

**ХАРАКТЕРИСТИКА НА МАЛИГНЕНИТЕ ПЛЕВРАЛНИ ИЗЛИВИ СПОРЕД
ПЪРВИЧНАТА ТУМОРНА ЛОКАЛИЗАЦИЯ**

Петър Бонев; Иван Димитров; Иван Новаков

*Катедра „Специална Хирургия; Медицински Университет, Медицински факултет
4000 Пловдив, България
petar_bonev@abv.bg*

**CHARACTERISTIC OF MALIGNANT PLEURAL EFFUSIONS ACCORDING TO
PRIMARY TUMOR LOCATION**

Petar Bonev; Ivan Dimitrov; Ivan Novakov

*Department of Special Surgery; Medical University, Faculty of medicine
4000 Plovdiv, Bulgaria
petar_bonev@abv.bg*

Abstract.

Introduction: One of the possibilities of metastasis of solid tumors is within the pleural space, delivering a metastatic pleural effusion. Malignant pleural effusions are due to the intrathoracic or extrathoracic malignancies.

Objective: The aim of this study is to present the etiological feature of malignant pleural effusions.

Material & method: The study was conducted as a retrospective of three-year period on a group of 150 patients. To determine the primary tumor location we used: 1. Medical documentation 2. Imaging studies 3. Cytological and histological findings.

Results: The most common primary site was found a lung carcinoma in 48 patients (32%), followed by breast carcinoma in 39 patients (26%). In 25 patients (16.7%) it wasn't established primary tumor location.

Conclusions: The study confirmed lung cancer as a major cause of malignant pleural effusion, followed by breast carcinoma. The primary site of malignancy is unknown with a relatively high incidence, which may be explained with imaging or interventional diagnostics misses.

Keywords: *malignant pleural effusion; primary tumor location; unknown primary site of malignancy;*

Въведение.

Малигнените плеврални изливи са чест клиничен проблем при пациенти с първични белодробни малигнени заболявания или неопластични заболявания, метастазиращи в гръдния кош.

Малигнените плеврални изливи (МПИ) засягат 660 пациента на един милион популация всяка година. Годишно в Съединените Американски Щати се регистрират около 150000 – 175000 нови случаи и около 40000 в Обединеното Кралство [16, 1, 20]. Честотата на плеврална карциноза с малигнен плеврален излив в Европа е приблизително 375000 – 400000 пациенти за година и приблизително 56000 пациенти в Германия [15, 17].

В повечето проучвания белодробният карцином е водеща причина за малигнени плеврални изливи [12]. При поставяне на диагноза белодробен карцином, приблизително

15% от пациентите са с плеврален излив. С напредване на заболяването, най – малко 50% от пациентите с дисеминиран белодробен карцином развиват плеврален излив.

Карциномът на млечната жлеза е втората най – честа причина за малигнен плеврален излив. Около 7 – 11% от пациентите с карцином на млечната жлеза развиват малигнен плеврален излив [3, 14, 26]. В 43% от тези пациенти, изливът е първи симптом на метастазиращо заболяване [26]; времето от първоначалната диагноза до развитието на плеврален излив е средно 41,5 месеца / в диапазон 0 – 246 / [8].

Лимфомите / включително Болестта на Ходжкин / са третата водеща причина за малигнени плеврални изливи [7]. Честотата на плеврални изливи при болестта на Ходжкин варира от 7% до 21% [19, 24]. За времето на развитието на болестта честотата на плевралните изливи е приблизително 16% [25].

Други примери за неоплазми, причиняващи малигнени плеврални изливи са: меланом, бъбречен карцином, саркоми, карциноми на панкреаса, стомашни карциноми, рак на маточното тяло и шийка, карцином на колона, карцином на щитовидната жлеза [21]. В преглед от 2003г., 5 проучвания, обхващащи общо 2040 пациента с малигнени плеврални изливи показват: белодробен карцином в 37.5% /764/, карцином на млечна жлеза 16.8% /343/, лимфоми в 11.5% /234/. Неизвестно първично огнище в 10.7% /219/. Карцином на пикочо – полова система 9.4%/191/; карцином на гастро - интестиналния тракт в 6.9% /141/ и други ракови заболявания в 7.3% /148/ [2].

Цел.

Целта на настоящето проучане е да представи етиологичната характеристика на малигнените плеврални изливи.

Материали и методи.

Проучването е извършено за тригодишен период от януари 2012г. до декември 2014г. в Клиниката по Гръдно – коремна хирургия. Представени са резултати от 150 хоспитализирани пациенти с доказан малигнен плеврален излив.

Използвани бяха следните методи за образна диагностика: 1. Конвенционална рентгенография на гръден кош – беше осъществена при всички пациенти, преди и след извършване на оперативната интервенция. 2. Трансторакална ултразвукова диагностика – извършена при всичките пациенти. 3. Компютърна аксиална томография на гръден кош (КТ) – осъществена при 103 от пациентите.

При 122 от пациентите беше осъществена фиброоптична бронхоскопия. При всеки от пациентите беше осъществена плеврална пункция с цитологично изследване на излива. При 140 от пациентите беше осъществена видеоасистирана торакоскопия (VATS) с биопсия на метастатични лезии и последваща хистологична диагностика, а при 83 от пациентите беше извършено имунохистохимично изследване.

Методи на статистическа обработка – получените резултати бяха обработени чрез вариационен анализ чрез Microsoft Office Excel 2007®.

Резултати.

Най-честата първична локализация се установи, че е карцином на бял дроб – 48 пациента (32%), следвана от карцином на гърда – 39 пациента (26%). При 25 пациента (16.7%) не беше установена първична локализация на тумора. В таблица 1 е представено разпределението по първична туморна локализация.

Разпределение на пациентите според първичната туморна локализация. Таблица 1.	
Първична туморна локализация	Пациенти брой / %
1. Белодробен карцином	48 / 32%
2. Карцином на млечна жлеза	39 / 26%
3. Неизвестно първично огнище /НПО/	25 / 16.66%
4. Карциноми на Гастро-интестиналния тракт	12 / 8%
5. Карцином на матка / яйчници	12 / 8%
6. Карцином на бъбрек	8 / 5.33%
7. Меланом	2 / 1.33%
8. Карцином на пикочен мехур	1 / 0.66%
9. Миелом	1 / 0.66%
10. Сарком на бедро	1 / 0.66%
11. Лимфом	1 / 0.66%

В настоящето проучване при 79 от пациентите първичната туморна локализация е установена от предходни образни, интервенционални или оперативни методи, като е верифицирана хистологично. След осъществяването на видеоторакоскопия по повод малигнен плеврален излив и последваща хистологична и имунохистохимична диагностика, при тези 79 пациента се потвърждава първичната туморна локализация. При 46 от пациентите, дебютът на метастазиращ процес се представя с малигнен плеврален излив, като при тези пациенти също е постигната верификация на първичната туморна локализация. При 25 от пациентите първа изява на заболяването също е малигнен плеврален излив, но при тях не е постигната хистологична верификация на първичния процес, т.е. това са случаите с неизвестно първично огнище (НПО).

Обсъждане.

Настоящото проучване потвърди белодробният карцином като най-честа първична локализация при малигнените плеврални изливи - 48 пациенти или 32%. Тази честота е

напълно съпоставима с цитиранта честота в множество проучвания по въпроса. Малигнени плеврални изливи се установяват при всеки хистологичен вариант, но са най – чести при аденокарцином на белия дроб [12, 5]. Пациентите с дребноклетъчен белодробен карцином имат по – ниска честота на плеврални изливи / 3 – 10% / [11, 6]. Ниската преживяемост при пациенти с белодробен карцином и малигнен плеврален излив е рефлектирала в ревизираната TNM класификация на белодробен карцином, публикувана през 2007г. [18]. В шестата ревизия от 1997г., малигненият плеврален излив се означава с T4, а пациентите са стадираны в IIIВ стадий. Установено е обаче, че пациенти с белодробен карцином с T4M0 / поради малигнен плеврален излив/, имат преживяемост, близка до тази на пациенти с метастазиращо заболяване към контралатералния хемиторакс. Така, в гайдлайна от 2007г., малигненият плеврален излив е M1 лезия, което поставя всички пациенти с белодробен карцином с малигнен плеврален излив в IV-ти стадий.

Карциномът на млечната жлеза е втората най – честа причина за малигнен плеврален излив. В нашето проучване 39 пациенти (26%) са с малигнен плеврален излив, резултат от карцином на млечна жлеза. Тумори в напреднал стадий по времето на поставяне на първоначалната диагноза [13], както и рецидиви по гръдна стена, се асоциират по – често с малигнени плеврални изливи [26]. Fracchia и сътрудници [9] демонстрират 601 пациента с дисеминиран карцином на млечната жлеза, като намират, че 48% са с малигнен плеврален излив. Goldsmith и сътрудници [10] докладват за аутопсии на 365 пациента, починали от дисеминиран карцином на млечната жлеза, като съобщават, че 46% имат малигнен плеврален излив. Малигнените плеврални изливи са по – чести при лимфогенно метастазиране / 63% /, при липса на лимфогенно метастазиране са 41% [10]. В това проучване, плевралните изливи са от същата страна като първичния карцином на млечната жлеза в 58%, в противоположната страна са в 26% и двустранно в 16% [10].

По литературни данни лимфомите / включително Болестта на Ходжкин / са третата водеща причина за малигнени плеврални изливи [7]. Пациентите с Ходжкин, които имат МПИ, почти неизменно имат интраторакално засягане на лимфни възли, често без микроскопско плеврално засягане [23]. Повечето пациенти с Ходжкин и плеврални изливи имат нодуларносклерозен вариант [4]. Само приблизително 3% от изливите, налични при болестта на Ходжкин по вид са хилоторакс. Докладваната честота на МПИ при Неходжкиновия лимфом варира от 6% до 50% [19, 24, 28]. При тази неоплазма, при 20% до 70% от пациентите имат данни за медиастинално засягане, а 90% имат данни за дифузно засягане. Едроклетъчните варианти на Неходжкинов лимфом по – често се асоциират с плеврални изливи, в сравнение с дребноклетъчните варианти [4]. Плевралните изливи при лимфомите се развиват обикновено в късните стадии на заболяването, с диспнея като главен симптом в 63% [22] и понякога диспнеята може да е единствен симптом [27]. В нашето проучване имаме едва един случай на пациент с малигнен плеврален излив, вследствие на лимфом. Нашият екип няма логично обяснение за този резултат.

Процентът на случаите с неизвестно първично огнище (НПО) в нашето проучване е 16.67%, което поставя тези случаи не трето място. Този процент е малко по-висок в сравнение с цитираната честота по литературна справка – около 10% [2]. Ние смятаме, че причина за това е невъзможността при част от случаите да бъде осъществена видеоторакоскопска диагностика, която да осигури биопсичен материал, достатъчен за хистологично и имунохистохимично изследване. Пропуски в образната и интервенционална

диагностика също са причина за по-висок процент случаи с НПО.

В настоящето проучване се потвърди и ролята на видеоасистиранта торакоскопия за характеризирането на малигнените плеврални изливи. VATC е незаменим метод, позволяващ оглед на плевралната кухина, както и биопсия от няколко прицелни места, като обемът на биопсичния материал дава възможност както за стандартно хистологично изследване с Хематоксилин-еозин, така и осъществяване на имунохистохимично изследване (ИХХ). Трябва обаче да се посочи, че VATC е свързана с използването на обща интубационна анестезия. По тази причина при увреденото състояние на пациентите с МПИ и кратката продължителност на живота им е ограничен броят на тези, при които може да се използва видеоторакоскопска диагностика. Това също е причина за по-високият процент на случаите с НПО.

Изводи.

Настоящото проучване потвърди белодробният карцином като най-честа първична локализация при малигнените плеврални изливи, последван от карцином на гърдата. Сравнително високият процент на неизвестно първично огнище обясняваме с пропуски в образната и интервенционална диагностика.

Литература.

1. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, et al. Management of malignant pleural effusions. *Am J. Respir Crit Care Med* 2000;162:1987-2001.
2. Antunes G, Neville E, Duffy J, Ali N. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax* 2003; 58:29-38.
3. Apfelstaedt JP, Muller AG. Breast cancer complicated by pleural effusion. *J Surg Oncol* 1995; 58: 173–175.
4. Berkman N, Breuer R, Kramer MR, et al. Pulmonary involvement in lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1996;20:229-237.
5. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura. *Am J Med* 1977;63:695-702
6. Chhieng DC, Ko EC, Yee HT, et al. Malignant pleural effusions due to small-cell lung carcinoma: a cytologic and immunocytochemical study. *Diagn Cytopathol* 2001;25:356-360.
7. Das DK. Serous effusions in malignant lymphomas: a review. *Diagn Cytopathol* 2006; 34:335-347.
8. Fentiman IS, Rubens RD, Hayward JL. Control of pleural effusions in patients with breast cancer. *Cancer* 1983; 52: 737–739.
9. Fracchia AA, Knapper WH, Carey JT, et al. Intrapleural chemotherapy for effusion from metastatic breast carcinoma. *Cancer* 1970;26:626-629.
10. Goldsmith HS, Bailey HD, Callahan EL, et al. Pulmonary lymphangitic metastases from breast carcinoma. *Arch Surg* 1967;94:483-488.
11. Herrstedt J, Clementsen P, Hansen OP. Increased myelosuppression during cytostatic treatment and pleural effusion in patients with small cell lung cancer. *Eur J Cancer*

- 1992;28A:1070-1073.
12. Johnston WW. The malignant pleural effusion: a review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer* 1985;56:905-909.
 13. Kennedy L, Rusch VW, Strange C, Ginsberg RJ, Sahn SA. Pleurodesis using talc slurry. *Chest* 1994; 106:342–346.
 14. Kreisman H, Wolkove N, Schwartz Finkelstein H, Cohen C, Margolese R, Frank H. Breast cancer and thoracic metastasis: review of 119 patients. *Thorax* 1983; 38: 175–179.
 15. Loddenkemper R. Management der malignen Pleuraergüsse. *Pneumologie*. 2005;59:120–135.
 16. Marel M, Zrustova M, Stasny B, et al. The incidence of pleural effusion in a well-defined region: epidemiologic study in central Bohemia. *Chest*. 1993;104:1486–1489.
 17. Mishra E, Davies HE, Lee YCG. Malignant pleural disease in primary lung cancer. In: Spiro SG, Janes SM, Huber RM, editors. *Thoracic Malignancies*. Sheffield, UK: European Respiratory Society Journals Ltd; 2009. pp. 318–335.
 18. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the M description in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification on lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2:686-693.
 19. Romano M, Libshitz HI. Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphoma: plain chest radiographs and chest computed tomography of thoracic involvement in previously untreated patients. *Radiol Med (Torino)* 1998;95:49-53.
 20. Ruckdeschel JC. Management of malignant pleural effusions. *Semin Oncol* 1995;22:58-63.
 21. Sahn SA. Malignancy metastatic to the pleura. *Clin Chest Med* 1998; 19:351–361.
 22. Stenbygaard LE, Sorensen JB, Olsen JE. Metastatic pattern in adenocarcinoma of the lung. *Thorac Cardiovas Surg* 1995; 110: 1130–1135.
 23. Stolberg HO, Patt NL, MacEwen KF, et al. Hodgkin's disease of the lung: roentgenologic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1964;92:96-115.
 24. Tateishi U, Muller NL, Johkoh T, et al. Primary mediastinal lymphoma: characteristic features of the various histological subtypes on CT. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28:782-789.
 25. Vieta JO, Craver LF. Intrathoracic manifestations of the lymphomatoid diseases. *Radiology* 1941;37:138-158.
 26. Weichselbaum R, Marck A, Hellman S. Pathogenesis of pleural effusion in carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977; 2: 963–965.
 27. Wong FM, Grace WJ, Rottino A. Pleural effusions, ascites, pericardial effusions and edema in Hodgkin's disease. *Am J Med Sci* 1963; 246: 678–682.
 28. Xaubet A, Diumenjo MC, Marin A, et al. Characteristics and prognostic value of pleural effusions in non-Hodgkin's lymphomas. *Eur J Respir Dis* 1985;66:135-140.