

*А.И. Арсеньев, А.О. Нефедов, А.С. Барчук, С.Н. Новиков, А.А. Барчук, С.А. Тарков,
С.В. Канаев, К.А. Костицын, А.В. Нефедова, К.Э. Гагуа, Н.Ю. Аристидов*

Алгоритмы лечения опухолевых поражений плевры, сопровождающихся злокачественным экссудативным плевритом

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

В обзорной статье рассматривается проблема оптимизации лечения злокачественных опухолевых поражений плевры, в том числе сопровождающихся экссудативным плевритом, являющихся свидетельством распространенного опухолевого процесса, сопряженного с невозможностью излечения, и существенного улучшения отдаленных результатов. Показано, что морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические особенности опухоли являются важными прогностическими и предиктивными факторами, во многом определяющими и лечебную тактику. Все современные клинические рекомендации однозначно утверждают, что в подавляющем большинстве случаев мероприятия по лечению злокачественных опухолевых плевритов должны носить паллиативный характер. Основной целью у таких больных является уменьшение симптомов и улучшение качества жизни. Бессимптомные экссудативные плевриты не требуют лечения. Торакцентез или симптоматическое дренирование обеспечивает немедленное улучшение состояния. При невысоком темпе накопления экссудата, редких рецидивах, предполагаемой высокой эффективности противоопухолевого лечения, либо низкой ожидаемой выживаемости можно ограничиться использованием этих процедур. Остальным больным по индивидуальным показаниям рекомендуется минимально инвазивное или хирургическое вмешательство — установка постоянных плевральных катетеров, выполнение различных вариантов плевродеза, эффективность которых достигает 87-96%. Внедрение современных методик проведения плевральных процедур позволило снизить частоту их осложнений до 2,7-4,0%. Несомненно, необходимо продолжать совершенствование существующих алгоритмов и поиск альтернативных решений, в том числе и на основе комплексного применения возможностей современной медицины.

Ключевые слова: злокачественный экссудативный плеврит, торакцентез, постоянный

плевральный катетер, плевродез, рак лёгкого, злокачественная мезотелиома плевры, инвазивная диагностика

Введение

Опухолевый или злокачественный плеврит (МРЕ — malignant pleural effusion) — это синдром скопления экссудата в плевральной полости при первичном (злокачественная мезотелиома плевры — МРМ — malignant pleural mesothelioma), либо при вторичном опухолевом поражении плевры. Среди всех плевральных выпотов опухолевые находятся на 2 месте после парапневмонических — 15-20%. Ежегодно регистрируется 100 тыс. случаев МРЕ в Европе и до 200 тыс. в США с расходами на стационарное лечение более 5 миллиардов долларов в год и развиваются у 15% всех пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗН). Самыми частыми причинами МРЕ являются: рак легкого (РЛ) — 34-37%, рак молочной железы (РМЖ) — 33-50%, лимфомы — 18%, рак яичника — 7%, опухоли желудочно-кишечного тракта, желудка (до 30%), щитовидной железы (до 25%), рак почки — 2%. Около 2% от общего числа специфических плевральных выпотов приходится на диффузные МРМ. У 5-15% больных к моменту диагностики МРЕ, первичная опухоль не выявлена [1, 11, 12, 18].

Наличие МРЕ обычно свидетельствует о метастатической, реже местнораспространенной форме ЗН с прогнозируемой низкой общей выживаемостью (ОВ) — в среднем 3-12 мес. Так, ОВ при МРЕ для НМРЛ составила — 5,5 мес., для РМЖ — 13 мес., а для МРМ — 9,5 мес. [4, 12, 14]. Смертность в стационаре составляет примерно 12%. Даже минимальный МРЕ является неблагоприятным прогностическим признаком. Так, в исследовании J.M. Porcel et al. (2017) показано, что при бессимптомных плевритах (n=112) медиана выживаемости (МВ) существенно ниже, чем у больных без МРЕ — 7,5 против 12,7 мес. (p=0,001), аналогичные данные получены и в крупном корейском исследовании (7,7 против 17,7 мес., p=0,001). Более чем у

60% пациентов требуются повторные эвакуации плеврального экссудата уже через 7-9 дней после первой процедуры [11, 19].

МРЕ представляет собой экссудат (содержание лактатдегидрогеназы — ЛДГ >200 ЕД/мл, индекс экссудат/сыворотка для ЛДГ >0,6, для белка >0,5, рН <7,3, глюкоза <3,3 ммоль/л) и часто имеет геморрагический характер. Содержание лейкоцитов составляет 1000-10000 в 1 мм³, могут быть найдены клетки мезотелия и опухолевые клетки. Опухолевое поражение плевры при РЛ может быть результатом распространения 1) гематогенного; 2) лимфогенного; 3) непосредственного. ЗН могут быть причиной плеврального выпота без прямого вовлечения плевры (паранеопластический выпот — *paramalignant effusion*) и определяться такими факторами, как обструктивная пневмония, тромбоз ветвей легочной артерии (ТЭЛА), блок лимфатических путей средостения и синдром верхней полой вены [14]. Опухолевое поражение плевры может быть, как массивным, так и ограниченным и не всегда сопровождается выпотом.

Большинство пациентов с МРЕ имеют симптоматическую форму, а основными проявлениями являются одышка и, в меньшей степени, кашель и боль в груди. В механизме формирования одышки участвуют как компрессия легочной паренхимы с уменьшением дыхательной поверхности, так и нарушенная механика дыхания. Степень одышки часто непропорциональна объему выпота, мало того он может быть не основной ее причиной. Тогда необходимо определять и другие возможные причины, как связанные с наличием ЗН, так и нет. К первым относятся 1) бронхиальная обструкция с ателектазом легкого, или его части при опухолевом поражении воздухоносных путей, 2) опухолевая инфильтрация паренхимы лёгкого, лимфангит, 3) вовлечение крупных легочных сосудов. Среди неопухолевых причин могут быть 1) воспалительные изменения в лёгком, 2) ТЭЛА, 3) сопутствующая лёгочная и сердечная патология; 4) перикардит. Эвакуация адекватного ситуации объема экссудата может позволить вынести верное суждение о характере одышки. Интенсивная боль в грудной клетке редко бывает связана только с экссудатом и обычно свидетельствует об инвазии опухоли в плевру или грудную стенку [14, 19].

Материал и методы

Поиск литературы был проведен в сентябре-октябре 2020 года с использованием трех медицинских баз данных: Medline / PUBMED (Национальная медицинская библиотека, США) / EMBASE (Elsevier, Нидерланды) и Cochrane Library (Великобритания). Публикации были включены на основе предварительно определенных критериев приемлемости для каждого клинического аспекта — когортные и

рандомизированные клинические исследования, мета-анализы и систематические обзоры, официальные клинические североамериканские и европейские рекомендации. При проведении анализа использован подход GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) для формулирования вопросов в принятом формате PICO (Patient, Intervention, Comparator, and Outcome — пациент, вмешательство, компаратор и результат) и обобщения соответствующих фактических данных.

Результаты исследования

Минимальный объем жидкости в плевральной полости, определяемый рентгенологически, составляет около 200 мл, и ее не всегда видно на фоне гиповентиляции и иных сопутствующих изменений в грудной полости, не говоря уже об отдельных мелких узелках по плевре. Кроме того, количество жидкости в плевральной полости может изменяться, вплоть до полного исчезновения и повторного накопления. Ультразвуковое исследование (УЗИ) можно использовать для визуализации плевральной полости и отдельных карманов, позиционирования положения иглы и дренажа (катетера), идентификации межреберных сосудов с целью уменьшения риска возникновения ятрогенного пневмоторакса, геморрагических осложнений и повреждения прилежащих структур, а также для оценки степени расправления легкого. В исследовании D.J. Feller-Kopman et al. (2018) показано, и что УЗИ-навигация позволяет статистически значимо снизить риск возникновения пневмоторакса, по сравнению с альтернативной группой — 4,0% против 9,3% (odds ratio=0,3; 95%CI=0,2–0,7) [11]. Аналогичные результаты со снижением риска пневмоторакса на 19% продемонстрировали и C.J. Mercaldi et al. (2013) (odds ratio=0,81; 95%CI=0,74–0,90) [17].

Обязательный диагностический этап — морфологическая верификация процесса. Наиболее информативной (чувствительность 92-98%) является биопсия плевры, например, во время диагностической, либо лечебной видеоторакоскопии (ВТС). Информативность цитологического исследования при плевральной пункции составляет 25-65%, иммуноцитохимического 88-92%, чрезкожной трепан-биопсии — 65-95%, в зависимости от методики и способа навигации иглы. У 8-10% больных с цитологически подтвержденным злокачественным плевритом при ВТС отсутствуют макроскопические признаки поражения плевры [1, 2, 3, 8].

Все современные клинические рекомендации (ATS/STS/STR, ERS/EACTS Clinical Practice Guideline — 2018-2019 гг.) и основная часть последних исследований однозначно утверждают, что в подавляющем большинстве случаев мероприятия по лечению МРЕ должны носить

паллиативный и симптоматический характер, поскольку пока не было ни одного крупного рандомизированного исследования, способного убедительно обосновать альтернативный подход [12, 14]. Основными целями лечения МРЕ являются: 1) уменьшение основных тягостных симптомов (одышка, кашель и боль в груди); 2) улучшение качества жизни; 3) и лишь затем попытка увеличения ее продолжительности.

В случае впервые выявленного плеврита у ранее не леченных больных системная противоопухолевая химиотерапия может привести к исчезновению выпота в плевральной полости у 30-60% больных. Однако, часто при наличии значимого количества экссудата существенно снижаются функциональные резервы и качество жизни, а пациенты могут продолжать курсы химиолучевой терапии лишь после эвакуации выпота [2, 3, 10].

Для паллиативного и симптоматического лечения экссудативных опухолевых плевритов могут быть использованы следующие основные методы: 1) разгрузочные пункции и симптоматическое дренирование плевральной полости; 2) постоянный плевральный катетер (IPC — *indwelling pleural catheter*); 3) постоянное дренирование плевральной полости (ICD — *intercostal tube drainage*); 4) химический плевродез (талк, сода, акрихин, делагил, тетрациклин, доксициклин, миноциклин, йодповидон); 5) цитостатический плевродез (блеомицин, цисплатин, митоксантрон, этопозид, циклофосфан, доксорубицин); 6) биологический плевродез (интерфероны, интерлейкин-2 с лимфокин-активированными клетками, ОК-432, *coynebacterium parvum*, TGF- β , коллаген); 7) физический плевродез (обычно в условиях ВТС — аргоноплазменная, электро-, лазерная коагуляция, криодеструкция, радиочастотная абляция); 8) механический плевродез и хирургическое лечение (частичная и субтотальная париеальная плеврэктомиа); 9) имплантация плевроперитонеального шунта; 10) внутриплевральная фотодинамическая терапия; 11) внутриплевральная химиоперфузия (цисплатин, карбоплатин, митомицин); 12) комбинированный и комплексный плевродез (сочетание различных факторов). Исторически были попытки применения для плевродеза радиоизотопов (золото-198; фосфор-32; хром-51; иттрий-90), однако в настоящее время от них отказались ввиду недостаточной эффективности, высокой стоимости, сложности и небезопасности при использовании.

Большинство авторитетных экспертов считают, что всегда должен применяться индивидуальный подход, основанный на: 1) прежде всего — предпочтениях пациента; 2) общем состоянии (*Perfomans Status* — PS); 3) морфо-

логическом типе опухоли; 4) предполагаемой продолжительности жизни; 5) возможности расправления легкого; 6) доступности методик; 7) опыте учреждения [14, 19].

Подходы к лечению бессимптомных плевральных выпотов, на долю которых приходится до 50% МРЕ, до конца не определены. Большинство публикаций свидетельствуют о том, что они, как правило, не требуют специальных вмешательств, учитывая риск осложнений даже малоинвазивных плевральных процедур. Так в исследовании J.M. Porcel et al. (2017), $n=556$, показано, что у 40% пациентов с НМРН развился МРЕ, из них у 20% ($n=112$) не потребовалась эвакуация за все время (10 мес.) наблюдения. С другой стороны, возможным потенциальным преимуществом ранней эвакуации экссудата может быть предотвращение риска развития в последующем синдрома нерасправляющегося легкого [11, 14, 19].

Плевральная пункция (торакоцентез) и симптоматическое дренирование — используется уже на первом этапе, часто не только с лечебной, но и с диагностической целью для подтверждения опухолевой природы плеврального выпота и оценки возможности расправления легкого. Многие исследователи сходятся в том, что этими процедурами можно ограничиться у пациентов с ожидаемой выживаемостью менее 3 мес., либо при невысоких темпах накопления (обычно не более 3-4 торакоцентозов до 1,5 литров за раз) и ожидаемой высокой эффективности противоопухолевого лечения. Остальным больным для предотвращения повторного накопления рекомендуется окончательное плевральное вмешательство — «*definitive pleural intervention*», под которым понимаются процедуры, направленные на обеспечение долгосрочного облегчения симптомов и эффективность которых доказана в когортных исследованиях [14, 19]. Ретроспективное когортное исследование с использованием данных SEER ($n=23431$) показало, что повторные плевральные процедуры потребовались у 55% больных ($n=12967$). Причем ранними они были у 7565 (58%), из них 1811 (24%) получили окончательное лечение. В свою очередь, они сопровождались уменьшением числа последующих манипуляций в сравнении с торакоцентезами (0,62 против 1,44 процедур на пациента; $p<0,0001$) и меньшим количеством пневмотораксов (0,0037 против 0,009; $p<0,001$) [18].

Постоянные плевральные катетеры (Indwelling Pleural Catheters — IPC)

Учитывая, что более 50% МРЕ рецидивируют после первоначальной эвакуации, метод IPC, является альтернативой торакоцентезу, обычному

дренированию плевральной полости, а иногда и плевродезу, и дает возможность длительного контроля симптомов посредством регулярной эвакуации жидкости, в том числе амбулаторно. ИРС представляют собой силиконовые трубки с диаметром от 15 до 16 F, помещенные в плевральную полость, подкожно туннелированные, выведенные через кожу, с закрытым односторонним клапаном на дистальном конце и манжетой в туннельном сегменте катетера. Систематический обзор 19 серий исследований (n=1370) показал облегчение симптомов у 96% больных, а удаление ИРС из-за осложнений зафиксировано у 8,5% [4, 11, 19]. При необходимости ИРС может оставаться в полости до конца жизни. Спонтанный плевродез без внутриплеврального введения склерозирующего агента возникает ~ у 24–45% больных, обычно в течение 7 недель (чаще между 29 и 59 днями после введения), что связано с воспалением плевры, вызванным катетером [12, 14, 19].

Плевродез — это искусственное уничтожение (облитерация, заращение, симфиз — pleural symphysis) плеврального пространства для предотвращения рецидива выпота, выполняемое с помощью механического, химического, физического или биологического повреждения париетального и висцерального листков плевры. Агрессивное воздействие на плевру запускает воспалительный каскад (через цитокины, IL-8 и др.), неоангиогенез (сосудистый эндотелиальный фактор роста), фиброгенез (трансформирующий фактор роста-β), а также снижает активность фибринолитической системы, что в конечном итоге приводит к развитию плевральных сращений и фиброза [19].

Условием эффективности плевродеза является возможность соприкосновения (apposition) плевральных листков, при темпе дренирования <150 мл/сут. Плевродез может выполняться в операционной, но в последнее время набирают популярность малоинвазивные методики, обозначаемые как неоперационный, палатный, или прикроватный (bedside) плевродез. Он включает следующие этапы: 1) введение ИРС; 2) полная эвакуация плеврального содержимого; 3) введение склерозирующего агента после достижения рентгенологического расправления легкого; 4) перекрытие катетера на 1-2 часа; 5) продолжение дренирования; 6) удаление ИРС не ранее 24 часов после плевродеза [19]. Эффективность плевродеза обычно оценивается 1) исходя из принципиально важного субъективного суждения больного (patient-related outcome measures — PROMs — связанные с пациентом показатели результата и QoL); 2) объективно на основе 30-дневной рентгенологической оценки состояния плевральной полости (менее важный

показатель) [4, 12, 19]. В соответствии с критериями Американского торакального общества, эффективность плевродеза определяется как 1) полный эффект (отсутствие повторного накопления жидкости до исхода); 2) частичный эффект (повторное накопление жидкости, но дальнейшие плевральные процедуры не требуются на протяжении жизни пациента) и 3) отсутствие эффекта [19].

Не существует идеального средства для медикаментозного плевродеза, наиболее часто используется тальк, за которым следуют доксицилин, йодоповидон, блеомицин и нитрат серебра (SN), тетрацилин, nitrogen mustard (mustine, mechlorethamine), митоксантрон, доксорубицин, митомицин С, цисплатин, этопозид, цитарабин и декарбазин и омела (mistletoe) [1, 5, 11, 14, 19].

Исторически, тальковый плевродез был одним из первых, его использование в качестве плеврального склерозанта было впервые описано еще в 1935 г. В большинстве стран мира тальк является официально рекомендованным склерозантом, который может вводиться в плевральное пространство в виде суспензии с физиологическим раствором или распределяться (по возможности равномерно) в виде пудры (пудраж — poufrage) через дренаж, или распылитель в процессе ВТС, либо торакотомии. Многие крупные РКИ посвященные тальковому плевродезу демонстрируют частоту полного клинического и рентгенологического эффекта до 75% в течение первого мес., превосходящую результативность других склерозирующих агентов [12, 14].

Теме сопоставления эффективности способа проведения талькового плевродеза (в виде пудры, или суспензии) посвящено множество исследований, в том числе РКИ, и 3 систематических обзора. В метаанализе 28 исследований, проведенном S.K. Mummadi et al. (2014), не было выявлено разницы в успешности плевродеза (OR=1.06, 95% CI:0.99–1.14), как и в РКИ С.М. Dresler et al. (2005г., n=501) — 78% против 71%. Из РКИ самое крупное (n=482), использующее в качестве критерия эффективности рентгенологическое расправление легкого более 90%, не обнаружило различий между этими вариантами плевродеза через 1 мес. (78% для пудры против 72% для суспензии), в том числе и по структуре осложнений. В целом следует признать, что выбор использования тальковой пудры или суспензии больше зависит от конкретной клинической ситуации, опыта и традиций клиники, чем от их эффективности. В мета-анализе 48 исследований, проведенном A. Bucknor et al. (2015) эффективность плевродеза нитратом серебра составила 89–96%, причем успеха удалось добиться у 89% больных с предыдущим неудачным

тальковым плевродезом. Блеомицин — цитотоксический препарат, который регулярно используется в качестве плеврального склерозанта (0,75 МЕ/кг). Iodopovidone (бетадин; 10-20 мл/кг 2%, 5% и 10%) является недорогим антисептическим средством и обладает эффективностью плевродеза до 88,7%. Акрихин (хинакрин) — противомалярийное средство, обычно используется при плевродезе в Скандинавии, эффективность сопоставима с тальком [19]. По-прежнему, иногда применяются бактериальные производные. Например, использование *Corynebacterium parvum* демонстрирует общий показатель успеха 76%. ОК-432 (Picibanil) является инактивированным препаратом *Streptococcus pyogenes*, который широко используется в Японии, но его доступность ограничена за пределами Юго-Восточной Азии [14, 19]. Был проведен ряд исследований, в том числе, РКИ изучающих влияние диаметра дренажа на эффективность проводимых мероприятий, которые показали, что использование трубок малого диаметра сопровождается статистически значимыми различиями эффективности плевродеза (24F 30% против 12F 24%). Однако более тонкие дренажи позволяют добиться уменьшения болевого синдрома и снижения количества осложнений [4, 14]. Многие публикации показывают, что экономически более выгодно использовать IPC у пациентов с МВ менее 3 мес. (чаще НМРЛ), а плевродез — при МВ более 12 мес. (чаще МРМ, РМЖ) [19].

Хирургические паллиативные методы

Агрессивность лечения во многом определяется опытом и традициями клиники, а также профессиональными предпочтениями — по статистике пульмонологи в 80% случаев предпочитают использовать малоинвазивные методы, а торакальные хирурги в качестве терапии первой линии у 70% больных используют различные варианты ВТС и открытых вмешательств [14]. Во многих центрах используется малоинвазивная методика плевроскопии под местной анестезией с седацией на спонтанном дыхании, позволяющая как верифицировать диагноз, так и в ряде случаев разделить плевральные сращения, имеющиеся при 30-35% МРЕ и выполнить завершающий плевродез при сохранившейся способности легкого к расправлению [14, 19].

Плевродез в условиях ВТС целесообразно использовать у кандидатов с хорошей ожидаемой продолжительностью жизни. Помимо лекарственного ВТС-плевродеза хирургические методы включают 1) физический плевродез и 2) частичную и полную плеврэктомию. Преимуществом хирургических методов является хорошая визуализация и доступность для манипуляций

всех отделов легкого и плевральной полости, удобство для использования любого оборудования, а также возможность непосредственного контроля способности легкого расправляться при повышении давления в дыхательных путях через интубационную трубку. Некоторые хирурги выполняют полную декортикацию, в попытке устранить причины нерасправляющегося легкого, хотя это связано с частыми осложнениями и длительной утечкой воздуха [14].

В ряде исследований (4 из них рандомизированные) сравнивали хирургические методы с «консервативным» плевродезом и получили разноречивые данные. Так например, L.J. Gu и W.J. Wang (2006) рандомизировали 53 пациента с НМРЛ и МРЕ, которым выполнялись ВТС-плеврэктомию или только дренирование. Было зафиксировано значительное преимущество ВТС в эффективности (92,3% против 59,3%, $p < 0,05$) и статусе Карновского ($33,5 \pm 11,3$ против $24,07 \pm 10,5$, $p < 0,05$), без различий в общей выживаемости. В тоже время большое количество работ не находят значимых различий при сравнении эффективности малоинвазивных и хирургических методик [4, 11, 14, 19].

Одним из современных методов является внутривидеоплевральная химиоперфузия — обработка плевральной полости через дренажи раствором цитостатика в условиях нормо-, или гипертермии как с паллиативной целью, так и после попыток радикального хирургического лечения в качестве завершающего этапа. Лечение может быть использовано как изолировано, так и в комбинации с другими внутривидеоплевральными методиками. По данным Е.В. Левченко и соавт. (2015) максимальная хирургическая циторедукция, фотодинамическая терапия и гипертермическая плевральная химиоперфузия при МРЕ позволяет увеличить медиану безрецидивной выживаемости до 11 мес., а общую МВ до 23 мес. при послеоперационной летальности 1,9% [2].

Одной из хирургических методик (в частности, иногда рекомендуемой при NEL) является наложение плевроперитонеального шунта, проведенного под кожей от плевральной к брюшной полости. Экссудат перекачивается вручную с помощью насосной камеры в подкожной клетчатке над краем реберной дуги. В исследованиях, посвященных этому вопросу, сообщается о 95% успешности метода, однако нередко сопутствующий МРЕ асцит является противопоказанием для плевроперитонеального шунтирования [14].

Под термином «нерасправляющееся легкое» (фиксированное, nonexpandable, unexpandable, entrapment, trapped lung) понимается неспособность легкого полностью расправляться и заполнять плевральную полость в результате фиброзных, рубцовых изменений, сращений и

утолщения висцеральной плевры, неадекватного клиренса экссудата. Это состояние развивается у $\approx 30\%$ пациентов с МРЕ [4]. Возможность расправления легких обычно оценивается клинически и рентгенологически после эвакуации содержимого, или, что более информативно, с помощью искусственной вентиляции при повышенном давлении в дыхательных путях, если лечебные мероприятия проводятся под общим наркозом. Изменение при манометрии давления в плевральной полости более 19 см H_2O , измеренное после удаления 500 мл жидкости, предсказывает 98% вероятность успешного расправления легкого [4, 11]. Согласно данным 3-х рандомизированных исследований, для лечения этих состояний может быть использовано внутриплевральное введение фибринолитических агентов (стрептокиназа, урокиназа, тканевой активатор плазминогена) с эффективностью 72,2-96% ($p < 0,001$), улучшая отток экссудата, расправление легкого, уменьшая длительность пребывания в стационаре (6,2 против 8,7 дней), позволяя выполнить химический плевродез и улучшая выживаемость (48 против 69 дней; все $p < 0,05$), существенно не влияя на симптомы МРЕ [4, 11, 19].

Осложнения

К осложнениям, потенциально возможным при лечении злокачественных плевральных выпотов, относятся: пневмоторакс, инфицирование плеврального содержимого, нагноения мягких тканей грудной стенки, болевой синдром, лихорадка, кровотечение из сосудов грудной стенки и лёгкого, аллергические реакции, повреждение и диспозиция (смещение) внутренних органов и срединных структур, повреждение и нарушение проходимости дренажа (катетера), плевральные сращения и развитие отграниченных карманов и перегородочных плевритов.

Ятрогенный пневмоторакс является наиболее распространенным осложнением торацентеза и у некоторых больных требует дренирования. По данным литературы в прошлом его частота достигала 32-39%. После появления современных наборов для плевральных процедур (игл, дренажей, катетеров) и особенно с внедрением ультразвуковой навигации их частота по данным мета-анализа 24 исследований ($n=6605$) снизилась до 6,0% в целом, и до 4,0% при использовании УЗИ: (4,0% vs. 9,3%; odds ratio=0,3, 95%CI:0,2–0,7). В более позднем крупном ретроспективном когортном исследовании, опубликованном в 2013 г. ($n=62261$) общий риск пневмоторакса оценивался в 2,7%, также показано, что УЗИ снижает его на 19% (odds ratio=0,81, 95%CI:0,74–0,90) [11, 17, 18].

Наиболее частыми нежелательными явлениями при внутриплевральном введении талька являются боли в груди (68%) и лихорадка (47%) [6]. Острый респираторный дистресс-синдром является самым тяжёлым осложнением, но развивается редко (0,28% в недавнем мета-анализе) и обычно объясняется системным поглощением мелкодисперсного талька (с размерами частиц $< 15-20$ мкм) с последующим высвобождением медиаторов воспаления, особенно после плевральной абразии или множественной биопсии легкого [11, 14, 19]. При использовании ИРС побочные эффекты встречаются у 10–20% пациентов. Связанная с методикой внутриплевральная инфекция достигает 0–12%, часто через 6–8 недель после установки катетера. В большом многоцентровом обзоре ($n=1021$) проведенном в Европе, Северной Америке и Австралии частота инфекционных осложнений составила 4,8%, а смертность от этой причины — 0,29%. Ассоциированные с ИРС нагноения грудной стенки и плевральные инфекции составили 7,3% и 4,6% [11, 14]. Метастазы в дренажном (ИРС) туннеле или катетерном тракте чаще возникают у пациентов с МРМ (до 5%). Многие авторы пишут, что в таких ситуациях эффективна лучевая терапия на метастатические очаги [19].

Нередко проведение плевродеза сопровождается выраженным болевым синдромом. Исторически существовало предубеждение, что нестероидные противовоспалительные препараты могут снизить успешность метода, в основе которого лежит воспалительный процесс в плевральной полости. N.M. Rahman et al. (2015) рандомизировали 320 пациентов, лечившихся высокими дозами ибупрофена (800 мг три раза в день) или опиатами в период проведения плевродеза и не продемонстрировали существенных различий в эффективности (23% против 20%). Отсутствие негативного влияния кортикостероидов подтверждено в других работах [4, 14, 19]. Повреждение и нарушение проходимости дренажа (катетера) достигают 10% и лечатся, исходя из конкретной клинической ситуации: промывание, удаление целиком, или фрагментарно [5, 19].

Прогнозирование

Наиболее информативными и признанными прогностическими инструментами в отношении опухолевых экссудативных плевритов в настоящее время являются шкала LENT и алгоритм Brims. F.J. Brims et al. (2016) в когортном исследовании ($n=482$) разработали прогностическое древо (Brims' prognostic score), показавшее свою информативность. Методика разделила пациентов на 4 группы, с выживаемостью 34; 17,7; 12,0 и 7,4 мес. с чувствительностью 94,5% и положи-

тельной прогностической ценностью 76%. Факторами, значимо связанными с выживаемостью, являются пол, возраст, морфологический тип опухоли, дифференцировка, PS, стадия и маркеры воспаления в крови и плевральной жидкости [5]. Валидизированный алгоритм LENT (pleural fluid LDH level + ECOG PS + NLR + Tumor type) объединяет показатель уровня ЛДГ (LDH), функциональный статус (performance status — PS) ECOG, отношение нейтрофилов к лимфоцитам в сыворотке крови и тип опухоли, на основании которых формируются три группы риска. Например, в исследовании, включившем 789 больных, была продемонстрирована высокая прогностическая ценность показателя LENT — группы с низким (оценка 0–1), умеренным (оценка 2–4) и высоким (оценка 5–7) риском имели соответствующие медианы выживаемости (МВ) 319, 130 и 44 дня [14, 19]. Следует признать, что большинство современных клинических руководств и консенсусов, как и прежде, не рекомендует рутинно выполнять радикальные хирургические вмешательства пациентам с плевральной диссеминацией (M1aPLE). В большинстве исследований речь идет об интраоперационно диагностированных локальных опухолевых поражениях плевры. В исследовании J.S. Ryu et al. (2014), включившем данные о лечении 2061 пациента, показано, что МВ у оперированных больных M1aPLE была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе (HR=1,40; 95%CI:1,21-1,62). По данным N. Sawabata et al. (2002) также не выявлено преимуществ полной (R0), либо неполной (R1) резекции перед экзплативной торакотомией у пациентов с незначительным MPE объемом менее 300 мл [5, 15]. МВ и 5-летняя выживаемость, соответственно, составили 13 мес. и 9% для группы R0; 34 мес. и 10% для группы R1 (p=0,3); и 17 мес. и 0% для группы в которой выполнена только биопсия (p=0,8) [7, 9, 13, 15].

В то же время в ряде публикаций последнего времени демонстрируются и преимущества использования хирургического этапа лечения у больных с M1aPLE при НМРЛ. Успех этих операций заключается в тщательном отборе больных с учетом функционального статуса, характера и степени распространения опухолевого процесса, а также ряда прогностических и предиктивных маркеров. По результатам анализа базы данных SEER (n=43538; 16,8% — n=7321-M1a) у пациентов после хирургического лечения ОВ оказалась значительно лучше: (40,4 мес., 95%CI:36,9–43,8), чем у пациентов без операции (16,7 мес., 95%CI:16,2–17,3; p<0,001). Благоприятными факторами, значимо влияющими на результаты и определяющими операбельность были возраст моложе 75 лет, женский пол, критерии T и N [16, 20].

Выводы

Таким образом, несомненно, необходимо продолжать совершенствование существующих диагностических и лечебных алгоритмов и поиск альтернативных решений, в том числе и на основе своевременного комплексного применения различных современных возможностей в отношении больных с первичным и метастатическим опухолями плевры. Оптимизация использования арсенала существующих и перспективных методов лечения злокачественных поражений плевры является одним из важнейших направлений современной онкологии, а многие аспекты рационального подхода к разрешению этой актуальной проблемы остаются нерешёнными и требуют дальнейшего изучения.

Конфликт интересов

Авторы не имеют партнерских отношений и не принимают финансового участия, в каких бы то ни было организациях или юридических лицах, имеющих финансовую заинтересованность или финансовые разногласия в отношении предмета или материалов, рассматриваемых в настоящей рукописи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арсеньев А.И., Нефедов А.О., Левченко Е.В. и соавт. Оптимизация методов лечения хирургических осложнений при раке лёгкого. Вопросы онкологии. 2012; 58(5):674-679.
2. Левченко Е.В., Мамонтов О.Ю., Сенчик К.Ю. и др. Гипертермическая химиоперфузия плевральной полости в комбинированном лечении злокачественной мезотелиомы плевры. Вопросы онкологии. 2014;4:482-485.
3. Arrieta O., Escamilla-López I., Lyra-González I. et al. Radical aggressive treatment among non-small cell lung cancer patients with malignant pleural effusion without extrathoracic disease. J. Thorac. Dis. 2019;11(2):595-601.
4. Bibby A.C., Dorn P., Psallidas I. et al. ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions. Eur. Respir. J. 2018;52: 1800349. <https://doi.org/10.1183/13993003.00349-2018>.
5. Brims F.J., Meniawy T.M., Duffus I. et al. A novel clinical prediction model for prognosis in malignant pleural mesothelioma using decision tree analysis. J. Thorac. Oncol. 2016; 11: 573-582.
6. Chen J., Li Z., Xu N. et al. Efficacy of medical thoracoscopic talc pleurodesis in malignant pleural effusion caused by different types of tumors and different pathological classifications of lung cancer. Int. J. Clin. Exp. Med. 2015; 8(10):18945–18953.
7. Chiang C.L., Wang L.C., Ho H.L. et al. Effect of postoperative systemic therapy on pulmonary adenocarcinoma with unexpected pleural spread detected during thoracotomy or thoracoscopy. Oncotarget. 2017; 9(4):5435-5444.
8. Clive A.O.J., Bhatnagar R., Preston N.J. et al. Interventions for the management of malignant pleural effusions:

- a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 5:CD010529.
9. Dai C., Ren Y., Xie D. et al. Does lymph node metastasis have a negative prognostic impact in patients with NSCLC and M1a disease? *J. Thorac. Oncol.* 2016;11(10):1745-1754.
 10. Davies H.E., Mishra E.K., Kahan B.C. et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307: 2383-2389.
 11. Feller-Kopman D.J., Reddy C.B. et al. On behalf of the American Thoracic Society, Society of Thoracic Surgeons, and Society of Thoracic Radiology. Management of Malignant Pleural Effusions. An Official ATS/STS/STR Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198(7):839-849.
 12. Guinde J., Georges S., Bourinet V. et al. Recent developments in pleurodesis for malignant pleural disease. *Clin. Respir. J.* 2018;12:2463-2468.
 13. Ichinose Y., Tsuchiya R., Koike T. et al. Prognosis of resected non-small cell lung cancer patients with carcinomatous pleuritis of minimal disease. *Lung Cancer.* 2001;32(1):55-60.
 14. Koegelenberg C.F.N., Shaw J.A., Irusen E.M., Gary Lee Y. C. Contemporary best practice in the management of malignant pleural effusion. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2018;12:1-13.
 15. Lan R.S., Lo S.K., Chuang M.L. et al. Elastance of the pleural space: a predictor for the outcome of pleurodesis in patients with malignant pleural effusion. *Ann. Intern. Med.* 1997;126:768-774.
 16. Li H., Sun Z., Yang F. et al. Primary tumour resection in non-small-cell lung cancer patients with ipsilateral pleural dissemination (M1a): a population-based study. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2019;55(6):1121-1129.
 17. Mercaldi C.J., Lanes S.F. Ultrasound guidance decreases complications and improves the cost of care among patients undergoing thoracentesis and paracentesis. *Chest.* 2013;143:532-538.
 18. Ost D.E., Niu J., Zhao H. et al. Quality Gaps and Comparative Effectiveness of Management Strategies for Recurrent Malignant Pleural Effusions. *Chest.* 2018;153(2):438-452.
 19. Porcel J.M., Lui M.M.S., Lerner A.D. et al. Comparing approaches to the management of malignant pleural effusions. *Expert Review of Respiratory Medicine.* 2017. DOI: 10.1080/17476348.2017.1300532.
 20. Ren Y., Dai C., Shen J. et al. The prognosis after contraindicated surgery of NSCLC patients with malignant pleural effusion (M1a) may be better than expected. *Oncotarget.* 2016;7(18):26856-26865.

*A.I. Arseniev, A.O. Nefedov, A.S. Barchuk,
S.N. Novikov, A.A. Barchuk, S.A. Tarkov, S.V. Kanaev,
K.A. Kostitsin, A.V. Nefedova, K.E. Gagaa,
N.Y. Aristidov*

Treatment algorithms for malignancies accompanied by pleural effusion

«N.N. Petrov NMRC of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russia, St. Petersburg

Pleural effusion accompanying malignant lesions of the pleura is often a marker of the spread of the tumour process. Effusion is associated with the limited opportunities of the local control and as a consequence with poor long-term results. The morphological, immunohistochemical, and molecular features of the tumour are important prognostic and predictive factors that largely determine the therapeutic tactics. Clinical guidelines in the vast majority of cases with pleural effusion indicate that the treatment goal is palliation. The main goal in these patients is to reduce symptoms and improve quality of life. Asymptomatic pleural effusion does not require treatment. Thoracentesis or symptomatic drainage provides immediate relief. With low exudate volumes and accumulation rate, rare relapses and the expected response from the systemic treatment, or, on the other hand, a short expectancy of life, it is possible to limit the management of such cases with symptomatic drainage only. In selected individuals with pleural effusion minimally invasive or surgical interventions are also recommended. These include the installation of indwelling pleural catheters, the implementation of various pleurodesis techniques. In selected subgroups, the local control can reach 87-96%. The introduction of modern surgical techniques for pleural procedures has reduced the incidence of adverse events rate to 2,7-4%. There is no doubt that it is necessary to improve algorithms and search for alternate solutions, including those based on combined approaches to the treatment of patients with malignant neoplastic lesions of the pleura.

Key words: malignant pleural effusion, thoracentesis, indwelling pleural catheters, pleurodesis, lung cancer; malignant pleural mesothelioma, invasive diagnosis

Поступила в редакцию 06.11.2020 г.