

© Коллектив авторов, 2012 г.
УДК 616.24-006.6-06:616.25-002.157]-07

**А. Л. Акопов, В. И. Егоров,
В. В. Варламов, И. В. Чистяков,
И. В. Дейнега, Махмуд Райд,
Арулдас Карлсон, И. Н. Логинов**

ДИАГНОСТИКА ПРИЧИН ПЛЕВРАЛЬНЫХ ВЫПОТОВ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

НИИ пульмонологии, кафедра госпитальной хирургии №1 Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Покровская больница, Санкт-Петербург

Рак легкого – одна из самых частых причин плеврального выпота. Первичный рак легкого сопровождается опухолевым плевральным выпотом примерно в 10–15% наблюдений [2, 8]. В последние годы произошло существенное изменение в понимании прогностической роли метастатического поражения плевры при раке легкого. Если раньше наличие ипсилатерального по отношению к первичной опухоли карциноматоза плевры классифицировалось символом «Т4», то с 2009 г., согласно новой классификации рака легкого, принятой Международным обществом по изучению рака легкого, – символом «M1a», т. е. рак легкого с карциноматозным плевральным выпотом следует расценивать не как местнораспространенный, а как диссеминированный опухолевый процесс [13]. Радикальное оперативное вмешательство при этом невозможно, а эффективность консервативного лечения крайне низка.

Если же выпот носит характер параканкрозного, т. е. не связан с вовлечением плевры в опухолевый процесс или является проявлением сопутствующей патологии, то наличие такого выпота само по себе не может являться противопоказанием к выполнению радикальной операции. Так, однако, считают не все хирурги и онкологи, нередко не уделяя должного внимания определению причины накопления жидкости в плевральной полости у больных раком легкого [3, 6, 9].

Клинических признаков, позволяющих с той или иной степенью определенности предполагать опухолевый или параканкрозный характер плеврального выпота у больных раком легкого, не существует. Так, одышка может быть связана как с вовлечением в опухолевый процесс плевры и накоплением большого количества жидкости в плевральной полости, так и с интоксикацией вследствие воспалительных изменений в легочной ткани и плевре. Поэтому на первый план выходит инструментальная, лабораторная и хирургическая диагностика, оценка необходимости которой и явилась целью настоящей работы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С 2002 по 2011 гг. авторами наблюдались 120 больных раком легкого и односторонним ипсилатеральным плевральным выпотом. Мужчин было 84, женщин – 36, соот-

ношение полов составило 2,3:1,0. Средний возраст больных – 64,4 года.

У 56 больных имела место аденокарцинома легкого, у 64 – плоскоклеточный рак. По степени распространения первичной опухоли больные распределялись следующим образом: T1 – 19 больных, T2 – 44, T3 – 31, T4 – 26 больных; по степени регионарного лимфогенного метастазирования: N0 – 39 больных, N1 – 56, N2 – 25 больных. Опухоли классифицировались на основании предоперационного обследования у 28 больных, с учетом результатов видеоторакоскопии – у 54 и после торакотомии – у 38 больных.

Всем больным, помимо общеклинических исследований, производилась рентгенография и компьютерная томография грудной клетки, ультразвуковое (УЗ) исследование плевральных полостей, фибробронхоскопия. Пункции плевральной полости осуществлялись под местной анестезией, при необходимости – под УЗ-контролем. Полученную при пункции жидкость направляли для клинического, цитологического и, по показаниям, бактериологического исследования. Дифференциальная диагностика экссудатов и транссудатов осуществлялась на основании концентрации белка в плевральной жидкости (менее 20 г/л – транссудат, более 30 г/л – экссудат, от 20 до 30 г/л – пограничные значения). Трансторакальная биопсия плевры «вслепую» не производилась. Отсутствие цитологических признаков карциноматоза плевры, при исключении других признаков абсолютной нерезектабельности и неоперабельности, являлось основанием для выполнения диагностической или лечебной операции. Видеоторакоскопические операции выполнялись под эндобронхиальным наркозом с раздельной вентиляцией легких или под местной анестезией, операции производились с использованием видеосистемы и набора эндохирургических инструментов производства компаний *Karl Storz* и *Eticon*.

Плевральный выпот оценивался как злокачественный при наличии в жидкости комплексов опухолевых клеток, выявляемых при цитологическом исследовании, а также при наличии карциноматоза плевры, установленном при компьютерной томографии или при макроскопической ревизии плевральной полости (интраоперационно). Выпот признавался параканкрозным только после интраоперационной (видеоторакоскопической или открытой) ревизии плевральной полости и при отсутствии признаков карциноматоза плевры.

Интраоперационно оценивалась также вовлеченность в опухолевый процесс висцеральной плевры в зоне первичной опухоли. У 12 больных с параканкрозным плевральным выпотом и прорастанием висцеральной плевры первичной опухолью выполнен лаваж плевральной полости. При этом сразу после торакотомии производилось осушение плевральной полости, через рану в полость вводилось 100 мл физиологического раствора хлорида натрия с экспозицией в плевральной полости в течение одной минуты, после чего лаважная жидкость аспирировалась и подвергалась цитологическому исследованию.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 49 пациентов (0,41) при клинико-инструментальном исследовании или интраоперационно диагностирован карциноматоз плевры (группа I), а у 71 больного (0,59) выпот расценен как параканкрозный (группа II).

Правосторонний рак легкого имел место в 67 наблюдениях (0,56), левосторонний – в 53 (0,44). Центральный рак диагностирован у 70 больных (0,58), периферический – у 50 (0,42). Выпот был массивным (более 1/3 гемиторакса) у 31 пациента (0,26), у 26 из них (0,84) имел место карциноматоз плевры, у оставшихся 5 – эмпиема плевры параканкрозного характера.

Практически у всех пациентов с карциноматозным выпотом (группа I) диагностирована аденокарцинома легкого (у 47 из 49 больных, 0,96). При аденокарциноме выпот был опухолевым в 47 наблюдениях из 56 (0,84), а при плоскоклеточном раке – только у 2 из 64 больных (0,03).

У 103 пациентов наличие плеврального выпота было установлено при рентгенологическом исследовании, а в 17 наблюдениях (0,14) выпот оказался рентгенонегативным. У 6 больных этой группы наличие жидкости установлено при компьютерной томографии, у 5 – при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости как случайная находка, у 6 пациентов – только интраоперационно. У всех последних 6 больных выпот не был связан с карциноматозом плевры.

Из 114 больных, у которых выпот выявлен при клинико-инструментальном обследовании, пункции плевральной полости произведены 95 больным. У 19 пациентов пункции не выполнялись в связи с малым количеством жидкости в плевральной полости. При пункции выпот получен в 88 наблюдениях (0,92), а у 7 больных (0,08) получить содержимое плевральной полости не удалось.

Из 88 больных, плевральная жидкость которых подвергнута клиническому исследованию после плевральной пункции, экссудат имел место у 85 пациентов, трансудат – у 3 (0,03). Все больные с трансудативным выпотом, т. е. с концентрацией белка в жидкости менее 20 г/л, были из группы II. В плевральной жидкости 14 больных концентрация белка была в пределах 20–30 г/л. Условно они отнесены к экссудатам, у 4 из них при цитологическом исследовании выявлены опухолевые клетки, еще у 2 диагностирован карциноматоз плевры интраоперационно, а у 8 имели место очевидные клинические признаки параканкрозного воспалительного процесса.

В общей сложности у 29 больных из 120 выпот был геморрагическим (0,24), у 68 (0,57) – серозным, а у 23 (0,19) – гнойным. Интересно, что из 29 больных с геморрагическим выпотом жидкость была красного цвета у 26, а у 3 пациентов геморрагический характер выпота установлен только по результатам цитологического исследования (количество эритроцитов больше $5,0 \times 10^9/\text{л}$). У 28 из 29 больных с геморрагическим выпотом имел место карциноматоз плевры, у 1 причиной накопления жидкости явилась, вероятнее всего, тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии.

Таблица 1

Характер плевральной жидкости у пациентов с опухолевым и параканкрозным плевральным выпотом

Показатель	Группа I (n=49)	Группа II (n=71)
Геморрагический выпот	28 (0,57 %)	1 (0,01 %)
Серозный выпот	21 (0,43 %)	47 (0,66 %)
Гнойный выпот	0	23 (0,23 %)
Комплексы опухолевых клеток	28 из 48 (0,58 %)	0
pH < 7,3	21 из 48 (0,44 %)	8 из 40 (0,20 %)

В общей сложности комплексы опухолевых клеток выявлены при цитологическом исследовании у 28 больных, у 21 пациента группы I опухолевый характер выпота установлен только интраоперационно. Цитологическое исследование на предоперационном этапе оказалось чувствительным у 58 % больных (28 из 48 больных, которым выполнялись плевральные пункции). При этом среди больных группы I чувствительность цитологического исследования геморрагического плеврального выпота оказалась существенно выше (у 20 из 28 больных, 0,71), чем серозного (8 из 21 больных, 0,38). Гнойный выпот во всех наблюдениях был параканкрозным.

Результаты исследования плеврального выпота приведены в табл. 1.

Уровень pH плевральной жидкости менее 7,3 был отмечен почти у половины пациентов группы I и только у 8 из 40 (0,20) пациентов группы II.

Уровень кислотности плевральной жидкости оказался важным показателем цитологической диагностики опухолевого выпота. Об этом свидетельствуют данные, представленные в табл. 2.

Из 21 пациента с карциноматозным выпотом и pH < 7,3 у 19 (0,68) при цитологическом исследовании выявлены опухолевые клетки, в то время как при pH > 7,3 цитологическая диагностика была информативной только у 9 из 27 больных (0,33) (p < 0,05). Геморрагический выпот при карциноматозе плевры также достоверно чаще имел место при уровне pH < 7,3.

Оперативные вмешательства в общей сложности произведены 92 больным, из них видеоторакоскопия – 54 больным, торакотомия – 38 больным. Видеоторакоскопия выполнена под общим интубационным наркозом с раздельной вентиляцией легких в 30 наблюдениях, под общим внутривенным наркозом – у 9 больных (у всех – амбулаторно), под местной анестезией – у 15 больных. Во всех наблюдениях диагноз был установлен или по результатам ревизии плевральной полости, или после патоморфологического исследования биоптатов плевры.

Таблица 2

Сопоставление уровня pH плевральной жидкости и информативности цитологической диагностики карциноматозного выпота

Показатель	pH < 7,3 (n=21)	pH > 7,3 (n=27)
Геморрагический характер выпота (n=28)	20 (0,71 %)	8 (0,29 %)
Наличие опухолевых клеток в выпоте (n=28)	19 (0,68 %)	9 (0,32 %)

Цитологическое исследование лаважной жидкости, проведенное во время открытого хирургического вмешательства 12 больными группы II, не выявило наличия опухолевых клеток ни в одном наблюдении, несмотря на то, что у всех больных имело место локальное вовлечение в первичную опухоль висцеральной плевры. При этом цитологом, выполняющим исследование, отмечался чрезвычайно скудный цитоз лаважной жидкости.

Представляется важным уточнение причины накопления плеврального выпота у больных группы II. Однозначно ответить на этот вопрос представляется возможным не у всех больных. Так, не вызвала сомнений воспалительная этиология выпота у 52 больных раком легкого, осложнившимся ателектазом или деструкцией легочной ткани, у части из них, как отмечено выше, жидкость носила гнойный характер. У одного больного имела место тромбоэмболия легочной артерии, доказанная при ангиопульмонографии. Обширное метастатическое поражение лимфатических узлов средостения (N2) диагностировано у 15 больных, что вполне могло быть причиной накопления выпота в плевральной полости. У оставшихся 4 пациентов однозначно установить о причину плеврального выпота не представляется возможным, при том что у 3 из них диагностирован транссудат, а очевидной системной патологии в процессе клинико-инструментального исследования выявлено не было.

Актуальность проблемы установления причины плеврального выпота при раке легкого не вызывает сомнений [1, 11]. Несмотря на то, что многие авторы относят больных раком легкого, осложненным плевральным выпотом, к разряду неоперабельных, диссеминация опухоли по плевре обязательно должна быть доказана [13].

В представленном исследовании у 49 из 120 больных раком легкого (0,41) плевральный выпот был связан с карциноматозом плевры, а у 71 больного носил параканкрозный, не связанный с вовлечением плевры в опухолевый процесс, характер. При этом карциноматозный выпот практически всегда сопутствовал аденокарциноме легкого и встречался при плоскоклеточном раке только в двух наблюдениях из 49 (0,04). В то же время параканкрозный плевральный синдром более характерен для плоскоклеточного рака, при котором чаще имеет место центральный рост, ателектаз легочной ткани, развитие обтурационной пневмонии.

Рутинное рентгенологическое исследование позволяет в большинстве наблюдений установить наличие плеврального выпота. Однако разрешающая способность этого метода невысока, диагностика выпота возможна только при содержании в плевральной полости не менее 100–400 мл жидкости [2]. Большей информативностью в диагностике выпота обладает компьютерная томография, позволившая установить наличие рентгеногетивного выпота у 6 пациентов. Еще у 5 больных жидкость диагностирована случайно при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости. Известно, что этот ме-

тод позволяет выявить в плевральной полости наличие даже небольшого количества выпота (до 10 мл) [2, 9]. Повидимому, ультразвуковое исследование грудной клетки с целью установления наличия плеврального выпота целесообразно включить в схему обследования больных раком легкого.

Основным методом определения характера выпота до настоящего времени остается цитологический. Чувствительность цитологического исследования в диагностике карциноматоза плевры составила 58% (28 из 48 больных). Информативность цитологической диагностики выше при геморрагическом характере выпота, а также зависит от уровня рН экссудата: чем ниже рН, тем выше информативность цитологического исследования, и наоборот. Кислая среда экссудата свидетельствует о длительном течении патологического процесса (так же как и геморрагический характер выпота), высокой скорости аккумуляции продуктов утилизации глюкозы, в первую очередь, лактата и карбоната, нарушении их элиминации из плевральной полости. Эти процессы коррелируют с агрессивностью злокачественной опухоли [4, 10, 12].

Принципиально важно дифференцировать экссудат от транссудата, когда речь идет об установлении причины накопления плевральной жидкости. В литературе указывается на тот факт, что от 3 до 10% злокачественных плевральных выпотов являются транссудатами [11]. Принято считать, что при экссудативном выпоте речь идет о патологии самой плевры, а при транссудативном — о системности патологического процесса. Однако такая логика дает ответы далеко не на все вопросы, в частности, почему при системном патологическом процессе жидкость накапливается только в одной плевральной полости. Возможно, критерии дифференциальной диагностики транссудатов и экссудатов нельзя считать вполне объективными. Принятые в мире критерии R. W. Light [9] достаточно сложны для выполнения, и зачастую результаты применения таких критериев неочевидны. Исходя из собственного опыта, а также из представленных в работе результатов, мы рекомендуем не проводить дифференциальную диагностику экссудатов и транссудатов только на основании биохимических тестов, а учитывать и клинические особенности того или иного пациента.

В исследовании не применялась оценка концентрации различных онкомаркеров в плевральной жидкости, таких как раковый эмбриональный антиген, карбогидратный антиген 15–3, фрагмент цитокератина 19, раковый антиген 125. К сожалению, как свидетельствуют литературные сведения, ни один из вышеперечисленных маркеров не обладает значимой диагностической ценностью, позволяющей рекомендовать его применение в клинической практике [6–8].

У 92 больных из 120 (0,77) характер выпота был установлен только с помощью операции. Наиболее информативным методом диагностики карциноматоза плевры при раке легкого оказались видеоторакоскопия и торакотомия. В настоящее время именно видеоторакоскопическая ревизия и биопсия плевры являются стандартом ди-

агностики плевральных выпотов [1, 5, 14]. При сомнительных результатах предоперационного исследования видеоторакоскопия, как и диагностическая торакотомия, должны являться последними и закономерными методами диагностики причин накопления плевральной жидкости у больных раком легкого. У ряда больных диагностическая видеоторакоскопия может выполняться под местной анестезией, что позволяет применять метод в амбулаторных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Порханов, В. А. Видеоторакоскопические операции в диагностике и лечении заболеваний органов дыхания / В. А. Порханов // Проблемы туберкулеза. – 1997. – № 6. – С. 27–32.
2. Садовников, А. А. Методы диагностики плевритов / А. А. Садовников, К. И. Панченко // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1996. – № 4. – С. 60–62.
3. Ханин, А. Л. Врачебные ошибки в ведении больных с заболеваниями плевры / А. Л. Ханин // Клин. мед. – 1999. – № 3. – С. 20–22.
4. Чучалин, А. Г. Плевра: патофизиологические и клинические аспекты / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 1999. – № 1. – С. 6–10.
5. Яблонский, П. К. Видеоторакоскопия в современной торакальной клинике / П. К. Яблонский, В. Г. Пищик // Вестник хирургии. – 2003. – № 1. – С. 110–114.
6. Heffner, J. E. Recent advances in the diagnosis and management of malignant pleural effusions / J. E. Heffner, J. S. Klein // Mayo Clin. Proc. – 2008. – Vol. 83. – P. 235–250.
7. Kotyza, J. Diagnostic and prognostic significance of inflammatory markers in lung cancer-associated pleural effusions / J. Kotyza [et al] // Int. J. Biol. Markers. – 2010. – Vol. 25. – P. 12–20.
8. Kremer, R. Pleural fluid analysis of lung cancer vs benign inflammatory disease patients / R. Kremer [et al] // Br. J. Cancer. – 2010. – Vol. 102. – P. 1180–1184.
9. Light, R. W. Diagnostic principles in pleural disease / R. W. Light // Eur. Respir. J. – 1997. – Vol. 10. – P. 476–481.
10. Light, R. W. Tumor markers in undiagnosed pleural effusions / R. W. Light // Chest. – 2004. – Vol. 126. – P. 1721–1724.
11. Neragi-Miandoab, S. Malignant pleural effusion, current and evolving approaches for its diagnosis and management / S. Neragi-Miandoab // Lung Cancer. – 2006. – Vol. 54. – P. 1–9.
12. Ozyurtkan, M. O. Predictors of mortality within three months in the patients with malignant pleural effusion / M. O. Ozyurtkan, A. E. Balci, M. Cakmak // Eur. J. Intern. Med. – 2010. – Vol. 21. – P. 30–34.
13. Rami-Porta, R. The revised TNM lung cancer staging system for lung cancer / R. Rami-Porta, J. Crowley, P. Goldstraw // Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2009. – Vol. 15. – P. 4–9.
14. Sakr, L. Thoracoscopic assessment of pleural tumor burden in patients with malignant pleural effusion: prognostic and therapeutic implications / L. Sakr [et al] // J. Thorac. Oncol. – 2011. – Vol. 6. – P. 592–597.

РЕЗЮМЕ

А. Л. Акопов, В. И. Егоров, В. В. Варламов, И. В. Чистяков, И. В. Дейнега, Махмуд Райд, Арулдас Карлсон, И. Н. Логинов

Диагностика причин плевральных выпотов при раке легкого

Уточнение причины плеврального выпота у больных раком легкого чрезвычайно актуально для выбора метода лечения и определения прогноза. Проведен анализ результатов обследования больных раком легкого и односторонним ипсилатеральным плевральным выпотом. Практически у всех пациентов с карциноматозным выпотом была диагностирована аденокарцинома легкого. Чувствительность цитологического исследования карциноматозного геморрагического плеврального выпота была существенно выше, чем серозного. Из 21 пациента с карциноматозным выпотом и уровнем pH плевральной жидкости менее 7,3 у 19 (0,68) при цитологическом исследовании выявлены опухолевые клетки, в то время как при pH > 7,3 цитологическая диагностика была информативной только у 9 из 28 больных (0,32) (p < 0,05). Диагностическая видеоторакоскопия позволила установить точный диагноз во всех наблюдениях. При сомнительных результатах предоперационного исследования именно видеоторакоскопия, как и диагностическая торакотомия, должны являться последними и закономерными методами диагностики причин накопления плевральной жидкости у больных раком легкого.

Ключевые слова: рак легкого, плевральный выпот, видеоторакоскопия.

SUMMARY

A. L. Akopov, V. I. Egorov, V. V. Varlamov, I. V. Chistiakov, I. V. Deinega, M. Raid, A. Karlson, I. Loginov

Causes of pleural effusion in lung cancer

Specification of the causes of pleural effusion in the patients with lung cancer is extremely important for the choice of treatment and for prognosis. The patients with lung cancer and ipsilateral pleural effusion were included in the study. Pleural carcinomatosis was diagnosed in 49 patients (0.41) and in 71 patients (0.59) effusion was regarded as paramalignant. 96 % of the patients with carcinomatous effusion had adenocarcinoma. In 29 patients effusion was hemorrhagic (0.24), in 68 (0.57) – serous, 23 (0.19) – purulent. Cytological investigation was informative in 58 % of the patients. The sensitivity of cytological investigation of hemorrhagic pleural effusion and effusion with pH level < 7.3 was significantly higher than serous and pH level > 7.3. Diagnostic videothoracoscopy was done in 54 patients, thoracotomy – in 38 patients, which allowed a precise diagnosis in all cases. Videothoracoscopy and thoracotomy should be the last and logical methods of diagnosis of the causes of accumulation of the pleural fluid in patients with lung cancer.

Key words: lung cancer, pleural effusion, videothoracoscopy.