

А.Л.Акопов

## ПЛЕВРАЛЬНЫЙ ВЫПОТ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад И.П.Павлова

Первичный рак легкого является частой причиной возникновения плеврального выпота. Известно, что частота развития экссудации или трансудации в плевральную полость при всех видах злокачественных опухолей составляет около 70 случаев на 100 000 населения в год, от 10 до 35% из них связаны с раком легкого [20,42].

Принципиально важно различать: а) собственно злокачественный выпот, или карциноматоз плевры, связанный с непосредственным вовлечением плевры в опухолевый процесс, б) параканкротозные выпоты, не обусловленные диссеминацией рака легкого по плевре. В табл.1 представлены возможные варианты возникновения плеврального выпота у больных раком легкого и их причины. Определение этиологии выпота необходимо для уточнения стадии рака легкого и выбора адекватной терапии.

По мнению ряда исследователей, даже если выпот при раке легкого не носит злокачественного характера, прогноз заболевания все равно неблагоприятен [35]. *G.Brinkman* [13] в течение 20 лет обследовал 360 больных раком легкого, которые были кандидатами для радикальных операций, и выявил 21 пациента с плевральным выпотом, но без клинико-инструментальных признаков вовлечения плевры в опухолевый процесс. У 5 из них при торакотомии были выявлены плевральные метастазы, а у 17 — вовлечение в опухолевый процесс различных структур средостения. *D.Decker и соавт.* [22] наблюдали 73 пациентов с бронхогенным раком, сопровождавшимся плевральным выпотом, цитологически негативным в отношении опухолевой диссеминации по плевре. Только 4 из 73 (5,5%) удалось произвести радикальные операции, причем дальнейшее наблюдение не выявило у них признаков рецидива опухоли в течение 3, 6, 7, 14 лет после операции. *Santo и соавт.* [15] диагностировали с помощью торакоскопии карциноматоз плевры у 62 из 78 (79,5%) больных раком легкого. При этом только в 22 наблюдениях при цитологическом исследовании в экссудате были обнаружены опухолевые клетки. 8 (10,3%) пациентов были оперированы радикально. Двое из них жили без признаков рецидива 2,5 и 4 года после операции.

Таким образом, наличие плеврального выпота при раке легкого в большинстве случаев свидетельствует о неоперабельности больного. Однако карциноматоз плевры должен быть доказан морфологически или макроскопически. Небольшое число больных с выпотом, развившимся по причинам, не связанным с инвазией опухоли в плевру, могут быть с успехом оперированы.

Пациенты со злокачественным плевральным выпотом обычно предъявляют жалобы на одышку при физической нагрузке и кашель. Около 25% больных со злокачественным выпотом при раке легкого характеризуются отсутствием характерных симптомов на момент установления диагноза. При раке легкого достоверно чаще, чем при других опухолях, первичная опухоль диагностируется одновременно с плевритом [49]. *S.Monte и соавт.* [34] установили, что у 18 (13,5%) из 133 пациентов с опухолевым поражением плевры вторичный злокачественный выпот был первым проявлением онкологического заболевания, причем у 12 (66,7%) из них диагностирован рак легкого. Аденокарцинома дис-

Таблица 1

### Причины плевральных выпотов при раке легкого

- А. Злокачественный (карциноматозный) плевральный выпот
  - Непосредственное вовлечение плевры в опухолевый процесс
- Б. Параканкротозный плевральный выпот
  - Нарушение оттока лимфы из-за метастазов в медиастинальные лимфатические узлы, пострадиационного медиастинального фиброза
  - Осложнение параканкротозной пневмонии или ателектаза при обтурации крупного бронха
  - Инфаркт легкого или инфаркт-пневмония при тромбозмболии легочной артерии
  - Гипоальбуминемия при метастазах в печень, кахексии
  - Синдром верхней полой вены
- В. Причины, не связанные непосредственно с раком легкого
  - Застойная сердечная недостаточность
  - Интеркуррентная пневмония

семинирует по плевре чаще, чем другие типы рака легкого.

Рентгенологическое исследование может помочь в установлении характера плеврального выпота. Объем злокачественного выпота при раке легкого чаще большой, ипсилатерален к первичному опухолевому очагу, нередко вызывает смещение средостения в здоровую сторону. При массивном затенении со смещением средостения в большую сторону вероятен ателектаз вследствие обтурации опухолью крупного бронха. Билатеральный плевральный выпот также встречается при раке легкого и является результатом распространения опухолевого процесса на контралатеральную сторону гематогенным или лимфогенным путем. По данным *А.В.Журавлева* [2], анализ данных прижизненного и посмертного исследований 131 пациента с двусторонним выпотом у 84 выявил злокачественную его этиологию, у 7 из них рак легкого.

Эхография грудной клетки также применяется с целью дифференциальной диагностики опухолевых выпотов, однако специфичность метода невысока [24].

Плевральная пункция с исследованием жидкости является основным методом определения характера плеврального выпота.

В подавляющем большинстве случаев злокачественный плевральный выпот — экссудат, т.е. соотношение белка и лактатдегидрогеназы в плевральной жидкости и плазме более 0,5 и 0,6 соответственно [11]. Однако, по мнению других исследователей, от 5 до 15% злокачественных выпотов при раке легкого трансудаты [20], что может иметь место на ранних стадиях процесса. Через несколько недель белок аккумулируется в плевральной полости и формируется экссудат.

Геморрагический характер выпота, обычно свидетельствующий о злокачественности, развивается как вследствие прямой инвазии опухоли в сосуды плевры, так и венозного застоя. Наличие более чем 100 тыс. эритроцитов в 1 мл экссудата при отсутствии в анамнезе травмы подтверждает злокачественное поражение плевры [42]. У пациентов, страдающих инфарктом легкого или асбестозом, также может иметь место высокая концентрация эритроцитов.

В злокачественном плевральном выпоте, как правило, повышено содержание лимфоцитов (около 50% всех клеточных структур зрелые лимфоциты). Число клеток мезотелия в злокачественной плевральной жидкости варьирует от небольшого до подавляющего. Мезотелиальных клеток обычно много на ранней стадии опухолевой диссеминации по плевре. С прогрессированием процесса все меньшее их число слущивается в плевральную полость. Эозинофилия встречается не более чем у 5% больных со злокачественным выпотом.

Злокачественный выпот — одна из причин низкого уровня рН (менее 7,3) и низкого содержания глюкозы в плевральной жидкости (соотношение глюкозы в плевральной жидкости и сыворотке крови менее 0,5) [41]. Такие показатели имеют место у трети пациентов со злокачественным выпотом при раке легкого на момент постановки диагноза. Есть прямая связь между уровнем глюкозы и рН плевральной жидкости: когда

глюкозы мало, то и уровень рН низок и наоборот. Падение рН вызывается накоплением в плевральной полости продуктов метаболизма глюкозы, в первую очередь углекислоты и лактата. Уровень рН и глюкозы имеет диагностическое и прогностическое значение. По данным *S.Sahn* [41], чем ниже рН, тем выше информативность цитологического исследования при злокачественном характере выпота. Из 19 пациентов с низким значением рН (менее 7,3) плевральной жидкости у 17 при цитологическом исследовании выявлены комплексы опухолевых клеток, в то время как из 40 больных с нормальным уровнем рН (более 7,3) цитологическое исследование было эффективно только у 15 ( $p < 0,05$ ). При этом средняя продолжительность жизни пациентов с низким уровнем рН составила 2,1 мес., с нормальным — 9,8 мес. ( $p < 0,001$ ).

Установлено, что повышенный уровень амилазы в пунктате характерен не только для заболеваний поджелудочной железы, но и для злокачественных процессов в плевральной полости. *М.Кramer и соавт.* [27] наблюдали 34 больных со злокачественным плевральным выпотом и высоким уровнем амилазы в экссудате. Из них у 18 диагностирован рак легкого (чаще аденокарцинома), а у 6 — опухоли репродуктивных органов. Особенно высокий уровень амилазы отмечался при аденокарциноме легких и яичников (соотношение уровня амилазы в экссудате и плазме более 1,0). Эти результаты подтверждены и другими исследователями [3]. Установлено, что секретируемая злокачественными опухолевыми клетками амилаза имеет отличные от энзима поджелудочной железы хроматографические и кинетические параметры.

Злокачественность выпота у больных раком легкого может быть установлена цитологически только при обнаружении комплексов опухолевых клеток в плевральной жидкости. Эффективность цитологического исследования в диагностике злокачественного выпота колеблется в среднем от 50 до 60% [39,43]. Повторное цитологическое исследование вслед за первым негативным может выявить специфические изменения еще в 17—22% случаев [43]. Цитологический диагноз является высокоспецифичным, ложнопозитивные результаты крайне редки [29].

Эффективность “слепой” пункционной биопсии плевры с последующим морфологическим исследованием пунктата при карциноматозе плевры не превышает эффективности цитологического исследования жидкости и составляет от 14 до 49%, повторные пункции плевры повышают информативность до 55% [5,18]. Такие результаты связаны с тем, что плевральные метастазы вначале формируются на медиастинальной и диафрагмальной плевре, а затем распространяются на костальную плевру. Кроме того, опухолевые очаги могут не попасть в биоптат. Высока эффективность диагностики (88%) злокачественного поражения плевры при сочетании исследования плевральной жидкости и плевральной ткани [18].

Много исследований последних лет были посвящены диагностической значимости концентрации различных онкомаркеров в плевральной жидкости и сыворотке

крови при опухолевых выпотах. В настоящее время можно говорить об отсутствии какого-либо специфического биохимического или иммунологического маркера злокачественного поражения плевры при раке легкого. Установлено, что концентрация таких онкомаркеров, как *CYFRA 21-1* (фрагмент цитокератина 19), *CEA* (раковый эмбриональный антиген), *CA 15-3*, *CA 19-9* (карбогидратные антигены), не является специфичной для злокачественного плеврита при раке легкого [26,33,48], однако диагностическая ценность может повышаться при их сочетанном определении, причем как в крови, так и в плевральной жидкости [39]. В то же время высокая концентрация *NSE* (нейронспецифической энолазы) в плевральном экссудате характерна для мелкоклеточного рака легкого [44]. Отмечено повышение содержания сосудистого эндотелиального фактора роста в плевральной жидкости при раке легкого с наибольшей концентрацией при злокачественном поражении плевры [19]. Концентрация гиалуроновой кислоты, лактатдегидрогеназы, ферритина не имеет достаточного диагностического значения при плевральных выпотах [6,12]. Неэффективно для дифференциальной диагностики злокачественного и доброкачественного выпотов определение онкогенов в плевральном пунктате, в частности *p53*, *L-myc* и др. [45,53]. Предметом интенсивных научных поисков является изучение роли интерлейкинов, фактора некроза опухоли и других цитокинов в определении характера плеврального выпота [8]. Следует отметить отсутствие крупных рандомизированных иммунологических и генетических исследований, посвященных дифференциальной диагностике опухолевых выпотов. Прижизненное гистохимическое и иммуногистохимическое исследования биоптатов плевры свидетельствуют о невозможности абсолютно точного установления этиологии опухолевого поражения плевры, в частности при мезотелиоме и аденокарциноме легких [7].

Значение компьютерной томографии грудной клетки в диагностике плевральных выпотов неясной этиологии однозначно не определено. При раке легкого стандарт-

ная компьютерная томография позволяет уточнить характер изменений в легочной ткани, степень увеличения лимфоузлов средостения, но не может установить злокачественность выпота, если на плевральных листках нет крупных метастатических очагов [9]. Высокой чувствительностью при опухолевом поражении плевры характеризуется позитронно-эмиссионная компьютерная томография [14].

Наиболее точными методами диагностики причины плеврального выпота при раке легкого являются торакоскопия и торакоскопическая биопсия. Информативность торакокопии при карциноматозе плевры очень высока, особенно, если процедура выполняется с видеоподдержкой и опытным специалистом [16,25]. Частота осложнений не превышает 5%. Однако даже после торакокопии у 10% пациентов этиология выпота может быть не установлена [4,39]. Возможности торакокопии зачастую ограничены необходимостью наркоза, спаечным процессом в плевральной полости.

Трудности диагностики злокачественных плевральных выпотов связаны с особенностями их патогенеза. Плевральные метастазы при раке легкого формируются в результате опухолевой инвазии в лимфатические и артериальные сосуды, эмболизации сосудов висцеральной плевры [32]. Опухолевые клетки слущиваются с висцеральной плевры в плевральную полость, а затем оседают на париетальной плевре с последующей инвазией в субсерозный слой. Таким образом, париетальная плевра поражается в поздних стадиях плевральной диссеминации и не бывает вовлечена в опухолевый процесс изолированно.

У подавляющего большинства больных раком легкого и злокачественным выпотом радикальное лечение невозможно. В литературе встречаются лишь единичные наблюдения успешного хирургического лечения таких пациентов [55]. Актуальными являются симптоматические мероприятия, направленные на купирование проявлений массивного плеврального выпота, в частности одышки. Выбор метода лечения должен основываться на общем состоянии пациента, характере жалоб, стадии заболевания, вероятной продолжительности жизни. Применяемые в настоящее время виды паллиативного лечения злокачественных выпотов представлены в табл.2.

Пациенты с бессимптомным карциноматозом плевры не нуждаются в специальном лечении. Однако у большинства больных выпот и его симптомы склонны к прогрессированию. Пункции плевральной полости, как правило, являются лишь временным средством купирования симптомов плеврального выпота. Очень небольшое число пациентов после первой эвакуации экссудата перестают предъявлять жалобы, связанные с выпотом. Постоянная элиминация из организма вместе с плевральным экссудатом большого количества белка, электролитов, иммунокомпетентных клеток, наблюдающаяся при повторных пункциях или дренировании плевральной полости, приводит к ухудшению и без того ослабленного статуса и истощению больных. Париетальная плеврэктомия практически всегда эффективна, но в большинстве случаев не может быть

Т а б л и ц а 2

**Виды паллиативного лечения злокачественных плевральных выпотов**

- Разгрузочные пункции плевральной полости
- Системная химиотерапия
- Лучевая терапия
- Дренирование плевральной полости
- Интраплевральные инъекции культуры *Corinebacterium parvum*
- Местные инъекции противоопухолевых и иммуностимулирующих агентов
- Интраплевральное введение склерозирующих препаратов (тетрацилин, миноцилин, доксицилин, блеомицин)
- Распыление талька при торакокопии
- Имплантиция плевроперитонеального шунта
- Париетальная плеврэктомия

выполнена из-за тяжести состояния пациентов, сопровождается высокой частотой осложнений и летальностью [42].

Эффективность системной химиотерапии при злокачественном плевральном выпоте, связанном с мелкоклеточным раком легкого, не превышает в среднем 25—35%, причем ремиссии обычно носят кратковременный характер [23,35]. При мелкоклеточном раке легкого чувствительность плевральной диссеминации к цитостатикам гораздо выше. *A.Fujita и соавт.* [23] у всех пациентов с мелкоклеточным раком достигли подавления экссудации при проведении системной химиотерапии, тогда как при аденокарциноме легкого ремиссии наблюдались лишь у 32% больных. Местное введение цитостатиков в плевральную полость в какой-то мере снижает системные токсичные эффекты [51], однако также не позволяет достичь стойкой ремиссии выпота [47]. Многие авторы считают, что внутривлепуральное введение цитостатиков не повышает эффективности лечения по сравнению с системным, частота и продолжительность ремиссий одинаковы [38].

В стадии исследования находится оценка противоопухолевой эффективности внутривлепурального введения иммуномодулирующих препаратов. Японские ученые показали, что интраплевуральное применение интерлейкина-2, интерлейкина-10, MDP-Lys, ОК-432 и др. позволяет достичь коррекции местного противоопухолевого иммунитета и уменьшения концентрации опухолевых клеток в экссудате. Хороший лечебный эффект отмечен при введении в плевральную полость препарата ОК-432 в сочетании с миноциклином, однако у пациентов имело место большое число побочных токсических эффектов [46]. *H.Yanagawa и соавт.* [54] продемонстрировали эффективность местного применения интерлейкина-10 у 37 из 55 больных раком легкого, причем отмечалась супрессия активности противоопухолевых цитокинов при их избытке. Подобные результаты описаны и при использовании рекомбинантного интерлейкина-2, причем переносимость препарата была хорошей [30]. Есть основания рассчитывать на позитивные результаты иммунотерапевтического лечения при сочетании его с противоопухолевой химиотерапией [35,36]. Опубликованы единичные исследования по оценке эффективности интраплевурального введения биологических препаратов при злокачественном плевральном выпоте, использованию методов генной терапии.

Наиболее эффективным методом паллиативного лечения злокачественного выпота является лекарственный или химический плевродез, достигаемый внутривлепуральным введением так называемых склерозирующих агентов. Наиболее популярные препараты, используемые с этой целью, — тальк, *Corynebacterium parvum*, тетрациклин и его аналоги (миноциклин, доксициклин), блеомицин.

Инсуффляция талька (очищенного от асбеста) с помощью торакоскопии позволяет достичь хороших результатов при карциноматозе плевры. Распыляется в среднем 5 мл талька. Ремиссия достигается у 75—93% больных со злокачественным выпотом [10,42]; в качестве

осложнений встречались острые пневмонии, острая респираторная недостаточность. *C.A.Danby и соавт.* [21] описали летальный исход при распылении талька, причем отмечено, что результаты талькового плевродеза при раке легкого хуже, чем при других локализациях первичной опухоли. Кроме того, торакоскопию для адекватного распыления талька предпочтительно проводить под общим наркозом, что трудно выполнимо из-за тяжести состояния пациентов. Основная причина неэффективности талькового плевродеза — ригидное легкое. Введение воздуха в плевральную полость, необходимое для торакоскопии, при ригидном легком создает угрозу развития эмпиемы в послеоперационном периоде.

Торакоскопия, особенно с видеоконтролем, в ряде случаев позволяет произвести плеврэктомию, абразию плевры [28] или имплантацию плевроперитонеального шунта, позволяющего жидкости перемещаться из плевральной полости в брюшную и там всасываться. При этом достигается рециркуляция белков, лимфоцитов. Плевроперитонеальный шунт показан при неэффективности склерозирующей терапии [42]. Отсутствие серьезных исследований по оценке эффективности и возможным осложнениям плевроперитонеального шунта при карциноматозе плевры (диссеминация опухоли по брюшине) ограничивает распространение данной процедуры.

Культура *Corynebacterium parvum*, вводимая в плевральную полость, стимулирует воспалительную реакцию. Обычно пункционно вводится 4—7 мг препарата ежедневно (всего 2—4 раза). Ремиссия выпота достигала у 90% пациентов [17,31]. Однако у большинства больных имели место лихорадка, тошнота, рвота, нередко развивалась эмпиема плевры. При использовании препарата рентгенологическая картина менялась настолько, что в последующем невозможно было исключить прогрессирование опухоли или накопление плевральной жидкости. В последние годы применение этого препарата в клинической практике ограничено.

Тетрациклин как склерозирующий агент известен уже много лет. Вводимая доза препарата колеблется от 500 до 1500 мг. Эффективность применения тетрациклина и его аналогов при злокачественном выпоте достигает 80%, длительность ремиссий различна — от кратковременной до стойкой (несколько лет). Недостатком процедуры являются выраженный болевой синдром [50], имеющий место не менее чем у 60% пациентов и требующий назначения наркотических анальгетиков, а также лихорадка. Описаны случаи острой сердечной, почечной недостаточности и даже смертельные исходы, связанные с внутривлепуральным введением тетрациклина. По данным *S.A.Sahn* [41], эффективность тетрациклинового плевродеза высокая при нормальном уровне рН плевральной жидкости и крайне низкая при рН менее 7,3.

Использование блеомицина характеризуется такими же лечебными результатами, как и применение вышеперечисленных препаратов, частота ремиссий составляет 70—95% [37,40], к побочным эффектам относятся лихорадка, иногда тошнота. Миелосупрессии не отме-

## Методика блеомицетинового плевродеза

1. Дренирование плевральной полости по среднеаксиллярной линии над диафрагмой
2. Удалять жидкость пассивно (дренаж в подводном положении).
3. Активная аспирация жидкости под давлением — 20 мм рт.ст.
4. Документировать минимальное количество экссудата и полное расправление легкого. При задержке экссудата в плевральной полости — передренирование под контролем рентгенографии или эхографии
5. Инстиляция внутривнутриплеврально 45 мг блеомицетина в 50 мл физиологического раствора.
6. Пережать дренаж на 2 ч
7. Нет необходимости в ротации пациента.
8. Активная аспирация жидкости под давлением — 20 мм рт.ст. пока количество оттекающей жидкости не будет менее 100 мл в сутки, после чего дренаж может быть удален.
9. Повторное введение 45 мг блеомицетина, если количество оттекающей по дренажу жидкости больше 100 мл в сутки через 72 ч

чено. Важным представляется отсутствие болевого синдрома. При внутривнутриплевральном введении блеомицина концентрация в жидкости в 10—15 раз больше, чем в плазме, так как всасывается системно не более 45% препарата; эффект блеомицина не столько цитостатический, сколько склерозирующий (ожог, утолщение плевры, облитерация плевральной полости). В эксперименте на собаках показано, что блеомицин вызывает инфильтрацию плевры лейкоцитами на 7-е сутки и массивные фиброзные изменения в плевральной полости на 28-е сутки после его инстиляции, при этом само легкое остается интактным [52]. Несколькими рандомизированными исследованиями по сравнению эффективности блеомицина с тетрациклином и его аналогами установлена равная частота и длительность ремиссий при значительно меньшем количестве побочных реакций в группах с блеомицином [29,37]. Основным недостатком блеомицина — дороговизна. Использование отечественного препарата блеомицетина у больных с карциноматозом плевры показало его высокую эффективность (ремиссии достигнуты у 23 из 24 пациентов) при минимуме токсичных эффектов и значительно более низкой стоимости, чем импортные аналоги [1].

Необходимо отметить сложность сопоставления результатов исследований по анализу эффективности облитерирующей терапии в связи с отсутствием стандартизации методики. Критерии эффективности плевродеза у разных авторов также отличаются. В частности, в одних работах эффект плевродеза оценивается как стойкий при длительности ремиссии 1 мес, в то время как в других под стойкой ремиссией понимают отсутствие накопления экссудата в течение 6 мес и более.

Технические аспекты инстиляции склерозантов в плевральную полость очень важны для достижения хорошего результата. В табл.3 представлена предложенная нами методика плевродеза с использованием блеомицетина [1]. Перед введением склерозирующего препарата необходимо убедиться, что эвакуация жидкости позволила значительно уменьшить одышку. Если при этом предполагаемая продолжительность жизни не менее нескольких месяцев, больной не истощен и рН плевральной жидкости более 7,3, то лекарственный плевродез следует считать оправданным. Однако бесполезно добиваться облитерации плевральной полости, если не удастся полностью расправить легкое, что может быть вызвано обструкцией крупного бронха или ригидностью висцеральной плевры вследствие длительного течения карциноматозного плеврита.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Акопов А.Л., Кондратьев В.Б. Лечение метастатических опухолевых экссудативных плевритов внутриполостным введением блеомицина. *Вопр. онкол.* 1999; 4: 411—415.
2. Журавлев А.В. К вопросу о двусторонних плевральных выпотах. В кн.: Проблемы терапевтической и хирургической пульмонологии. СПб.; 1997. 216—217.
3. Журавлев А.В., Доброборская Т.Н., Чернякова Д.Н. Повышенное содержание амилазы в плевральных выпотах опухолевой природы. *Пробл. туб.* 1998; 5: 65—66.
4. Садовников А.А., Панченко К.И. Мезотелиома плевры. *Грудная и серд.-сосуд. хир.* 1998; 4: 48—53.
5. Сыроватко А.С. Пункционная биопсия плевры при плевритах неясной этиологии. *Пробл. туб.* 1998; 5: 60—61.
6. Трубников Г.А., Уклистая Т.А. Маркеры воспаления и опухолей в диагностике природы серозного плеврального выпота. *Клин. мед.* 1997; 6: 15—20.
7. Фоминых И.В., Коваленко В.Л. Морфологические аспекты прижизненной верификации опухолевых поражений плевры. *Арх. пат.* 1998; 4: 71—74.
8. Чучалин А.Г. Плевра: патофизиологические и клинические аспекты. *Пульмонология* 1999; 1: 6—10.
9. Юдин Л.А., Королева И.М. Компьютерная томография плевры. *Вестн. рентгенол. и радиол.* 1997; 2: 11—15.
10. Aelony Y., King R., Boutin C. Thoracoscopic talc powder for chronic recurrent pleural effusion. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115: 778—782.
11. Assi Z., Caruso J.L., Herndon J., Patz E.F. Cytologically proved malignant pleural effusions: distribution of transudates and exudates. *Chest* 1998; 113: 1302—1304.
12. Atagi S., Ogawara M., Kawahara M. et al. Utility of hyaluronic acid in pleural fluid for differential diagnosis of pleural effusions: likelihood ratios for malignant mesothelioma. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 1997; 27: 293—297.
13. Brinkman G.L. The significance of pleural effusion complicating otherwise operable bronchogenic carcinoma. *Dis. Chest* 1959; 36: 152—155.
14. Buchmann I., Guhlmann C.A., Elsner K. et al. F-18-FDG PET for primary diagnosis of pleural processes. *Nuklearmedizin* 1999; 38: 319—322.
15. Canto A., Ferref G., Romagosa V. et al. Lung cancer and pleural effusion: Clinical significance and study of pleural metastatic locations. *Chest* 1985; 87: 649—655.
16. Canto A., Arnau A., Galbis J. et al. The so-called malignant pleural effusion: a new review of direct data obtained with diagnostic pleuroscopy. *Arch. Bronchopneumol.* 1996; 32: 453—458.
17. Casali A., Gionfra T., Rinaldi M. et al. Treatment of malignant pleural effusion with intracavitary *Corinabacterium parvum*. *Thorax* 1985; 40: 515.
18. Chen N.H., Hsieh I. C., Tsao T.C. Comparison of the clinical diagnostic value between pleural needle biopsy and analysis of pleural effusion. *Chang Keng I Hsueh* 1997; 20: 11—16.

19. Cheng D., Rodriguez R.M., Perrett E. A. et al. Vascular endothelial growth factor in pleural fluid. *Chest* 1999; 116: 760—765.
20. Chernow B., Sahin S.A. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *Am. J. Med.* 1977; 63: 695—699.
21. Danby C.A., Adebonojo S.A., Moritz D.M. Video-assisted talc pleurodesis for malignant pleural effusions utilizing local anesthesia and I. V. sedation. *Chest* 1998; 113: 739—742.
22. Decker D.A., Dines D.E., Payne W.S. et al. The significance of a cytologically negative pleural effusion in bronchogenic carcinoma. *Ibid.* 1978; 74: 640—646.
23. Fujita A., Takabatake H., Tagaki S., Sekine K. Efficacy of systemic chemotherapy in adenocarcinoma of the lung with pleuritis carcinomatosa. *Gan To Kagaku Ryoho* 1997; 24: 1987—1991.
24. Gorg C., Restrepo I., Schwerk W.B. Sonography of malignant pleural effusion. *Eur. Radiol.* 1997; 7: 1195—1198.
25. Jancovici R., Lang-Lazdunski L., Pons F., Cador L. Complications of video-assisted thoracic surgery: a five-year experience. *Ann. Thorac. Surg.* 1996; 61: 533—537.
26. Kashiwabara K., Nakamura H., Esaki T. Serum cytokeratin 19 fragment levels in non-small cell lung cancer patients according to T factor in the TNM classification. *Clin. Chim. Acta* 1999; 288: 153—159.
27. Kramer M.R., Saldana M.J., Cepero R.J. et al. High amylase levels in neoplasm-related pleural effusion. *Ann. Intern. Med.* 1989; 110: 567—572.
28. Landreneau R.J., Mack M. J., Dowling R. D. et al. The role of thoracoscopy in lung cancer management. *Chest* 1998; 113: 6S—12S.
29. Martinez-Moragon E., Aparicio J., Rogado M.C. et al. Pleurodesis in malignant pleural effusion: a randomized study of tetracycline versus bleomycin. *Eur. Resp. J.* 1997; 10: 2380—2383.
30. Masotti A., Fumagalli L., Morandini G.C. Intrapleural administration of recombinant interleukin-2 in non-small cell lung cancer with neoplastic pleural effusion. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997; 52: 225—228.
31. McLeod D.T., Calverley P.M., Millar J.W. Further experience of *Corinebacterium parvum* in malignant pleural effusions. *Thorax* 1985; 40: 515—516.
32. Meyer P.C. Metastatic carcinoma of the pleura. *Ibid.* 437—454.
33. Miedouge M., Rouzaud P., Salama G. et al. Evaluation of seven tumour markers in pleural fluid for the diagnosis of malignant effusions. *Br. J. Cancer* 1999; 81: 1059—1065.
34. Monte S.A., Ehya H., Lang W. Positive effusion cytology as a initial presentation of malignancy. *Acta Cytol.* 1987; 31: 448—452.
35. Naito T., Satoh H., Ishikawa H. et al. Pleural effusion as a significant prognostic factor in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res.* 1997; 17: 4743—4746.
36. Nio Y., Nagami H., Tamura K. et al. Multi-institutional randomized clinical study on the comparative effects of intracavitary chemotherapy alone versus immunotherapy alone versus immunotherapy for malignant effusion. *Br. J. Cancer* 1999; 80: 775—785.
37. Patz E.F., McAdams H.P., Erasmus J.J. et al. Sclerotherapy for malignant pleural effusion: a prospective randomized trial of bleomycin vs doxycycline with small-bore catheter drainage. *Chest* 1998; 113: 1305—1311.
38. Perng R.P., Chen Y.M., Wu M.F. et al. Phase II trial of intrapleural paclitaxel injection for non-small-cell lung cancer patients with malignant pleural effusions. *Respir. Med.* 1998; 92: 473—479.
39. Romero S., Fernandez C., Arriero J.M. et al. CEA, CA 15—3 and CYFRA 21-1 in serum and pleural fluid of patients with pleural effusions. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 17—23.
40. Ruckdeschel J.C., Moores D., Lee J.Y. et al. Intrapleural therapy for malignant pleural effusions: A randomized comparison of bleomycin and tetracyclin. *Chest* 1991; 100: 528—531.
41. Sahn S.A., Good T. Pleural fluid pH in malignant effusions: Diagnostic, prognostic and therapeutic implications. *Ann. Intern. Med.* 1988; 108: 345—350.
42. Sahn S.A. Malignancy metastatic to the pleura. *Clin. Chest Med.* 1998; 19: 351—361.
43. Salyer W.A., Eggleston J.C., Erosan Y.S. Efficacy of pleural needle biopsy and pleural fluid cytopathology in the diagnosis of malignant neoplasm involving the pleura. *Chest* 1975; 67: 536—540.
44. Sanchez de Cos Escuin J., Lopez Parra S., Disdier Vicente C. et al. Diagnostic utility of carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase and squamous cell carcinoma antigen in malignant pleural effusion. *An. Med. Interna* 1996; 13: 369—373.
45. Stoetzer O.J., Munker R., Darsow M., Wilmanns W. P53-immunoreactive cells in benign and malignant effusions: diagnostic value using a panel of monoclonal antibodies and comparison with CEA-staining. *Oncol. Rep.* 1999; 6: 455—458.
46. Tanaka A., Sato T. Adhesion therapy for malignant pleural effusion (intrapleural administration of OK-432 with minocycline). *Nippon Kokyuki Gakkai Zasshi* 1999; 37: 531—537.
47. Tohda Y., Iwanaga T., Takada M. et al. Intrapleural administration of cisplatin and etoposide to treat malignant pleural effusions in patients with non-small cell lung cancer. *Chemotherapy* 1999; 45: 197—204.
48. Toubis M., Rasidakis A., Passalidou E. et al. Evaluation of CYFRA 21-1 in malignant and benign pleural effusions. *Anticancer Res.* 1996; 16: 2101—2104.
49. van de Molengraft F.J., Vooijs G.P. The interval between the diagnosis of malignancy and the development of effusion, with reference to the role of cytologic diagnosis. *Acta Cytol.* 1988; 32: 183—186.
50. Vargas F.S., Teixeira L.R. Pleural malignancies. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 1996; 2: 335—340.
51. Wada I., Yokouchi M., Saitoh H. et al. Pharmacokinetics of etoposide after intrathoracic instillation to lung cancer patients with pleural effusion. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 37: 254—259.
52. Yamaguchi E., Nagai A., Sakamoto K., Takizawa T. Morphological changes in the pleura caused by intracavitary administration of bleomycin. *Gan To Kagaku Ryoho* 1991; 18: 971—975.
53. Yamamoto A., Shimizu E., Sumitomo K. et al. L-Myc overexpression and detection of auto-antibodies against L-Myc in both the serum and pleural effusion from a patient with non-small cell lung cancer. *J. Intern. Med.* 1997; 36: 724—727.
54. Yanagawa H., Takeuchi E., Suzuki Y. et al. Presence and potent immunosuppressive role of interleukin-10 in malignant pleural effusion due to lung cancer. *Cancer Lett.* 1999; 8: 27—32.
55. Yokoi K., Miyazawa N. Pleuropneumectomy and postoperative adjuvant chemotherapy for carcinomatous pleuritis in primary lung cancer: a case report of long-term survival. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1996; 10: 141—143.

Поступила 16.05.2000