

ОПУХОЛЕВЫЕ ПЛЕВРИТЫ: ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ

Профессор Н.И. ПЕРЕВОДЧИКОВА, к.м.н. Т.Р. АЛЕКСЕЕВА

*Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва,
Российская Федерация*

Описаны методы диагностики и лечения плеврита, осложняющего течение опухолевого процесса, для выработки оптимальной терапевтической тактики. Показано, что успешное лечение опухолевого плеврита позволяет в ряде случаев более активно проводить лечение по поводу основного заболевания, способствуя улучшению качества жизни больных.

Плеврит, осложняющий течение различных опухолевых заболеваний, обычно существенно ухудшает состояние больного и требует проведения специальных диагностических и терапевтических мероприятий. Около 40% всех плевритов имеют опухолевое происхождение, а у людей старше 50 лет злокачественные опухоли являются второй по частоте причиной возникновения выпота в плевре. Наиболее часто опухолевый плеврит обусловлен раком легкого (35%), раком молочной железы (23%), раком яичников, лимфомами (10%). Значительно реже выпот в плевре является осложнением рака желудочно-кишечного тракта, рака почки, меланомы и некоторых других опухолей, а у 12% больных с опухолевым плевритом не удается установить природу первичной опухоли [1]. Плеврит, являющийся клиническим проявлением первичной опухоли плевры — мезотелиомы плевры, составляет около 5% всех идиопатических опухолевых плевритов.

Чаще всего плеврит возникает на поздних этапах опухолевого процесса и указывает на его распространенность. В то же время плеврит может быть первым и на определенном этапе единственным проявлением опухолевого заболевания.

Рак легкого осложняется опухолевым плевритом у 25–50%, при раке молочной железы — у 10–48% больных, при мезотелиоме плевры плеврит обнаруживается у подавляющего большинства пациентов — около 80%.

Возникновение опухолевого плеврита отягчает состояние больных и требует проведения специальных терапевтических мероприятий, однако общая терапевтическая тактика определяется характером и стадией основного опухолевого заболевания. Соответственно важнейшее значение имеет уточнение диагноза и, в частности, определение характера выпота в плевре.

Плеврит может быть следствием непосредственного вовлечения в опухолевый процесс плевры, и в таком случае в экссудате чаще обнаруживаются опухолевые клетки, однако в ряде случаев выпот в плевре вызывается поражением лимфоузлов корня легких и средостения либо обструкцией бронха, осложненных ателектазом и/или пневмонией. При таких паразитических плевритах опухолевые клетки в экссудате не обнаруживаются, и наличие выпота в плевре не является абсолютным противопоказанием к оперативному лечению бронхогенного рака, хотя отдаленные результаты хирургического лечения

в этих случаях хуже, чем у больных в той же стадии заболевания без признаков плеврита.

При дифференциальном диагнозе следует иметь в виду, что выпот в плевре у онкологического больного может быть обусловлен сопутствующим неопухолевым заболеванием или носить характер неспецифического осложнения, например гипопроотеинемии. Сердечная недостаточность, задержка жидкости, пневмониты, эмпиема, туберкулез, эмболия легких, аутоиммунные заболевания, осложнения лучевого и лекарственного лечения должны оцениваться как возможные причины выпота в плевру. Вызывать выпот в плевру могут и некоторые цитостатики (метотрексат, прокарбазин, циклофосфан, митомицин, блеомицин, доцетаксел).

Диагностика плеврита включает стандартную двухпроекционную рентгенографию, латерографию, рентгеновскую компьютерную томографию (РКТ). Последняя позволяет уточнить степень распространенности опухолевого процесса: выявить наличие опухолевых масс в плевре, оценить состояние легочной паренхимы, лимфатических узлов корней легких и средостения, а также уточнить возможное вовлечение в процесс прилежащих костных структур и мягких тканей грудной стенки.

Минимальное количество жидкости в плевральной полости, определяемое рентгенологически, составляет около 200 мл. Полное затемнение гемоторакса наблюдается у 15% больных с опухолевыми плевритами, причем смещение средостения в противоположную сторону указывает на массивный выпот, а отсутствие такого смещения может быть связано с ателектазом легкого вследствие обструкции бронха, или с фиксацией средостения метастазами в лимфоузлы, или с опухолевой инфильтрацией средостения при мезотелиоме плевры.

Наличие выпота в плевральной полости — весьма характерный, но не специфичный признак опухолевого плеврита. По мере вовлечения в опухолевую инфильтрацию висцеральной плевры количество жидкости в плевральной полости может уменьшаться, вплоть до полного исчезновения, в результате образования спаек и полного сращения плевральных листков. Изолированное поражение плевры, проявляющееся скоплением выпота в плевральной полости, чаще всего наблюдается при раке легкого, яичников, реже — при раке молочных желез и раке желудка. При раке яичников метастатический плеврит может быть первым признаком опу-

холевого заболевания, что необходимо учитывать при проведении дифференциального диагноза у женщин с плевритом невыясненного генеза.

На рентгенограммах опухолевые плевриты проявляются выраженным, а порой и тотальным затемнением с косым вогнутым, а иногда и выпуклым верхним контуром. Отмечается смещение органов средостения в противоположную сторону. После удаления экссудата органы средостения возвращаются в нормальное положение. При опухолевых плевритах метастатической природы возникает симптом «неисчерпаемости»: после эвакуации жидкости из плевральной полости она довольно быстро накапливается вновь. Рентгенологическая картина метастатического поражения плевры может проявляться не только плевритом, но и различными видами опухолевых разрастаний в виде мелких просовидных высыпаний, единичных или множественных узловых образований и диффузных инфильтратов.

Узловые утолщения при метастатическом поражении плевры проявляются отдельными или слившимися между собой опухолевыми узлами, которые не распространяются на прилежащие отделы ребер и мягкие ткани грудной стенки. Эти изменения имеют место при опухолях различной локализации, но чаще всего — при раке молочной железы.

Торакоцентез, при котором удается удалить до 500–1000 мл экссудата, имеет не только диагностическое значение, но и облегчает состояние больного. При значительном количестве жидкости в плевральной полости проводится дренирование ее с медленным выведением экссудата. В случае ограниченных скоплений жидкости в плевре торакоцентез проводится под контролем УЗИ либо КТ.

Плевральное содержимое, как правило, представляет собой экссудат (ЛДГ > 200 ЕД/мл, индекс экссудат/сыворотка для ЛДГ > 0,6, для белка > 0,5) и часто имеет геморрагический характер. Содержание лейкоцитов составляет 1000–10 000 в 1 мм³, могут быть найдены клетки мезотелия и опухолевые клетки.

Повышение уровня гиалуронидазы в экссудате характерно для мезотелиомы плевры, однако решающим для установления диагноза мезотелиомы и дифференциальной диагностики этой опухоли и метастазов аденокарциномы является иммуногистохимическое исследование опухолевых клеток, что требует достаточного количества опухолевой ткани, получаемой путем биопсии при торакокопии.

Цитологическое исследование экссудата обнаруживает опухолевые клетки у 50% больных с опухолевыми плевритами; при отрицательных результатах проводятся повторные пункции плевры, позволяющие обнаружить наличие опухоли еще у 20% больных.

Торакоскопия обладает наибольшей разрешающей способностью, позволяя диагностировать опухолевое поражение плевры практически в 100% случаев [2].

Наличие опухолевого плеврита однозначно рассценивается как неблагоприятный прогностический фактор. По данным D.S. Schrupp, D.N. Nguyen [1], 65% больных с опухолевыми плевритами не переживают 3 мес, а к 6 мес погибают 80%. Однако прогноз

и терапевтические возможности в первую очередь определяются характером основного опухолевого заболевания и, в частности, его чувствительностью к лекарственной терапии.

В случае впервые выявленного плеврита у ранее не леченных больных лимфомами, раком яичников, раком молочной железы, герминогенными опухолями, мелкоклеточным раком легкого системная противоопухолевая химиотерапия может дать выраженный клинический эффект, включая исчезновение выпота в плевре. Если плеврит у таких больных не дает серьезной клинической симптоматики, целесообразно начинать лечение с адекватной терапии по поводу основного заболевания. При массивном выпоте в плевру, существенно отягчающем состояние больного, используется дренирование плевральной полости с максимальным удалением экссудата. После расправления коллабированного легкого в плевральную полость вводят цитостатики либо склерозирующие препараты, вызывающие плевродез, с целью прекращения накопления экссудата и полной либо частичной облитерации полости плевры. Такой эффект, по данным различных статистик, достигается у 60–90% больных, причем в ряде случаев он может быть достаточно стойким.

Для внутривнутриплеврального введения при опухолевых плевритах используются препараты, представленные в табл. 1.

Как видно из данных таблицы, используются цитостатики (блеомицин, цисплатин, тиофосфамид, 5-фторурацил, митоксантрон), биопрепараты (интерфероны, интерлейкин-2 и новый препарат ОК-432), а также не обладающие противоопухолевой активностью склерозирующие препараты (доксоциклин, тетрациклин, хинакрин, тальк). Используемые в прошлом изотопы (радиоактивный цинк, золото, фосфор) более не применяются.

Внутриплевральное введение цитостатиков при опухолевых плевритах обосновывается их возможным противоопухолевым эффектом, хотя не меньшее значение, по-видимому, имеет и эффект плевродеза — воспаления, вызывающего спаечный процесс с облитерацией полости плевры, что ведет к прекращению выпота. При использовании цитостатиков следует учитывать их общерезорбтивный токсический эффект (миелосупрессивное действие тиофосфамида, эметогенный эффект производных платины и т.д.). На этом основании ряд специалистов, в частности американских [1; 3], считает предпочтительным применение склерозирующих препаратов, не обладающих токсическим эффектом цитостатиков. При этом к числу склерозирующих препаратов они относят противоопухолевый антибиотик блеомицин, отдавая предпочтение именно этому препарату.

По опыту отделения химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН [4], эффективность внутривнутриплеврального введения цитостатиков при плевритах, осложняющих течение различных форм злокачественных опухолей, составляет от 60 до 83%, с полной ликвидацией выпота у 33–50% больных (табл. 2).

Блеомицин является наиболее популярным препаратом для внутривнутриплеврального использования при опухолевых плевритах. Хорошая переносимость при

*Препараты, используемые для интраплеврального введения
при опухолевых плевритах (сводные данные)*

Класс препаратов	Препарат	Доза	Эффективность, %
Цитостатики	Тиофосфамид	30–50 мг	54
	5-фторурацил	750–1000 мг	60
	Доксорубицин	30 мг	54
	Этопозид	200 мг	40–92
	Митоксантрон	25–30 мг	80
	Цисплатин	40–60 мг/м ²	82
	Блеомицин	60 мг	62–81
	Циклоплатам	100 мг x 3 (5)	54
Модификаторы биологических реакций	C.pavum	50–10 мг	40–81
	Интерлейкин-2 + ЛАК	500 т.МЕ + 10 млн ЛАК	69
	Интерфероны	5 млн — 20 млн МЕ	38–50
	ОК-432	10 КЕ	71
Склерозирующие препараты	Тальк	2–6 г	88
	Хинакрин	100 мл	78
	Тетрациклин	1,2–1,6 г	47–90
	Доксоциклин	500 мг	67–88

выраженном эффекте плевродеза послужила основанием для того, что в настоящее время именно блеомицин считается препаратом выбора при опухолевых плевритах. Специалисты, не придающие значения противоопухолевому эффекту цитостатиков, вводимых интраплеврально, и считающие задачей лечения опухолевого плеврита лишь плевродез, так же охотно используют блеомицин, как и сторонники представления о специфическом противоопухолевом действии вводимых интраплеврально цитостатиков. Интраплевральное введение блеомицина в дозе 1 мг/кг (обычно не более 60 мг) дает эффект у 80% больных.

Режимы химиотерапии опухолевых плевритов, осложняющих течение рака легкого, обычно

включают производные платины. Ряд клинических исследований посвящен интраплевральному их введению, в частности при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ).

По данным Э.К. Возного, Н.Г. Мещеряковой [5], интраплевральное введение цисплатина в дозе 40–60 мг/м² (дважды, в 1-й и 8-й день лечения) при плеврите, осложняющем течение рака молочной железы, дало полный эффект у 70% больных, при длительности ремиссии 15,5±2,15 мес, а при плевритах, вызванных НМРЛ, полный эффект был достигнут у 76,2% пациентов. Выживаемость больных определялась течением основного заболевания: при раке молочной железы среди больных, у которых наблюдался полный эффект в виде ликвидации выпота и облитерации плевры, к концу первого года были живы 64%, к концу второго — 32% и к концу третьего — 10,7% больных. При НМРЛ даже в случаях полного эффекта от лечения ракового плеврита медиана выживаемости больных составила 8,87±2,06 мес.

Следует отметить, что типичная для производных платины токсичность в виде тошноты и рвоты была отмечена у 80% больных и при интраплевральном введении, хотя проявлений нефро- и нейротоксичности зарегистрировано не было.

Оригинальным подходом, разрабатываемым японскими специалистами [6], является так называемая гипотоническая интраплевральная терапия цисплатином, когда после дренирования плевры в плевральную полость вводится 25 мг цисплатина, растворенного в 500 мл Aq. dest. По данным авторов, эффективность этого метода при плевритах, осложняющих течение НМРЛ, составляет 83%, полный эффект отмечен у 34% больных. Тошнота и рвота IV ст.

Таблица 2

Эффективность химиотерапии опухолевых плевритов (по данным РОНЦ РАМН)

Тип опухоли, число больных	Общая эффективность, %	Ремиссия, %	
		полная	частичная
Рак молочной железы, n = 78	78	39	39
Рак легкого, n = 77	79	45	34
Мезотелиома плевры, n = 79	66	33	33
Другие опухоли, n = 12	83	50	33
Всего, n = 176	75	40	35

Таблица 3

Данные рандомизированного исследования внутриплевральной терапии блеомицином, ОК-432 и цисплатином + этопозидом плевритов при НМРЛ (исследование JCOG 9515) [11]

Терапевтический режим*	Число больных	ОЭ**, %	Время до прогрессирования (медиана), нед
Вlm 1 мг/кг (макс 60 мг)	35	69	21 (95% ДИ)** (5–26)
ОК-432 0,2 ЕД/кг (макс 10 ЕД)	33	76	28 (95% ДИ) (19–50)
DDP 80 мг/м ² Этопозид 80 мг/м ²	34	71	18 (95% ДИ) (4–41)

* Больные, ответившие на внутриплевральную терапию, переводились на системную химиотерапию в режиме EP.

** ОЭ — общая эффективность; ДИ — доверительный интервал.

отмечены у 4% человек. Медиана продолжительности эффекта составляет 7 мес при медиане общей выживаемости больных 8 мес [6].

В отделении химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН изучен новый противоопухолевый препарат из числа производных платины — циклоплатам, представляющий собой S(-)-малатоамин (циклопентиламин) платину (II), т.е. являющийся смесью двух геометрических изомеров [7]. При опухолевых плевритах циклоплатам вводили внутриплеврально через катетер в дозе 100 мг/м² ежедневно в течение 3–5 дней после максимальной возможной эвакуации экссудата. Эффективность этого метода оказалась соответствующей 54,5% (полный эффект у 5 и частичный — у 12 из 22 больных). Наиболее выраженный эффект (66,6%) при полном эффекте у 42% был отмечен при опухолевом плеврите у больных НМРЛ. Побочные эффекты внутриплеврального введения циклоплатамы выражались в гипертермии (54,5%), болях в грудной клетке (27,3%), астении (36,4%), тошноте и рвоте (45,5%). Нефротоксичность отмечена у 9% больных. Гематологическая токсичность была умеренной (лейкопения I–II ст. у 9%, тромбоцитопения I ст. у 4,5% больных).

Внутриплевральное введение модификаторов биологических реакций, в частности цитокинов интерферона-альфа и интерлейкина-2 (IL-2), широкого практического применения не получило. Интерферон в дозах 50x10⁶ МЕ при введении в плевральную полость вызывает гипертермию и требует использования жаропонижающих средств. Внутриплевральное применение IL-2 в сочетании с лимфокинактированными клетками-киллерами (ЛАК), по данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина, оказалось эффективнее у 20 из 25 больных с опухолевыми плевритами при удовлетворительной переносимости, однако сложность методики ограничивает возможность использования этого подхода рамками клинического эксперимента [8].

В последнее время интенсивно изучается препарат ОК-432 — лиофилизат *Streptococcus pyogenes*, который при внутриплевральном введении в дозах до 10 ЕД вызывает облитерацию плевры у 70–80% больных на срок 19–50 нед [9; 10].

Рандомизированное исследование [11] по сравнению эффективности внутриплеврального введе-

ния блеомицина в дозе 1 мг/кг (максимально 60 мг), ОК-432 — 0,2 ЕД/кг (максимально 10 ЕД) и цисплатина 80 мг/м² с этопозидом 80 мг/м² у больных НМРЛ с опухолевым плевритом не выявило существенной разницы в ответе на терапию (69, 76 и 71% соответственно) при большей длительности эффекта у больных, получавших ОК-432 (табл. 3).

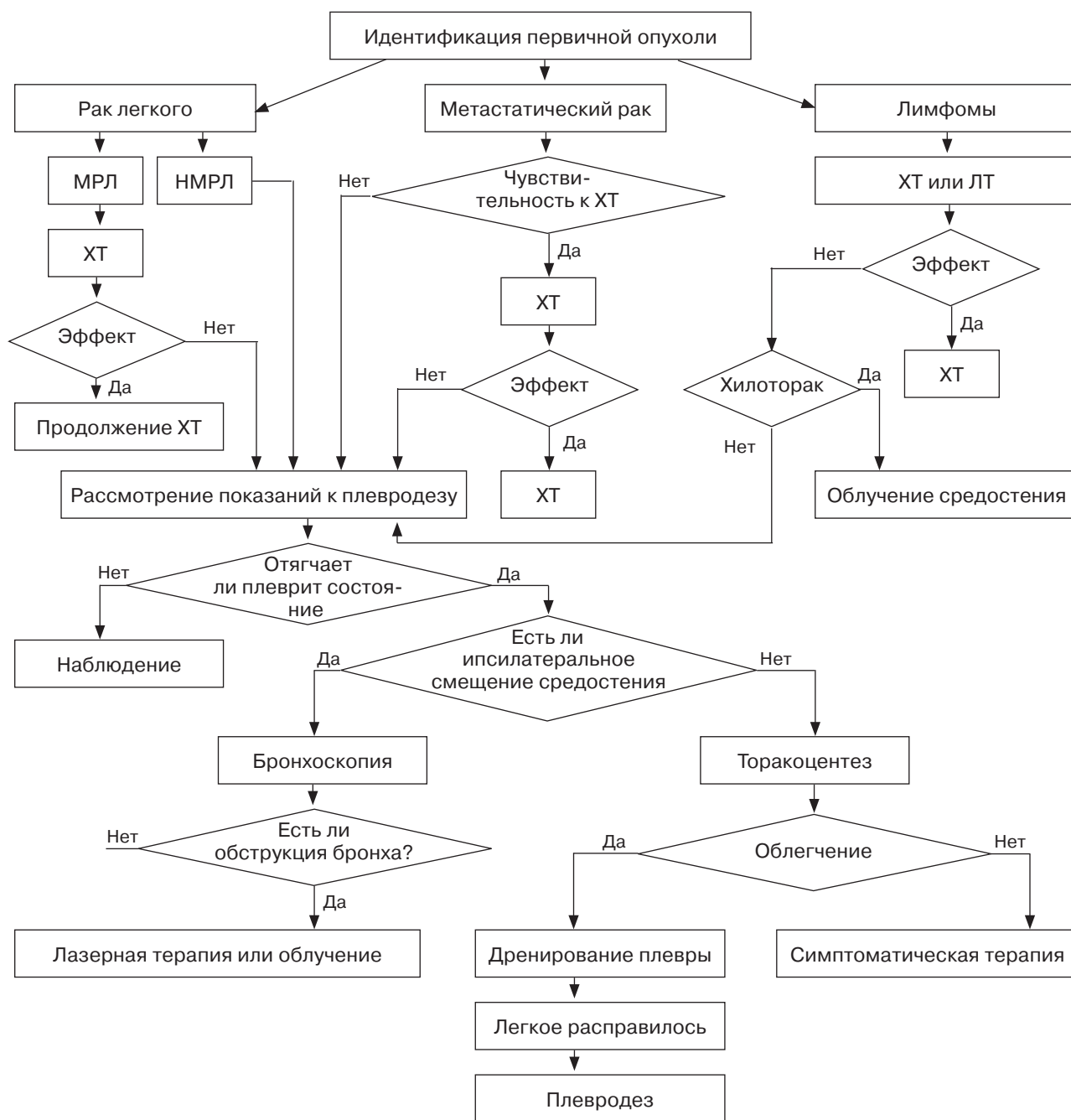
В ряде западных стран популярно внутриплевральное введение талька с целью плевродеза, особенно в связи с дешевизной препарата [4]. Как правило, используется внутриплевральная инсуффляция талька в дозе 5,0–10,0 при торакоскопии. Эта операция производится под общим наркозом и является в принципе хирургическим методом лечения. В нашей стране плевродез с помощью талька при опухолевых плевритах не используется.

Плеврит, осложняющий течение опухолевого процесса, не являясь самостоятельным заболеванием, в то же время может существенно ухудшить состояние пациента. Обнаружение выпота в плевре у онкологического больного, как указывалось, является показанием к уточняющим диагностическим мероприятиям для выработки оптимальной терапевтической тактики. Для некоторых видов опухолей (лимфомы, МРЛ, РМЖ, рак яичников) можно рассчитывать на эффект системной терапии, но для большинства других опухолей при выраженной симптоматике обязательно рассматривается вопрос о показаниях к дренированию плевры и внутриплевральном введении цитостатиков либо склерозирующих препаратов, способствующих плевродезу.

Алгоритм выбора терапевтической тактики при опухолевых плевритах представлен на приводимой ниже схеме (модифицированная схема R. W. Light [12]).

Успешное лечение опухолевого плеврита позволяет снять или уменьшить тягостные симптомы легочно-сердечной недостаточности, тем самым улучшая качество жизни больных и в ряде случаев позволяя более активно проводить лечение по поводу основного заболевания. Однако продолжительность жизни больных определяется не столько результатом лечения плеврита, сколько течением основного заболевания, характером метастазирования, темпами опухолевой прогрессии и вовлечением в опухолевый процесс жизненно важных органов.

Алгоритм выбора терапевтической тактики при опухолевых плевритах



Литература

1. *Schrump D.S., Nguyen D.H.* Malignant pleural and pericardial effusions // *Cancer Principles and Practice of Oncology* / Eds. V.T Jr. deVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg.— Philadelphia; Lippincott, Williams and Wilkins, 2001.— P. 2729–2744.
2. Malignant effusive disease of the pleura and pericardium / M.M. de Camp, S.J. Mentzer, S.J. Swanson et al. // *Chest.*— 1997.— Vol. 112.— 291 p.
3. *Belani C.P., Pajeau T.S., Bennett C.L.* Treating malignant pleural effusion cost consciously // *Ibid.*— 1998.— Vol. 113.— 78 p.
4. *Бычков М.Б.* Опухолевые плевриты (дифференциальная диагностика и лечение) // *Рус. мед. журн.*— 1999.—Т. 10 (92).— С. 458–461.
5. *Возный Э.К., Мещерякова Н.Г.* Внутриплевральное введение платидиама (цисплатина) в лечении специфических плевритов при злокачественных новообразованиях // *Вопр. онкологии.*— 1992.— 10.— С. 1249–1253.
6. Intrapleural hypotonic cisplatin treatment (HPT) for malignant pleural effusion in 80 patients with non small cell lung cancer (NSCLC) / Y. Ichinose, T. Seto, H. Yamamoto et al. // *Proc. ASCO.*— 2003.— Vol. 23, abstr. 2566.

7. Горбунова В.А., Базрова С.Г. Применение циклоплатина при резистентных солидных опухолях // Новые лекарства – журн. для врачей и провизоров. – 2003. – 8. – С. 18–26.
8. Адоптивная иммунотерапия при опухолевых плевритах. Клинико-лабораторные исследования / М.И. Давыдов, В.А. Нормантович, М.В. Киселевский и др. // Рос. мед. журн. – 2000. – 6. – С. 14–17.
9. Comparison of OK-432 and mitomycin C with pleurodesis for malignant pleural effusion caused by lung cancer. A randomized trial / K.T. Luh, P.C. Yang, S.H. Kuo et al. // Cancer. – 1992. – Vol. 69. – P. 674.
10. For the Lung Cancer Chemotherapy Group. Randomized phase II trial of OK-432 for the malignant pleural effusion due to non small cell lung cancer / K. Shibata, K. Kasahara, T. Sone et al. // Proc. ASCO. – 2003. – Vol. 23, abstr.
11. Randomized phase II trial of three intrapleural therapy regimens in non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion (MPE): Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG 9515) / K. Yoshida, T. Sugiura, S. Takifuji et al. // Ibid. – 2001. – Vol. 20, abstr. 1351. – P. 339a.
12. Light R.W. Pleural diseases. – Baltimore: William and Wilkins, 1995.

Поступила 05.11.2003

TUMOR PLEURISY: DIAGNOSIS AND CHOICE OF THERAPEUTIC TACTICS

N.I. Perevodchikova, T.A. Alekseyeva

Summary

Methods of diagnosis and treatment of pleurisy, which complicates the course of tumor process, are described to work out optimum therapeutic tactics. Successful treatment of the tumor pleurisy is shown to allow to administer more active treatment of the basic disease facilitating improvement of the quality of life of the patients.