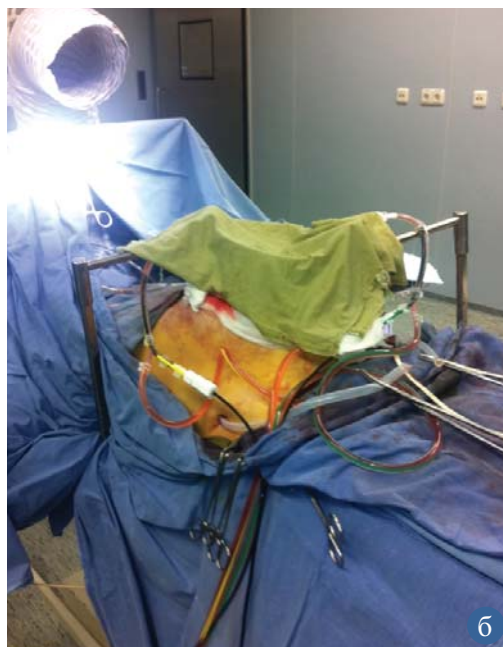


Рис. 6а, б. Интраперитонеальная химиоперфузия с гипертермией

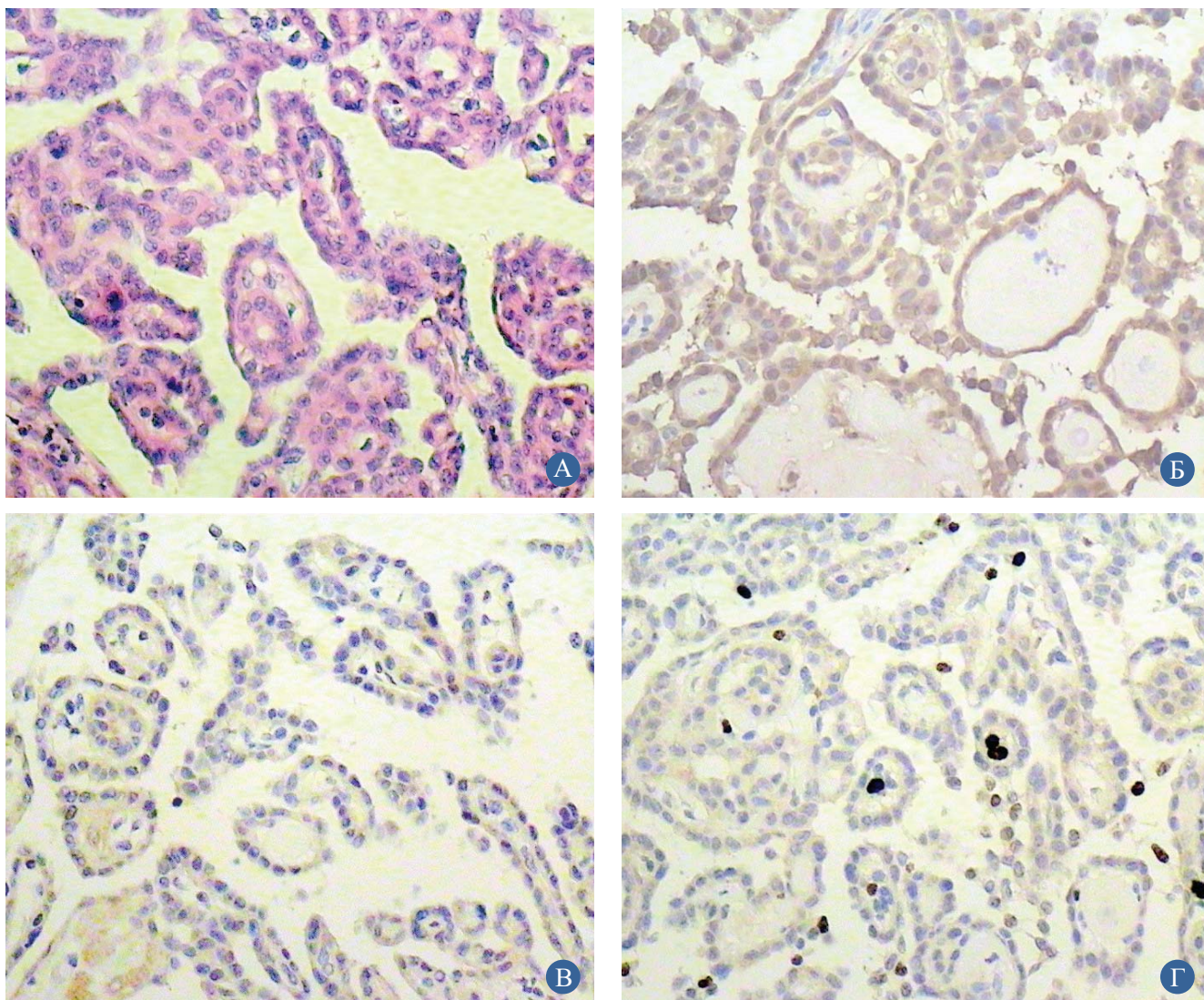


Рис. 7. Высокодифференцированная папиллярная мезотелиома брюшины:

А — сосочковые структуры высокодифференцированной мезотелиомы, гематоксилин-эозин, увеличение $\times 200$;

Б — иммуногистохимическая экспрессия кальретинина в цитоплазме клеток мезотелиомы, увеличение $\times 200$;

В — отсутствие иммуногистохимической экспрессии PAX8, увеличение $\times 200$;

Г — индекс Ki-67 (MIB-1) опухоли 3,7%, увеличение $\times 200$

Морфологическое исследование операционного материала + ИГХ

Для верификации опухоли проведено иммуногистохимическое исследование. В опухолевых клетках определяется экспрессия цитокератина 18, кальретинина, мембранно-цитоплазматическая экспрессия СА 125, D2 — 40, HMVE 1, рецепторов эстрогенов, ядерная экспрессия p53, WT-1. В опухолевых клетках не определяется экспрессия рецепторов прогестерона. Индекс пролиферации опухолевых клеток (индекс мечения Ki — 67) — 40%. За-

ключение: с учетом морфологической картины и характера экспрессии маркеров в данном случае имеет место высокодифференцированная папиллярная мезотелиома (рис. 7).

При микроскопическом исследовании опухоль брюшины демонстрировала типичные для папиллярной мезотелиомы цитоморфологические признаки: наличие высокодифференцированной сосочковой архитектуры, слабую клеточную и ядерную атипию, отсутствие типичного для серозного рака и диффузной мезотелиомы инвазивного роста, редкие митозы.

Клетки опухоли диффузно и с разной степенью выраженности экспрессировали кальретицин, мезотелин и подоплатин. Экспрессия *HerEP4*, рецепторов эстрогенов и транскрипционного фактора *PAX8*, регулирующего дифференцировку тканей-производных Мюллера протока, в клетках опухоли отсутствовала, что подтвердило диагноз высокодифференцированной папиллярной мезотелиомы. Индекс пролиферативной активности опухоли составил 3,7%.

Заключение

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует, на наш взгляд, возможность изменить в исключительных случаях подходы в лечении пациентов с мезотелиомой. Для этого необходимо владеть полной информацией о болезни: анамнез, гистологический тип опухоли, ее распространенность, возможность развития ближайших осложнений при росте опухоли, возможность выполнения оптимальной циторедуктивной операции при

первичном обследовании и при динамическом наблюдении.

Мы не считаем возможным обсуждать вопросы о дооперационной стимуляции яичников с целью получения ооцитов, так как исследований, оценивающих влияние используемых гормонов на поведение опухоли, мы не нашли. Кроме того, при планировании лечения у больных мезотелиомой считаем правильным изначально добиваться максимальной циторедукции при хирургическом вмешательстве, что часто требует экстирпации матки с придатками, органных резекций и внутрибрюшной химиотерапии. Такое лечение, конечно, лишает надежды больную на сохранение фертильности, однако дает больше шансов на лучшую выживаемость. Вместе с тем у молодых пациенток при невыраженной диссеминации и при пограничной злокачественности опухоли, при желании больной, можно рассмотреть вопрос о сохранении придатков, если при этом будет выполнена полная циторедуктивная операция.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Al-Safi Z.A.I., Edil B.H., Post M.D., Pearlman N.W., Alvero R.* «Fertility preservation in a patient with benign multicystic peritoneal mesothelioma», *J Surg Oncol.* 2014 Sep; 110(4):372–4.
2. *Bahrani A., Luan D.T., Jae Y.R.* Undifferentiated tumor: true identity by immunohistochemistry // *Arch Pathol Lab Med* — 2008; 132:326–348.
3. *Campanati RG1, Hanan B1, de Souza SS2, Gomes da Silva R* Pregnancy after Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Pseudomyxoma Peritonei» *Case Rep Surg.* 2014; 2014:694912.
4. *Clement P.B., Young R.H.* The peritoneum // *Mills SE (Ed.): Sternberg's diagnostic surgical pathology, 5th ed.* Lippincott Williams & Wilkins — 2010. — P. 2393–2412.
5. *Kyser K1, Bidus M.A., Rodriguez M., Rose G.S.* «Spontaneous pregnancy following cytoreduction with peritonectomy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy», *Elkas JC. Gynecol Oncol.* 2006 Jan;100(1):198–200. Epub 2005 Sep 27.
6. *Mok S.C., Schorge J.O., Weich W.R. et al.* Peritoneal tumours // *Tavassoli FA, Devilee P (Eds.): World Health Organization Classification of tumours. Pathology & genetics of tumours of breast and female genital organs.* IARC Press — Lyon. — 2003. — P. 197–202.
7. *Ordonez N.* Application of immunohistochemistry in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: review and update // *Hum Pathol* — 2013; 44:1–19.
8. *Robinson, B.W.* Malignant mesothelioma / *B.W. Robinson, A.W. Musk, R.A. Lake // Lancet.* — 2005. — Vol.366. — P. 397–408.
9. *Tan G.H., Cheung M., Chanyaputhipong J., Soo K.C., Teo M.C.* Cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for peritoneal mesothelioma. *Ann Acad Med Singapore.* 2013 Jun; 42(6):291–6.
10. *Turner K., Varghese S., Alexander H.R.* / Current concepts in the evaluation and treatment of patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma/*J Natl Compr Canc Netw.* 2012 Jan 1;10(1):49–57.
11. *Weiss S.W., Goldblum J.R.* (Eds.): *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors, 5th ed.* Mosby Elsevier. — 2008 — P. 789–817.
12. *Weiss S.W.*, *International Histological Classification of Tumours: Histological typing of soft tissue tumours.* — 2nd ed. / *World Health Organization.* — Berlin: Springer-Verlag, 1994.