

# MALIGNINIS PLEURITAS.

## Nuo mokslinių tyrimų iki klinikinės praktikos

*Rūta Saikalytė*

*VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras*

**Maligninis pleuritas** – tai piktybinio naviko sukelta skysčio sanakaupa pleuros ertmėje, galinti pasireikšti dusuliu, kosuliu, krūtinės ląstos skausmu, sumažėjusiu fiziniu aktyvumu. Tiksliai maligninio pleurito epidemiologinė situacija nežinoma. Didžiojoje Britanijoje kasmet diagnozuojama 500 000 naujų maligninio pleurito atvejų. Dažniau nustatant naujus įvairių lokalizacijų navikus, tobulėjant sisteminiam gydymui, ilgėjant ligonių išgyvenamumui, maligninis pleuritas diagnozuojamas vis dažniau.

Dažniausiai maligninį pleuritą sukelia krūtinplėvės metastaziniai navikai: moterims – krūties vėžio, vyrams – plaučių vėžio. Šių navikų metastazės maligninio pleurito priežastimi būna 50–65 proc. atvejų. Dažniausias pirminis pleuros navikas yra mezoteliooma. Sergantiesiems šiuo naviku maligninis pleuritas išsivysto 90 proc. atvejų.

Vidutinis išgyvenamumas, sergant maligniniu pleuritu, yra 3–12 mėn. Išgyvenamumo prognozė priklauso nuo daugelio aspektų: pirminio naviko tipo, ligos stadijos, ligonio funkcinės būklės, pleuros skystyje besikauptančių baltymų ir kt. Prognozei vertinti neseniai sukurta LENT skaičiuoklė, kurioje atsižvelgiama į laktatdehidrogenazės (LDH) koncentraciją, neutrofilų ir limfocitų santykį pleuros skystyje, funkcinę būklę pagal ECOG (Rytų onkologų bendradarbiavimo grupę, angl. *The Eastern Cooperative Oncology Group*) ir naviko tipą. Atliktų tyrimų duomenimis, ši skaičiuoklė gana tiksliai rodo išgyvenamumo laiką, tačiau jai patvirtinti reikia daugiau tyrimų.

Per pastarąjį dešimtmetį ištirta daug naujų maligninio pleurito patofiziologijos aspektų, atsirado naujų diagnostikos bei gydymo galimybių. Didėjantis susidomėjimas šia liga lėmė naujų pažangių laboratorinių tyrimų atsiradimą bei įvairių biologinių medžiagų bandymus gydymui. Proteomikos, genomikos pažanga paskatino naujų biožymenų kūrimą. Krūtinės ląstos sonoskopijos panaudojimas klinikinėje praktikoje pagreitino maligninio pleurito diagnostiką, taip pat patobulino pleuros procedūras. Be to, pradėti vykdyti nauji aukštos kokybės, atsitiktinių imčių moksliniai tyrimai, kurių rezultatai teikia patikimą informaciją apie kai kurių gydymo būdų efektyvumą.

**Maligninio pleurito patofiziologija.** Naviko ląstelės į krūtinplėvę dažniausiai išplinta per kraują ir pirmiausia patenka į visceralinę pleurą. Dauguma plaučių navikų į to paties plaučio pleurą patenka plaučių kraujagyslėmis, o vėliau išplinta į skystį patekusios ląstelės. Naviko ląstelės krūtinplėvę gali pasiekti ir per limfinę sistemą, taip pat galimas tiesioginis naviko peraugimas iš plaučio į tarpuplautį, krūtinės ląstą arba diafragmą.

Pleuros metastazės susidaro skystyje esančioms vėžio ląstelėms prilimpant prie mezotelio. Jos apsaugo nuo imuninės sistemos priešnavikinio veikimo ir infiltruoja pleuros audinį, iš kurio kraujotakas gauna reikalingas medžiagas augimui. Naviko ir pleuros mezotelio ląstelių sąveika mažai tirta, tačiau žinoma, kad, navikui plintant, aktyvinamos adhezijos ląstelės ir proteoliziniai fermentai. Taip pat žinoma, kad mezotelio ląstelės ribo-

ja naviko ląstelių dauginimasi, tačiau nuomonės apie navikinių ląstelių įtaką mezoteliumui yra kontraversiškos. Audinių kultūrų tyrimai rodo, kad navikinės ląstelės skatina mezotelio proliferaciją arba apoptozę, tačiau *in vivo* pastebėta, kad mezotelio ląstelės, sergant maligniniu pleuritu, dauginasi lėčiau nei sergant kitos kilmės pleuritu.

Imunitetą slopinamieji citokinai, kurių gausu naviko pažeistoje pleuros ertmėje, ir vietiskai susikaupę imunosupresiški bei pronavikiškai veikiantys CD4+ limfocitai padeda vėžio ląstelėms išvengti imuninės sistemos atsako ir skatina naviko augimą. Maligniniam pleuritui būdinga sutrikusi CD8+ limfocitų gamyba, aktyvacija ir citotoksinė funkcija, šie makrofagai slopina naviko ląstelių apoptozę.

Atsiskyrusios nuo pagrindinio židinio, navikinės ląstelės netenka iš kraujotakos bei greitai ląstelių gaunamų maistinių medžiagų, dėl to turėtų prasidėti jų apoptozė, tačiau navikinės ląstelės ne tik išgyvena, bet ir gali formuoti antrinius židinius pleuroje. Tai rodo, kad atipinės ląstelės geba visiškai pakeisti savo metabolinį aktyvumą ir maistinių medžiagų poreikį arba gali naudoti alternatyvius maisto medžiagų ir augimo faktorių šaltinius. Manoma, kad pleuros skystyje esančios maistinės ir mitozę skatinančios medžiagos padeda navikinėms ląstelėms išgyventi laikotarpį nuo atsiskyrimo iki implantacijos naujoje vietoje.

**Maligninio pleurito formavimasis.** Pleuros skystis pradeda kauptis, kai jo pasigaminama daugiau nei pašalinama. Nežinoma, kodėl ne visi navikai sukelia pleuritą. Autopsijų duomenimis, su skysčio kaupimusi pleuros ertmėje labiau susijęs tarpuplaučio limfmazgių, o ne pleuros peraugimas naviku. Manoma, kad pleuros skysčio rezorbcija vyksta per limfinius takus, kurie prasideda žiotimis parietalinėje pleuroje ir teka per tar-

puplaučio limfmazgius. Remiantis šia teorija, anksčiau vyravo nuomonė, kad svarbiausias maligninio pleurito susidarymo mechanizmas yra pleuros skysčio nutekėjimo sutrikimas, sukliamas limfinių takų ir limfmazgių peraugimo naviku. Visgi ši teorija nepaaiškina kai kurių aspektų: 1) skysčio kaupimasis yra greitesnis nei būtų galima tikėtis vien tik sutrikus limfos nutekėjimui; 2) sergant maligniniu pleuritu, baltymų skystyje yra daugiau nei sergant kitais pleuritais, tai rodo didesnę baltymų perėjimą iš kraujo plazmos; 3) maligninis pleuritas nustatomas ir nesant parietalinės pleuros peraugimo navikui. Manoma, kad skystis pleuros ertmėje kaupiasi ne tik sutrikus skysčio nutekėjimui per limfinę sistemą, bet ir dėl gausesnio skysčių perėjimo, esant padidėjusiam parietalinės ir visceralinės pleuros arba naviko kraujagyslių pralaidumui.

**Molekulinė ir ląstelių biologija.** Pripažinus per greitą pleuros skysčio kaupimąsi svarbiausiu maligninio pleurito formavimosi faktoriumi, skirta daug pastangų naviko sukeltos skysčių ir baltymų ekstravazacijos molekuliniam mechanizmam tirti. *In vivo* tyrimai rodo, kad maligninio pleurito formavimasis yra kontroliuojamas sudėtingos naviko–šeimininko sąveikos, kuri per parakrininius ir autokrininius signalus stimuliuoja pleuros uždegimą, naviko angiogenezę ir kraujagyslių pralaidumą.

Uždegimą ir angiogenezę naviko ląstelės skatina per transkripcijos faktorių NF-κB ir transkripcijos signalo aktyvinimo ir perdavimo faktorių STAT 3. Maligninio pleurito susidarymą taip pat skatina navikinių ląstelių išskiriamas naviko nekrozės faktorius (TNF), interleukino-6 (IL) ir osteopontino (OPN) atsakas į NF-κB/STAT 3 aktyvinimą. Naviko ląstelės uždegimą ir kraujagyslių pokyčius dar labiau skatina išskirdamos mediatorius, tokius kaip, kraujagyslių endotelio augimo faktorius (VEGF) bei C-C-motif chemokino

ligandas-2 (CCL). Šiuos procesus palaiko ir šeimininko ląstelių išskiriami mediatoriai: išsiskiriant IL-5 pleuros skystyje daugėja eozinofilų ir naviką skatinančių mielosupresinių ląstelių. Naviko išskiriamas OPN apsaugo vėžio ląsteles nuo apoptozės, o šeimininko išskiriamas OPN skatina pleuros uždegimą ir angiogenezę. Visi šie citokinai didina kraujagyslės pralaidumą. Neseniai įrodyta, kad maligniniam pleuritui susiformuoti reikalingos putliosios ląstelės, kurios išskiria triptazę AB1 ir IL-1 $\beta$ , taip padidindamos kraujagyslių pralaidumą ir aktyvindamos NF-kB. Iki klinikiniais tyrimais įrodytas VEGF, sulindako derivatų, TNF ir angiogenezės inhibitorių, zolendroninės rūgšties, VEGF/Tie-2 receptorių antagonistų, bortezomibo ir endostatino veiksmingumas gydant maligninį pleuritą.

**Vaizdiniai tyrimai.** Šie tyrimai plačiai naudojami tiriant pacientus, kuriems įtariamas maligninis pleuritas. Krūtinės ląstos sonoskopija yra įprastas pulmonologų atliekamas tyrimas, ypač intervencinių procedūrų metu, siekiant sumažinti komplikacijų skaičių. Krūtinės ląstos sonoskopija gali suteikti svarbios informacijos skysčio pleuros ertmėje diferencinei diagnostikai. Pleuros arba diafragmos sustorėjimas ir dariniai joje, matomi krūtinės ląstos sonoskopijos metu, yra labai specifiški navikų požymiai, todėl šie radiniai labai sutrumpina diagnostikos laiką.

Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija su kontrastine medžiaga šiuo metu laikoma auksiniu standartu pleuros ligų diagnostikoje. Šio tyrimo metu gaunama informacija apie pirminį naviko židinį sergant plaučių vėžiu, pleurą ir jos ertmę. Pleuros sustorėjimas ir židiniai joje yra labai specifiskas (88–94 proc.), tačiau mažai jautrus (36–51 proc.) požymis nustatant naviką. Visgi nesenų retrospektyviųjų tyrimų duomenys rodo, kad, sergant maligniniu pleuritu, vienu iš trijų atvejų aiškių naviko požymių

kompiuterinėje tomogramoje nematoma. Dėl šios priežasties rekomenduojamas tokių pacientų invazinis tyrimas ir ilgalaikė stebėseną. Pozitronų emisijos tomografijos (PET) su 18-fluorodeoksi gliukoze reikšmė maligninio pleurito diagnostikoje dar neiški. PET tyrimo tikslumas – tik vidutinis, todėl jis nerekomenduojamas profilaktiškai tiriant ligonius dėl skysčio pleuros ertmėje.

**Citopatologija.** Maligninio pleurito diagnozei patvirtinti naudojami metodai per pastaruosius metus patobulėjo. Citologinis tyrimas yra patikimas pirminis tyrimas, kurio jautrumas – 60 proc, tačiau jo rezultatai priklauso nuo pirminio naviko tipo, mėginio paruošimo bei gydytojo patologo patirties. Pleuros citologinio tyrimo tikslumas diagnozuojant mezoteliomą, yra mažas, todėl dauguma tarptautinių gairių rekomenduoja šios ligos patvirtinimui atlikti pleuros biopsiją. Pradėjus skirti biologinę terapiją, atsirado poreikis nustatyti tam tikras genų mutacijas ir receptorių raišką navikinėse ląstelėse. Todėl atliekami imunohistocheminiai ir genotipo tyrimai, kuriems reikalingas didesnis biopsinės medžiagos kiekis.

Pleuros biopsija gali būti paimta keliais būdais: aklai, kontroliuojant radiologiškai, dažniausiai ultragarsu, arba tiesiogiai vizualizuojant pleurą. Aklai atliekama biopsija yra mažiau tiksli, todėl vis dažniau maligniniam pleuritui tirti naudojama torakoskopija. Rigidinė arba pusiau rigidinė torakoskopija gali būti atliekama vietinės anestezijos sąlygomis. Šio tyrimo jautrumas maligniniam pleuritui siekia 90 proc. Ši procedūra pakankamai saugi. Kaip teigia Britų krūtinės ląstos bendrija (angl. *The British Thoracic Society*), mirštamumas nuo torakoskopijos komplikacijų – tik 0,3 proc. Pleuros biopsija gali būti paimta ir kontroliuojant ultragarsu. Ligoniams, kurių plaučių paslankumas sumažėjęs, ši procedūra yra gera alternatyva, o tyrimo tikslumas siekia net 94 proc.

**Biožymenys.** Pastaraisiais dešimtmečiais, ieškant biožymenų diagnozei, prognozei ir gydymo veiksmingumui įvertinti, susitelkta į pleuros skysčio baltymų sudėtį. Atsiradus naujoms laboratorinių tyrimų galimybėms, pradėta tirti nukleorūgščių sudėtis. Įvairių tyrimų metu buvo tirta daug biožymenų, tokių kaip, navikinių ląstelių baltymai (pvz., mezotelinas, CEA, CA15-3, CA125, CYFRA 21-1), imuninių ląstelių paviršiaus receptoriai (pvz., makrofagų CD163+), tarpląstelinų baltymų (pvz., OPN, fibulinas-3) ir RNR/DNR sekos. Nors dauguma biožymenų dar nėra pripažinti klinikinėje praktikoje, gydant plaučių vėžį jau dabar atsižvelgiama į epidermio augimo faktoriaus (EGFR), EML4-ALK ir KRAS mutacijas. Įdomu tai, kad EGFR mutacijų nustatoma daugiau pleuros skysčio, o ne pirminio naviko mėginiuose.

**Gydymas.** Pirmieji maligninio pleurito atsitiktinių imčių tyrimai atlikti 1977 m., bet geriausias gydymo būdas vis dar diskutuotinas. Dauguma ligonių praddami gydyti dėl progresuojančio dusulio ir blogėjančios gyvenimo kokybės, tačiau dalis ligonių simptomų nejaučia – juos galima stebėti. Prieš pasirenkant ilgalaikio gydymo būdą, būtina terapinė pleuros punkcija tikintis simptomų palengvėjimo.

Patvirtinus maligninį pleuritą, galimi keli ilgalaikio gydymo būdai. Per pastaruosius du dešimtmečius požiūris į maligninio pleurito gydymą pasikeitė: pirmieji tyrimai buvo sutelkti į skysčio kaupimosi stabdymą, dažnai buvo pasitelkiami chirurginiai metodai, buvo ieškoma tinkamiausios medžiagos pleurodezei. Dabar agresyvios chirurginės operacijos pamažu keičiamos paprastomis pulmonologinėmis procedūromis. Dėl šių pokyčių galima ambulatorinė maligninio pleuritu sergančiųjų priežiūra, pvz., įkišus ilgalaikį poodinį dreną į pleuros ertmę.

**Gydomoji punkcija.** Tinkamiausias gydy-

mo būdas turi būti parenkamas kiekvienam ligoniui individualiai, atsižvelgiant ne tik į jo būklę, bet ir į pageidavimus. Pacientai, kurių funkcinė būklė bloga, numatoma trumpa gyvenimo trukmė, serga chemoterapijai jautriu naviku (pvz., limfoma arba nesmulkiąstelinis plaučių vėžiu) gali būti gydomi terapinėmis punkcijomis. Jos yra pakankamai saugios, ypač atliekamos kontroliuojant ultragarsu. Nors skysčio ištraukimas nepagerina išgyvenamumo, ši procedūra gerokai palengvina simptomus ir kai kuriais atvejais padeda išvengti hospitalizacijos. Šio metodo trūkumas yra pakartotinių procedūrų poreikis, nes skystis pleuros ertmėje kaupiasi nuolat.

**Pleurodezė** – tai cheminiu arba mechaniniu būdu sukeltas parietalinio ir visceralinio pleuros lapelių sukibimas, kai išnyksta pleuros ertmė. Pašalinus visą skystį iš pleuros ertmės, sulašinamos sklerozuojamosios medžiagos ir taip sukeliamas pleuros lapelių uždegimas, dėl kurio gaminasi fibrinas ir pleura fibrozuoja. Klinikiniuose tyrimuose pleurodezei naudojamos įvairios cheminės medžiagos (talkas, bleomicinas, tetraciklinas, jodopovinas ir kt.) ir bakteriniai produktai (iš *Corynebacterium parvum*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* ir kt.). Stirpus uždegiminis atsakas į šias medžiagas gali pasireikšti karščiavimu ir skausmu, tačiau šie simptomai laikomi pavykusios pleurodezės požymiu.

Geriausias sklerozantas, jo suleidimo būdas ir kriterijai pacientų atrankai iki šiol nėra aiškūs. Tyrimų duomenimis, sėkminga pleurodezė būna iki 80 proc. atvejų. Įrodyta, kad didesnių dalelių preparatai priešingai nei talkas sukelia mažesnę dalelių sklaidą, todėl sumažėja ūminio respiracinio distreso rizika. Visgi šiuo metu pleurodezei dažniausiai naudojamas talkas. Jos gali būti suleidžiama skysčio pavidalu per dreną krūtinės ląstoje arba miltelių pavidalo torakoskopijos metu.

Anksčiau manyta, kad miltelių pavidalo suleistas talkas yra veiksmingesnis, tačiau tyrimų duomenys rodo priešingai. Taip pat dar nesutarta dėl optimalaus pleuros ertmės dreno dydžio ir jo pašalinimo po pleurodezės laiko.

**Ilgalaikiai poodiniai krūtinės ląstos kateteriai.** Ilgalaikiai poodiniai kateteriai tapo itin populiarūs dėl patogumo naudoti – skystį nutraukti galima ambulatoriškai, taip sumažinamas hospitalizacijų skaičius ir gydymo kaštai. Ilgalaikis poodinis kateteris – tai plonas silikoninis drenas, įkištas į pleuros ertmę per poodį. Proksimalinis kateterio galas turi vožtuvą, kurį galima sujungti su drenavimo sistema. Skysčio nutraukimo dažnį nusprendžia pacientas pagal sustiprėjusius simptomus.

Tarptautinės gairės rekomenduoja ilgalaikį poodinį kateterį ligoniams, kuriems nepavyko atlikti arba negalima pleurodezė. Įkišus ilgalaikį kateterį 95,6 proc. tiriamųjų simp-

tomai palengvėja ir net 45,6 proc. įvyksta spontaniinė pleurodezė (vidutiniškai – po 52 dienų). Tyrimai rodo, kad šis gydymo būdas yra saugus: infekcinių komplikacijų atsirado mažiau nei 5 proc. pacientų ir buvo nesunkiai išgydytos antibiotikais, o mirštamumo dėl pleuros infekcijos nesiekia 0,3 proc. Be to, išsivysčius pleuros infekcijai, dažniau įvyksta savaiminė pleurodezė, tokių ligonių išgyvenamumas didesnis.

**Išvados.** Per pastaruosius metus maligninio pleurito diagnostika ir gydymas labai patobulėjo. Tiriant vis dažniau atliekama torakoskopija, genotipo ir fenotipo tyrimai. Anksčiau stacionare gydyti pacientai dabar gali būti prižiūrimi ambulatoriškai. Tai pasiekta padėjus taikyti krūtinės ląstos ultragarsinio tyrimus ir ilgalaikius poodinius kateterius. Atsiradus vis naujoms galimybės patofiziologijos, citopatologijos, molekulinės biologijos srityse, ateityje galima tikėtis etiologinio maligninio pleurito gydymo.

---

## Literatūra

1. Psallidas J, Kalomenidis I, Porcel JM et al. Malignant pleural effusion: from bench to bedside. *European Respiratory Review* 2016; 25: 189–198.
2. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG et al. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010.
3. Havelock T, Teoh R, Laws D et al. Pleural procedures and thoracic ultrasound: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010.
4. Clive AO, Bhatnagar R, Psallidas I et al. Individualised management of malignant pleural effusion. *Lancet Respir Med* 2015.
5. Stathopoulos GT, Kalomenidis I. Malignant pleural effusion: tumor-host interactions unleashed. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 487–492.