



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ**  
**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**  
**КАТЕДРА „СПЕЦИАЛНА ХИРУРГИЯ”**

**Д-р Петър Стефанов Бонев**

**МАЛИГНЕНИ ПЛЕВРАЛНИ ИЗЛИВИ –**  
**АНАЛИЗ НА ОСНОВНИ КЛИНИЧНИ ПОКАЗАТЕЛИ**  
**В ТОРАКАЛНАТА ХИРУРГИЧНА ПРАКТИКА**

## **АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационен труд за присъждане на  
образователна и научна степен „доктор”

Научна специалност  
03.01.44 „Гръдна хирургия“

**Научен ръководител:**  
**Доц. д-р Иван Новаков д.м.н.**

**Пловдив, 2018**

Изследователския материал, използван в дисертационния труд е събран в Клиниката по Гръдно-коремна хирургия към УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив.

Дисертационния труд се състои от 172 стр., онагледен е с 40 таблици и 26 фигури. Библиографията включва 220 източника, от които 5 на кирилица и 215 на латиница.

Дисертационния труд е обсъден и насочен за защита на разширен катедрен съвет на катедра по Специална хирургия към МУ Пловдив.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на ..... от.....часа в.....аудитория на МУ Пловдив, бул. „Васил Априлов“ 15А на открито заседание на научно жури в състав:

***Външни членове:***

Проф. д-р Петър Учиков, дмн

Проф. д-р Илия Баташки, дм

Доц. д-р Ваня Узунова, дм

Доц. д-р Иван Манчев, дм

***Вътрешни членове:***

Доц. д-р Иван Новаков, дмн

***Резервни членове:***

Проф. д-р Ангел Учиков дмн

Доц. д-р Бойко Тодоров дм

Материалите по защитата са на разположение в Библиотечно-информационен център към МУ – Пловдив.

## Съдържание:

I. УВОД .....	5
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ .....	6
1. ЦЕЛ .....	6
2. ЗАДАЧИ: .....	6
III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ: .....	7
1. МАТЕРИАЛ .....	7
2. МЕТОДИ .....	8
IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ .....	11
1. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ ПО ЗАДАЧА 1 .....	11
2. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ ПО ЗАДАЧА 2 .....	19
3. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ ПО ЗАДАЧА 3 .....	26
4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ ПО ЗАДАЧА 4 .....	36
5. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ ПО ЗАДАЧА 5 .....	43
6. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ ПО ЗАДАЧА 6 .....	53
V. ИЗВОДИ: .....	65
VI. ПРИНОСИ .....	67
VII. ПУБЛИКАЦИИ .....	68

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

### На кирилица:

- ВАТС – Видео-асистирана торакоскопия
- ДКБК – Дребно-клетъчен белодробен карцином
- ИХХ – Имунохистохимия
- КТ – Компютърна томография
- МПИ – Малигнен плеврален излив
- НПО – Неизвестно първично огнище
- ПЕТ – Позитронна емисионна томография
- РМЖ – Рак на млечна жлеза
- ХОББ – Хронична обструктивна белодробна болест
- ЯМР – Ядрено-магнитен резонанс

### На латиница:

- ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group
- PET-FDG – Fluorodeoxyglucose-Positron emission tomography
- TGF – Transforming growth factor
- VEGF – Vascular endothelial growth factor

# **I. УВОД**

Ежедневната ни практика в торакална хирургична клиника показва повишена честота на малигнените плеврални изливи през последните 10-15 години. Този факт се отчита и в световен мащаб, представено в редица публикации по проблема. Установява се, че малигнените плеврални изливи засягат и лица в по-млада възраст. Една от причините за това е повишената честота на малигнените лимфопролиферативни заболявания, както и честотата на солидните туморни лезии в четвърто – пето десетилетие от живота. Друг потвърден факт е повишената преживяемост на пациентите с малигнени заболявания, което също обяснява повишение в честотата на малигнените плеврални изливи. Не на последно място, значение за повишената честота има и подобрената диагностика, особено след широкото прилагане на видеоасистираната торакоскопия, позволяваща значително да се намали процентът на фалшиво отрицателните резултати в диагностиката на малигнените плеврални изливи.

Представяйки една от водещите патологии в ежедневната ни клинична практика, ние взехме решение да проучим различни аспекти на малигнените плеврални изливи, касаещи тяхната честота, възможности за диагностика и терапевтично повлияване, както и продължителността на живот при пациентите.

Мотивацията ни за реализиране на това обемно ретроспективно проучване беше продиктувана от липсата на подобно, реализирано до момента в България. Все още за нашата страна няма проучване, даващо отговор върху честотата на малигнените плеврални изливи, както и върху методите за тяхното повлияване и особено върху преживяемостта на пациентите.

Всички тези аспекти затвърдиха в нас – екипът изследователи нуждата от реализиране като дисертационен труд на обемно , макар и моноцентрично проучване върху този проблем.

## **II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ**

### **1. ЦЕЛ**

Да се осъществи обстоен анализ на основни клинични показатели при пациенти с малигнени плеврални изливи, използван за целите на гръдно-хирургичната практика.

### **2. ЗАДАЧИ:**

1. Анализ върху структурата на малигнените плеврални изливи според критериите – възраст, пол и придружаващи заболявания.
2. Анализ на малигнените плеврални изливи според първичното огнище на онкологично заболяване.
3. Анализ на използваните методи за терапевтично повлияване на малигнените плеврални изливи.
4. Анализ на проблема „блокиран бял дроб“ при пациенти с малигнен плеврален излив.
5. Анализ на изхода от лечението и преживяемост на пациентите с малигнен плеврален излив.
6. Оценка на зависимостта на преживяемостта на пациентите с малигнен плеврален излив от факториалните признаци: възраст, пол, първично огнище, извършена хирургична интервенция и блокиран бял дроб.

### **III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ:**

#### **1. МАТЕРИАЛ.**

##### **I. Обект на наблюдение.**

Клиничната част на дисертационния труд се изгради като ретроспективно проучване върху група от 150 пациента с малигнен плеврален излив.

1. За обособяване на обекта на наблюдение се използваха следните **включващи и изключващи критерии:**

##### **1.1. Включващи критерии:**

1.1.1. пациенти с плеврален излив при първично определено онкологично заболяване чрез медицинска документация;

1.1.2. пациенти с плеврален излив с цитологичен анализ на излива, положителен за туморни клетки;

1.1.3. пациенти с хистологично определена плеврална карциноматоза.

##### **1.2. Изключващи критерии:**

1.2.1 пациенти с малигнен плеврален излив при имунохистохимично доказан малигнен плеврален мезотелиом.

##### **2. Възрасто-полов критерий.**

**2.1. Възраст:** спрямо върастовия критерий, пациентите са разделяни на шест групи: група пациенти на възраст до 40 години; между 41-50 години; между 51-60 години; между 61-70 години; между 71-80 години и съответно пациенти над 81 години.

**2.2. Полово разпределение на групата пациенти:** пациентите са разпределяни на две групи – мъже и жени.

##### **II. Единици на наблюдение:**

###### **1. Техническа единица:**

Катедра „Специална Хирургия“, Медицински Университет – Пловдив.

###### **2. Логически единици:**

- пациенти с малигнен плеврален излив, хоспитализирани в техническата единица на наблюдение за периода от Януари 2012 год. до Декември 2014 год.

### **III. Признаци на наблюдение:**

#### **1. Факториални признаци:**

- пол;
- възраст;
- първично огнище на малигнена локализация;
- локализация на излива: левостранен, десностранен, двустранен.

#### **2. Резултативни признаци:**

- извършена процедура за евакуация на излива;
- резултат от цитологичното изследване на плевралния излив;
- резултат от хистологичен анализ на биопсичен материал от париетална и висцерална плевра;
- време за хоспитализация;
- период на преживяемост на пациентите.

## **2. МЕТОДИ.**

### **A. Клинични методи:**

#### **I. Анамнеза и Физикално изследване**

##### **1. Anamnesis morbi:**

- информация за онкологично заболяване с известна първична локализация

##### **2. Физикално изследване.**

#### **II. Методи за образна диагностика:**

##### **1. Конвенционална торакална рентгенография.**

**1.1.** Определяне на измененията преди интервенционалната торакална процедура с цел повлияване на излива / осъществена при всички пациенти, преди извършване на оперативната интервенция/.

**1.2.** Определяне на ефекта от интервенционалната торакална процедура с цел повлияване на излива / осъществена при всички пациенти, след извършване на оперативната интервенция /.



## **2. Торакална компютърна томография.**

2.1. Определяне на измененията преди интервенционалната торакална процедура с цел повлияване на излива.

## **3. Трансторакална ултразвукова диагностика**

### **III. Интервенционални методи за диагностика:**

1. Фиброоптична бронхоскопия.
2. Плеврална пункция
3. Видеоасистирана торакоскопия

### **IV. Методи на лечебно поведение при пациенти с малигнен плеврален излив:**

1. Плеврална пункция.
2. Интраплеврален дренаж (тръбна торакостомия)
3. Видеоасистиран торакоскопски дренаж:
  - 3.1. без химична плевродеза
  - 3.2. с химична плевродеза

### ***Б. Патоморфологичен анализ на малигнените изливи.***

#### **I. Макроскопски анализ:**

1. Определяне на макроскопски изменения в плевралната кухина.
2. Определяне на макроскопския вид на плевралния излив.

**II. Цитологичен анализ:** цитологично изследване на плевралния излив.

#### **III. Хистологичен анализ:**

1. Извършване на светлинна микроскопия на хистологични препарати, оцветени с хематоксилин – еозин, при използване на увеличения x4, x10 и x40.
2. Имунохистохимичен анализ.

### ***В. Статистически методи***

Статистическите анализи бяха извършени с помощта на софтуер SPSS ver.17. Качествените променливи са представени като съотношения на двете стойности (проценти). Количествените променливи, бяха проверени за нормалност на разпределението чрез теста на Колмогоров-Смирнов. Непрекъснатите променливи,

които не са с нормално разпределени се представят като медиани, а тези с нормално като средна аритметична и стандартна грешка. За тестване на хипотези бе използван непараметричен анализ ( $\chi^2$ ).

Взаимодействието между прогностичните фактори и резултата е моделирано статистически чрез еднофакторен анализ на преживяемостта Kaplan-Meier . За всеки потенциален предсказващ елемент е извършено поетапно моделиране на променливата за включване в модела. Приета е стойност на  $p \leq 0,10$  , за да може даден потенциален предсказващ елемент да влезе в модела. За оценка на независимия ефект на отделните непрекъснати променливи и дефинитивни фактори върху преживяемостта се използва еднофакторен и многофакторен (множествен) регресионен анализ в общ модел с оценка на статистическата значимост на участващите компоненти. Моделът дава оценка на съотношението на риска и неговите 95% доверителни интервали (CI). Получените рискови променливи в регресионния анализ на Cox бяха визуализирани от кривите на Kaplan-Meier. Статистическите сравнения бяха извършени, като се използва методът Kaplan-Meier с log-rank тест. Вероятност за грешка тип I от 0.05 се използва като праг за статистическа значимост. Бе изчислен 95% CI, за да се оцени клиничното значение на резултатите.

## **IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ**

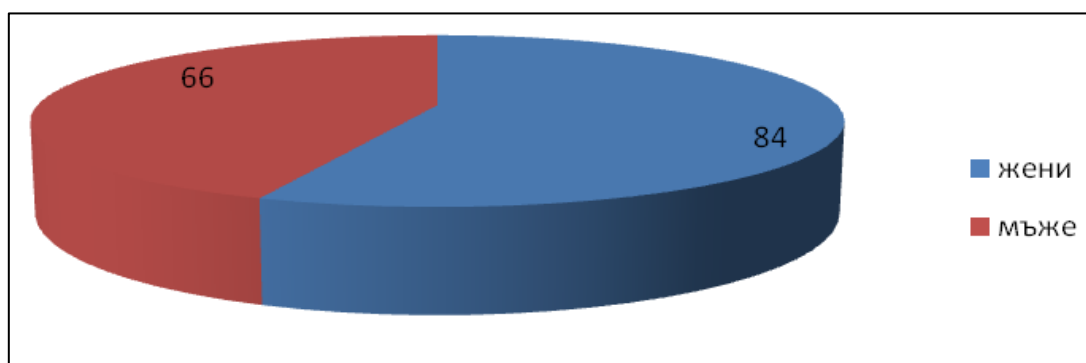
### **1. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ ПО ЗАДАЧА 1.**

#### **I. РЕЗУЛТАТИ**

Настоящият дисертационен труд обхваща тригодишен период от януари 2012 г. до декември 2014 г. Представени са резултати от 150 хоспитализирани в Клиниката по Гръдно - коремна хирургия пациенти с доказан малигнен плеврален излив. От тях 84 (56%) са жени и 66 (44%) са мъже /таблица 1 и фиг. 1/.

*Таблица 1. Пациенти – разпределение по пол.*

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
<b>Valid</b> мъж	66	44,0	44,0	44,0
жена	84	56,0	56,0	100,0
<b>Total</b>	150	100,0	100,0	



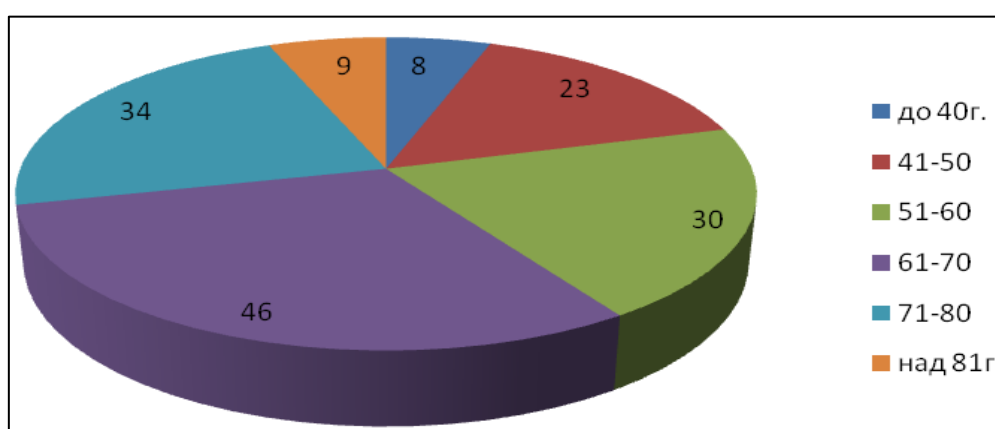
*Фигура 1. Пациенти – разпределение по пол.*

Въз основа на данните за разпределението по пол (66 мъже и 84 жени), можем да заключим, че няма статистическа разлика по пол  $P > 0,05$  ( $u = 0,60$ ), т.е. малигнения плеврален излив не е полово-обусловено заболяване.

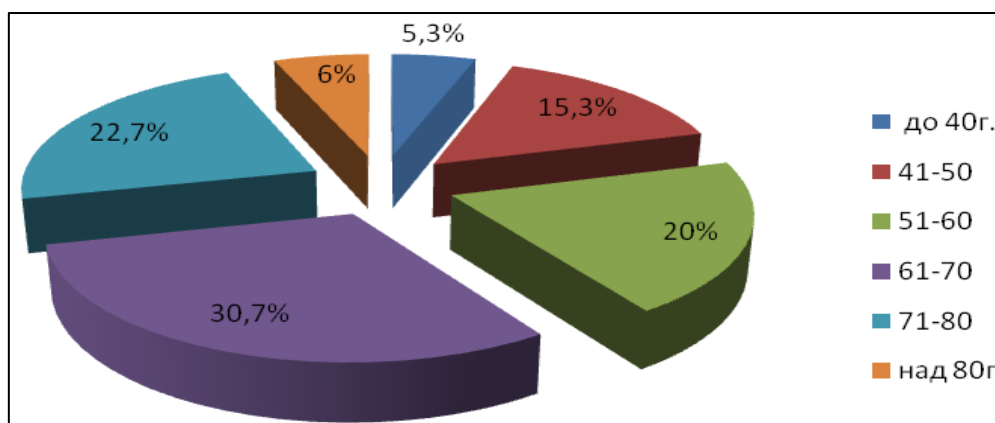
Средната възраст на изследваният контингент е  $62,21 \pm 1,04$  год. На таблица 2 и фигури 2 и 3 е показано разпределението на пациентите по възраст.

**Таблица 2. Пациенти – разпределение по възраст.**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid до 40 г	8	5,3	5,3	5,3
41-50	23	15,3	15,3	20,7
51-60	30	20,0	20,0	40,7
61-70	46	30,7	30,7	71,3
71-80	34	22,7	22,7	94,0
над 81	9	6,0	6,0	100,0
Total	150	100,0	100,0	



**Фигура 2. Пациенти – разпределение по възраст – брой пациенти**



**Фигура 3. Пациенти – разпределение по възраст – процентно съотношение.**

Пациентите до 40 г. възраст са 8 (5.3%), между 41-50 г. са 23 (15.3%), от 51-60 г. възраст са 30 (20%), интервалът 61-70 г. е представен от 46 пациента (30.7%), пациентите между 71-80 г. са 34 (22.7%), и пациентите над 81 г. са 9 (6,0%). Най-честият възрастов интервал, в който се срещат малигнените плеврални изливи е 61-70 г.

възраст, следван от интервала 71-80 г. Трети по честота е интервалът 51-60 г. Най-рядко малигнените плеврални изливи се срещат при пациенти под 40 г. и при тези над 80 г.

Осъществи се съпоставка на пациентите по пол и възраст. Резултатите са представени на таблица 3.

**Таблица 3. Пациенти – съпоставка по пол и възраст.**

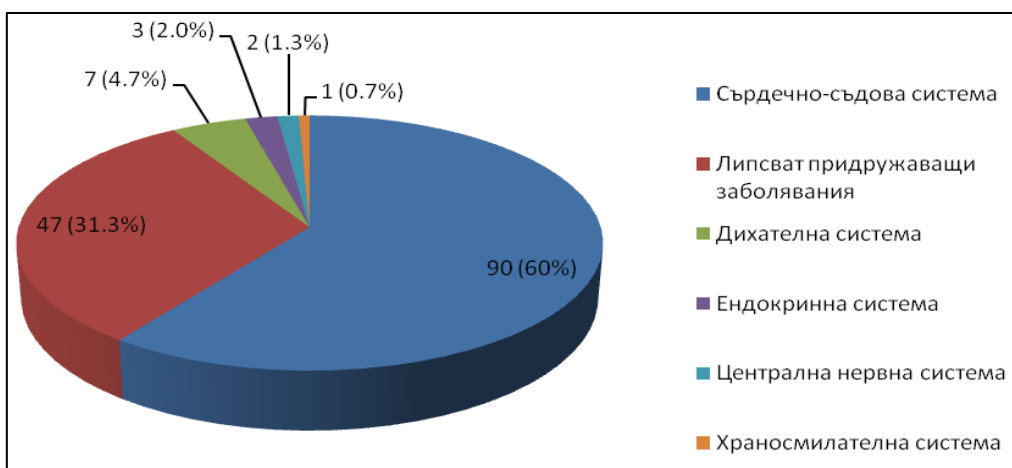
			възраст к						Total
			до 40 г	41-50	51-60	61-70	71-80	над 81	
пол	мъж	Count	0	12	12	21	15	6	66
		% within пол	,0%	18,2%	18,2%	31,8%	22,7%	9,1%	100,0%
	жена	Count	8	11	18	25	19	3	84
		% within пол	9,5%	13,1%	21,4%	29,8%	22,6%	3,6%	100,0%
Total		Count	8	23	30	46	34	9	150
		% within пол	5,3%	15,3%	20,0%	30,7%	22,7%	6,0%	100,0%

Няма разлика във възрастовите интервали по пол  $P > 0,05$  ( $\chi^2 = 9,03$ ).

Една от задачите на настоящия дисертационен труд е анализ на придружаващите заболявания при пациентите с МПИ. Най-често срещаните придружаващи заболявания са от Сърдечно-съдова система – артериална хипертония, сърдечна недостатъчност, ритъмно-проводни нарушения, стабилна ангина пекторис, състояние след понесен инфаркт на миокарда – при 90 (60.0%) от пациентите. Други придружаващи заболявания включват заболявания на Дихателна система, Ендокринна система и ЦНС – ХОББ, Захарен диабет, мозъчно-съдова болест и/или състояние след понесен мозъчен инсулт. При 47 (31.3%) пациента няма придружаващо заболяване. На таблица 4 и фигура 4 е показано разпределението на пациентите по придружаващи заболявания.

**Таблица 4. Пациенти – разпределение по придружаващи заболявания.**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Липсват	47	31,3	31,3	31,3
	Сърдечно-съдова с-ма	90	60,0	60,0	91,3
	Ендокринна с-ма	3	2,0	2,0	93,3
	Централна нервна с-ма	2	1,3	1,3	94,7
	Дихателна с-ма	7	4,7	4,7	99,3
	Храносмилателна с-ма	1	,7	,7	100,0
	Total	150	100,0	100,0	



**Фигура 4. Пациенти – разпределение по придружаващи заболявания и процентно съотношение.**

При една част от пациентите – 47 (31.3%) липсват придружаващи заболявания, 58 пациента (38.7%) имат едно придружаващо заболяване. При останалите 45 пациента (30%) придружаващите заболявания са 2 и повече (таблица 5)

**Таблица 5. Пациенти – разпределение по брой придружаващи заболявания.**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 0	47	31,3	31,3	31,3
1	58	38,7	38,7	70,0
2	39	26,0	26,0	96,0
3	6	4,0	4,0	100,0
Total	150	100,0	100,0	

Осъществи се съпоставка на контингента по брой придружаващи заболявания и пол. Резултатите са представени на таблица 6.

**Таблица 6. Разпределение на пациентите по брой придружаващи заболявания и пол.**

			брой.придружаващи				Total
			0	1	2	3	
пол	мъж	Count	15	27	22	2	66
		% within пол	22,7%	40,9%	33,3%	3,0%	100,0%
	жена	Count	32	31	17	4	84
		% within пол	38,1%	36,9%	20,2%	4,8%	100,0%
Total		Count	47	58	39	6	150
		% within пол	31,3%	38,7%	26,0%	4,0%	100,0%

Няма разлика в броя придружаващи заболявания по пол  $P > 0,05$  ( $\chi^2 = 5,65$ ).

Осъществи се съпоставка между възрастта на пациентите с МПИ и броя на придружаващи заболявания, за да се установи корелационната зависимост. Резултатите са представени на таблица 7.

**Таблица 7. Корелационна зависимост между възрастта и брой придружаващи заболявания.**

		брой. придружав ащи				Total	
		0	1	2	3		
възраст_к	до 40 г	Count	8	0	0	0	8
		% within възраст_к	100,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%
41-50		Count	12	10	0	1	23
		% within възраст_к	52,2%	43,5%	,0%	4,3%	100,0%
51-60		Count	14	10	5	1	30
		% within възраст_к	46,7%	33,3%	16,7%	3,3%	100,0%
61-70		Count	13	21	10	2	46
		% within възраст_к	28,3%	45,7%	21,7%	4,3%	100,0%
71-80		Count	0	13	19	2	34
		% within възраст_к	,0%	38,2%	55,9%	5,9%	100,0%
над 81		Count	0	4	5	0	9
		% within възраст_к	,0%	44,4%	55,6%	,0%	100,0%
Total		Count	47	58	39	6	150
		% within възраст_к	31,3%	38,7%	26,0%	4,0%	100,0%

С увеличаване на възрастта нараства и броя на придружаващите заболявания  $P < 0,001$  ( $r = 0,55$ ), където  $r$  е коефициент на корелация. Корелационната връзка е права и значителна.

Осъществихме съпоставка на контингента по придружаващи заболявания (по системи) и пол. Резултатите са показани на таблица 8.

**Таблица 8. Разпределение на пациентите по придружаващи заболявания (по системи) и пол.**

Пол	Показатели	Придружаващи заболявания					
		Липсват	Сърдечно-съдова система	Ендокринна система	Централна нервна система	Дихателна система	Храносмилателна система
Мъж	Брой	15	42	0	2	7	0
	%	31,9	46,7	-	100,0	100,0	-
Жена	Брой	32	48	3	0	0	1
	%	68,1	53,3	100,0	-	-	100,0
Общо	Брой	47	90	3	2	7	1
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Има разлика между двата пола по отношение на липсата на придружаващи заболявания  $P < 0,01$  ( $u = 3,76$ ). Жените по-често са без придружаващи заболявания. Има разлика и по отношение на придружаващи заболявания от дихателна система  $P < 0,05$  ( $u = 2,13$ ). Мъжете по-често са с придружаващи заболявания от дихателната система.

## **II. Обсъждане.**

Най-честите причини за възникването на малигнени плеврални изливи са карцином на бял дроб, карцином на млечната жлеза и малигнен мезотелиом. Най-честите причини при пациенти от женски пол са РМЖ, карциноми от гинекологичен произход и белодробен карцином. От друга страна, при пациенти от мъжки пол, най-честите причини са белодробен карцином, лимфоми и карциноми на гастроинтестиналния тракт.

Едно голямо проучване, включващо 126 825 пациента, хоспитализирани с малигнен плеврален излив, потвърждава, че пациентите от женски пол са по често засегнати от МПИ, което е в съответствие и с други, предходни проучвания. Това би могло да се обясни с факта, че има полова предилекция при първичната причина за малигнен плеврален излив. Карциномът на простата, като един от най-честите видове рак сред мъжете, рядко е причина за малигнен плеврален излив, докато карциномът на млечна жлеза (най-често срещаният се вид рак при жените), и овариалният карцином (осмият най-често срещан се рак при жените), са най-честите причини за възникване на МПИ. При типове рак, зависими в по-ниска степен от пола, като карцином на бял дроб, гастро-интестинални карциноми и хематологични малигнени заболявания, не се установяват доказателства, че жените са по-склонни към развитието на МПИ.

В проучване от 2015 г. включващо 62 пациента с малигнен плеврален излив, пациентите от женски пол са били 36, а пациентите от мъжки пол – 26.

Настоящият дисертационен труд потвърждава, че МПИ засягат по-често женски пол – 84 пациента от женски пол срещу 66 пациента от мъжки пол. Установи се, че няма статистическа разлика по пол при възникването на малигнен плеврален излив.

Най-голяма честота на малигнени плеврални изливи се установява в интервала  $65.3 \pm 11.3$  години. В други проучвания



средната възраст е 68.0 (58.4-77.2) и 58.90±12.41. В настоящият дисертационен труд средната възраст на изследваният контингент е 62,21±1,04 год. – резултати, които кореспондират напълно с цитираните литературни източници.

В проучване на Zay и сътр. възрастовата група, в която най-често се среща малигнен плеврален излив е между 61 и 70 години. От 73 пациента, 63 са на възраст над 50 години (като най-младият пациент е бил на 38 години, а най-възрастния на 85 години). Разпределението на пациентите по възраст в настоящия дисертационен труд е напълно съпоставимо с цитираните резултати в литературните източници. Установи се и, че няма разлика във възрастовите интервали по пол.

Най-честите придружаващи заболявания асоциирани с МПИ са артериална хипертония (54.7%), хронични белодробни заболявания (29.5%), диабет (не усложнен) (12.9%), загуба на тегло (19.1%) и застойна сърдечна недостатъчност (12.9%). Еднакви модели се наблюдават при жените и мъжете, като честотата на тези придружаващи заболявания е значително по-висока при мъжете. Коокoolis и сътр. в свое проучване докладват сходни резултати. В свое проучване DeBiasi и сътр. установяват, че най-честите придружаващи заболявания са от сърдечно-съдовата система (включващи исхемична болест на сърцето, понесен инфаркт, ангина пекторис, ритъмно-проводни нарушения), следвани от заболявания на дихателна система, централна нервна система и ендокринна система, включващи хронична обструктивна белодробна болест, мозъчно-съдова болест, захарен диабет и други.

С увеличаването на средната възраст, по време на поставяне на диагнозата МПИ повече пациенти ще бъдат диагностицирани с едно или повече други сериозни придружаващи заболявания (коморбидност). Коморбидността може да доведе до усложнения по време или след хирургичното и/или системно лечение. Коморбидността се дефинира като заболявания, които са били налични по време на поставянето на диагнозата малигнен плеврален излив. Преобладаването на съпътстващите заболяванията при пациенти с МПИ ясно се увеличава с възрастта; при пациенти на възраст 70 или повече години, коморбидността е 73% за мъжете и 61% за жените. Най-честите коморбидни състояния при мъже на възраст над 70 години са сърдечно-съдови заболявания (31%) и хронични обструктивни белодробни заболявания (ХОББ,

29%); при по-възрастните жени най-често срещани са сърдечно-съдови заболявания (22%), хипертония (22%) и ХОББ (20%).

В проучване се установява, че разпространението на сериозната коморбидност при пациенти с МПИ е високо, особено при пациенти в старческа възраст и при мъже. По-голямото разпространение на коморбидността при по-възрастните пациенти е очаквано, тъй като честотата на придружаващите заболявания като цяло се увеличава с възрастта. Високият риск от сърдечно-съдови заболявания и ХОББ при пациентите с МПИ с първично огнище рак на белия дроб може да бъде обяснено от високия процент пушачи сред тези пациенти, особено мъже.

Настоящият дисертационен труд потвърждава, че най-често срещаните се придружаващи заболявания са от сърдечно-съдова система - артериална хипертония, сърдечна недостатъчност, ритъмно-проводни нарушения, стабилна ангина пекторис, състояние след понесен инфаркт на миокарда. Не се установява разлика в броя на придружаващите заболявания по пол. Дисертационният труд потвърждава, че с увеличаване на възрастта нараства и броят на придружаващите заболявания. Корелационната връзка е права и значителна. Потвърждава се и че пациентите от женски пол по-често са без придружаващи заболявания.

Анализът на собствените резултати по задача 1 „Анализ върху структурата на малигнените плеврални изливи според критериите – възраст, пол и придружаващи заболявания“ позволява да се направят следните два основни извода:

Липсва статистически значимо възрастово различие по отношение разпределението по пол на МПИ, въпреки сигнификантно по-големия брой на жените във възрастта до 50 години, което обясняваме с пика на карцином на млечната жлеза в тази възрастова група.

Очаквано заболяванията на Сърдечно-съдова система (артериална хипертония, сърдечна недостатъчност, ритъмно-проводно нарушения, стабилна ангина пекторис, състояние след понесен инфаркт на миокарда) са най-честата група на придружаващи заболявания, обяснението за което е увеличаване на честотата им след 60 годишна възраст, отговарящо на повишената честота на МПИ в същия възрастов интервал.

## 2. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ ПО ЗАДАЧА 2

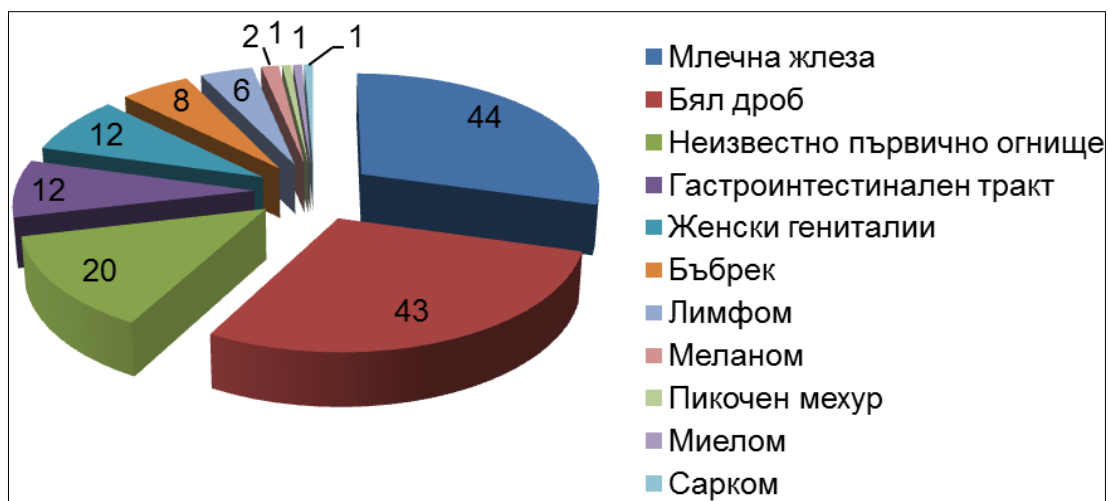
### I. Резултати

От осъществения анализ на малигнените плеврални изливи според първичната локализация се установи, че най-честата първична локализация е карцином на млечната жлеза при 44 пациента (29.3%). Втора най-честа първична локализация е карцином на бял дроб при 43 пациента (28.7%). Третата най-честа първична локализация са пациентите с неизвестно първично огнище – 20 пациента (13.3%). Най-редки първични локализации като причина за малигнени плеврални изливи са: карцином на пикочен мехур, миелом, меланом. На таблица 9 е представено разпределението според първичното огнище.

**Таблица 9. Пациенти-разпределение по първична локализация.**

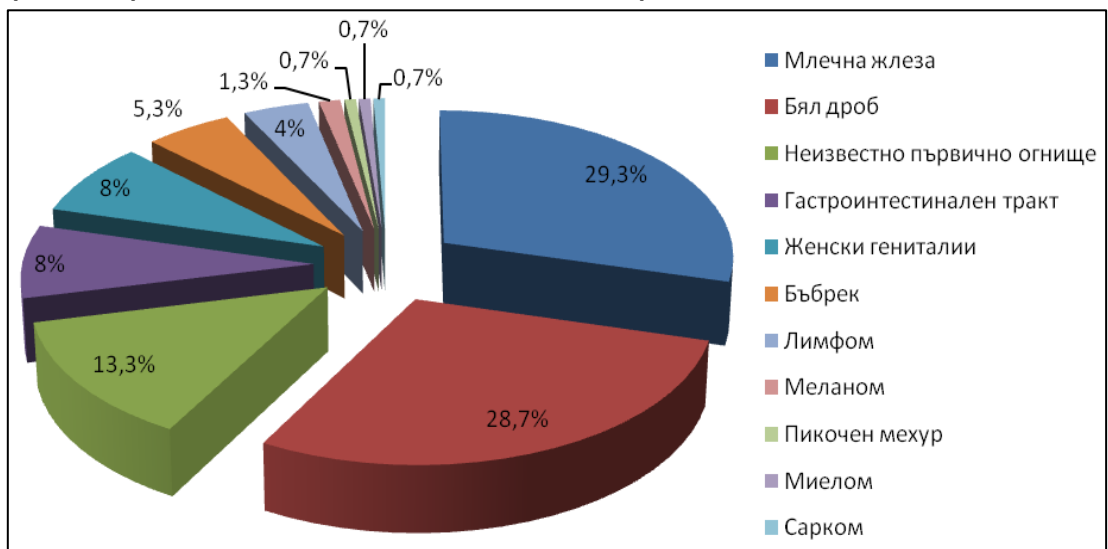
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Бял дроб	43	28,7	28,7	28,7
Млечна жлеза	44	29,3	29,3	58,0
неизвестно първично огнище	20	13,3	13,3	71,3
гастроинтестинален тракт	12	8,0	8,0	79,3
Матка, яйчници	12	8,0	8,0	87,3
Бъбрек	8	5,3	5,3	92,7
Меланом	2	1,3	1,3	94,0
Пикочен мехур	1	,7	,7	94,7
Миелом	1	,7	,7	95,3
Сарком	1	,7	,7	96,0
Лимфом	6	4,0	4,0	100,0
Total	150	100,0	100,0	

На фигура 5 е представено графичното разпределение според първичното огнище.



**Фигура 5.** Пациенти – разпределение по първична локализация.

На фигура 6 е представено разпределението на пациентите според първичната локализация като процентно съотношение.



**Фигура 6.** Пациенти – разпределение по първична локализация – процентно съотношение.

Осъществихме съпоставка на първичната локализация на онкологичното заболяване по пол. Първична локализация карцином на бял дроб се среща при 32 мъже, което е 48.5% от всичките пациенти от мъжки пол, които са 66. При 11 жени, което е 13,1% от всичките 84 пациента от женски пол, първичната локализация е бял дроб. Пациентите с първична локализация карцином на бял дроб от двата пола са 43, или 28.7% от всичките 150 пациента. Пациентите с първична локализация – карцином на млечна жлеза са 44 жени, което е 52.4% от всичките 84 пациента от женски пол, и 29.3% от всичките 150 пациента. Резултатите са представени на таблица 10.

**Таблица 10. Пациенти – съпоставка на първичната локализация по пол.**

			локализация										Total	
			Бял дроб	Млечна жлеза	неизвестно първично огнище	гастроинтестинален тракт	Матка, яйчници	Бъбрек	Меланом	Пикочен мехур	Миелом	Сарком		Лимфом
пол	мъж	Count	32	0	10	9	0	7	1	0	1	1	5	66
		% within пол	48,5%	,0%	15,2%	13,6%	,0%	10,6%	1,5%	,0%	1,5%	1,5%	7,6%	100,0%
	жена	Count	11	44	10	3	12	1	1	1	0	0	1	84
		% within пол	13,1%	52,4%	11,9%	3,6%	14,3%	1,2%	1,2%	1,2%	,0%	,0%	1,2%	100,0%
Total		Count	43	44	20	12	12	8	2	1	1	1	6	150
		% within пол	28,7%	29,3%	13,3%	8,0%	8,0%	5,3%	1,3%	,7%	,7%	,7%	4,0%	100,0%

Има разлика между двата пола по отношение на първичната локализация  $P < 0,001$  ( $\chi^2 = 78,39$ ). При мъжете по-често е локализацията бял дроб, а при жените млечна жлеза.

Тъй като пациентите с МПИ с първична локализация меланом, пикочен мехур, миелом и сарком са общо 5, което е 3.3% от всичките 150 пациента, сме представили окрупнена таблица на горната. Резултатите са представени на таблица 11.

**Таблица 11. Пациенти – съпоставка на първичната локализация по пол /окрупнена таблица/.**

			локализация							Total	
			Бял дроб	Млечна жлеза	неизвестно първично огнище	гастроинтестинален тракт	Матка, яйчници	Бъбрек	Меланом+ Пикочен мехур +Миелом+ Сарком		Лимфом
пол	мъж	Count	32	0	10	9	0	7	3	5	66
		% within пол	48,5%	,0%	15,2%	13,6%	,0%	10,6%	4,5%	7,6%	100,0%
	жена	Count	11	44	10	3	12	1	2	1	84
		% within пол	13,1%	52,4%	11,9%	3,6%	14,3%	1,2%	2,4%	1,2%	100,0%
Total		Count	43	44	20	12	12	8	5	6	150
		% within пол	28,7%	29,3%	13,3%	8,0%	8,0%	5,3%	3,3%	4,0%	100,0%

Осъществи се съпоставка на контингента по локализация на първичното огнище и възраст. Резултатите са представени на таблица 12.

**Таблица 12. Съпоставка на контингента по локализация на първичното огнище и възраст.**

		локализация										Total	
		Бял дроб	Млечна жлеза	неизвестно първично огнище	гастроинтестинален тракт	Матка, яйчници	Бъбрек	Меланом	Пикочен мехур	Миелом	Сарком		Лимфом
възраст_к до 40 г	Count	0	3	2	1	1	0	0	1	0	0	0	8
	% within възраст_к	,0%	37,5%	25,0%	12,5%	12,5%	,0%	,0%	12,5%	,0%	,0%	,0%	100,0%
41-50	Count	8	9	2	2	0	2	0	0	0	0	0	23
	% within възраст_к	34,8%	39,1%	8,7%	8,7%	,0%	8,7%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%
51-60	Count	6	11	4	1	2	3	1	0	1	0	1	30
	% within възраст_к	20,0%	36,7%	13,3%	3,3%	6,7%	10,0%	3,3%	,0%	3,3%	,0%	3,3%	100,0%
61-70	Count	13	14	5	4	3	2	0	0	0	1	4	46
	% within възраст_к	28,3%	30,4%	10,9%	8,7%	6,5%	4,3%	,0%	,0%	,0%	2,2%	8,7%	100,0%
71-80	Count	14	7	4	4	4	1	0	0	0	0	0	34
	% within възраст_к	41,2%	20,6%	11,8%	11,8%	11,8%	2,9%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%
над 81	Count	2	0	3	0	2	0	1	0	0	0	1	9
	% within възраст_к	22,2%	,0%	33,3%	,0%	22,2%	,0%	11,1%	,0%	,0%	,0%	11,1%	100,0%
Total	Count	43	44	20	12	12	8	2	1	1	1	6	150
	% within възраст_к	28,7%	29,3%	13,3%	8,0%	8,0%	5,3%	1,3%	,7%	,7%	,7%	4,0%	100,0%

От представените резултати, се установява, че няма разлика в локализацията по възраст  $P > 0,05$  ( $\chi^2 = 8,56$ )

## II. Обсъждане

В редица научни съобщения, доклади и проучвания по въпроса, карциномът на млечна жлеза и белодробния карцином са най-честите първични локализации при пациенти с малигнен плеврален излив.

В настоящия дисертационен труд карциномът на млечната жлеза е най – честа причина за малигнен плеврален излив. 44 пациенти (29.3%) са с малигнен плеврален излив, резултат от карцином на млечна жлеза. Тумори в напреднал стадий по времето на поставяне на първоначалната диагноза, както и рецидиви по гръдна стена, се асоциират по – често с малигнени плеврални изливи. Fracchia и сътрудници демонстрират 601 пациента с дисеминиран карцином на млечната жлеза, като намират, че 48% са с малигнен плеврален излив. Goldsmith и сътрудници 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%.

Дисертационния труд потвърди белодробният карцином като втора най-честа първична локализация при малигнените плеврални изливи – 43 пациенти или 28.7%. 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. Пациентите с дребноклетъчен белодробен карцином имат по – ниска честота на плеврални изливи /3-10%/. Ниската преживяемост при пациенти с белодробен карцином и малигнен плеврален излив е рефлектирала в ревизираната TNM класификация на белодробен карцином, публикувана през 2007 г. В шестата ревизия от 1997 г., 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 2007 г., малигненият плеврален

излив е M1 лезия, което поставя всички пациенти с белодробен карцином с малигнен плеврален излив в IV<sup>ти</sup> стадий.

По литературни данни лимфомите /включително Болестта на Ходжкин/ са третата водеща причина за малигнени плеврални изливи. Пациентите с Ходжкин, които имат МПИ, почти неизменно имат интраторакално засягане на лимфни възли, често без микроскопско плеврално засягане. Повечето пациенти с Ходжкин и плеврални изливи имат нодуларносклерозен вариант. 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%. 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. Плевралните изливи при лимфомите се развиват обикновено в късните стадии на заболяването, с диспнея като главен симптом в 63% и понякога диспнеята може да е единствен симптом. В настоящия дисертационен труд пациентите с малигнен плеврален излив, вследствие на лимфом са 6 (4% от всички пациенти). Лимфомите са седма най-честа причина за формиране на МПИ. Този резултат се различава от цитираните в литературните източници. Част от обяснението вероятно е свързано с все по-голямата успеваемост при лечението на лимфомите с химиотерапевтици, като по-малка част от пациентите достигат до крайните стадии на заболяването.

Процентът на случаите с неизвестно първично огнище (НПО) в дисертационния труд е 13.3% (20 пациента), което поставя тези случаи не трето място. Този процент е малко по-висок в сравнение с цитираната честота по литературна справка – около 10%. 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. 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-високия процент на случаите с НПО.

Пропуски в образната и интервенционална диагностика също са причина за по-висок процент случаи с НПО.

При осъществената съпоставка на първичната локализация на онкологичното заболяване по пол се установи, че има разлика между двата пола по отношение на първичната локализация. При мъжете по-често първичната локализацията е бял дроб, а при жените млечна жлеза. Тези резултати са резонни, с оглед на това че карциномът на белия дроб е най-честата неоплазма при мъжете, а карциномът на млечна жлеза е най-честата неоплазма при жените.

От осъществената съпоставка на контингента по локализация на първичното огнище и възраст, се установи, че няма разлика в първичната локализация по възраст, т.е. възрастта не е статистически значим фактор, влияещ върху първичната локализация на неопластичното заболяване.

Анализът на собствените резултати по задача 2 „Анализ на малигнените плеврални изливи според първичното огнище на онкологично заболяване“ позволява да се направят следните два основни извода:

1. Очаквано беше установено най-честата първична локализация като причина за МПИ при мъжете е карцином на бял дроб, при жените е карцином на млечна жлеза, което отговаря на водещата честота на двата най-често срещани солидни тумора.
2. Относително по-високият процент МПИ при неизвестно първично огнище по собствени данни, е резултат на нарушение в комуникацията между хирургично и патологично звено по отношение на получаване, съхраняване, транспортиране и оценка на патологичните материали.

### 3. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ ПО ЗАДАЧА 3.

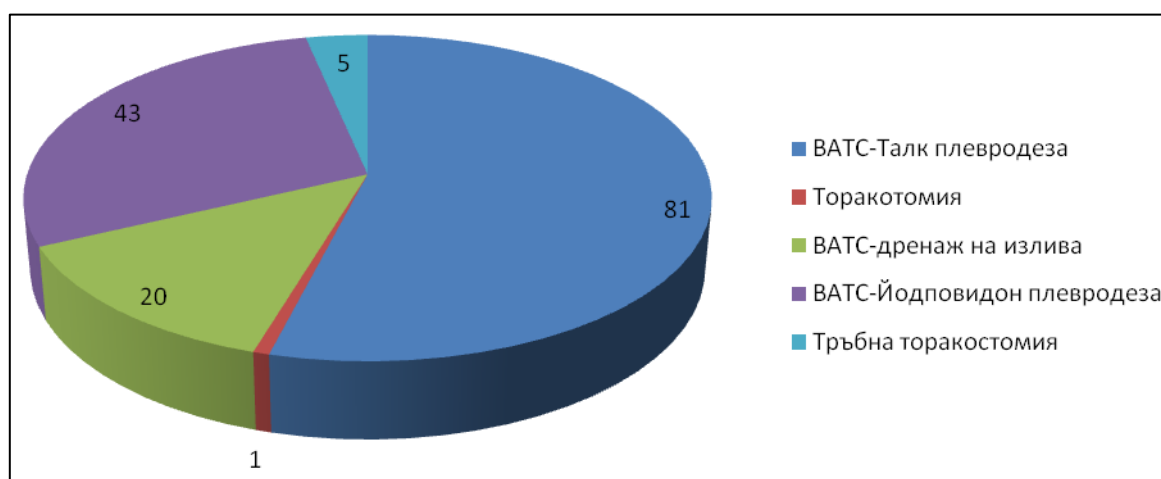
#### I. Резултати

Една от задачите на настоящия дисертационен труд, е анализ на използваните методи за повлияване на малигнените плеврални изливи /таблица 13/

**Таблица 13.** Използвани методи за терапевтично повлияване.

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
<b>Valid</b> ВАТС. Талк плевродеза	81	54,0	54,0	54,0
Торакотомия	1	,7	,7	54,7
ВАТС и само дренаж на излива	20	13,3	13,3	68,0
ВАТС. Йодповидон плевродеза	43	28,7	28,7	96,7
Тръбна торакостомия	5	3,3	3,3	100,0
Total	150	100,0	100,0	

На фигура 7 са представени използваните терапевтични методи и броят на пациентите, при които е използван всеки един от методите.



**Фигура 7.** Методи за терапевтично повлияване и брой пациенти.

Осъществихме съпоставка на пациентите по показателя вид на оперативна интервенция по пол. Резултатите са представени на таблица 14.

**Таблица 14. Съпоставка на показателя оперативна интервенция по пол.**

			операт.интервенция					Total
			ВАТС. Талк плевродеза	Торакотомия	ВАТС и само дренаж на излив а	ВАТС. Йодпов идон плевродеза	Тръбна торакостомия	
пол	мъж	Count	31	0	8	25	2	66
		% within пол	47,0%	,0%	12,1%	37,9%	3,0%	100,0%
	жена	Count	50	1	12	18	3	84
		% within пол	59,5%	1,2%	14,3%	21,4%	3,6%	100,0%
Total		Count	81	1	20	43	5	150
		% within пол	54,0%	,7%	13,3%	28,7%	3,3%	100,0%

Няма разлика при показателя оперативна интервенция по пол  $P > 0,05$  ( $\chi^2 = 5,52$ )

Осъществи се съпоставка на оперативните интервенции по възраст. Резултатите са представени на таблица 15.

**Таблица 15. Съпоставка на оперативните интервенции по възраст.**

			операт.интервенция				Total	
			ВАТС. Талк плевродеза	Торакотомия	ВАТС и само дренаж на излива	ВАТС. Йодповидон плевродеза		Тръбна торакост омия
възраст_к	до 40 г	Count	4	0	2	2	0	8
		% within възраст_к	50,0%	,0%	25,0%	25,0%	,0%	100,0%
	41-50	Count	16	0	3	4	0	23
		% within възраст_к	69,6%	,0%	13,0%	17,4%	,0%	100,0%
	51-60	Count	15	0	6	9	0	30
		% within възраст_к	50,0%	,0%	20,0%	30,0%	,0%	100,0%
	61-70	Count	23	0	5	17	1	46
		% within възраст_к	50,0%	,0%	10,9%	37,0%	2,2%	100,0%
	71-80	Count	18	1	2	10	3	34
		% within възраст_к	52,9%	2,9%	5,9%	29,4%	8,8%	100,0%
	над 81	Count	5	0	2	1	1	9
		% within възраст_к	55,6%	,0%	22,2%	11,1%	11,1%	100,0%
Total		Count	81	1	20	43	5	150
		% within възраст_к	54,0%	,7%	13,3%	28,7%	3,3%	100,0%

Няма разлика в оперативните интервенции по възраст  $P > 0,05$  ( $\chi^2 = 5,65$ ). Възрастта не е фактор, оказващ влияние върху вида на оперативната техника.

Осъществи се съпоставка и се потърси разлика в проведените оперативни интервенции според наличието на показателя блокиран бял дроб. Резултатите са представени в таблица 16.

**Таблица 16. Съпоставка между проведените оперативни интервенции според наличието на показателя блокиран бял дроб.**

			блокиран. бял дроб		Total
			без данни за блокиран бял дроб	блокиран бял дроб	
операт. интервенция	ВАТС. Талк плевродеза	Count % within операт. интервенция	81 100,0%	0 ,0%	81 100,0%
	Торакотомия	Count % within операт. интервенция	1 100,0%	0 ,0%	1 100,0%
	ВАТС и само дренаж на излива	Count % within операт. интервенция	7 35,0%	13 65,0%	20 100,0%
	ВАТС. Йодповидон плевродеза	Count % within операт. интервенция	43 100,0%	0 ,0%	43 100,0%
	Тръбна торакотомия	Count % within операт. интервенция	5 100,0%	0 ,0%	5 100,0%
Total	Count % within операт. интервенция	137 91,3%	13 8,7%	150 100,0%	

Посочените резултати показват, че има разлика в оперативните интервенции според блокиран бял дроб  $P < 0,001$  ( $\chi^2 = 91,9$ ). При всичките 13 пациента с блокиран бял дроб е осъществена ВАТС и дренаж на излива, без да се осъществява плевродеза.

От представените резултати се вижда, че най-често използваният метод при 81 пациенти (54%), е видеоасистирана торакоскопия /ВАТС/ (фигура 7а), с последващо осъществяване на Талк плевродеза. Вторият най-често използван метод е ВАТС с последващо осъществяване на Йодповидон плевродеза – при 43 пациента (28.7%). При общо 124 пациенти е осъществена видеоасистирана торакоскопия с последваща плевродеза.



**Фигура 7а. VATS. Плеврални метастази от белодробен аденокарцином**

При 20 пациента (13.3%) е осъществена само видеоасистирана торакоскопия и дренаж на излива, без да се осъществява последваща плевродеза. Тази група включва основно пациенти с торакоскопски данни за блокиран бял дроб, при които плевродезата е контраиндицирана.

При 5 пациента (3.3%) е осъществена само тръбна торакостомия и дренаж на излива. Тази група включва пациенти в терминален стадий на заболяването, в тежко увредено общо състояние, пациенти, които не могат да понесат VATS.

При 1 пациент (0.7%) е осъществена торакотомия. Торакотомията не е метод на избор за терапевтично повлияване при пациенти с малигнен плеврален излив. В случаят се касае за неточно или неправилно тълкуване на предоперативната образна диагностика, водещо до осъществяването на ненужна торакотомия.

От представените резултати в дисертационния труд се вижда, че полът не е определящ фактор за избора на оперативна

интервенция, както и че възрастта не е фактор, оказващ влияние върху вида на оперативната техника.

## **II. Обсъждане**

За поставяне на дефинитивна диагноза малигнен плеврален излив, е необходим метод, позволяващ директно да се обективизират измененията в плевраната кухина. Изключителна възможност в това отношение дава видеоасистираната торакоскопия. Освен директното визуализиране на плевралните изменения, както и възможността да се осъществи плеврална биопсия, при видеоасистираната торакоскопия може да се оцени възможността за разгъване на белия дроб, а така също и да се осъществи плевродеза.

Двата най-често използвани плевродезни агента в настоящия дисертационен труд са талк и йодповидон. Употребата на конкретен склерозант е повече лична преценка на хирурга; в световен мащаб също липсва единно становище кой е идеалният плевродезен агент.

Видеоторакоскопията е "златен стандарт" в диагностиката на малигнени плеврални изливи, като е индицирана там, където с по-малко инвазивни тестове не е постигната екзактна диагностика. Тя е прост и безопасен метод с диагностична успеваемост в 93-97% при пациенти с малигнени плеврални изливи. Методът се осъществява или с местна или под обща анестезия чрез един или два порта. Преди да се индицира необходимостта от торакоскопия, и за да се избегнат усложнения, трябва да се обсъди пърформанс статус на пациента, както и състояния, които лимитират прилагането на видеоторакоскопия като нарушения в коагулацията, със или без антикоагулантна терапия, тромбоцитопения, тежка дихателна недостатъчност с хиперкапнея, влошен сърдечен статус. Видеоторакоскопията е предимно диагностична процедура. Торакоскопията се извършва за получаване на тъканна диагноза чрез насочена плеврална биопсия, понякога за едноетапна плевродеза, обикновено чрез апликация на талк. При няколко големи серии се съобщава за диагностична акуратност на методиката 80-100% в зависимост от причините, поради които тя е извършена. VATS позволява директен оглед на плевралната кухина

и прицелни биопсии. Също така, чрез VATC може да се осъществи плевродеза при налични индикации, т.е. видеоторакоскопията е процедура, която се използва както за диагноза, така и за лечение на МПИ.

Химическата плевродеза не само облекчава симптомите и не позволява рецидивирание на плевралните изливи, но за известен период след извършването ѝ, пациентите са с подобро качество на живот, което я прави първо средство на избор при болни с малигнени изливи, дори и в тежко общо състояние. Учиков и сътр. смятат, че торакоскопия трябва да се осъществи, независимо от състоянието на пациентите. Ранната плевродеза води както до подобрен жизнен комфорт, така и до продължаване на живота на болните с няколко месеца - от 8 седмици на 7,8 месеца. Йорданов и сътр. използват техника на комбиниране на аргон-плазмена коагулация на париеталната плевра и интраплеврално аплициране на Braunol, с която постигат по-добри резултати.

Широко прилаганият метод на химична плевродеза при лечението на малигнени плеврални изливи при случаите на блокиран бял дроб е не само неефективен, но е и контраиндуциран. Невъзможността за разгъване на белия дроб е причина за липса на допир между плевралните повърхности – абсолютно условие за постигане на ефективна плевродеза. Като допълнение на това, въвеждането на склерозиращ агент в плевралната кухина допълнително ще потисне функцията на белия дроб, като резултат от активираната от склерозанта.

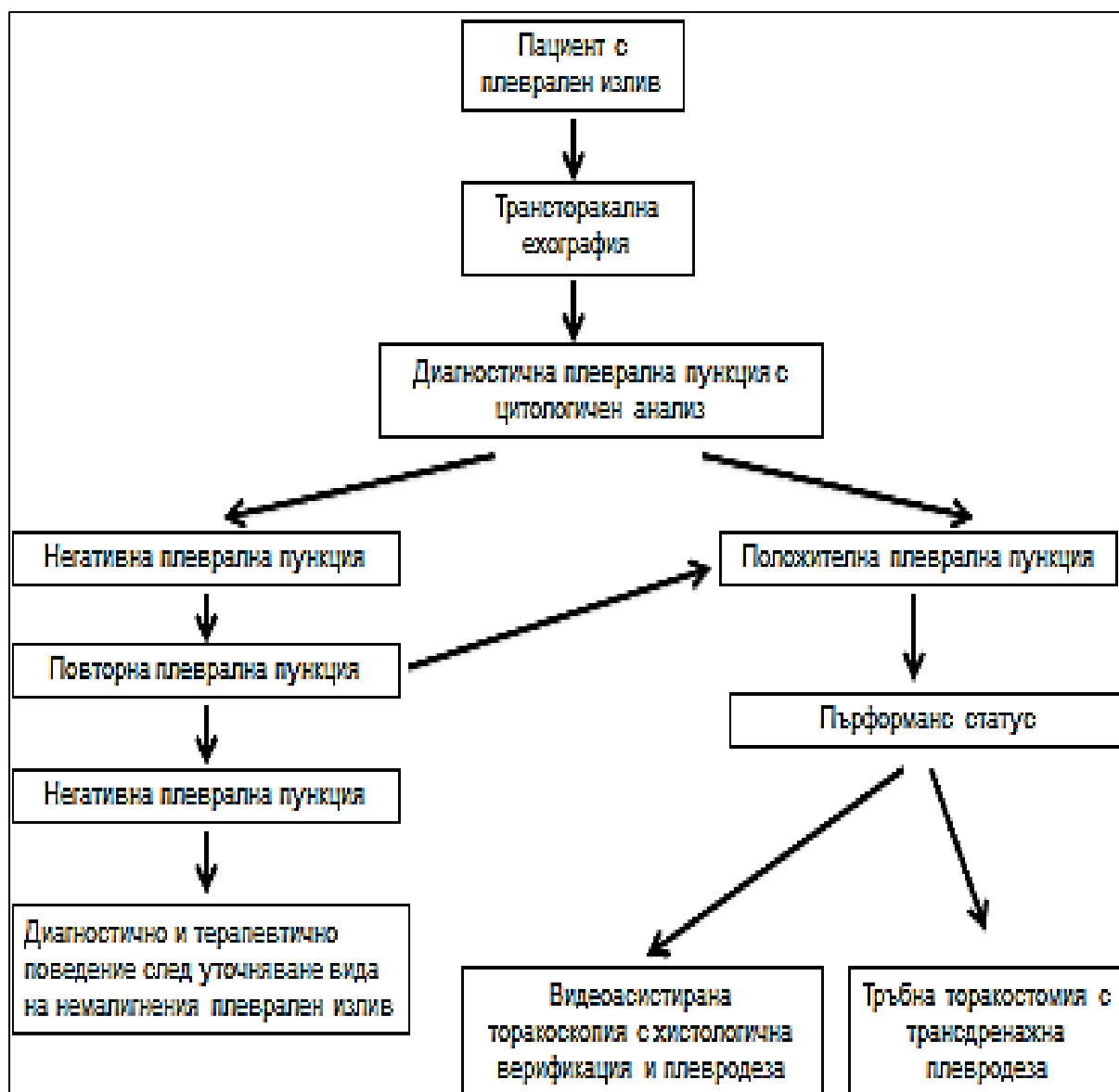
Дисертационният труд потвърждава, че изборът на оперативна интервенция се определя от установяването на блокиран бял дроб. При всичките 13 пациента с блокиран бял дроб е осъществена VATC и дренаж на излива, без да се осъществява плевродеза.

Възможности за терапевтично повлияване на МПИ при блокиран бял дроб са повтарящи се плеврални пункции, въвеждането на постоянен интраплеврален дренаж, плевроперитонеален шънт, плевректомия с декортикация. Всеки от изброените методи има своите предимства и недостатъци и рискове от прилагането му и не всеки от тях е подходящ при всички пациенти с МПИ. В настоящия дисертационен труд като основен метод за повлияване на МПИ с блокиран бял дроб е поставянето на



постоянен интраплеврален дренаж. Използването на тръбни дренажи с по – големи размери – 26-32 F е с цел да се избегне запушването им с коагулуми и фибринови материали. Запазването на проходимостта на дрена в тези случаи се предпочита пред дискомфорта на пациентите, предизвикан от по – широкия размер на дрена. Доказателство за ефективността на перманентния интраплеврален дренаж е повлияването на диспнеята, което рентгенологично се представя с липса на плеврален излив с пневмоторакс *ex vacuo*, наличие на макар и слабо изразено разгъване на блокирания бял дроб.

На основата на получените резултати и обсъждането върху тях, предлагаме следния диагностично-терапевтичен алгоритъм при пациенти с малигнени плеврални изливи (фигура 7б). При всеки пациент с плеврален излив се провежда ултразвуково изследване на гръден кош, за потвърждаване на плевралния излив. Следва диагностична плеврална пункция и цитологично изследване на пунктата. При пациенти с негативен цитологичен резултат диагностичната пункция се повтаря. При налична положителна цитология за туморни клетки и при определени индикации при пациенти с негативен цитологичен анализ, се осъществява КАТ на гръден кош. Следва преценка на пърформанс статуса на пациента, придружаващи заболявания, липса или наличие на противопоказания от анестезиологично-реанимационен характер. При пациентите, които не са противопоказани, се пристъпва към VATS, хистологична верификация и химическа плевродеза. При установен интраоперативно „блокиран бял дроб“, се пристъпва към някои от методите, вече представени в дисертационния труд. При увредени пациенти, такива в тежко общо състояние и като цяло противопоказани за VATS, обикновено се осъществява тръбна торакастомия, и преценка на втори етап за трансдренажна плевродеза. Основа индикация за последната е разгъване на белия дроб от контролната рентгенография на бял дроб.



**Фигура 7б.** Диагностично-терапевтичен алгоритъм при пациенти с малигнен плеврален излив.

Анализът на собствените резултати по задача 3 „Анализ на използваните методи за терапевтично повлияване на малигнените плеврални изливи“ позволява да се направят следните три основни извода:

1. VATS е най-често прилагания метод по собствени данни за терапевтично повлияване при МПИ, спрямо използването от редица други автори на плеврална пункция като водещ терапевтичен метод. Възможността за финансово обезпечаване на VATS от страна на НЗОК дава възможност за ефективно използване на метода не само като диагностичен, но и терапевтичен при пациентите с МПИ.

2. Относително ниската честота на плеврална пункция като метод за повлияване на МПИ е свързана с характера на контингента болни хоспитализирани в гръдно-хирургичен стационар с лека до умерена изразена диспнея и функционален статус, позволяващ извършването на торакоскопска интервенция.
3. Плевралният дренаж (тръбна торакостомия) е добра алтернатива за повлияване на пациенти с МПИ, хоспитализирани в гръдно-хирургичен стационар.

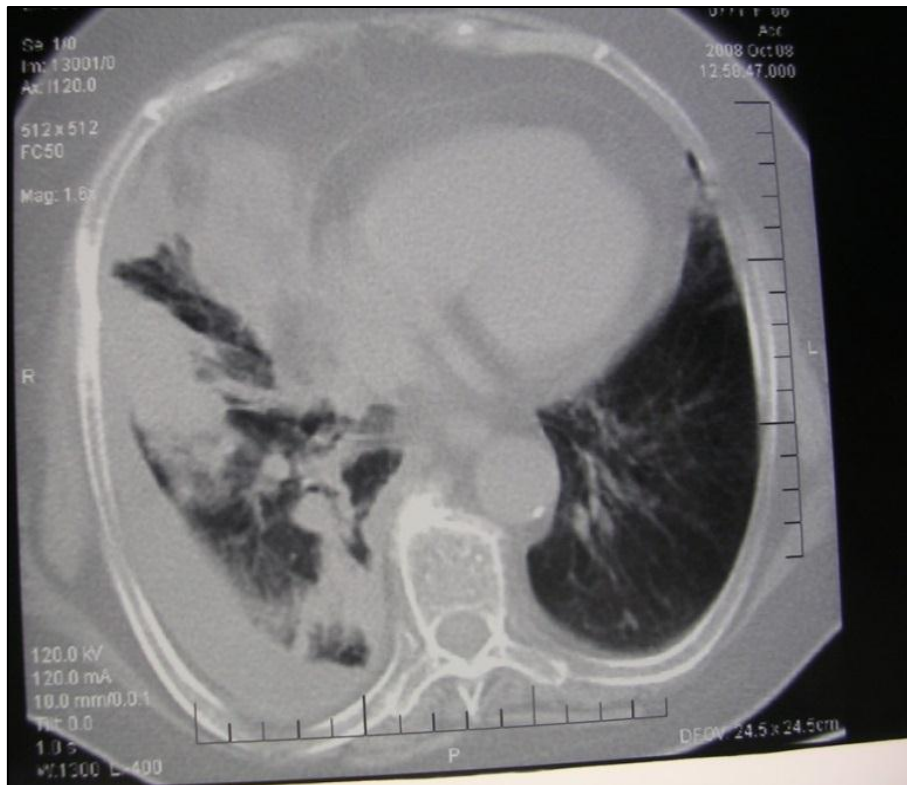
## **4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ ПО ЗАДАЧА 4.**

### **I. Резултати**

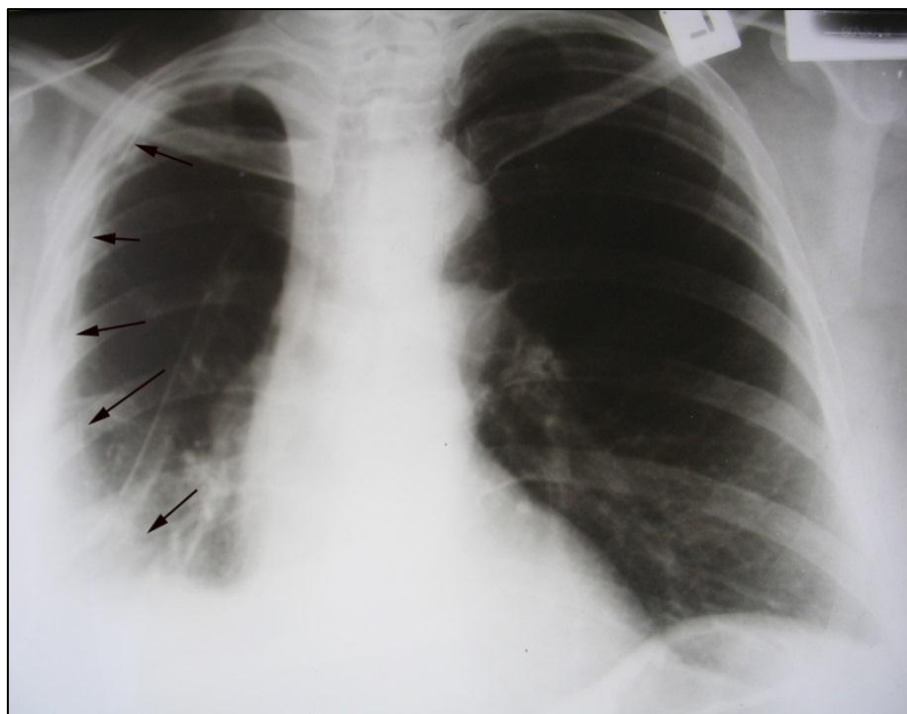
Една от задачите на дисертационния труд е да се анализира проблемът „блокиран бял дроб” при пациенти с малигнен плеврален излив. Терминът „блокиран бял дроб” при пациенти с малигнен плеврален излив е състояние на неразгъване на белия дроб поради рестрикция на висцералната плевра, като резултат от плеврално метастазиране.



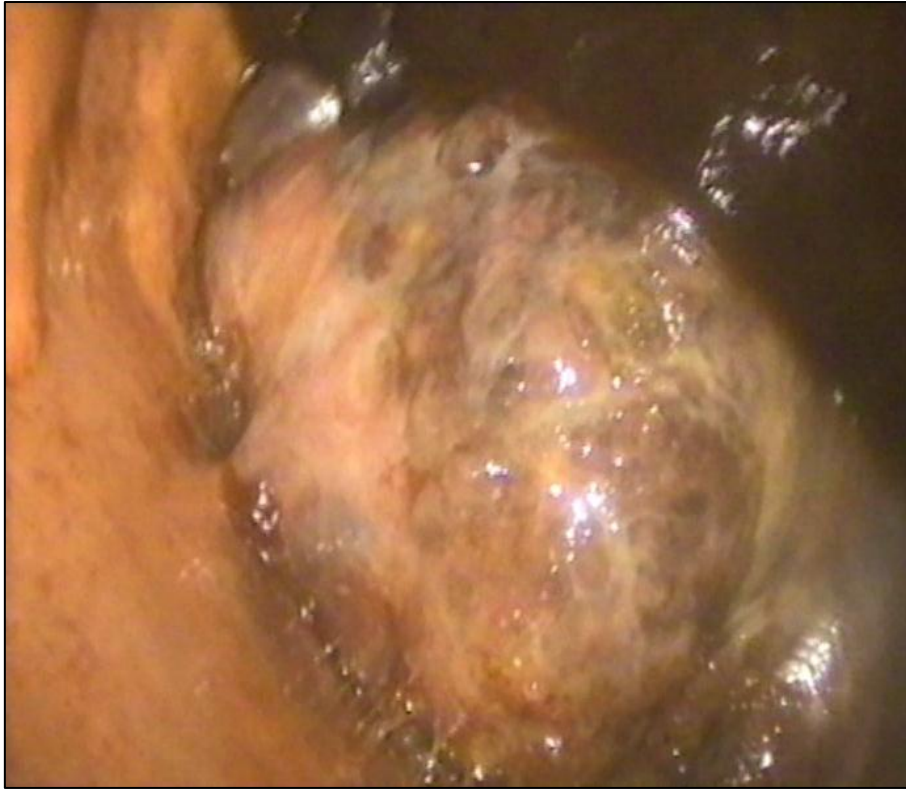
**Фигура 8.** Конвенционална рентгенография на пациент с левостранен МПИ и блокиран бял дроб (масивен плеврален излив, до степен тотално засенчване на съответната гръдна половина).



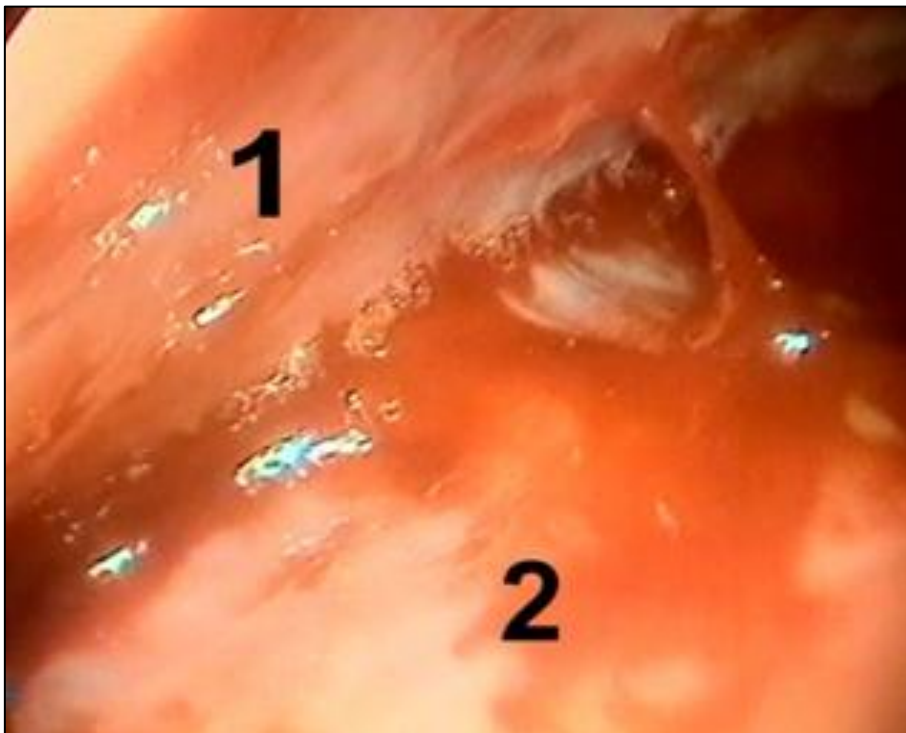
**Фигура 9.** Компютърна томография на гръден кош на пациент с десностранен МПИ и блокиран бял дроб (плеврален излив и метастатични нодули по висцералната плевра).



**Фигура 10.** Рентгенография на пациент с блокиран бял дроб след дрениране на излива (дрен сред пневмоторакс ех васио; със стрелки е маркирана повърхността на белия дроб).



**Фигура 11.** Видеоторакоскопски изглед на блокиран бял дроб от туморни метастази по висцералната плевра.

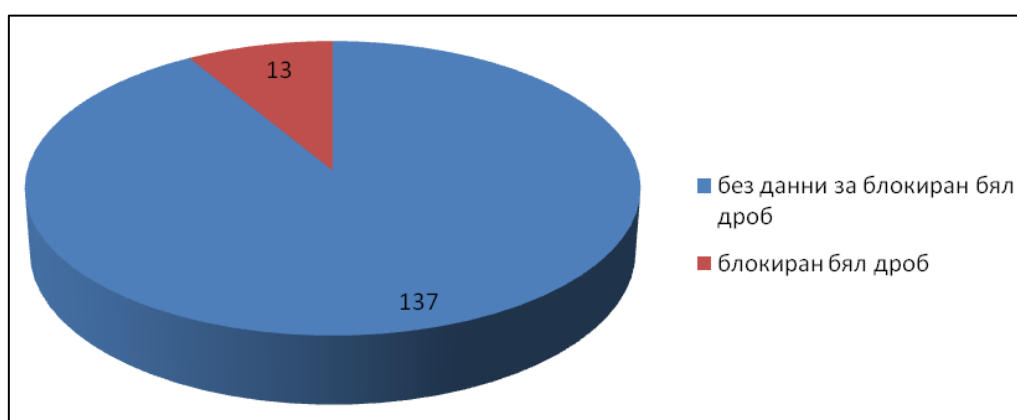


**Фигура 12.** Видеоторакоскопски изглед на блокиран бял дроб от висцерална фибротична мембрана (2).

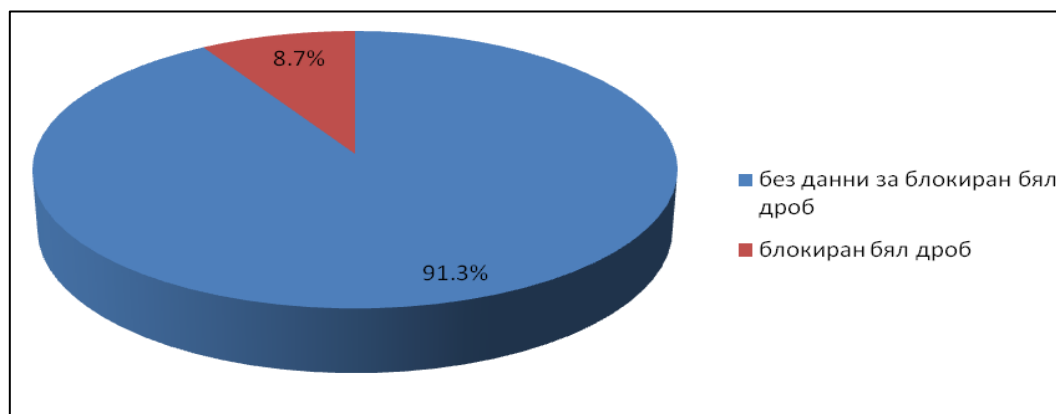
В настоящия дисертационен труд, пациентите с данни за блокиран бял дроб са 13 (8.7%). При 137 пациента (91.3%) липсват данни за блокиран бял дроб. Данните са представени на таблица 17, фигура 13 и фигура 14.

**Таблица 17. Пациенти – данни за блокиран бял дроб.**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid без данни за блокиран бял дроб	137	91,3	91,3	91,3
блокиран бял дроб	13	8,7	8,7	100,0
Total	150	100,0	100,0	



**Фигура 13. Пациенти – данни за блокиран бял дроб.**



**Фигура 14. Пациенти – данни за блокиран бял дроб – процентно съотношение.**

Осъществихме съпоставка на показателя блокиран бял дроб по пол. От 13 пациента с данни за блокиран бял дроб, 7 са мъже и 6 са жени, което е респективно 10.6% от всички пациенти от мъжки пол и 7.1% от всички пациенти от женски пол. Данните са представени в таблица 18.

**Таблица 18. Съпоставка на показателя пол по блокиран бял дроб.**

			блокиран.бялдроб		Total
			без данни за блокиран бял дроб	блокиран бял дроб	
пол	мъж	Count	59	7	66
		% within пол	89,4%	10,6%	100,0%
	жена	Count	78	6	84
		% within пол	92,9%	7,1%	100,0%
Total		Count	137	13	150
		% within пол	91,3%	8,7%	100,0%

Няма разлика при показателя блокиран бял дроб по пол  $P > 0,05$  ( $\chi^2 = 0,56$ ).

Осъществи се съпоставка на контингента по показателя блокиран бял дроб и възраст. Резултатите са представени на таблица 19.

**Таблица 19. Съпоставка на контингента по показателя блокиран бял дроб и възраст.**

			блокиран.бялдроб		Total
			без данни за блокиран бял дроб	блокиран бял дроб	
възраст_к	до 40 г	Count	7	1	8
		% within в възраст_к	87,5%	12,5%	100,0%
	41-50	Count	21	2	23
		% within в възраст_к	91,3%	8,7%	100,0%
	51-60	Count	25	5	30
		% within в възраст_к	83,3%	16,7%	100,0%
	61-70	Count	44	2	46
		% within в възраст_к	95,7%	4,3%	100,0%
	71-80	Count	33	1	34
		% within в възраст_к	97,1%	2,9%	100,0%
	над 81	Count	7	2	9
		% within в възраст_к	77,8%	22,2%	100,0%
Total		Count	137	13	150
		% within в възраст_к	91,3%	8,7%	100,0%

От представените резултати се установява, че няма разлика в показателя блокиран бял дроб по възраст  $P > 0,05$  ( $\chi^2 = 7,11$ ).



## II. Обсъждане

Състоянието на „блокиран бял дроб” при малигнените плеврални изливи представлява диагностичен и още повече терапевтичен проблем в клиничната практика на пулмолози и торакални хирурзи. Основните причини за възникване на блокиран бял дроб при малигнени плеврални изливи са две. Водещата причина е ангажирането на висцералната плевра от множествени туморни метастази, ограничаващи разгъването на белия дроб. Втората причина за блокиран бял дроб при малигнени плеврални изливи са фибротичните изменения на висцералната плевра. При метастатичните плеврални лезии се обсъжда висок фиброгенетичен потенциал. *In vivo* и *in vitro* изследвания показват повишена продукция на трансформиращия растежен фактор от страна на туморните клетки. Растежният фактор активира фибробластната пролиферация и колагеновия матриксен синтез. Тези процеси при плеврално метастазиране водят до фибротична реорганизация на висцералната плевра. Блокиран бял дроб може да се наблюдава при лъчеиндуцирана фибротична трансформация на висцералната плевра. Установява се в случаи на МПИ с първична локализация карцином на млечната жлеза и проведено следоперативно лъчелечение. Рентгенографията на гръден кош, осъществена преди оперативната интервенция демонстрира плеврален излив от страната на метастатичното засягане. В повечето случаи е налице масивен плеврален излив, до степен тотално засенчване на съответната гръдна половина (фиг. 8). От осъществената КТ на гръден кош, се установява плеврален излив от страната на метастатичното плеврално ангажиране. задебеление на париеталната плевра (повече от 10 мм), с метастатични нодули по нея (фиг. 9). Неразгъването на белия дроб след дрениране на плевралния излив, обуславя патогномоничен рентгенологичен симптом за малигнен плеврален излив с блокиран бял дроб – пневмоторакс *ex vacuo* (фиг. 10). Измененията в плевралната кухина се обективизират чрез видеоасистирана торакоскопия, а именно: плеврален излив, метастатични лезии по париетална и висцерална плевра или диафрагма, фибротично трансформиране на висцералната плевра (фиг. 11 и фиг. 12). Блокираният бял дроб е причина за повишаване на стойностите на негативното налягане в плевралната кухина. Вследствие на това, се увеличава образуването и намалява абсорбцията на плеврална

течност. По този начин самият блокиран бял дроб представлява допълнителна индиректна причина за формирането на плеврален излив при метастатично засягане на плеврата.

Честотата на блокиран бял дроб при пациенти с МПИ изглежда най-голяма при подлежащ мезотелиом или първичен карцином на белия дроб. Едно проучване установява, че белият дроб е блокиран при торакоскопия при 31 от 55 пациенти (56%) с мезотелиом. За сравнение, други доклади установяват при торакоскопия блокиран бял дроб при 5 от 50 пациенти (10%) с рак на белия дроб и 3 от 52 пациенти (6%) с карцином на млечна жлеза. В настоящия дисертационен труд 13 пациента са с данни за блокиран бял дроб, което е честота 8.7%.

Наличието на блокиран бял дроб не е полово обусловено. В настоящия дисертационен труд няма разлика при показателя блокиран бял дроб по пол.

Наличието на блокиран бял дроб не зависи от възрастта на пациентите с МПИ, т.е. блокиран бял дроб се среща във всяка една възраст при пациенти с МПИ. От представените резултати в дисертационния труд се установява, че няма разлика в показателя блокиран бял дроб по възраст.

Анализът на собствените резултати по задача 4 „Анализ на проблема „блокиран бял дроб“ при пациенти с малигнен плеврален излив“ позволява да се направят следните три основни извода:

1. Диагностицирането на „блокиран“ бял дроб най-често при първична локализация белодробен карцином, е резултат на установената от редица експериментални проучвания висока фибро-генетична активност на тумора.
2. Проблемът „блокиран“ бял дроб определя невъзможността за терапевтично повлияване на МПИ чрез хирургичните методи плеврален дренаж и торакоскопия.
3. Единствената възможност за повлияване на МПИ при „блокиран“ бял дроб е чрез инстилиране на плеврален катетър за постоянен дренаж. Липсата на финансиране от НЗОК по отношение на осигуряване на indwelling тип катетър за постоянен плеврален дренаж, позволява единствено да се използва дренаж тип „подводен“, свързано с лошо качество на живот.

## 5. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ ПО ЗАДАЧА 5.

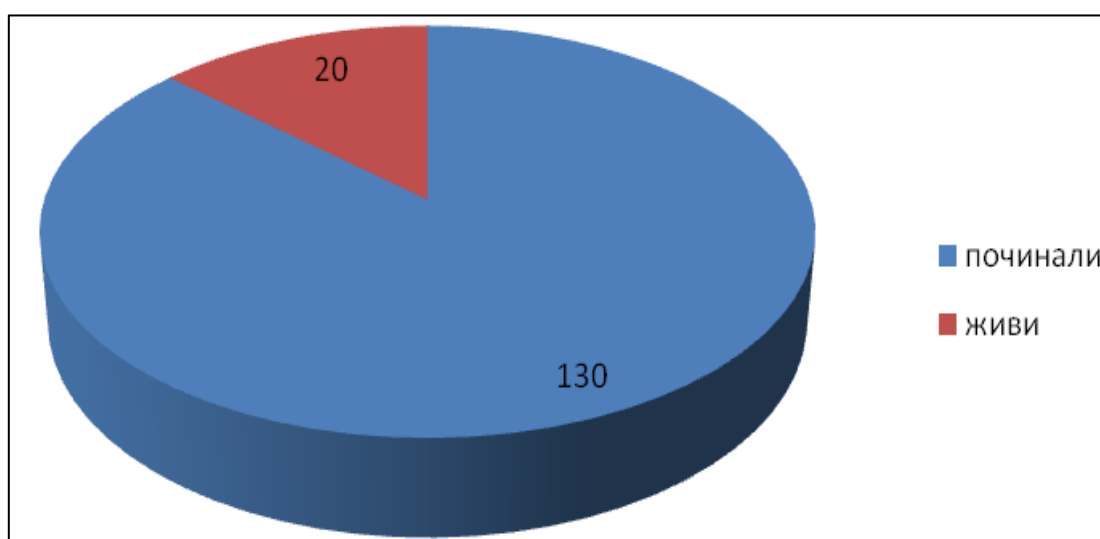
### I. Резултати

Настоящият дисертационен труд представя резултатите на 150 пациенти, обхващащ тригодишен период – между януари 2012 г. и декември 2014 г. Преживяемостта на пациентите и/или настъпването на летален изход вследствие на малигнен плеврален излив са установени при проверка данните на пациентите през месец март 2016 г. Резултатите са показани на таблица 20.

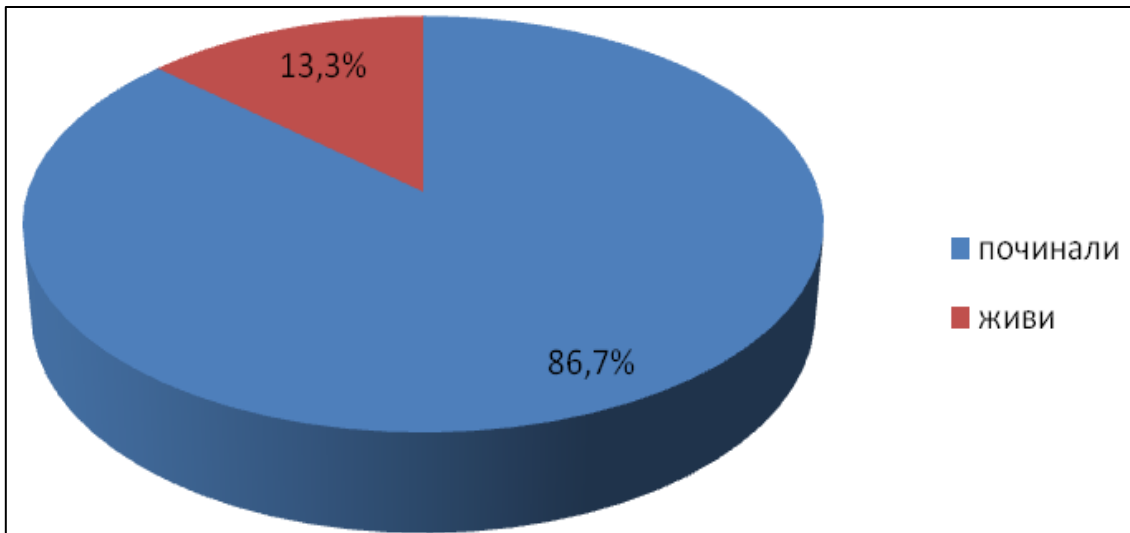
**Таблица 20.** Пациенти – изход от лечението.

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid починал	130	86,7	86,7	86,7
жив	20	13,3	13,3	100,0
Total	150	100,0	100,0	

Към месец март 2016 г. починалите пациенти са 130 (86.7%). Живите пациенти за същия период са 20 (13.3%). На фигури 15 и 16 е представено графичното разпределение на броя починали и живи пациенти и процентното им съотношение.



**Фигура 15.** Брой починали и живи пациенти към март 2016 г.



**Фигура 16.** Брой починали и живи пациенти към март 2016 г. – процентно съотношение.

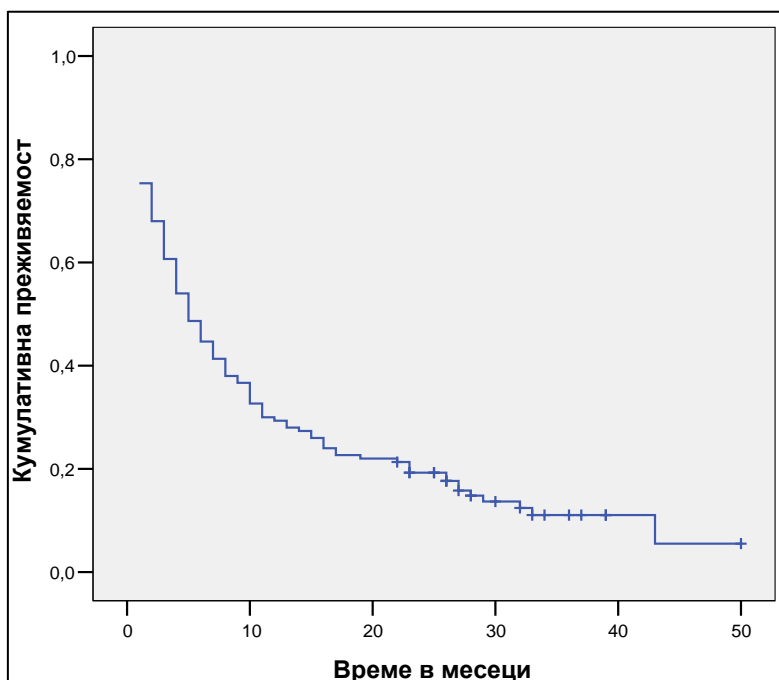
Една от задачите на настоящия дисертационен труд е анализ на преживяемостта на пациентите с малигнен плеврален излив представена в месеци. На таблица 21 е представена преживяемостта на пациентите в месеци. От представените резултати се вижда, че 37 пациента (24.7%) имат преживяемост 1 месец. 11 пациента (7.3%) имат преживяемост 2 месеца. Същият брой пациенти имат преживяемост 3 месеца. При 10 пациента (6.7%) преживяемостта е 4 месеца. При 8 пациента (5.3%) преживяемостта е 5 месеца. От представените резултати се вижда, че 51.3% от пациентите (77 пациента) имат преживяемост до 5 месеца. Преживяемост повече от 29 месеца, се наблюдава при едва 13 пациента (8%).

**Таблица 21. Пациенти – разпределение по преживяемост /в месеци/.**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 1	37	24,7	24,7	24,7
2	11	7,3	7,3	32,0
3	11	7,3	7,3	39,3
4	10	6,7	6,7	46,0
5	8	5,3	5,3	51,3
6	6	4,0	4,0	55,3
7	5	3,3	3,3	58,7
8	5	3,3	3,3	62,0
9	2	1,3	1,3	63,3
10	6	4,0	4,0	67,3
11	4	2,7	2,7	70,0
12	1	,7	,7	70,7
13	2	1,3	1,3	72,0
14	1	,7	,7	72,7
15	2	1,3	1,3	74,0
16	3	2,0	2,0	76,0
17	2	1,3	1,3	77,3
19	1	,7	,7	78,0
22	2	1,3	1,3	79,3
23	5	3,3	3,3	82,7
25	2	1,3	1,3	84,0
26	5	3,3	3,3	87,3
27	3	2,0	2,0	89,3
28	3	2,0	2,0	91,3
29	1	,7	,7	92,0
30	1	,7	,7	92,7
32	2	1,3	1,3	94,0
33	2	1,3	1,3	95,3
34	1	,7	,7	96,0
36	1	,7	,7	96,7
37	1	,7	,7	97,3
39	2	1,3	1,3	98,7
43	1	,7	,7	99,3
50	1	,7	,7	100,0
Total	150	100,0	100,0	

Проверихме нормалността на разпределението на показателя „преживяемост”. Установихме липса на нормално разпределение, поради което този показател е представен като медиана. Изчислената преживяемост на изследвания контингент е  $5,0 \pm 0,77$  мес, 95% интервал на доверителност (3,5-6,5) мес. На

фигура 17 е показана кривата на Kaplan-Meier за общата преживяемост при 150 пациенти с малигнен плеврален излив.



**Фигура 17.** Крива на Kaplan-Meier за общата преживяемост при 150 пациенти с малигнен плеврален излив

Осъществихме съпоставка на пациентите по показателя изход от лечението по пол. Резултатите са представени на таблица 22.

**Таблица 22.** Съпоставка на показателя изход от лечението по пол.

			изход		Total
			починал	жив	
пол	мъж	Count	61	5	66
		% within пол	92,4%	7,6%	100,0%
	жена	Count	69	15	84
		% within пол	82,1%	17,9%	100,0%
Total		Count	130	20	150
		% within пол	86,7%	13,3%	100,0%

Починалите пациенти мъже към месец март 2016 г. са 61 (92.4% от всички пациенти от мъжки пол), починалите пациенти жени са 69 (82.1% от всички пациенти от женски пол). Живите пациенти мъже към месец март 2016 г. са 5 (7.6% от всички пациенти от мъжки пол), живите пациенти жени са 15 (17.9% от всички пациенти от женски пол). Няма разлика в изхода от лечението по пол  $P > 0,05$  ( $\chi^2 = 3,38$ ).

Осъществи се съпоставка на изхода от проведеното лечение по отношение възрастта на пациентите. Резултатите са представени на таблица 23.

**Таблица 23.** Съпоставка на изхода от лечението спрямо възрастта на пациентите.

			изход		Total
			починал	жив	
възраст_к	до 40 г	Count	7	1	8
		% within в възраст_к	87,5%	12,5%	100,0%
	41-50	Count	22	1	23
		% within в възраст_к	95,7%	4,3%	100,0%
	51-60	Count	25	5	30
		% within в възраст_к	83,3%	16,7%	100,0%
	61-70	Count	37	9	46
		% within в възраст_к	80,4%	19,6%	100,0%
	71-80	Count	31	3	34
		% within в възраст_к	91,2%	8,8%	100,0%
	над 81	Count	8	1	9
		% within в възраст_к	88,9%	11,1%	100,0%
Total		Count	130	20	150
		% within в възраст_к	86,7%	13,3%	100,0%

Няма разлика в изхода от лечението по възраст  $P > 0,05$  ( $\chi^2 = 4,05$ ). Възрастта не оказва влияние върху изхода от лечението.

Потърси се зависимостта на изхода от лечението на пациенти с МПИ от други фактори, като блокиран бял дроб, наличие и брой придружаващи заболявания, първична локализация и оперативна интервенция. Резултатите са представени на таблици 24, 25, 26, 27, 28.

**Таблица 24.** Съпоставка на изхода от лечението спрямо показателя блокиран бял дроб.

			блокиран.бялдроб		Total
			без данни за блокиран бял дроб	блокиран бял дроб	
изход	починал	Count	117	13	130
		% within блокиран. бялдроб	85,4%	100,0%	86,7%
	жив	Count	20	0	20
		% within блокиран. бялдроб	14,6%	,0%	13,3%
Total		Count	137	13	150
		% within блокиран. бялдроб	100,0%	100,0%	100,0%

Посочените резултати показват, че няма разлика в изхода от лечението според показателя блокиран бял дроб  $P > 0,05$  ( $\chi^2 = 2,19$ ).

**Таблица 25.** Съпоставка на изхода от лечението спрямо показателя наличие на придружаващи заболявания.

			придружав ащр1					Total	
			Липсват	Сърдечно-с ъдов а с-ма	Ендокринна с-ма	Централна нервна с-ма	Дихателна с-ма		Храносмила телна с-ма
изход	починал	Count	41	78	2	2	6	1	130
		% within придружаващр1	87,2%	86,7%	66,7%	100,0%	85,7%	100,0%	86,7%
	жив	Count	6	12	1	0	1	0	20
		% within придружаващр1	12,8%	13,3%	33,3%	,0%	14,3%	,0%	13,3%
Total		Count	47	90	3	2	7	1	150
		% within придружаващр1	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Посочените резултати показват, че няма зависимост между изхода и наличието на придружаващо заболяване  $P > 0,05$  ( $r = 0,02$ ).

**Таблица 26.** Съпоставка на изхода от лечението спрямо показателя брой придружаващи заболявания.

			брой. придружав ащи				Total
			0	1	2	3	
изход	починал	Count	41	47	36	6	130
		% within брой. придружав ащи	87,2%	81,0%	92,3%	100,0%	86,7%
	жив	Count	6	11	3	0	20
		% within брой. придружав ащи	12,8%	19,0%	7,7%	,0%	13,3%
Total		Count	47	58	39	6	150
		% within брой. придружав ащи	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%





Посочените резултати показват, че няма разлика в изхода от лечението според осъществената оперативната интервенция  $P > 0,05$  ( $\chi^2 = 0,22$ ).

## **II. Обсъждане**

Средната преживяемост при пациентите с малигнен плеврален излив е приблизително 4 месеца, с едногодишна преживяемост в около 18% от пациентите. Преживяемостта при пациенти с първичен белодробен карцином и гастро-интестинални тумори е едва няколко месеца, при пациенти с карцином на млечна жлеза е от няколко месеца до няколко години.

Наличието на малигнен плеврален излив сочи за терминален стадий на заболяването с много кратка продължителност на живота. Все пак малигнени плеврални изливи възникват и при пациенти с по-дълга преживяемост, със заболявания като карцином на млечната жлеза, болестта на Ходжкин или лимфом.

Прогнозата при пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином и парамалигнени изливи е сравнима с пациенти в същия стадий на заболяването, без плеврален излив. Това е валидно и за дребноклетъчния белодробен карцином, когато е ограничено заболяване, с или без плеврален излив.

Средната продължителност след поява на малигнен плеврален излив при карцином на млечна жлеза в едно проучване от 105 пациента е 13 месеца /диапазон 0 – 72 месеца /, без да се взимат под внимание различните подходи за лечение и други фактори. Raju и Kardinal в тяхно проучване от 122 пациента, наблюдават средна продължителност от само 6 месеца след появата на плеврален излив.

Средната преживяемост след първата торакоцентеза при пациенти с лимфоми е кратка (6-7 месеца), но може да има и широк диапазон. Наличието на малигнени клетки в излива е асоциирано с лоша прогноза.

В проучване от 2000 г. от 417 пациента, средната преживяемост при пациенти с малигнен плеврален излив от всякакъв произход е била 4 месеца (гастро-интестинални карциноми 2.3 месеца, белодробни карциноми 3 месеца, гърда 5 месеца, лимфоми – 9

месеца). В проучване от 2010 г. от 278 пациента претърпели палиативни процедури за малигнени изливи, средната продължителност за всички видове е била 7 месеца. Средната продължителност за аденокарциноми от неизвестно първично огнище била 4 месеца, при овариален карцином – 4.3 месеца, при белодробен карцином – 4.5 месеца, карцином на млечна жлеза – 8.5 месеца и при малигнен мезотелиом – 9.9 месеца.

В проучване от 45 пациента с карцином млечна жлеза след мастектомия, средната продължителност е 48 месеца при тези, при които плевралният излив е бил единственото доказателство за рецидив на раковото заболяване, и е била 12 месеца при тези с допълнителен метастатичен процес извън плеврата.

При много пациенти има ангажиране на висцералната плевра от метастатичен процес, но липсва плеврален излив. В проучване от 1074 пациента, претърпели белодробна резекция с идеята да е радикална, в 26.8% е било налично ангажиране на висцералната плевра. Петгодишната преживяемост била сигнификантно по-ниска при пациенти с ангажиране на висцералната плевра (49.8%), в сравнение с тези без. Почти всички пациенти, претърпели белодробна резекция за карцином, при които плевралният лаваж е положителен за туморни клетки, имат ангажиране на висцералната плевра.

Важно е да се подчертае, че наличието на плеврален излив при пациент с белодробен карцином почти винаги показва, че пациентът не е подходящ за радикално хирургично лечение, независимо дали цитологията е положителна или не. Sigiura демонстрира 197 пациента в стадий IIIВ или IV с недребноклетъчен белодробен карцином. Той съобщава, че преживяемостта за IIIВ стадий без излив, IIIВ стадий с излив и IV стадий съответно е 15.3, 7.5 и 5.5 месеца. Преживяемостта е била сходна, независимо дали цитологията от плевралния излив е била позитивна или негативна.

Прогнозата при пациенти с малигнени плеврални изливи не е добра. В скорошен доклад средната преживяемост при 417 пациента с малигнен плеврален излив е била само 4 месеца. Тази 4-месечна преживяемост е по-скоро оптимистична, тъй като всички 417 пациента са били преценени, че физически са в състояние да понесат плевродеза.

Най-важният фактор, влияещ върху очакваната преживяемост при пациенти с малигнени плеврални изливи е видът на първичния тумор. Средната преживяемост, посочена в проучване по проблема е 3 месеца при 46 пациента с белодробен карцином, 2.3 месеца за 18 пациента с първични гастро-интестинални карциноми, 5 месеца за 60 пациента с карцином на млечна жлеза, 5 месеца за 51 пациента с неизвестно първично огнище и 6 месеца за 29 пациента с мезотелиом.

Изчислената преживяемост на изследвания контингент в настоящия дисертационен труд е  $5,0 \pm 0,77$  мес, 95% интервал на доверителност (3,5-6,5) мес. Преживяемостта е напълно съизмерима с цитираната в литературните източници.

От осъществената съпоставка на пациентите по показателя изход от лечението/заболяването по пол и възраст, се установи, че няма разлика в изхода от лечението по пол  $P > 0,05$  ( $\chi^2 = 3,38$ ) и възраст  $p > 0,05$  ( $\chi^2 = 4,05$ ). Възрастта не оказва влияние върху изхода от лечението/заболяването.

Изходът от лечението/заболяването на пациенти с МПИ не зависи от фактори като блокиран бял дроб, наличие и брой придружаващи заболявания и оперативна интервенция.

Има разлика в изхода от лечението/заболяването по отношение на първичната локализация. Има корелационна връзка между изхода и първичната локализация  $P < 0,001$  ( $r = 0,26$ ). За изследвания период все още живи са пациенти с първична локализация – карцином на млечна жлеза и лимфом.

Анализът на собствените резултати по задача 5 „Анализ на изхода от лечението и преживяемост на пациентите с малигнен плеврален излив“ позволява да се направят следните два основни извода:

1. Дисертационният труд потвърди крайно ниската преживяемост при пациенти с МПИ като изява на авансирал стадий на онкологично заболяване.
2. Възможността за дренаж на излива чрез торакоскопия или плеврален дренаж, при липса на „блокиран“ бял дроб, повлиява благоприятно диспнеята като водещо оплакване при пациенти с МПИ.

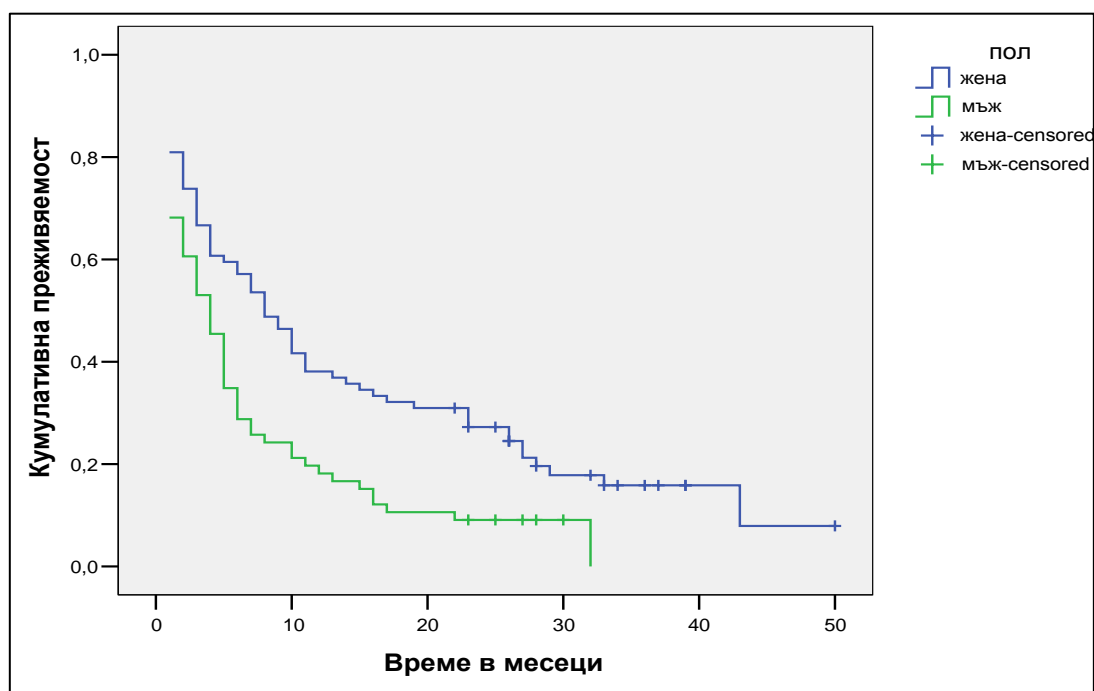
## 6. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ ПО ЗАДАЧА 6.

### I. Резултати

Оценихме зависимостта на преживяемостта на пациентите с малигнен плеврален излив по факториалния признак – пол. Резултатите са показани на таблица 29 и фигура 18.

**Таблица 29.** Преживяемост на изследваните пациенти според пола.

Пол	Брой (%)	Преживяемост в месеци (медиана)	95% интервал на доверителност
Мъж	66 (44,0)	4	2,60-5,40
Жена	84 (56,0)	8	5,24-10,76
Общо	150 (100)	5	3,50-6,50

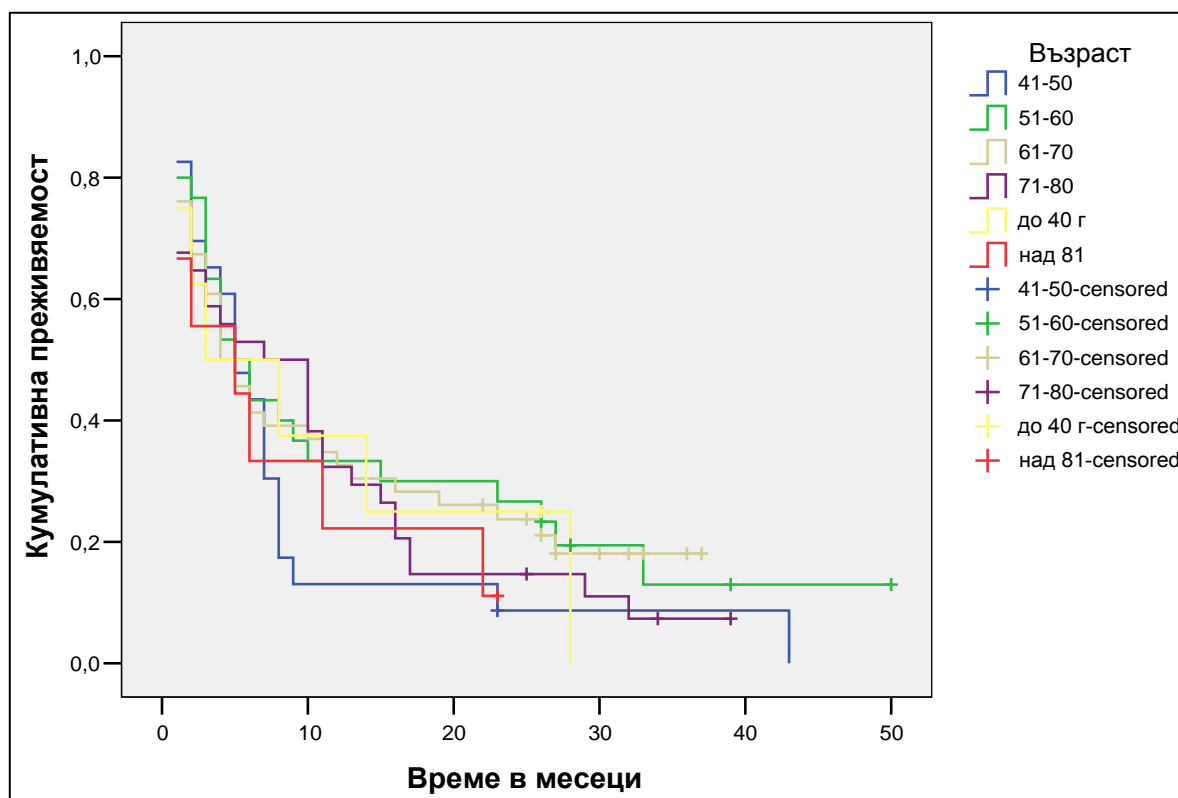


**Фигура 18.** Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост при пациенти с малигнен плеврален излив според пола

Представихме влиянието на възрастта на пациентите върху преживяемостта. Резултатите са показани на таблица 30 и фигура 19.

**Таблица 30.** Преживяемост на изследваните пациенти според възрастта.

Възраст	Брой (%)	Преживяемост в месеци (медиана)	95% интервал на доверителност
до 40	8 (5,3)	3	0-11,32
41-50	23 (15,3)	5	2,65-7,35
51-60	30 (20,0)	5	2,32-7,68
61-70	46 (30,7)	4	1,78-6,21
71-80	34 (22,7)	7	1,29-12,71
над 81	9 (6,0)	5	0-13,77
Общо	150 (100,0)	5	3,5-6,5

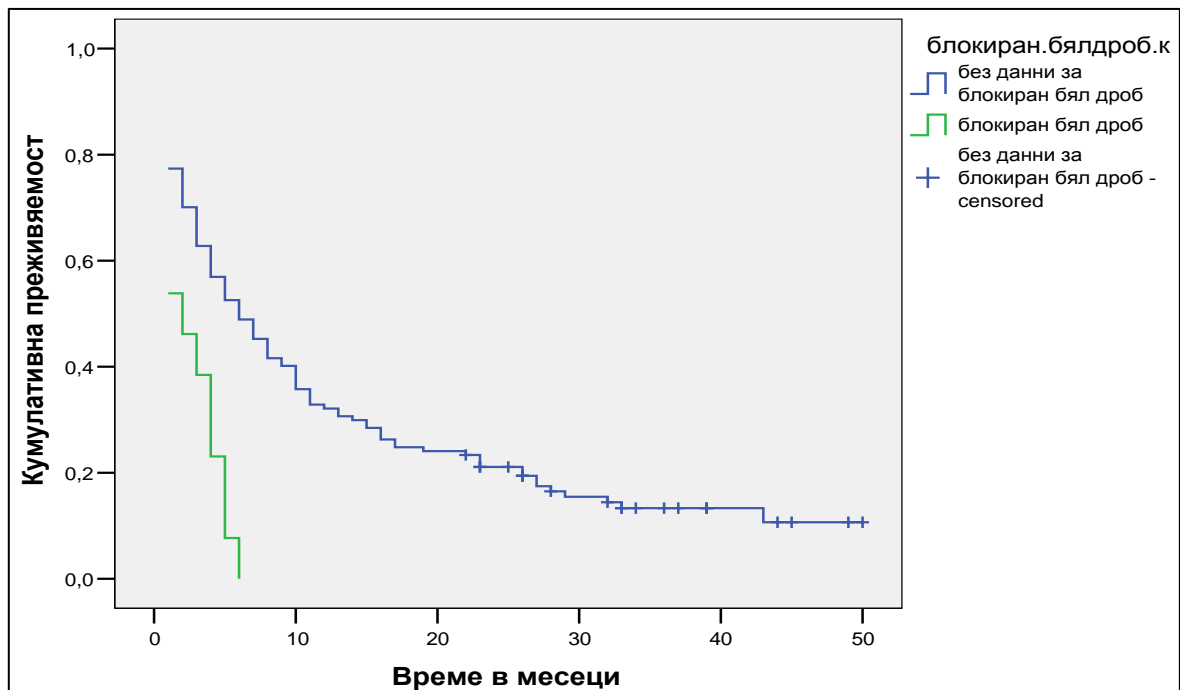


**Фигура 19.** Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост при пациенти с малигнен плеврален излив според възрастта

Проследихме преживяемостта на пациентите според невъзможността на белия дроб да се разгъва в резултат на засягането му от метастатичен туморен процес т.е. пациентите с установен блокиран бял дроб. Резултатите са представени на таблица 31 и фигура 20.

**Таблица 31.** Преживяемост на изследваните пациенти според показателя „блокиран бял дроб“.

Блокиран бял дроб	Брой (%)	Преживяемост в месеци (медиана)	95% интервал на доверителност
Без данни за блокиран бял дроб	137 (91,3)	6	3,82-8,18
Блокиран бял дроб	13(8,7)	2	-
Общо	150 (100)	5	3,50-6,50

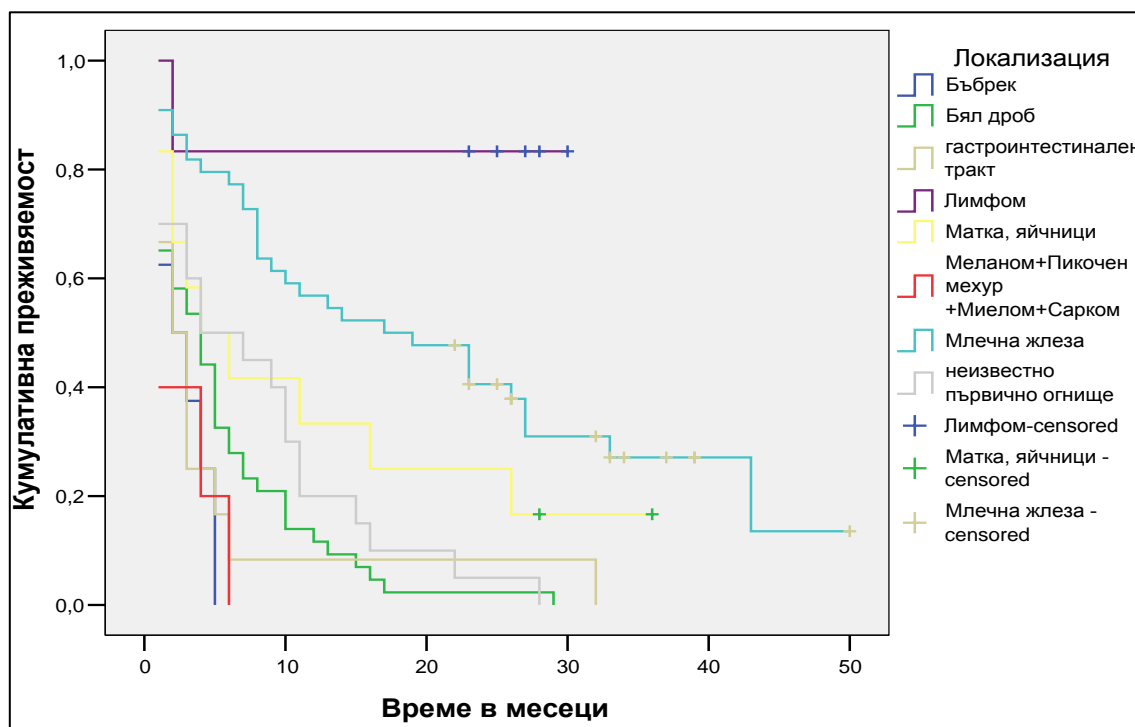


**Фигура 20.** Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост при пациенти с малигнен плеврален излив според показателя блокиран бял дроб.

Потърсихме зависимостта на преживяемостта на пациентите с малигнен плеврален излив според първичната локализация на малигнения процес. Резултатите са представени на таблица 32 и фигура 21.

**Таблица 32. Преживяемост според първичната локализация.**

Първична локализация	Брой (%)	Преживяемост в месеци (медиана)	95% интервал на доверителност
Бял дроб	43 (28,7)	4	1,87-6,13
Млечна жлеза	44 (29,3)	17	6,09-27,91
Неизвестно първично огнище	20 (13,3)	4	0-9,84
Гастроинтестинален тракт	12 (8,0)	2	0,64-3,36
Матка, яйчници	12 (8,0)	4	0-9,09
Бъбрек	8 (5,3)	2	0-4,77
Други (Меланом; Пикочен мехур; Миелом; Сарком)	5 (3,4)	1	-
Лимфом	6 (4,0)	26	16,98-33,68
Общо	150 (100)	5	3,50-6,50



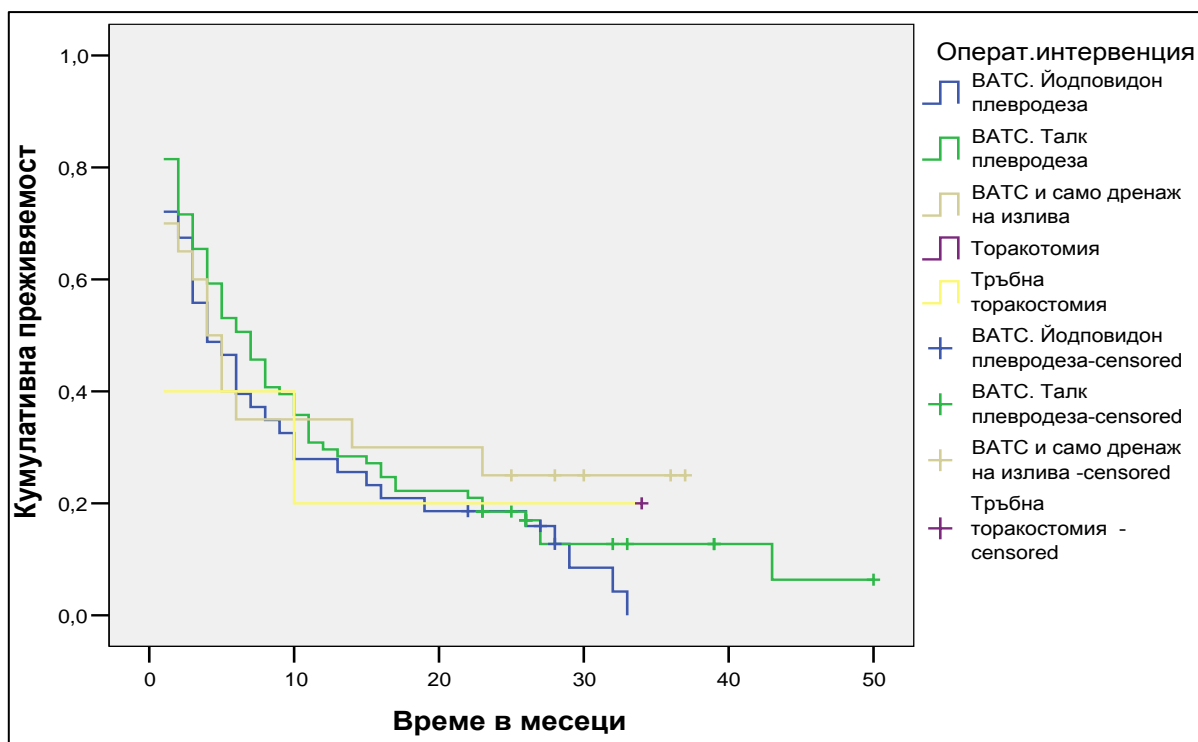
**Фигура 21. Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост при пациенти с малигнен плеврален излив според първоначалната локализация.**



Оценихме зависимостта на преживяемостта на пациентите с МПИ по признак извършена хирургична интервенция. Резултатите са представени на таблица 33 и фигура 22.

**Таблица 33. Преживяемост според оперативната интервенция.**

Първична локализация	Брой (%)	Преживяемост в месеци (медиана)	95% интервал на доверителност
ВАТС. Талк плевроза	81 (54,0)	7	4,66-9,34
Торакотомия	1 (0,7)	1	-
ВАТС и само дренаж на излива	20 (13,3)	4	1,81-6,19
ВАТС. Йодповидон плевродеза	43 (28,7)	4	1,25-6,75
Тръбна торакостомия	5 (3,3)	1	-
Общо	150 (100)	5	3,50-6,50



**Фигура 22. Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост при пациенти с малигнен плеврален излив оперативната интервенция.**

В настоящия дисертационен труд се установи, че преживяемостта на пациентите с МПИ от мъжки пол е 4 месеца, преживяемостта при пациентите от женски пол е 8 месеца.

Влиянието на възрастта на пациентите върху преживяемостта, показва най-ниска преживяемост при пациентите до 40 години (3 месеца), както и тези във възрастовия интервал 61-70 години (4 месеца). С по-висока преживяемост са пациенти във възрастовия интервал 71-80 години.

Невъзможността на белия дроб да се разгъва, или блокиран бял дроб оказва сериозно влияние върху преживяемостта, която е 2 месеца, за разлика от пациентите без данни за блокиран бял дроб, където преживяемостта е 6 месеца.

Първичната локализация на туморния процес при пациенти с МПИ също оказва сериозно влияние върху преживяемостта. При пациенти с МПИ на базата на карцином на пикочен мехур, сарком, меланом и миелом е едва 1 месец, при първична локализация гастроинтестинален тракт, карцином на бъбрек е 2 месеца. По-висока преживяемост – 17 месеца и 26 месеца има при пациенти с първично огнище – карцином на млечна жлеза и лимфом.

По отношение на избора на оперативна интервенция, пациентите претърпели VATS и последваща талк-плевродеза имат най-висока преживяемост – 7 месеца. Най-ниска преживяемост има при пациенти, претърпели единствено тръбна торакастомия.

**Таблица 34. Еднофакторен анализ за оценка на зависимостта на преживяемостта от потенциалните прогностични фактори.**

Прогностичен фактор	Категории	Брой	Преживяемост (медиана в месеци)	95% интервал на доверителност	P
Пол	Мъж	66 (44,0)	4	2,60-5,40	<b>0,004</b>
	Жена	84(56,0)	8	5,24-10,76	
Възраст (год.)	до 40	8 (5,3)	3	0-11,32	0,695
	41-50	23 (15,3)	5	2,65-7,35	
	51-60	30 (20,0)	5	2,32-7,68	
	61-70	46 (30,7)	4	1,78-6,21	
	71-80	34 (22,7)	7	1,29-12,71	
	над 81	9 (6,0)	5	0-13,77	

Прогностичен фактор	Категории	Брой	Преживяемост (медиана в месеци)	95% интервал на доверителност	P
Блокиран бял дроб	Не	137(91,3)	6	3,82-8,18	<b>0,001</b>
	Да	13(8,7)	2	-	
Първична локализация	Бял дроб	43 (28,7)	4	1,87-6,13	<b>0,001</b>
	Млечна жлеза	44 (29,3)	17	6,09-27,91	
	Неизвестно първично огнище	20 (13,3)	4	0-9,84	
	Гастроинтестинален тракт	12 (8,0)	2	0,64-3,36	
	Матка, яйчници	12 (8,0)	4	0-9,09	
	Бъбрек	8 (5,3)	2	0-4,77	
	Други	5 (3,3)	1	-	
	Лимфом	6 (4,0)	26	16,98-33,68	
Оперативна интервенция	ВАТС. Талк плевродеза	81 (54,0)	7	4,66-9,34	0,363
	Торакотомия	1 (0,7)	1	-	
	ВАТС и само дренаж на излива	20 (13,3)	4	1,81-6,19	
	ВАТС. Йодповидон плевродеза	43 (28,7)	4	1,25-6,75	
	Тръбна торакостомия	5 (3,3)	1	-	
	Бр.придружаващи заболявания	Без придружаващо	47 (31,3)	5	
Едно придружаващо	58 (38,7)	7	4,52-9,48		
Две придружаващи	39 (26,0)	4	0,96-5,04		
Три придружаващи	6 (4,0)	5	3,5-6,5		

**Таблица 35. Многофакторен анализ за оценка на зависимостта на преживяемост при пациенти с МПИ.**

		Коефициент на регресия	SE	Wald	Sig.	Exp(B)	95% интервал на доверителност	
							долна граница	горна граница
Step 1	пол	-,154	,253	,369	,543	,858	,522	1,408
	локализация			34,211	,000			
	локализация(1)	3,367	1,040	10,488	,001	29,003	3,779	222,600
	локализация(2)	1,833	1,057	3,007	,083	6,255	,787	49,687
	локализация(3)	2,921	1,058	7,622	,006	18,561	2,333	147,653
	локализация(4)	3,408	1,062	10,304	,001	30,214	3,770	242,107
	локализация(5)	2,481	1,096	5,124	,024	11,949	1,395	102,364
	локализация(6)	3,625	1,095	10,951	,001	37,531	4,384	321,267
	локализация(7)	3,607	1,127	10,249	,001	36,849	4,050	335,295
	брой. придружав ащи блокиран. бялдроб	-,164	,111	2,201	,138	,848	,683	1,054
Step 3	локализация			40,446	,000			
	локализация(1)	3,255	1,034	9,901	,002	25,908	3,412	196,720
	локализация(2)	1,987	1,028	3,736	,053	7,293	,973	54,689
	локализация(3)	2,966	1,046	8,044	,005	19,417	2,500	150,787
	локализация(4)	3,386	1,061	10,183	,001	29,535	3,692	236,278
	локализация(5)	2,522	1,066	5,595	,018	12,447	1,541	100,566
	локализация(6)	3,585	1,093	10,761	,001	36,054	4,234	307,034
	локализация(7)	3,614	1,127	10,290	,001	37,120	4,079	337,768
	блокиран. бялдроб	,650	,320	4,130	,042	1,915	1,023	3,583

**Таблица 36.** Сох регресионен модел за оценка ефекта на първичната локализация и показателя „блокиран бял дроб” върху преживяемостта.

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
							Lower	Upper
локализация (лимфом)	1,540	1,075	1,755	1	,000	3,751	,864	48,920
локализация (бял дроб)	2,878	1,017	8,014	1	,005	17,785	2,42	130,471
локализация (млечна жлеза)	1,603	1,018	2,481	1	,049	4,966	,676	36,491
локализация (неизвестно огнище)	2,590	1,028	6,346	1	,012	13,332	1,777	100,026
локализация (гастроинтестинален тракт)	3,008	1,045	8,283	1	,004	20,247	2,610	157,042
локализация (матка, яйчници)	2,144	1,050	4,166	1	,041	8,532	1,089	66,856
локализация (бъбрек)	3,209	1,077	8,883	1	,003	24,742	3,000	204,061
локализация (други)	3,238	1,111	8,495	1	,004	25,474	2,888	224,706
блокиран. бял дроб	,650	,320	4,136	1	,042	1,916	1,024	3,585

## II. Обсъждане

Малигнените плеврални изливи често се наблюдават при пациенти с дисеминирано неопластично заболяване. Те са свързани с лоша прогноза, със средна преживяемост между 3 и 12 месеца, в зависимост от първичната туморна локализация, хистологичния тип и стадия. Zamboni и сътр. в проучване от 165 пациента с МПИ вземат предвид 12 потенциални независими прогнози фактори за преживяемост, включващи демографски данни (възраст и пол), първичен тумор, нивото на глюкоза в плевралната течност, нива на общия протеин и лактат дехидрогеназа в плевралната течност, цитологични и хистологични резултати, процент на лимфоцити и неутрофили в плевралната течност, биохимична характеристика на плевралната течност - трансудат или ексудат, и ECOG пърформанс статуса на пациентите. Използваният в това проучване метод на Kaplan-Meier анализ показва, че преживяемостта е значително свързана с първичното туморно огнище, ECOG пърформанс статуса, положителна плеврална цитология и хистология. Други потенциално независими диагностични фактори, които са били проучени в изследваните нямат ефект върху преживяемостта.

В проучване от 107 пациента, Korsic и сътр. демонстрират че пациентите с МПИ, при които е проведено лечение с талк-плевродеза, имат двойно по-голяма преживяемост в сравнение с пациентите без, независимо от другите форми на терапия. Това предполага, че талк плевродезата, освен палиативен ефект, може да има и антитуморен ефект. Авторите на проучването също така предполагат, че пациентите с МПИ, при като успешно е осъществена плевродеза с талк, имат подобро качеството на живот водещо до увеличаване на преживяемостта. Преживяемостта след плевродезата зависи от пърформанс статуса на пациента и типа на първичния тумор. В същото проучване, получените резултати за преживяемостта на пациентите с първичен карцином на белия дроб и карцином на млечната жлеза, показват, че пациентите с МПИ и белодробен карцином имат по-малка преживяемост отколкото пациентите с РМЖ и МПИ. Rodrigues-Ranadero докладва добра преживяемост след плевродеза при група пациенти с рак на млечната жлеза, лимфом и рак на дебелото черво. Проучването на Korsic и сътр. показва, че пациентите с РМЖ

имат сигнификантно по-голяма преживяемост в сравнение с пациенти с различни видове карцином на белия дроб, 20 срещу 35,7 седмици преживяемост за пациенти с карцином на белия дроб и РМЖ. Тези резултати са съвместими с тези в проучването Sanches-Armengol.

Дисертационният труд добавя важна информация към съществуващата в литература. Прогнозираната преживяемост може да помогне да се определи най-подходящия тип интраплеврална терапия при пациенти с МПИ (напр. плевродеза срещу постоянен дренаж с indwelling катетри). Съществуват няколко опции за лечението на пациенти с МПИ, някои от които включват химиотерапия, включително терапевтична плеврална торацентеза, химична трансдренажна плевродеза с интеркостален катетър за дренаж или след торакоскопия, плеврално-перитонеален шънт, постоянен плеврален катетър за дренаж и отворена плевректомия. Всяка от тези процедури може успешно да облекчи диспнеята, но всички те са свързани с потенциални усложнения. Когато очакваната преживяемост е малка, трябва да се обмисли осъществяването на по-малко инвазивни процедури (например, повтаряща се торакоцентеза за облекчаване на симптоми). Дисертационният труд демонстрира влиянието на блокирания бял дроб върху преживяемостта. Последната е значително по-малка в условията на блокиран бял дроб. В литературата липсват данни или се намира оскъдна информация, показващи зависимостта на преживяемостта от блокиран бял дроб.

За целите на настоящия дисертационен труд извършихме еднофакторен анализ за оценка на зависимостта на преживяемостта от потенциалните прогностични фактори. Резултатите са представени на таблица 34. Три са факторите, които оказват влияние върху преживяемостта на пациентите: пол, блокиран бял дроб и първична локализация. Жените и тези пациенти без данни за блокиран бял дроб имат по-голяма преживяемост. Пациентите с малигнен плеврален излив на базата на първично онкологично огнище карцином на млечната жлеза и лимфом имат по-голяма преживяемост.

За количествено описание на влиянието на изброените променливи върху преживяемостта на пациентите бе създаден регресионен модел на Cox.

На първи етап (таблица 35) бяха въведени като предиктори всички фактори, които имат  $P \leq 0,10$ . В случая това са пол, първична локализация, брой придружаващи заболявания и блокиран бял дроб. На последният етап (таблица 36) в модела останаха два фактора – първична локализация и блокиран бял дроб  $P < 0,001$  ( $\chi^2 = 57,03$ ). Входящите променливи „пол“ и „брой придружаващи заболявания“ не влияят върху преживяемостта на пациентите и се определят като незначими показатели (съответно  $p = 0,626$ ;  $p = 0,234$ ).

При блокиран бял дроб рискът е 1,916 по-голям спрямо случаите без данни за блокиран бял дроб. Според първичната локализация най-висок е рискът при групата други (карцином на пикочен мехур, сарком, меланом и миелом), бъбрек, гастроинтестинален тракт и бял дроб.

Анализът на собствените резултати по задача 6 „Оценка на зависимостта на преживяемостта на пациентите с малигнен плеврален излив от факториалните признаци: възраст, пол, първично огнище, извършена хирургична интервенция и блокиран бял дроб“ позволява да се направят следните шест основни извода:

1. Възраст до 40 години е неблагоприятен прогностичен фактор върху преживяемостта на пациенти с МПИ.
2. Полът не представлява прогностичен фактор за преживяемостта на пациенти с МПИ.
3. Карцином на бял дроб като първична локализация за МПИ е неблагоприятен прогностичен фактор за преживяемост на пациенти с МПИ.
4. Карцином на млечна жлеза и лимфом като първично огнище на МПИ са благоприятен прогностичен фактор за преживяемостта на пациенти с МПИ.
5. „Блокиран“ бял дроб е неблагоприятен фактор върху преживяемостта на пациенти с МПИ.
6. Видът на проложения метод на терапевтично поведение на излива не представлява прогностичен фактор за преживяемостта на пациенти с МПИ.



## V. ИЗВОДИ:

1. Липсва статистически значимо възрастово различие по отношение разпределението по пол на МПИ, въпреки сигнификантно по-големия брой на жените във възрастта до 50 години, което обясняваме с пика на карцином на млечната жлеза в тази възрастова група.
2. Очаквано заболяванията на Сърдечно-съдова система (артериална хипертония, сърдечна недостатъчност, ритъмно-проводно нарушения, стабилна ангина пекторис, състояние след понесен инфаркт на миокарда) са най-честата група на придружаващи заболявания, обяснението за което е увеличаване на честотата им след 60 годишна възраст, отговарящо на повишената честота на МПИ в същия възрастов интервал.
3. Очаквано беше установено най-честата първична локализация като причина за МПИ при мъжете е карцином на бял дроб, при жените е карцином на млечна жлеза, което отговаря на водещата честота на двата най-често срещани солидни тумора.
4. Относително по-високият процент МПИ при неизвестно първично огнище по собствени данни, е резултат на нарушение в комуникацията между хирургично и патологично звено по отношение на получаване, съхраняване, транспортиране и оценка на патологичните материали
5. VATC е най-често прилагания метод по собствени данни за терапевтично повлияване при МПИ, спрямо използването от редица други автори на плеврална пункция като водещ терапевтичен метод. Възможността за финансово обезпечаване на VATC от страна на НЗОК дава възможност за ефективно използване на метода не само като диагностичен, но и терапевтичен при пациентите с МПИ.

6. Единствената възможност за повлияване на МПИ при „блокиран“ бял дроб е чрез инстилиране на плеврален катетър за постоянен дренаж. Липсата на финансиране от НЗОК по отношение на осигуряване на indwelling тип катетър за постоянен плеврален дренаж, позволява единствено да се използва дренаж тип „подводен“, свързано с лошо качество на живот.
7. Дисертационният труд потвърди крайно ниската преживяемост при пациенти с МПИ като изява на авансирал стадий на онкологично заболяване.
8. Карцином на бял дроб като първична локализация за МПИ е неблагоприятен прогностичен фактор за преживяемост на пациенти с МПИ. Карцином на млечна жлеза и лимфом като първично огнище на МПИ са благоприятен прогностичен фактор за преживяемостта на пациенти с МПИ.
9. „Блокиран“ бял дроб е неблагоприятен фактор върху преживяемостта на пациенти с МПИ.
10. Видът на приложения метод на терапевтично поведение на излива не представлява прогностичен фактор за преживяемостта на пациенти с МПИ.

## **VI. ПРИНОСИ**

Подходът на клинично изучаване на малигнените плеврални изливи беше възприет и съответно реализиран в този научен труд.

Получените резултати и тяхното обсъждане ни позволиха да формулираме следните негови приноси:

1. За първи път в България под формата на дисертационен труд се извършва обстойно клинично проучване върху проблема „малигнени плеврални изливи”.
2. Дисертационният труд, на основата на получените резултати, позволи да се систематизира за нуждите на гръдно-хирургичната и пулмологична практика терапевтичното поведение при пациентите с малигнен плеврален излив.
3. Чрез анализа върху преживяемостта на пациентите с малигнени плеврални изливи, осъществен за първи път в България чрез използване на информационна база данни, се представи значимостта на проблема „малигнен плеврален излив. Проучването върху функционалния статус и преживяемостта на пациентите, даде възможност чрез този дисертационен труд да се постави въпросът за нуждата на специализирани структури за обслужване на този контингент от пациенти.
4. Дисертационният труд, на основата на получените резултати и обсъждането върху тях, утвърждава диагностично-терапевтичен алгоритъм при пациенти с малигнени плеврални изливи

Представените изводи и приноси на дисертационния труд ни дават основание да посочим, че успешно беше постигната неговата цел. Реализирано беше обстойно клинично проучване върху различни аспекти на проблема „малигнени плеврални изливи”. В този смисъл дисертационният труд може да бъде използван за нуждите на гръдно-хирургичната клинична практика.

## **VII. ПУБЛИКАЦИИ**

1. Петър Бонев; Иван Новаков;Иван Димитров  
ВИДЕОТОРАКОСКОПСКА ДИАГНОСТИКА НА ПАЦИЕНТИ  
С МАЛИГНЕН ПЛЕВРАЛЕН ИЗЛИВ ОТ МЕТАСТАЗИРАЩ  
БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ Science and technologies:  
Number 1: MEDICAL BIOLOGY STUDIES, CLINICAL  
STUDIES, SOCIAL MEDICINE AND HEALTH CARE Volume  
VI, 2016;54-61
2. Петър Бонев; Иван Димитров; Иван Новаков  
ХАРАКТЕРИСТИКА НА МАЛИГНЕНИТЕ ПЛЕВРАЛНИ  
ИЗЛИВИ СПОРЕД ПЪРВИЧНАТА ТУМОРНА  
ЛОКАЛИЗАЦИЯ Science and technologies: Number 1:  
MEDICAL BIOLOGY STUDIES, CLINICAL STUDIES, SOCIAL  
MEDICINE AND HEALTH CARE Volume VI, 2016;62-67
3. P. Bonev\*, Iv. Novakov, I. Dimitrov, M. Vazheva,A.Uchikov  
VIDEO-ASSISTED THORACOSCOPIC DIAGNOSIS OF  
TRAPPED LUNG IN MALIGNANT PLEURAL  
EFFUSIONSTrakia Journal of Sciences,Vol. 16, No  
3,2018;212-217;doi:10.15547/tjs.2018.03.007