

# ΚΑΚΟΗΘΗΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ

Γιάννης Καλομενίδης  
Πνευμονολόγος

Αναπληρωτής Καθηγητής  
ΕΚΠΑ



# Γενικά

- Συχνή εκδήλωση μίας ποικιλίας νεοπλασμάτων, συχνότερα πνεύμονα, μαστού, λεμφώματος
- Ασθενείς με υπεζωκοτικό όγκο (NSCLC ή μεσοθηλιώμα) έχουν χειρότερη πρόγνωση όταν έμφανίζουν και ΥΣ
- Ακόμη και οι μικρές (μη παρακεντήσιμες ΥΣ) συνδέονται με φτωχότερη πρόγνωση σε ΜΜΚΠ

*Ryu JS et al. J Clin Oncol. 2014:960-967, Porcel JM et al. Respiriology 2015; 20:654-9*

- Σε NSCLC M1b η παρουσία κακοήθους ΥΣ σηματοδοτεί χειρότερη πρόγνωση

*Morgensztern D. J Thorac Oncol 2012; 7:1485*

# ΠΡΟΓΝΩΣΗ: Ιστολογικός τύπος

789  
ασθενείς

Cell type	Median survival in days (95% CI)	n
Mesothelioma	339 (267 to 422)	170
Haematological malignancy	218 (160 to 484)	35
Gynaecological malignancy	203 (97 to 279)	59
Breast cancer	192 (133 to 271)	140
Renal cell carcinoma	114 (33 to 334)	22
Adenocarcinoma of unknown primary	87 (13 to 286)	11
Lung cancer	74 (60 to 92)	215
Other	71 (46 to 102)	33
Gastrointestinal cancer	61 (44 to 73)	61
Sarcoma	44 (19 to 76)	12
Melanoma	43 (23 to 72)	23
Urological cancer (bladder, prostate, testis, penile)	33 (22 to 168)	8
Overall	136 (119 to 167)	789

# **Αντιμετώπιση**

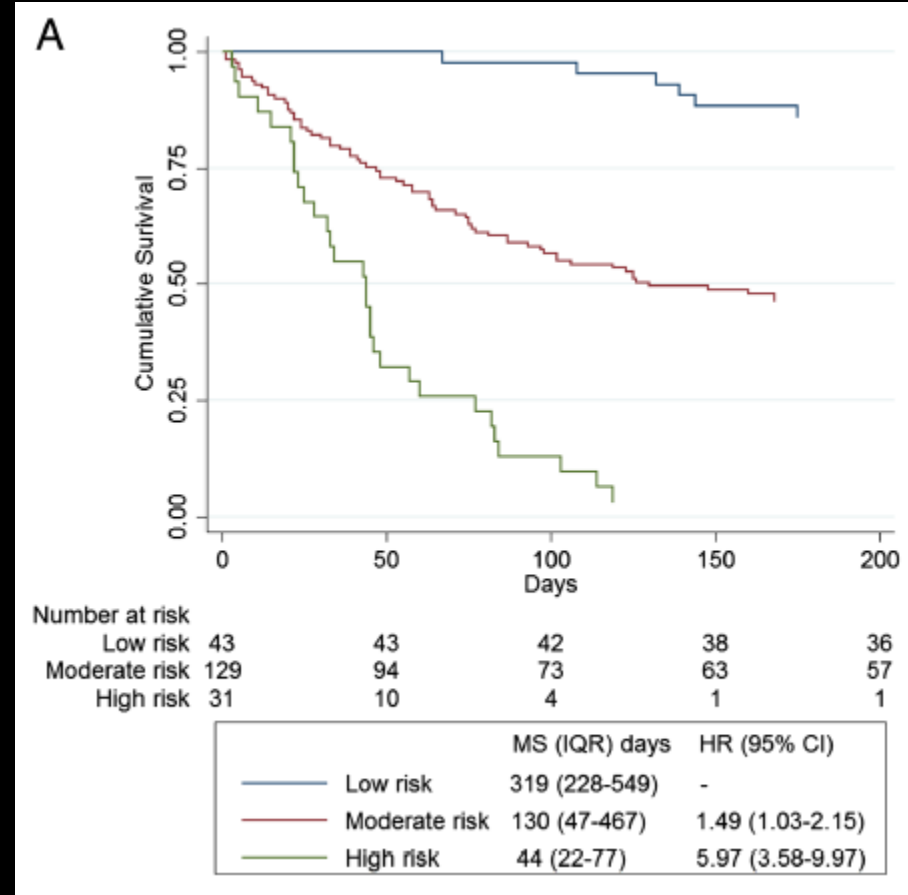
## **Λαμβάνω υπόψη τα ακόλουθα**

- **Ιστολογικό τύπο και μοριακή υπόσταση του όγκου**
- **Συμπτώματα – επίδραση εκκένωσης υγρού**
- **Ανατομία υπεζωκοτικής κοιλότητας (παγίδευση πνεύμονα, εγκυστώσεις)**
- **Κλινική κατάσταση ασθενή – αναμενόμενη επιβίωση**
- **Προσδοκίες και επιθυμίες ασθενή**

# ΠΡΟΓΝΩΣΗ: LENT score

	Variable	Score
L	LDH level in pleural fluid (IU/L)	
	<1500	0
	>1500	1
E	ECOG PS	
	0	0
	1	1
	2	2
	3-4	3
N	NLR	
	<9	0
	>9	1
T	Tumour type	
	Lowest risk tumour types	0
	▶ Mesothelioma	
	▶ Haematological malignancy	
	Moderate risk tumour types	1
	▶ Breast cancer	
	▶ Gynaecological cancer	
▶ Renal cell carcinoma		
Highest risk tumour types	2	
▶ Lung cancer		
▶ Other tumour types		
<b>Risk categories</b>	<b>Total score</b>	
Low risk	0-1	
Moderate risk	2-4	
High risk	5-7	

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance score; LDH, lactate dehydrogenase; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio.



*Clive AO et al. Thorax 2014; 69: 1098-104*

# Στόχοι θεραπευτικών χειρισμών

- Αντιμετώπιση του νεοπλάσματος καθ'αυτού με **ΧΜΘ** (χημειοευαίσθητα νεοπλάσματα)
- Απελευθέρωση της λεμφικής παροχέτευσης με **ΑΘ μεσοθωρακίου** (λεμφώματα με μαζική προσβολή μεσοθωρακίου)
- **Ανακούφιση** από την δύσπνοια που προκαλεί η συλλογή.  
Επιτυγχάνεται με:
  - απομάκρυνση του υγρού
  - αποτροπή συσσώρευσης του υγρού

# Ανακουφιστικές Επιλογές

⇒ **Απομάκρυνση** του πλευριτικού υγρού

1. Διαδοχικές παρακεντήσεις
2. Ενδο-ϋπεζωκοτικοί «μόνιμοι» καθετήρες
3. Πλευρο-περιτοναϊκή επικοινωνία (ΤΕΛΟΣ)

⇒ **Αποτροπή συσσώρευσης** του πλευριτικού υγρού

## 1. Πλευρόδεση

- έγχυση σκληρηντικών μέσω θωρακικού σωλήνα
- εμφύσηση πούδρας μέσω θωρακοσκοπίου

## 2. Πλευρεκτομή

# Χημειοθεραπεία

- Μικροκυτταρικό πνεύμονα
- EGFR mut (+) ή ALK transl (+) ή ευαίσθητο σε ανοσοθεραπεία ΜΜΚΠ
- Λέμφωμα
- Μαστός
  
- Προστάτης, ωοθήκες, θυρεοειδής, γοναδοκυτταρικά (germ-cell)



# Επανειλημμένες εκκενωτικές παρακεντήσεις

- Επανακάμπτει με συμπτώματα σχεδόν πάντα
- Επιπλοκές: εμπύημα, συμφύσεις/εγκυστώσεις
- Λογική επιλογή σε όσους:
  1. Αναμένεται να ανταποκριθούν σε ΧΜΘ
  2. Είναι σε βαριά κατάσταση και έχουν πολύ χαμηλό προσδόκιμο ζωής

# Πλευρόδεση

- Πρόκληση χημικού τραύματος στις υπεζωκοτικές επιφάνιες
- Ακολουθεί επουλωτική διαδικασία με ανάπτυξη συμφήσεων μεταξύ των υπεζωκοτικών πετάλων

# Πριν την απόφαση για πλευρόδεση

1. Ο ασθενής δυσπνοεΐ; Επηρεάζει η συλλογή την ποιότητα της ζωής του;
2. Βελτιώνεται η δύσπνοια μετά την αφαίρεση του υγρού;
3. Έχει προσδόκιμο ζωής τέτοιο που να δικαιολογεί την πλευρόδεση;  
....μέχρι και 1/3 των ασθενών δεν επιζεί 1 μήνα μετά την πλευρόδεση

# **ΤΑΛΚ $[Mg_3(Si_2O_5)_2(OH)_2]$**

- Ο πιο δημοφιλής παράγοντας
- Αποτελεσματικότητα: περίπου 70% και μειώνεται προϊόντως του χρόνου
- Χαμηλό κόστος
- Ανεπιθύμητες ενέργειες: πόνος, πυρετός, δυνητικά θανατηφόρος αναπνευστική ανεπάρκεια κατά τα πρώτα δύο 24ωρα (το λεπτόκοκκο)

# ΜΠΛΕΙΟΜΥΚΙΝΗ

- Αποτελεσματικότητα: 58-85% (μέση 61%)
- Ανεπιθύμητες ενέργειες: πόνος, πυρετός, ναυτία
- Υψηλό κόστος

# ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΗΣ

## Αποτελεσματικότητα

*Τετρακυκλίνη* → 11 μελέτες (359 ασθενείς) = 67 %

*Δοξυκυκλίνη* → 5 μελέτες (110 ασθενείς) = 83 %

## Προβλήματα

Ανεπιθύμητες ενέργειες: εντονότατος πόνος, πυρετός. Ένας ασθενής με βαριά αναφυλακτική αντίδραση.

## Διαθεσιμότητα

# ΝΙΤΡΙΚΟΣ ΑΡΓΥΡΟΣ

- Χρησιμοποιήθηκε πρώτο. Εγκαταλείφθηκε γιατί η χορήγησή του (1-10%) συνοδευόταν από εντονότατο πόνο (πιο έντονο από ότι η τετρακυκλίνη) και πυρετό
- RCT: 33 ασθενείς με NA 0.5% vs 27 ασθενείς με ταλκ 5 gr  
1 μήνα επιτυχία: 96% - 84% (p=0,35)  
ίδια ποσοστά σε 4 μήνες  
δεν διέφερε πόνος, πυρετός

*Paschoalini et al. Chest 2005;128:684*

# ΙΟΔΟΠΟΒΙΔΟΝΗ

- 20 ml Bedadine 10% + 80 ml N/S
- Από θωρακικό σωλήνα ή κατά την θωρακοσκόπηση
- 60 - 100 % επιτυχής πλευρόδεση
- 5,8 - 78 % επιπλοκές (παροδική υπόταση ή υπέρταση, δύσπνοια, πυρετός, θωρακικό άλγος, τύφλωση, εμπύημα, υπονατριαιμία, τρανσαμινασαιμία)

*Kelly-Garcia J et al Arch Med Res 1997;28:583-5, Olivares-Torres CA. Chest 2002; 122:581, Agarwal R et al. Respirology 2006;11:105-108, Agarwal R et al. Respiratory Med 2006; 100:243-7, Wangenfled L et al NEJM2007;357:1264-5, Caglayan B et al. Annals Surg Oncol 2008;15:2594-99, Neto JD et al. Respirology 2010;15:115-8, Dey A et al. Singapore Med J 2010;51:163-5, Godazandeh G et al J Thor Dis 2013; 5;141-4, Andrante Neto JD et al. Respiration 2015*



# Ιοδοποβιδόνη vs ταλκ RCTs

- Μικρός αριθμός ασθενών (στατιστική ισχύς?)
- Ίδια αποτελεσματικότητα
- Ίδια διάρκεια νοσηλείας
- Παραπλήσια συχνότητα πόνου/πυρετού

*Agarwal R et al. Respirology 2012; 16: 1054-9*

*Ibrahim IM et al. J Cardiothor Surg 2015; 10: 64*

*Mohsen et al. Eur J Cardiovasc Surg 2011; 40: 292-6*

# Ποιος είναι ο πιο αποτελεσματικός παράγοντας

- Μετα-αναλύσεις: Ταλκ πούδρα πιο αποτελεσματικό από μπλεομυκίνη/τετρακυκλίνη – όχι καθαρή υπεροχή σε σχέση με ταλκ από σωλήνα ή δοξυκυκλίνη. Αμφίβολο αν υπάρχει διαφορά σε αποτελεσματικότητα μεταξύ ταλκ από σωλήνα και ιοδοποβιδόνη

*Clive AO et al. Cochrane Database Syst Rev. 2016;5:CD010529*

- Δύσκολη ωστόσο η ενοποίηση των μελετών καθώς υπάρχει σημαντική ετερογένεια στην μεθοδολογία
- Ερωτηματικά για τον ορισμό της «επιτυχούς πλευρόδεσης»

**Συμπέρασμα: το ταλκ προτιμάται – λογική εναλλακτική η ιοδοποβιδόνη**

# Ταλκ με θωρακοσκόπηση ή με σωλήνα;

- Πολυκεντρική RCT (ΗΠΑ): 242 ασθενείς με VATS – 240 ασθενείς με σωλήνα  
? στο 30% αναφέρεται ότι δεν επιτεύχθηκε επανέκπτυξη του πνεύμονα  
Σε 1 μήνα επιτυχία: 78% - 71% (p=0,17)  
Αναπνευστικές επιπλοκές (ατελεκτασία, πνευμονία, αναπνευστική ανεπάρκεια). 13,5% - 5,6% (p=0,007). Θάνατοι : 6 και 5  
*Dresler et al. 2005; Chest 127:909*
- RCT: 28 ασθενείς θωρακοσκόπηση, 29 με σωλήνα  
Καμία διαφορά σε αποτελεσματικότητα ή επιπλοκές  
*Yim AP et al. Ann Thor Surg 1996; 62:1655-8*
- RCT: 60 ασθενείς. Καμία διαφορά σε επιτυχία πλευρόδεσης, χρόνο νοσηλείας, ποιότητα ζωής, επιπλοκές, επιβίωση  
*Terra RM et al. Chest 2009;166:361-8*
- Η VATS (επιπλοκές 3-25% ) μπορεί να είναι λύση σε εγκυστωμένες ΚΥΣ  
*Penz E et al. Cancer Management Res 2017;9:229–241*

## Ταλκ με VATS ή με σωλήνα;

- Όταν διενεργείται θωρακοσκόπηση για διαγνωστικούς λόγους και διαγιγνώσκεται επισκοπικά κακοήθεια μπορεί να γίνεται πλευρόδεση στο τέλος της εξέτασης
- Δεν υπάρχει λόγος να γίνεται θωρακοσκόπηση με μόνο στόχο την πλευρόδεση
- Η VATS μπορεί να είναι επιλογή σε εγκυστωμένες ΥΣ – εναλλακτικά ινοδωλυτικά (δεν φαίνεται να είναι αποτελεσματικά – N Rahman ERS 2017)

# Ο ιδανικός χρόνος για πλευρόδεση?

- Σε όλους με συμπτωματική ΥΣ;
- Σε όσους η ΥΣ υποτροπιάσει μετά την εκκενωτική παρακέντηση;
- Σε κάθε ασθενή με ΚΥΣ;

# Ο ιδανικός χρόνος για πλευρόδεση

- Αναδρομική. Ταλκ από θωρακικό σωλήνα. N=103
- Η πλευρόδεση έχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα όταν επιχειρείται μέσα στις πρώτες 30 μέρες από την διάγνωση παρά αργότερα

*Aydogmus U et al. Ann Surg Oncol 2009; 16:745-50*

- Αναδρομική, Ca μαστού
- 78 ασθ μόνο ΧΜΘ - 102 ασθ με ΧΜΘ + πλευρόδεση
- Η πλευρόδεση από την αρχή μαζί με την ΧΜΘ οδηγεί σε καλύτερο έλεγχο της υπεζ συλλογής

*Hirata et al. ERJ 2011;38:1425-30*

- Άλλοι έδειξαν ότι ο χρόνος δεν παίζει ρόλο στην αποτελεσματικότητα

*Burrows CM et al. Chest 2000; 117: 73-8*

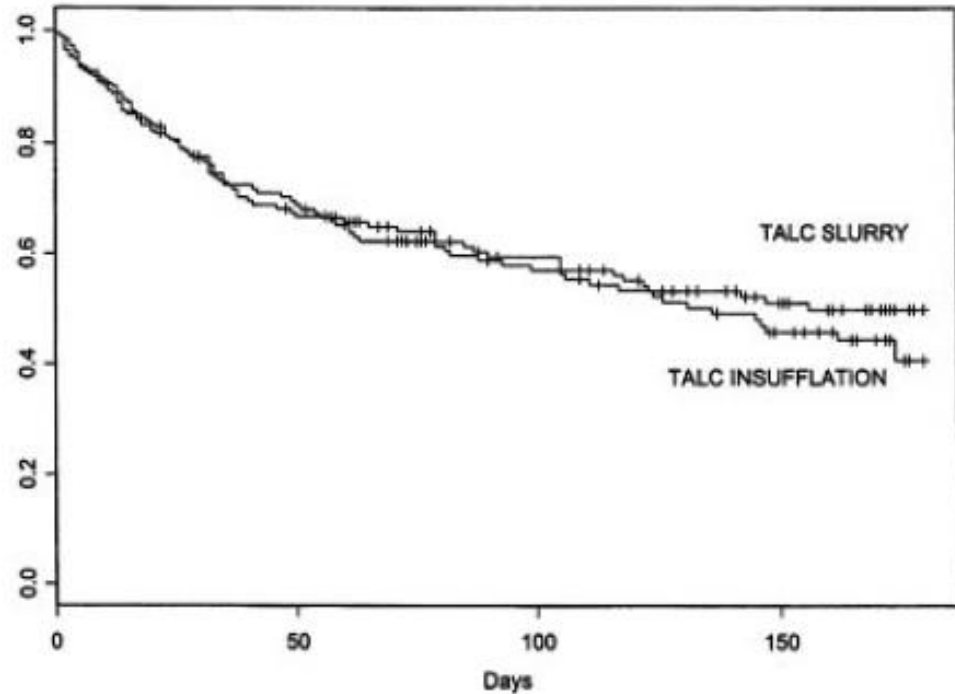
*Martinez-Moragon E et al. Respiration 1998; 65: 108-13*

# Το σφαιρικό όφελος

- Προοπτική, Ολλανδία
- 100 ασθενείς με κακοήγη ΥΣ από 4 νοσοκομεία που αντιμετωπίστηκαν με στόχο την ανακούφιση της δύσπνοιας σύμφωνα με τις εθνικές οδηγίες
- Επιτυχία = ασθενής εν ζωή και χωρίς υγρό 2 μήνες μετά την πλευρόδεση
- 25 από αυτούς δεν κρίθηκαν κατάλληλοι για πλευρόδεση
- **Επιτυχής πλευρόδεση** σε 44 ασθενείς (64%) – 48% του συνολικού πληθυσμού
- **Επιτυχία** σε 35 ασθενείς, 35% του συνολικού πληθυσμού
- Άλλες προοπτικές μελέτες πλευρόδεσης : επιτυχία με όρους intention-to-treat 13-79%

Σε ασθενείς που  
επιβιώνουν  
κάποιους μήνες η  
ΥΣ έχει αυξανόμενο  
κίνδυνο να  
υποτροπιάσει

TIME TO RECURRENCE OF MALIGNANT PLEURAL EFFUSION



*Dresler et al. 2005; Chest 127:909*



# ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΠΛΕΥΡΟΔΕΣΗΣ

- Τοποθέτηση σωλήνα μέχρι την πλήρη παροχέτευση.
- Α/α που δείχνει έκπτυξη του πνεύμονα ;
- Ήπια καταστολή, αναλγησία
- Ταλκ (2-5 g) ταλκ σε 50 ml N/S
- Ξέπλυμα με 50 ml N/S
- Κλείσιμο του σωλήνα για 1- 2 ώρες
- Δεν χρειάζεται αλλαγή θέσης
- Σωλήνας σε παροχέτευση, αρνητική πίεση (;)
- Απομάκρυνση του σωλήνα όταν παροχετεύονται < 100- 150 ml /24 ώρες (BTS 2010: σε 24 – 48 ώρες αν η παροχέτευση είναι <250 ml και δεν υπάρχει σημαντική συλλογή στην α/α θώρακα)

# Τεχνικά ζητήματα

- **Αναλγησία:** Η ενδοϋπεζωκοτική λιδοκαΐνης είναι ασφαλής (BTS 2010: 3mg/kg μέχρι 250 mg) αλλά δεν υπάρχει απόδειξη ότι είναι αποτελεσματική.
- Να γίνεται συστηματική αναλγησία ή/και ήπια καταστολή
- Να αποφεύγονται συστηματικά **στεροειδή** – χωρίς πρόβλημα τα **ΜΣΑΦ**
- **Λεπτοί καθετήρες** (8-14 F) το ίδιο αποτελεσματικοί και καλύτερα ανεκτοί από τους ευρείς (24-32 Fr)

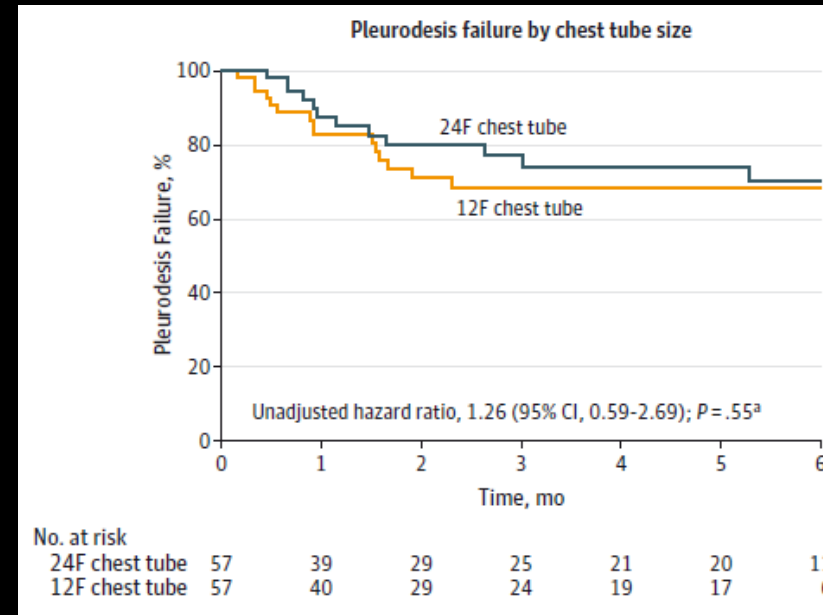
*Parulekar W et al. Chest 2001; 120: 19-25, Clemensten P et al. Respir Med 1998; 92:593-6, Caglayan B et al. Annals Surg Oncol 2008;15:2594-99*

...και προτάθηκαν σαν μέθοδο επιλογής από την BTS

*Roberts ME et al Thorax 2010;ii32-40*

Αλλά, μία πρόσφατη RCT έδειξε ότι οι 12F είναι **υποδιέστεροι** των 24 Fr: αποτυχία πλευρόδεσης στους 3 μήνες 30% vs 24%  
Οι λεπτοί συνδέονταν με ελαφρώς λιγότερο πόνο αλλά και συχνότερη τεχνική αποτυχία

*Rahman NB et al. JAMA 2016; 314: 2641-53*



# Πότε δεν κάνω πλευρόδεση

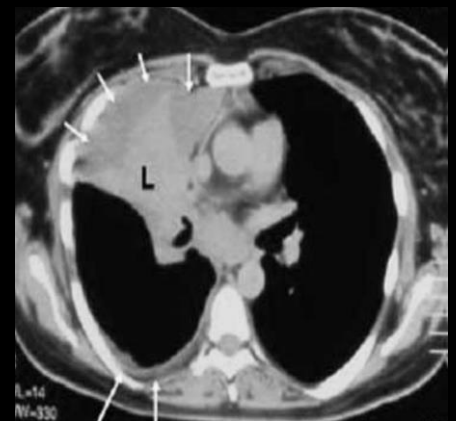
- όταν η εκκενωτική παρακέντηση δεν ανακουφίζει την δύσπνοια
- σε παγιδευμένο πνεύμονα (μπορεί να επιχειρηθεί VATS)
- σε απόφραξη στελεχιαίου βρόγχου
- σε χημειοευαίσθητο νεόπλασμα (;)
- σε πολύ χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης (;)

# Χρειάζεται πλήρης έκπτυξη του ημιθωρακίου για να επιχειρήσω πλευρόδεση;

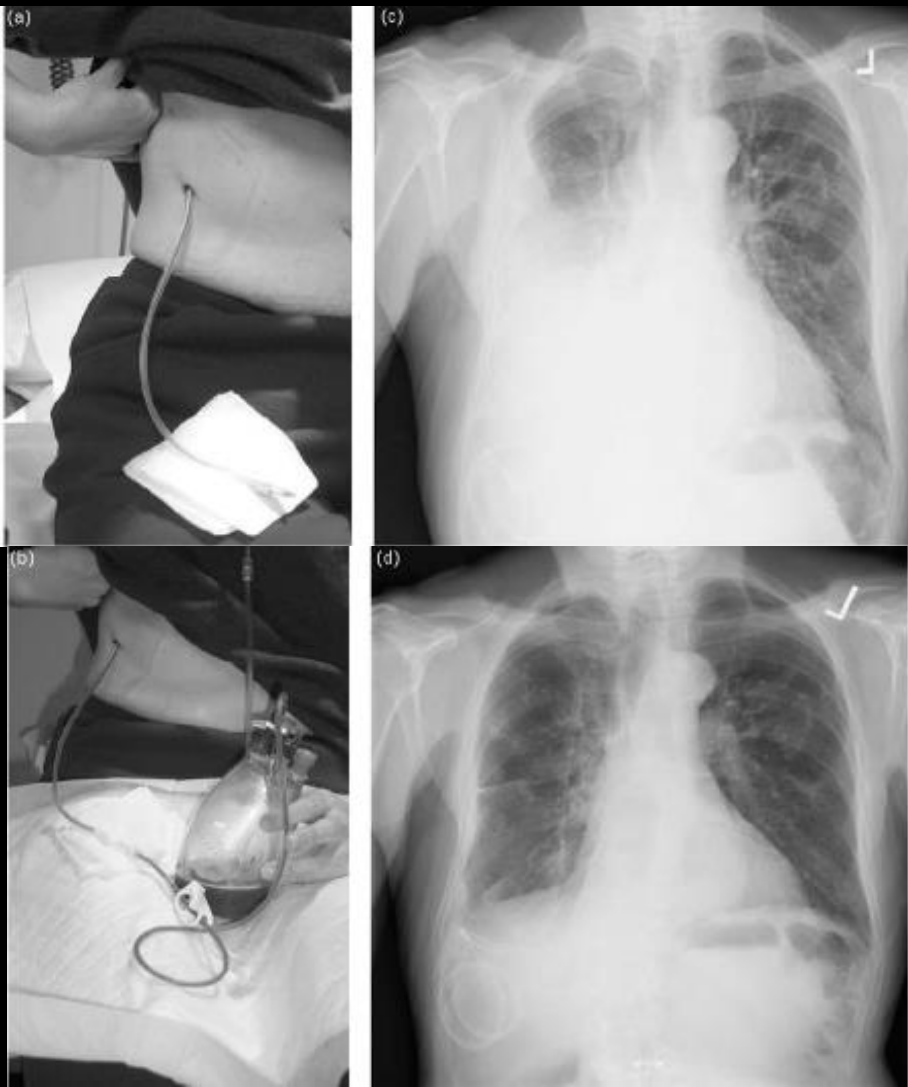
- Η αποτυχία πλήρους έκπτυξης (30-60% σε μελέτες με ταλκ) δεν σχετίζεται με την συμπτωματική αναπαραγωγή της ΥΣ και την ανάγκη για επιπλέον ανακουφιστικές παρεμβάσεις

*Terra RM et al. Chest 2009;166:361-8*

- BTS 2010: περί τα 50% έκπτυξη είναι επαρκής



# Indwelling pleural catheters



# Indwelling pleural catheters

- 94-100% άμεση ανακούφιση και > 90% παραμένουν χωρίς συμπτώματα στις 30 μέρες

*Tremblay A, Michaud G. Chest 2006;129:362-8  
Pollak JS et al. J Vasc Interv Radiol 2001;12:201-8  
Pien GW et al. Chest 2001;119:164*

- Εφαρμογή και σε **εξωτερικό** ασθενή
- 21-70% **αυτόματη πλευρόδεση** τον πρώτο μήνα

*Warren WH et al. Ann Thorac Surg 2008;85:1049-55, Tremblay A et al. Eur Respir J 2007; 30:759-62  
Puntam JB et al. Ann Thor Surg 2000;69:369-75, Bertolaccini L et al. Eur J Surg Oncol 2012; 38:1161-4  
Fysh ET et et al. Chest 2013; 122:1397-602*

- Υποτροπή στο 8-14% των ασθενών με ΥΣ μετά την αφαίρεση – κυρίως σε όσους αφαιρέθηκε λόγω επιπλοκών ή δυσειτουργίας

*Ost DE et al. Chest 2014; 145:1347-56  
Ohm C et al. Am. Surg. 2003; 69: 198–202*

- **Απόλυτες ενδείξεις:** παγιδευμένος πνεύμονας – αποτυχία πλευρόδεσης

# Indwelling pleural catheters: επιπλοκές

- Συχνότητα: 13-21%
- Αιμορραγία κατά την τοποθέτηση, θραύση καθετήρα κατά την αφαίρεση,
- **Απόφραξη, κυτταρίτιδα**, πνευμοθώρακας, πνευμονικό οίδημα
- Συμπτωματικές **εγκυστώσεις** (8-13,5%) – ινοδωλυτικά ή αντικατάσταση καθετήρα
- Υπεζωκοτική **λοίμωξη** (4,7% - 6,1%) - συνήθως αντιμετωπίζεται με αντιβιοτικά και δεν είναι συχνότερη σε όσους λαμβάνουν και ΧΜΘ
- **Επέκταση** της κακοήθειας προς το δέρμα, τόσο σε μεσοθηλίωμα όσο και σε μεταστατικό, πιο συχνή σε ασθενείς με παρατεταμένη επιβίωση – μπορεί να προκαλεί πόνο που χρειάζεται τοπική ΑΘ χωρίς να απαιτείται αφαίρεση του καθετήρα

*Janes SM et al. Chest 2007;131;1232-1234*

*Penz E et al. Cancer Management Res 2017;9:229-241*

# Καθετήρας ή πλευρόδεση;

- Μη τυχαιοποιημένες μελέτες
- Σε ασθενείς που ήταν σε θέση να αντιμετωπιστούν με πλευρόδεση ο καθετήρας προσφέρει ισοδύναμη συμπτωματική ανακούφιση με λιγότερες μέρες νοσηλείας

*Tremblay A et al. Eur Respir J 2007; 30:759-62\*

*Puntam JB et al. Cancer 1999;86:1992-9*

*Liu DZ et al. Am Surg 2016;82:995-999*

- Οικονομικά προτιμότερη λύση σε σχέση με πλευρόδεση σε όσους δεν θα επιβιώσουν πολύ και είναι σε θέση να αυτοδιαχειριστούν τον χειρισμό

*Puri V et al. Ann Thor Surg 2012; 94:374-9*

*Penz ED et al. Chest 2014*

*Penz E et al. Cancer Management Res 2017;9:229-241*



# Καθετήρας ή πλευρόδεση; RCT

- Πολυκεντρική RCT, 143 - UK
- Ταλκ μέσω σωλήνα vs IPC
- Δύσπνοια: ίδια ανακούφιση σε 1,5 μήνα καλύτερο το IPC σε 6 μήνες
- Διάρκεια νοσηλείας μικρότερη στο IPC κατά 3,5 μέρες
- Χωρίς διαφορές στην ποιότητα ζωής
- Ανάγκη περαιτέρω παρεμβάσεων: 22% στο ταλκ – 6% στο IPC ( $p=0.03$ ) κατά το επόμενο έτος
- Ανεπιθύμητες ενέργειες: 43% IPC - 13% ταλκ (οι περισσότερες καταγράφονται σαν «μη-σοβαρές»)

*Davies HE et al. JAMA 2012; 307:23833-9*

Επερχόμενες οδηγίες ATS/ERS: ισοδύναμης αξίας παρεμβάσεις

# Πλευρόδεση και Καθετήρας

- 30 ασθενείς
- θωρακοσκόπηση με ταλκ και μετά IPC το οποίο αφαιρείται όταν η ροή είναι  $< 150$  ml/24ωρο
- μέση νοσηλεία μετά την θωρακοσκόπηση 1,79 μέρες
- επιτυχία 92%
- μέση παραμονή καθετήρα 7,54 μέρες
- επιπλοκές: 1 δυσλειτουργία – αντικατάσταση σωλήνα, 1 εμπύημα

*Reddy C et al. Chest 2011; 139: 1419-23*

- RCT: IPC vs IPC+talk
- Ο συνδιασμός πιο αποτελεσματικός

*R Bathangar ERS 2017*

# Στο μέλλον τι;

- IPC με επικάλυψη νιτρικού αργύρου
- Φαρμακοθεραπείες που μειώνουν την παραγωγή υγρού πάρεμβαίνοντας στους υπεύθυνους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς (αγγειακή διαπερατότητα/αγγειογένεση/φλεγμονή)

*Stathopoulos GT, Kalomenidis I. AJRCCM 2012;186:487-92*

# Συμπτωματική Κακοήθης ΥΣ

