

## Paliacija malignega plevralnega izliva

Aleš Rozman

### Izveček

Maligni plevralni izliv je pogost spremljevalec maligne bolezni. Pri bolnikih najpogosteje povzroča dispnejo, kašelj in bolečino v prsnem košu. Cilji paliativnega zdravljenja so: lajšanje simptomov, izboljšanje bolnikove zmogljivosti in kakovosti življenja ter znižanje števila hospitalizacij. Najučinkovitejša metoda paliativnega zdravljenja je pleurodeza s talkom, ki pa ni vedno možna zaradi nerazpenjanja pljuč ali slabega stanja zmogljivosti bolnika. Takrat uporabimo trajni plevralni kateter ali razbremenilne plevralne punkcije, še posebej, če je pričakovano preživetje bolnika kratko. Pomembno je, da paliacijo malignega plevralnega izliva načrtujemo zgodaj v poteku zdravljenja, ko je možnost za uspešno pleurodezo večja.

### Uvod

Maligni plevralni izliv je pogost spremljevalec razsejane maligne bolezni. Bolnikom povzroča nemalo težav, vpliva na zmogljivost, potek in izbiro zdravljenja, zaplete ter konec koncev tudi na kakovost spanja in počitka (1, 2). Primarni cilj paliacije pri teh bolnikih je olajšanje dispneje, odločitev o načinu paliacije pa sprejmemo na osnovi celostne obravnave bolnika in ne zgolj na posameznih podatkih. V nadaljevanju bomo izhajali iz dejstva, da imamo pred seboj bolnika z že dokazanim malignim plevralnim izlivom in se bomo posvetili racionalni obravnavi v prid lajšanju bolnikovih simptomov.

### Epidemiologija

Pri veliki večini bolnikov z malignim plevralnim izlivom je vzrok zasevanje malignoma iz drugega organa. Na prvem mestu gre za karcinom pljuč (25 do 52 %), sledijo pa karcinom dojke (3 do 27 %), limfom (12 do 22 %) in drugi malignomi (29 do 46 %) (2). Pri bolnikih s pljučnim karcinomom se plevralni izliv pojavi v 8 do 15 %, pri bolnikih z rakom dojke pri 2 do 12 % in pri bolnikih z limfomom v 7 % (2). V 5 do 10 % ne prepoznamo primarnega mesta (3). Plevralni izliv pri malignem mezoteliomu plevre nastopa pri več kot 90 % bolnikov, a je zaradi relativno majhnega deleža bolnikov dokaj redek (4).

### Klinična slika in osnovne preiskave

Bolniki z malignim plevralnim izlivom najpogosteje navajajo dispnejo, kašelj in bolečine v prsnem košu (5). Dispneja se največkrat razvije počasi in jo bolniki sprva opišejo kot znižano toleranco za napor. Okrepi se, ko bolnik leži na boku, s prizadeto stranjo navzgor, olajša pa jo poleanje na prizadeti bok. Pri masivnih plevralnih izlivih so simptomi podobni simptomom tenzijskega pnevmotoraksa z disfunkcionalnimi dihalnimi gibi, hitrim in plitvim dihanjem, znižanim krvnim tlakom ter hitrim in slabo tipnim srčnim utripom. Pri masivnem plevralnem izlivu se lahko pridruži bolečina, ki pogosto

seva v ramo in jo olajša ali celo odpravi razbremenilna punkcija. Bolečina pogosto spremlja tudi mezoteliom, redkeje pa sekundarno karcinoma plevre. Bolečina se pojavi počasi in se tudi počasi krepi, ima globok in boleč značaj ter ni odvisna od dihanja ali premikanja in se na ta način razlikuje od tipične bolečine pri plevritisu.

Na rentgenogramu pljuč vidimo različne količine plevralnega izliva, zelo pa je pomembna tudi lega mediastinuma. Pomik proti zdravi strani lahko pripišemo izlivu, v primeru centralne, fiksirane lege ali celo pomika proti prizadeti strani pa je potrebno pomisliti na dodatne dejavnike. V prvi vrsti je razlog lahko zapora centralnih poti in atelektaza, kar dokaj dobro opredelimo s CT-jem pljuč, v primeru negotovosti pa z bronhoskopijo. Septiran plevralni izliv lahko stabilizira prsni koš in prepreči pomik mediastinuma v zdravo stran, lahko pa ga premakne proti prizadeti strani, če se pridruži še fibroziranje in krčenje adhezij.

Ultrazvok je odličen pripomoček za ugotavljanje morebitnega septiranega plevralnega izliva (Slika 1 in 2). Zadebeljena visceralna plevra, ki jo včasih lahko vidimo, pa nakazuje na sindrom ujetih pljuč.

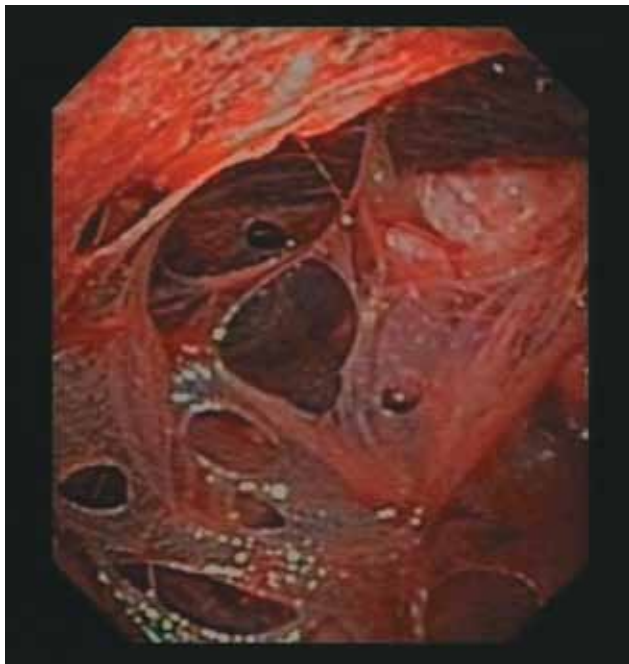
*Slika 1: Septiran plevralni izliv, viden na ultrazvoku prsnega koša.*



Biokemični izvid plevralnega izliva ni zanesljiv pokazatelj uspešnosti morebitne pleurodeze, kljub temu, da je nizek pH slab napovedni dejavnik (6).

Pomemben pripomoček pri načrtovanju pleurodeze je tudi plevralna manometrija (7). Plevralni izliv praznimo nadzorovano, ob hkratnem merjenju plevralnega tlaka; v primeru pojava simptomov (kašelj, tiščanje v prsnem košu) in/ali hitrega padca plevralnega tlaka pod  $-20$  cm  $H_2O$  moramo s praznjenjem prekiniti v izogib zapletom. Če ob tem ostane v prsnem košu še znatna količina izliva imamo opravka ali s

**Slika 2:** Plevralni izliv pri istem bolniku med torakoskopijo



centralno zaporo bronhov ali pa s simptomom ujetih pljuč. V obeh primerih pleurodeza ne bo uspešna, ob vztrajanju pri praznjenju pa tvegamo nastanek bronho-plevralne fistule. Včasih lahko zaporo centralnih dihalnih poti razrešimo z interventnim bronhoskopskim posegom in tako odpremo pot za uspešno pleurodezo.

Pomemben podatek pri načrtovanju zdravljenja je tudi, ali bolnik po razbremenilni oz. izpraznilni punkciji čuti olajšanje in izboljšanje funkcionalnega stanja. Če tega ni, moramo razlog za dispnejo iskati drugod (pljučna embolija, perikardni izliv, anemija itd.). Prav tako moramo drugi razlog iskati pri relativno majhnih izlivih z neproporcionalno stopnjo dispneje in funkcionalne prizadetosti.

### Cilji zdravljenja

V prvi vrsti želimo zmanjšati simptome, ki jih ima bolnik zaradi plevralnega izliva. Ugoden izid paliativnega posega je zmanjšanje bolnikove dispneje, pa tudi bolečine in morebitnega kašlja. Dodatni cilji so izboljšanje bolnikove zmogljivosti in kakovosti življenja, pa tudi zmanjšanje obiskov zdravnika ter števila hospitalizacij zaradi simptomov malignega plevralnega izliva.

### Terapevtske možnosti

Na izbiro pravnega pristopa vpliva več dejavnikov, v prvi vrsti pa so to simptomi, stanje bolnikove zmogljivosti, tip tumorja in njegov odziv na sistemsko zdravljenje ter reekspanzija pljuč po izpraznilni plevralni punkciji (8). Pri sprejemljivosti zdravljenja moramo upoštevati tudi bolnikove želje in odločitve.

Kljub temu, da drobnocelični karcinom, karcinom dojke in limfom odgovorijo na sistemsko zdravljenje, lahko tudi pri teh bolnikih pričakujemo ponovitev in intervencijo v poteku zdravljenja. Najučinkovitejši pristop je še vedno popolna odstranitev izliva in pleurodeza, ki problem v večini primerov razreši trajno. Dodatne možnosti v sodobnem pristopu vklju-

čujejo opazovanje in/ali občasne razbremenilne punkcije ter vstavev trajnega katetra. Metode, kot so plevralna abrazija, pleurektomija in pleuro-peritonealni šant, se opuščajo in se uporabijo le v izjemnih primerih (9).

### Opazovanje in razbremenilne punkcije

Opazovanje je sprejemljivo pri bolnikih z manjšim, asimptomatskim izlivom, predvsem, če je njihova pričakovana življenjska doba kratka. Večina teh bolnikov lahko postane simptomatskih in potrebuje razbremenilno punkcijo. Ponavljanje razbremenilnih punkcij ali celo vstavev torakalnega drena lahko omeji nadaljnje terapevtske možnosti glede torakoskopije ali pleurodeze, ker se pogosteje pojavijo adhezije ali lokuliranje plevralnega izliva (8). Takšen pristop ni optimalen način paliacije pri bolnikih z daljšo pričakovano življenjsko dobo.

Pri razbremenilni punkciji odstranimo do litra in pol plevralnega izliva, če bolnik prej ne razvije simptomov (tiščanje v prsih, kašelj, vagalna reakcija) (10). V tem primeru punkcijo takoj prekinemo. Takšen pristop je primeren za bolnike, ki imajo zelo slabo stanje zmogljivosti in/ali pričakovano preživetje krajše od enega meseca.

### Pleurodeza

Pleurodezo lahko izvedemo prek torakalnega drena ali torakoskopsko. Pomemben predpogoj za uspešno pleurodezo je, da se pljuča po izpraznilni punkciji razpnejo in staknejo s parietalno pleuro na večini svoje površine (6). Plevralni izliv nadzorovano izpraznimo in rentgensko potrdimo stikanje obeh plevralnih površin. Pleurodeza je boleč poseg in zahteva dobro lokalno in sistemsko anestezijo ter analgezijo in zadovoljivo splošno zmogljivost bolnika. Glede uspešnosti ima torakoskopska pleurodeza s talkom prednost pri pljučnem raku in karcinomu dojke pred pleurodezo prek torakalnega drena (Slika 3) (11).

**Slika 3.** Pleurodeza s talkom pri bolniku z malignim mezoteliomom



Najučinkovitejši sklerozant za plevrodezo je talk, nekoliko slabša alternativa je bleomicin (12, 13). Kisli tetraciklin za intravensko uporabo se počasi umika iz uporabe, učinkovitost pa je slabša kot pri talku. Uporabljamo sterilni talk, nadzorovanega porekla, kjer je delež delcev, večjih od 15 mikrometrov, večji od 50 % (14). V primeru manjših delcev obstaja tveganje za sistemske zaplete zaradi absorpcije delcev. Uspešnost plevrodeze s talkom je nad 80 % (12, 13, 15, 16). Ostale metode nimajo primerljive uspešnosti ali pa so še premalo raziskane.

### Vstavev trajnega katetra

Vstavev trajnega katetra prek podkožnega kanala je učinkovita metoda paliacije pri izbrani skupini bolnikov s ponavljajočim se malignim plevralnim izlivom. Kateter je moč uvesti ambulantno, bolniku pa omogoča, da plevralni izliv izprazni doma, s pomočjo svojca, ko se pojavijo okrepljeni simptomi. Trajni kateter je metoda izbora pri bolnikih, ki imajo ujeta pljuča ali neuspešen poskus plevrodeze v preteklosti (17). Trajni katetri so dokaj uspešni tudi pri tistih bolnikih, ki imajo septiran plevralni prostor, a so še možne razbremenilne punkcije, ki bolniku prinesejo simptomatsko olajšanje. Zapleti, vključno z infektom na mestu uvajanja, so redki (17). Pri bolnikih s trajnimi katetri se v roku nekaj tednov skoraj v polovici primerov pojavi stanje, ki ga opisujejo kot »spontana plevrodeza« oziroma septiranje plevralnega prostora, ki je nato do te mere stabiliziran, da preprečuje večjo reakumulacijo izliva (18, 19). Pri teh bolnikih je kateter moč tudi odstraniti.

Žal pa zavarovalnica pri nas še ni prepoznala medicinske in ekonomske koristnosti te metode, breme nakupa potrošnega materiala (vakuumskih steklenic za praznjenje na domu) pa je na plečih bolnikov.

### Problem ujetih pljuč

O sindromu ujetih pljuč govorimo, ko pljuč ob izpraznilni plevralni punkciji ne moremo več razpeti do te mere, da bi približali visceralno in parietalno plevro (Slike 4 do 6). To je tudi glavni razlog za neuspeh plevrodeze (20). Visceralni del je bodisi zajet s tumorskim tkivom, pogosteje pa prekrit z debelo fibrinsko oblogo, ki se zaradi togosti ne razteza. Takšno stanje ugotavljamo pri bolnikih, ki so v zdravstveni sistem vstopili pozno, z močno napredovalo boleznijo, še pogosteje pa pri tistih bolnikih, kjer se je z oskrbo plevralnega izliva predolgo odlašalo. Tveganje za ujeta pljuča se lahko pojavi že po nekaj tednih ali mesecih prisotnosti zmerne količine izliva v plevralnem prostoru. Posebna skrb mora biti namenjena bolnikom s plevralnim izlivom, ki vstopajo v sistemsko zdravljenje maligne bolezni. Definitivna oskrba plevralnega izliva je v primeru neozdravljive bolezni na mestu pred sistemsko terapijo, saj odlašanje in razbremenilne punkcije pogosto privedejo do slabih izidov paliacije izliva v nadaljevanju, to pa pomembno okrne bolnikovo zmogljivost ter kakovost življenja.

**Slika 4.** RTG posnetek prsnega koša bolnika s plevralnim izlivom pred torakoskopijo



**Slika 5.** Torakoskopski posnetek ujetih pljuč



**Slika 6.** Ujeta pljuča se na drenaži z vakuumom po posegu ne razpnejo.



## Zaključki

Na voljo imamo dokaj uspešne metode za paliacijo malignega plevralnega izliva, ki pomembno zmanjšajo bolnikove simptome, jim izboljšajo zmogljivost in kakovost življenja ter zmanjšajo število hospitalizacij. Pomembno pa je, da metode paliacije načrtujemo zgodaj v poteku zdravljenja, ko je možnost za uspešno pleurodezo večja. V prihodnosti pričakujemo razvoj uspešnejših in manj invazivnih metod za paliacijo malignega plevralnega izliva.

## Literatura

- 1 Marcondes BF, Vargas F, Paschoal FH, et al. Sleep in patients with large pleural effusion: impact of thoracentesis. *Sleep Breath* 2012; 16: 483-9.
- 2 Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, et al. Management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J* 2001;18: 402-19.
- 3 Johnston WW. The malignant pleural effusion. A review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer* 1985; 56: 905-9.
- 4 Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 1: Diagnosis. *Cancer* 1993; 72: 389-93.
- 5 Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977; 63: 695-702.
- 6 Rodriguez-Panadero F, Lopez Mejias J. Low glucose and pH levels in malignant pleural effusions. Diagnostic significance and prognostic value in respect to pleurodesis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 663-7.
- 7 Light RW, Jenkinson SG, Minh VD, et al. Observations on pleural fluid pressures as fluid is withdrawn during thoracentesis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 799-804.
- 8 Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, et al. Management of malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax* 2010; 65(Suppl 2): ii32-ii40.
- 9 Waller DA, Morrill GN, Forty J. Video-assisted thoracoscopic pleurectomy in the management of malignant pleural effusion. *Chest* 1995; 107: 1454-6.
- 10 Feller-Kopman D, Walkey A, Berkowitz D, et al. The relationship of pleural pressure to symptom development during therapeutic thoracentesis. *Chest* 2006; 129: 1556-60.
- 11 Dresler CM, Olak J, Herndon JE 2nd, et al. Phase 3 intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest* 2005; 127: 909-15.
- 12 Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): 002916.
- 13 Tan C, Sedrakyan A, Browne J, et al. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 829-38.
- 14 Maskell NA, Lee YC, Gleeson FV, et al. Randomized trials describing lung inflammation after pleurodesis with talc of varying particle size. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 377-82.
- 15 Yim AP, Chan AT, Lee TW, et al. Thoracoscopic talc insufflation versus talc slurry for symptomatic malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1655-8.
- 16 Debeljak A, Kecelj P, Triller N, et al. Talc pleurodesis: comparison of talc slurry instillation with thoracoscopic talc insufflation for malignant pleural effusions. *J BUON* 2006; 11: 463-7.
- 17 Warren WH, Kalimi R, Khodadadian LM, et al. Management of malignant pleural effusions using the Pleur(x) catheter. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 1049-55.
- 18 Putnam JB Jr, Walsh GL, Swisher SG, et al. Outpatient management of malignant pleural effusion by a chronic indwelling pleural catheter. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 369-75.
- 19 Tremblay A, Michaud G. Single-center experience with 250 tunneled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion. *Chest* 2006; 129: 362-8.
- 20 Kennedy L, Rusch VW, Strange C, et al. Pleurodesis using talc slurry. *Chest* 1994; 106: 342-6.