

# Κακοήθης Υπεζωκοτική Συλλογή 10 κρίσιμα ερωτήματα



**Γιάννης Καλομενίδης**

Επίκουρος Καθηγητής Πνευμονολογίας  
ΕΚΠΑ – Νοσοκομείο «Αττικόν»

# Κακοήθης υπεζωκοτική συλλογή

- Η πιο συχνή αιτία εξιδρωματικής ΥΣ μετά την παραπνευμονική
- Συνηθέστερα μεταστατικό νεόπλασμα (75% πνεύμονας, μαστός, λέμφωμα)
- Λεμφοκυτταρικό εξίδρωμα
- Κυτταρολογική εξέταση ~ 60% ευαισθησία (2-3 δείγματα, > 50 ml δείγμα)
- Βιοψία επί αρνητικής κυτταρολογικής

# Κακοήθης υπεζωκοτική συλλογή

- Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων δεν αναμένεται ανταπόκριση σε συστηματική θεραπεία και η μοναδική βοήθεια έγκειται στην ανακούφιση της δύσπνοιας
- Η πλευρόδεση είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος συμπτωματικής ανακούφισης

# 1. Απεικόνιση: ποιες διαγνωστικές πληροφορίες αντλώ;

- CT Θώρακος
- Θωρακικό U/S
- PET/CT

# Διάγνωση υπεζωκοτικής κακοήθειας με CT

N= 74 (39 με κακοήθεια – 35 με καλοήθη νόσο)

Εύρημα	ΕΥ (%)	ΕΙΑ (%)
Πάχυνση τοιχ. υπεζωκότα > 1 εκ	36	94
Κυκλοτερής πάχυνση υπεζωκότα	41	100
Ανώμαλη πάχυνση υπεζωκότα	51	94
Πάχυνση μεσοθωρακικού υπεζωκότα	56	88

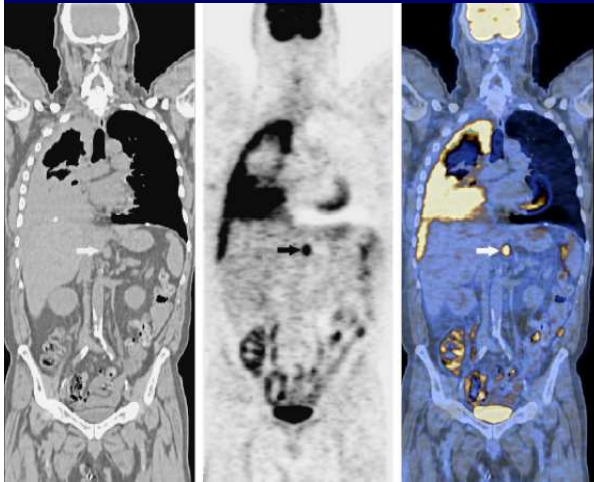
# Διάγνωση υπεζωκοτικής κακοήθειας με CT ή U/S

- 52 ασθενείς με υποψία κακοήθους ΥΣ υποβλήθηκαν και στις δύο τεχνικές
- Κριτήρια **U/S**: Πάχυνση υπεζωκότα, παρουσία υπεζωκοτικών οζίων ⇒ **EΥ: 79%, ΕΙΔ:100%**
- **CT** με κλασσικά κριτήρια (υπεζωκότας, παρέγχυμα, λεμφαδένες) ⇒ **EΥ: 97%, ΕΙΔ:89%**

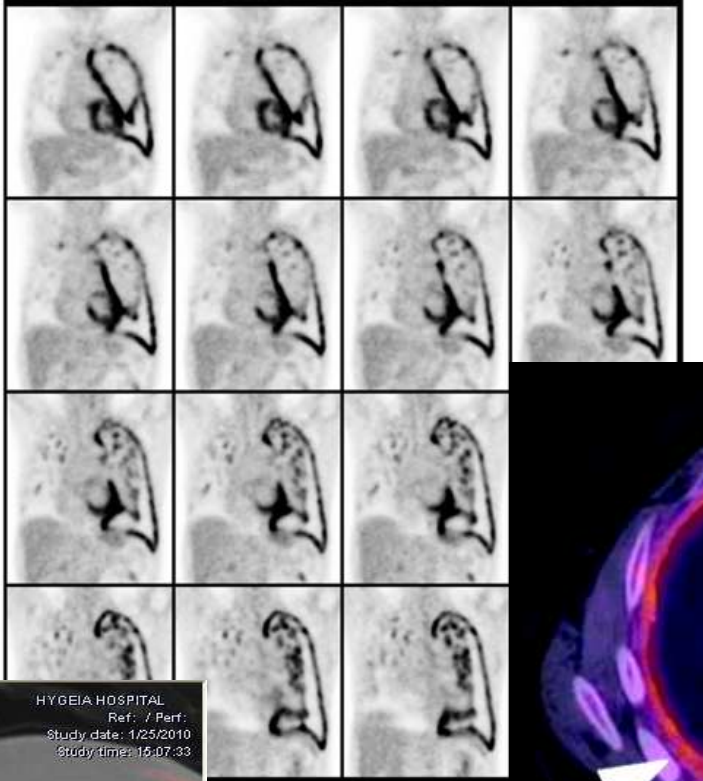
Αναγνωρίζει καλύτερα κακοήθειες με απεικονιστικά φυσιολογικές υπεζωκοτικές επιφάνειες

# ΡΕΤ/CT

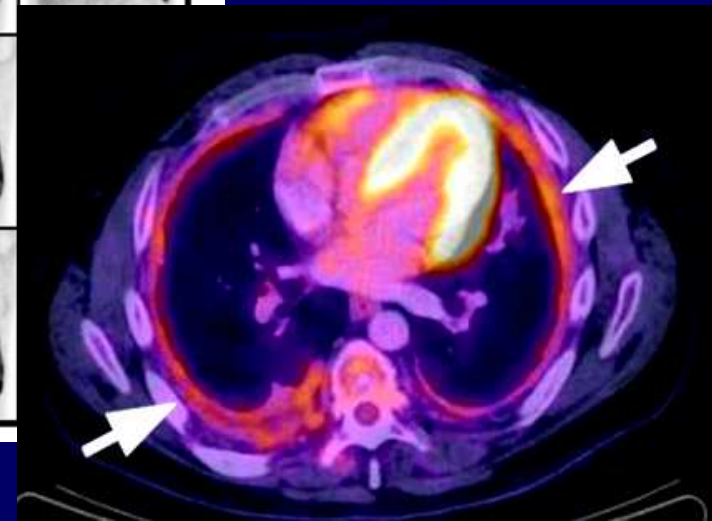
- «Ανάβει» σε κακοήθεις παχύνσεις του υπεζωκότα (ευαισθησία  $\approx 95\%$ ).
- Ψευδώς (-) σε βραδέως αναπτυσσόμενους όγκους
- Ψευδώς (+) σε καλοήθεις καταστάσεις (λοιμώξεις, ουραιμική, ταλκ-πλευρόδεση, ρευματοειδής πλευρίτιδα, ινοθώρακας)



**μεσοθελίωμα**



**ΤΒ**



**ινοθώρακας**



**σαρκοείδωση**

PET WB

H

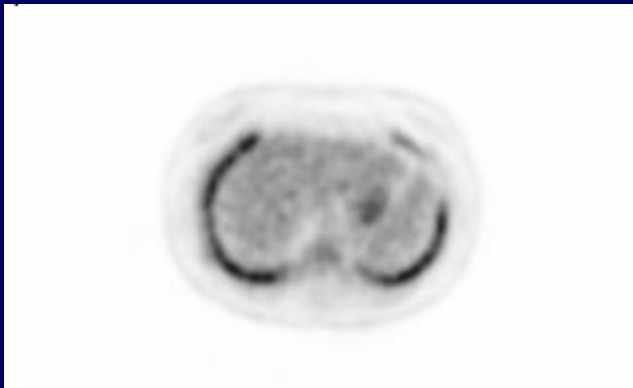
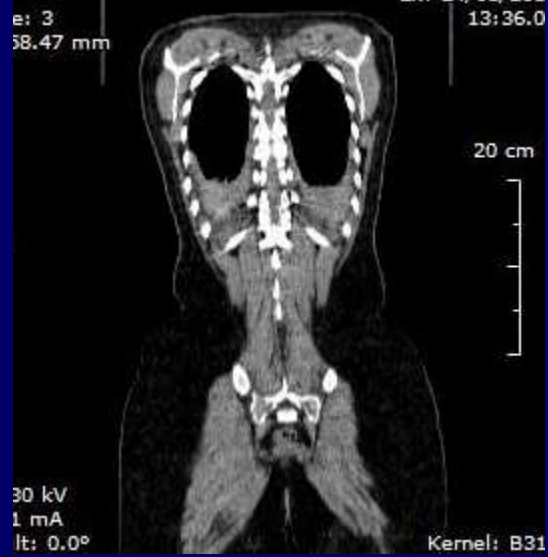
R

L

-58.47 mm

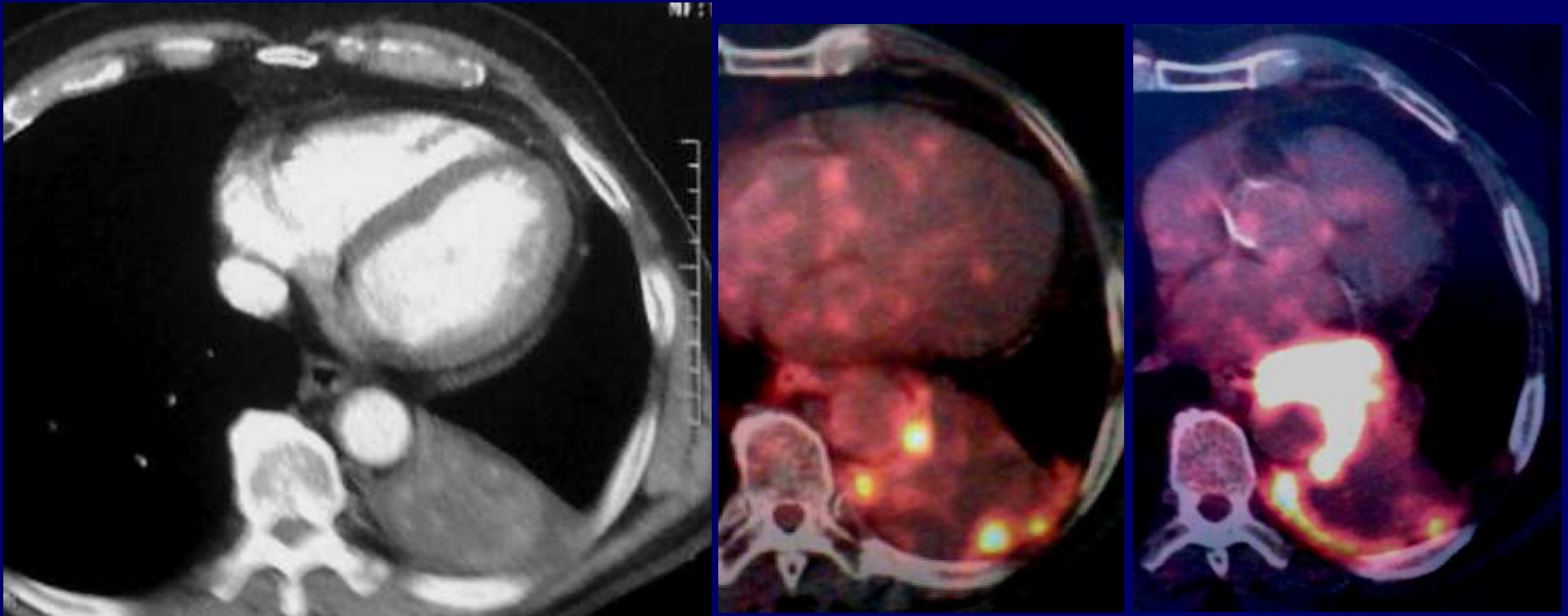
F

168 x 344  
Thk: 0.98 mm



**IgG4 σύνδρομο**

## Μερικές φορές η PET/CT βοηθάει ...



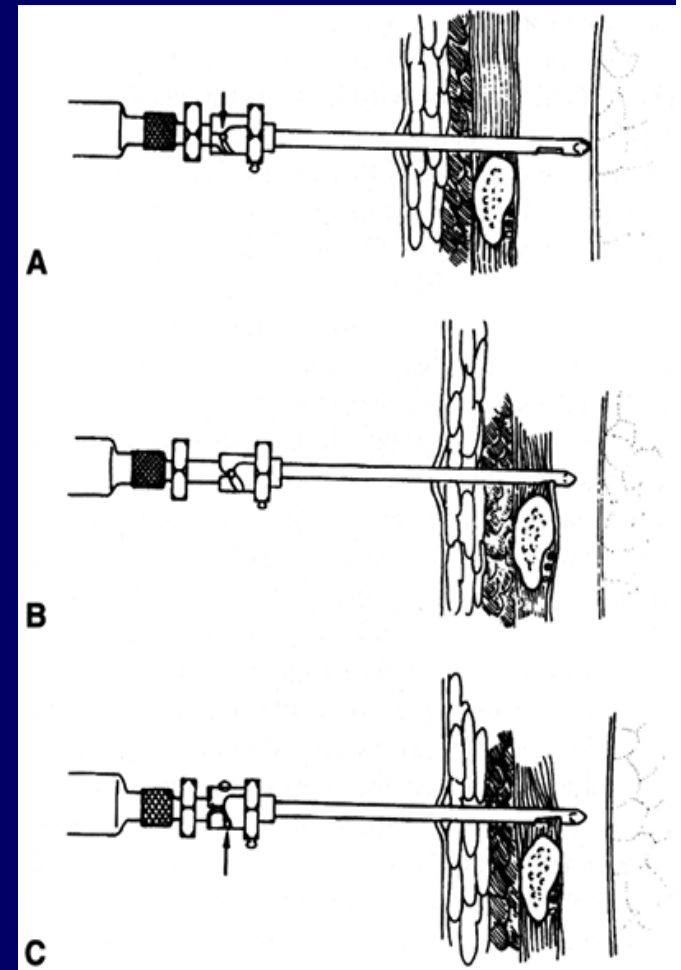
Μη παρακεντήσιμη υπεζωκοτική συλλογή που συνοδεύει αποφρακτική ατελεκτασία με (+) σήμα σε παχυσμένο υπεζωκότα ⇒ CT-κατευθυνόμενη βιοψία ⇒ επιδερμοειδές καρκίνωμα

## 2. Τι μέθοδο βιοψίας θα επιλέξω;

- Τυφλή διαδερμική με βελόνη
- Θωρακοσκοπική
- Κατευθυνόμενη διαδερμική

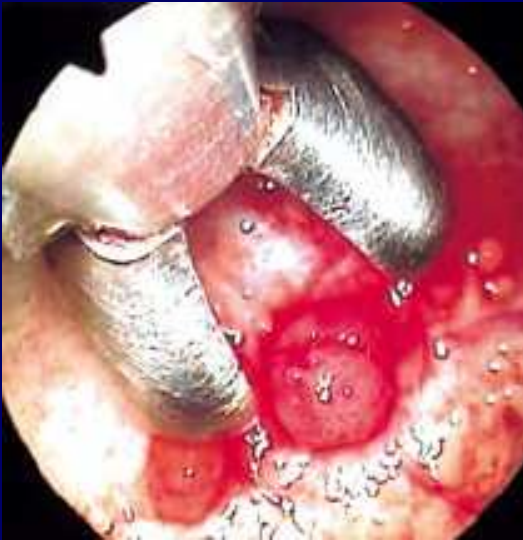
# Τυφλή διαδερμική

- για φυματίωση μέση ΕΥ 69 %  
(εύρος 28% - 88%)
- για κακοήθεια ΕΥ 7- 43% των  
ΥΣ με αρνητική κυτταρολογική



# Θωρακοσκοπική

Ευαισθησία 85-100 % για κακοήθεια



- **31-38%** των εξετάσεων δείχνει **μη-ειδική πλευρίτιδα**
- Από αυτούς τους ασθενείς, **0-12%** θα φανεί ότι πάσχει από κακοήθεια κατά την παρακολούθηση (! Μεσοθηλίωμα)

# Βιοψία υπεζωκότητα υπό CT vs Abrams

- Προοπτική, τυχαιοποιημένη
- 50 ασθενείς με πιθανά νεοπλασματική υπεζωκοτική συλλογή με αρνητική κυτταρολογική:
- 33 (66% ) είχαν τελικά νεοπλασία. 20 (61%) μεσοθηλίωμα
- Ευαισθησία όταν η βιοψία λαμβάνεται....

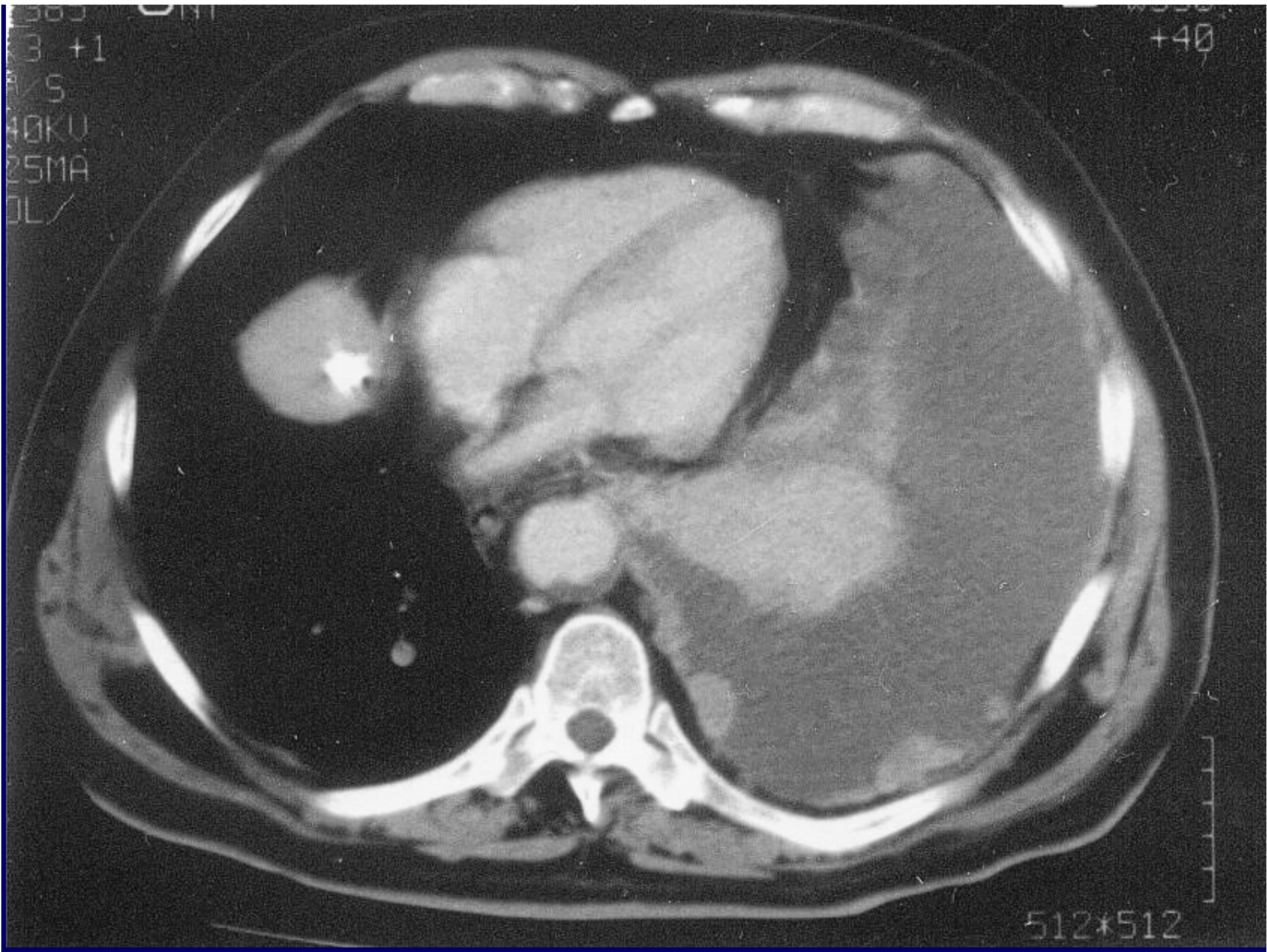
υπό CT: 87 %

με βελόνη: 47 %

$p=0.02$

# Θωρακοσκόπηση vs CT κατευθυνόμενη βιοψία

- Προοπτική - τυχαιοποιημένη,
- 124 ασθενείς με εξιδρωματική ΥΣ και (-) κυτταρολογική εξέταση
- 33 μεσοθηλίωμα, 47 μεταστατικό, 42 καλοήθεις, 2 αδιάγνωστοι
- Θωρακοσκόπηση ⇒ ΕΥ 94%
- Κατευθυνόμενη υπό CT ⇒ ΕΥ 87,5%



380  
3 +1  
VS  
40KV  
25MA  
DL/

+40

512\*512

# Πρόταση: Επιλογή μεθόδου βιοψίας

Υποψία **κακοήθειας** →



Πολύ υγρό, απουσία συμφύσεων, απουσία ανώμαλης πάχυνσης, καλή κατάσταση ασθενή



**θωρακοσκόπηση**

Πάχυνση υπεζωκότα, βαριά κλινική κατάσταση, συμφύσεις



**Κατευθυνόμενη υπό CT ή US**

### 3. Πως χειριζόμαστε τις αστοχίες της θωρακοσκόπησης;

- Αποφυγή μη-διαγνωστικής εξέτασης → πως επιλέγουμε τους ασθενείς για θωρακοσκόπηση;
- Διάγνωση ψευδώς (-) → πως προσεγγίζουμε τους ασθενείς χωρίς ειδική διάγνωση μετά την θωρακοσκόπηση;

# Πως επιλέγουμε τους ασθενείς για θωρακοσκόπηση;

<b>Εύρημα</b>	<b>ΕΥ (%)</b>	<b>ΕΙΑ (%)</b>
Πάχυνση τοιχ. υπεζωκότα > 1 εκ	36	94
Κυκλοτερής πάχυνση υπεζωκότα	41	100
Ανώμαλη πάχυνση υπεζωκότα	51	94
Πάχυνση μεσοθωρακικού υπεζωκότα	56	88

*Leung AN et al. AJR 1990;154:487-92*

**Αν έχεις πάχυνση υπεζωκότα γιατί να μην κάνεις κατευθυνόμενη βιοψία;**

# Πως επιλέγουμε τους ασθενείς για θωρακοσκόπηση;

93 ασθενείς με ΥΣ που υποβλήθηκαν σε θωρακοσκόπηση

56 είχαν κακοήθεια (95% την διέγνωσε η θωρακοσκόπηση) – 3 είχαν TB

## Κριτήρια

- ενδεικτική CT θώρακα
- συμπτώματα > 1 μήνα
- απουσία πυρετού
- αιμοβαφές υγρό

No κριτηρίων	Θωρακοσκόπηση = κακοήθεια (%)
0-1	0
2	24
3	74
4	100

# Πρόταση: Χειρισμός ασθενή με μη- διαγνωστική θωρακοσκόπηση

- Παρακολούθηση: απεικόνιση
- Επί υποτροπής;
- **Κυτταρολογική** εξέταση – εκτύλιξη της διαφοροδιάγνωσης
- **Επανάληψη θωρακοσκόπησης** (φθορίζουσα;)

**Βλάβες τοιχ. υπεζωκότα**

**+**

**-**

**Συμφύσεις**

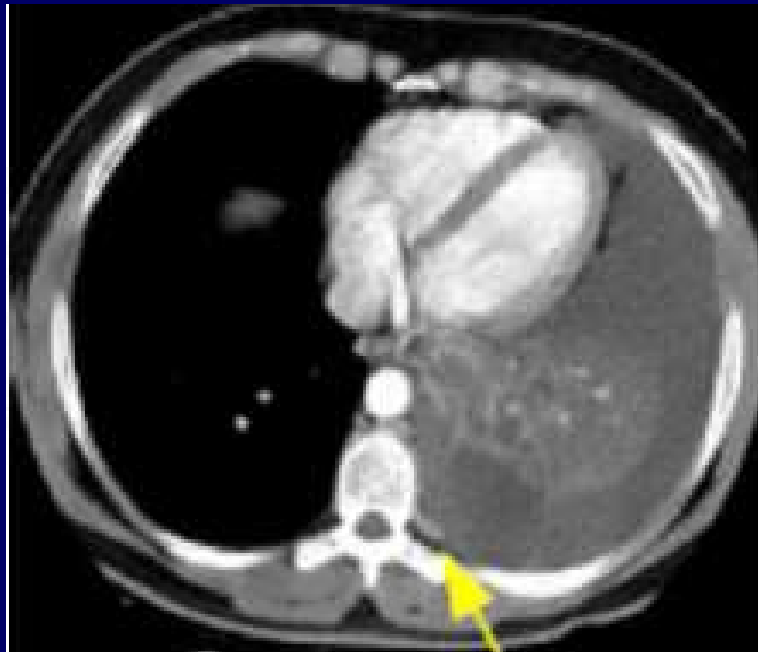
**κατευθυνόμενη**

**ανοικτή**

**Υποψία μεσοθηλιώματος**

**κατευθυνόμενη  
ή ανοικτή**

**ανοικτή**



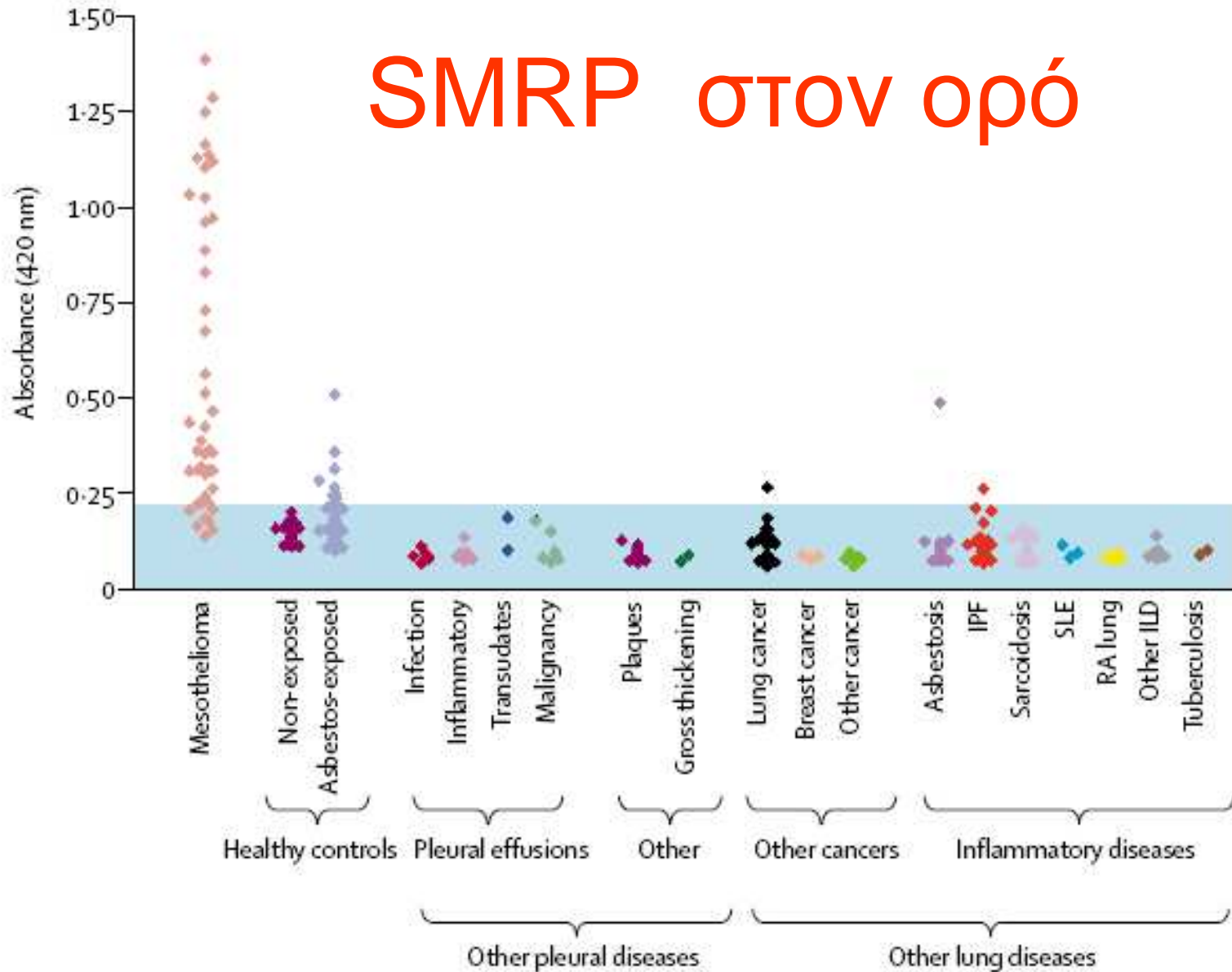
**Η θωρακοσκόπηση  
(VATS) δεν κατέστη  
δυνατό να ολοκληρωθεί  
λόγω εκτεταμένων,  
παχέων συμφύσεων**



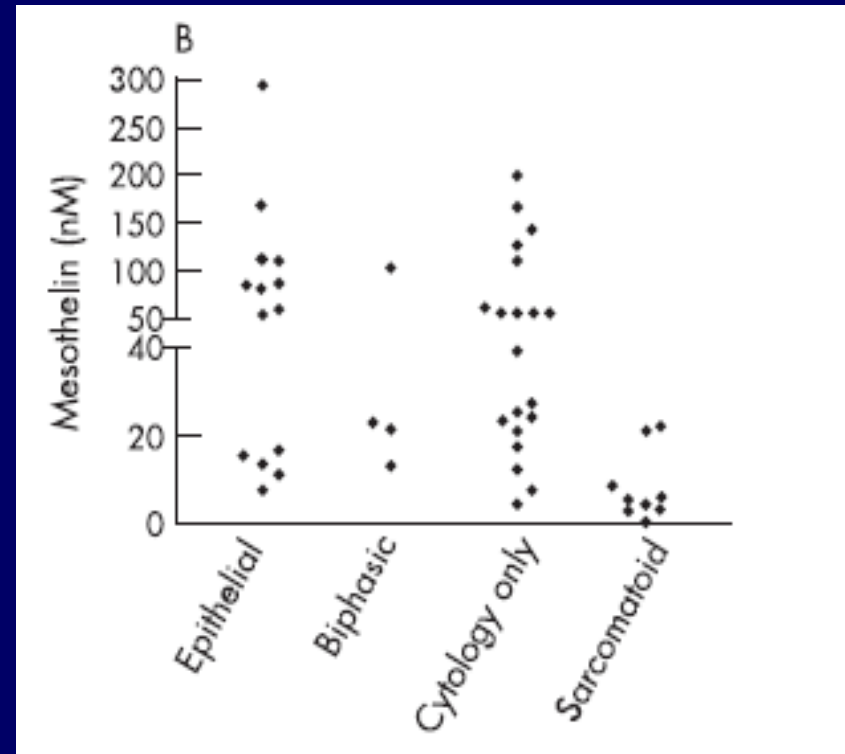
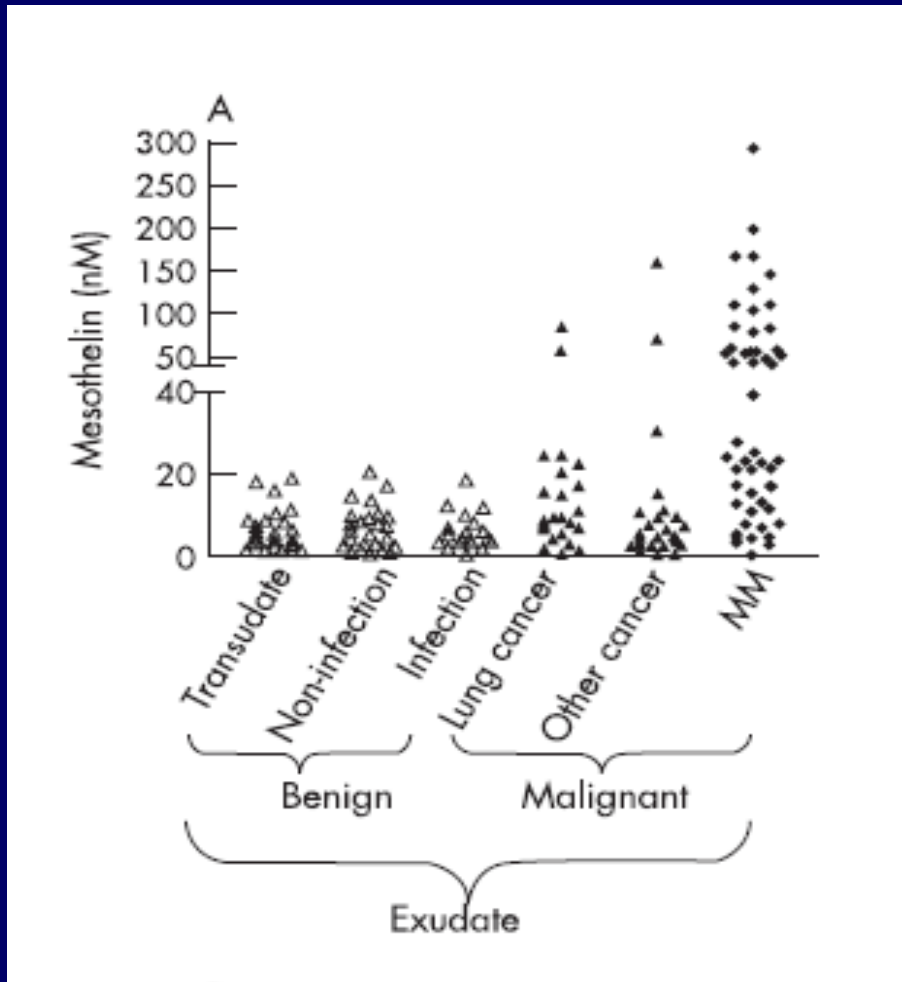
## 4. Προσφέρουν διαγνωστική βοήθεια οι καρκινικοί δείκτες;

- Ανεπαρκείς για στήριξη διάγνωσης
- Έτσι και αλλιώς θα χρειαστεί **βιοψία**
- Άγνωστο αν κάποιος δείκτης ή συνδυασμός μπορεί να θέσει υψηλή υποψία κακοήθειας και να σημάνει ανάγκη βιοψίας ή επιμονή στον έλεγχο μετά από (-) θωρακοσκόπηση

# SMRP στον ορό



# SMRP στο υγρό



Creaney J et al. Thorax 2007; 62:569-76

# SMRP

- Στο υγρό υψηλότερα επίπεδα από τον ορό αλλά η ίδια διαγνωστική πληροφορία
- Υψηλότερες διάμεσες τιμές στο μεσοθηλίωμα – χαμηλές στον σαρκωματώδη τύπο
- Δεν διαχωρίζει καλά το μεσοθηλίωμα από τα καρκινώματα
- Μέτρια απόδοση για διαχωρισμό μεσοθηλιώματος και καλοήθειας
- Επί του παρόντος δεν συνιστάται η χρήση του (ERS/ESTS)

*Scherpereel et al. AJRCCM 2006; 173:1155-60, Creaney J et al. Thorax 2007; 62:569-76, Cristaudo et al. Clin Cancer Res 2007; 13: 5076, Pass HI et al. Ann Thorac Surg 2008;85:265-72, Hollevet K et al. AJRCCM 2010; 181:620-25, Grigoriu BD et al. Clin Cancer Res. 2007; 13: 2928-35*

## 5. Ποιοι ασθενείς θα υποβληθούν σε πλευρόδεση;

Αυτοί που αναμένεται να επιβιώσουν για ένα εύλογο χρονικό διάστημα, έχουν δύσπνοια που οφείλεται στην συλλογή υγρού, η συλλογή δεν αναμένεται να υποχωρήσει με φαρμακοθεραπεία και η πλευρόδεση έχει αρκετές πιθανότητες να πετύχει

# Ποιοι ασθενείς θα υποβληθούν σε πλευρόδεση;

- Χημειο-ανθεκτικός όγκος
- Αναμενόμενη επιβίωση > 1-2 μήνες
- Συμπτωματική υπεζωκοτική συλλογή και ανακούφιση της δύσπνοιας με την αφαίρεση υγρού
- Έκπτυξη του πνεύμονα και επαφή του με το θωρακικό τοίχωμα

# Χημειο-ανθεκτικός όγκος

- Η ΥΣ που οφείλεται σε μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα δεν αναμένεται να βελτιωθεί με ΧΜΘ
- Όταν υπάρχουν μεταλλάξεις **EGFR** (συχνότερες σε αδenoκαρκίνωμα με ΥΣ παρά χωρίς) ή αναδιατάξεις **ALK** θα ανταποκριθεί στους ειδικούς αναστολείς; Στον πρωτοπαθή όγκο ή στην υπεζωκοτική διασπορά;

*Soh J et al. Int J Cancer 2006; 119:2353-8, Kimura H et al. 2006;95:1390-5, Yu et al. ERJ 2008;32:924-30, Han HS et al Clin Cancer Res in press*

# Παράγοντες που προβλέπουν την επιτυχία της πλευρόδεσης

- Ιστολογικός τύπος (μεγαλύτερες

πιθ

με

- Έκ

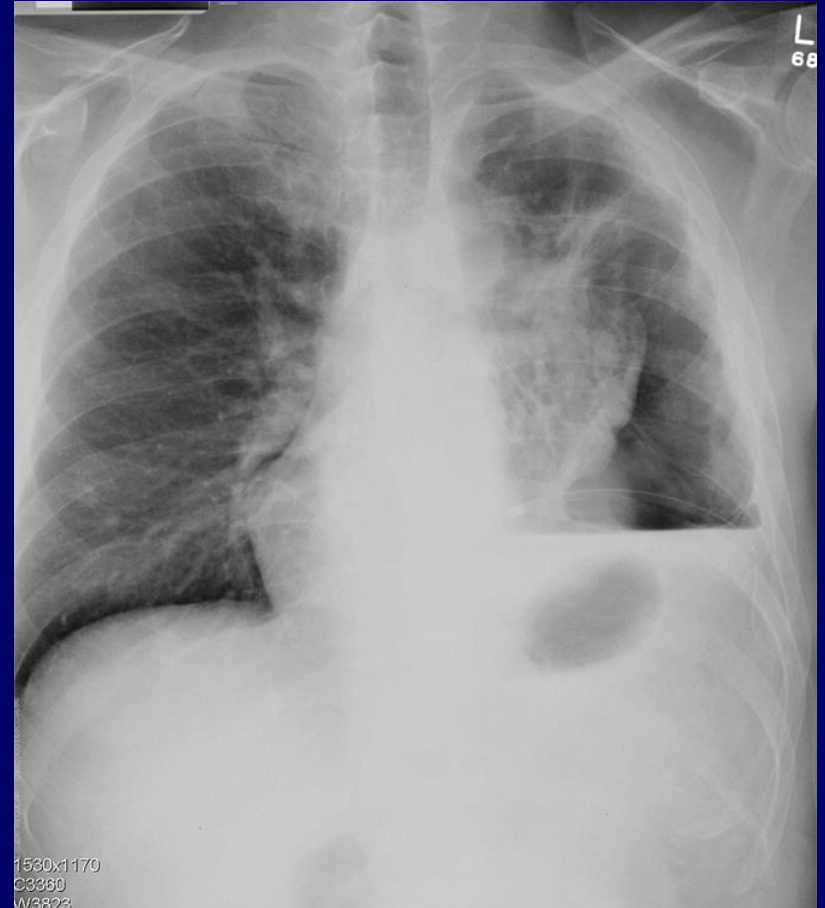
- ρΗ

- Έκ

**Παραταύτα, κανένας από τους γνωστούς παράγοντες που συνδέονται με την έκβαση της πλευρόδεσης δεν έχει τόσο ισχυρή προβλεπτική αξία που να μπορεί να υποστηρίξει κλινικές αποφάσεις**

# Έκπτυξη του πνεύμονα

- Ποιος είναι ο ελάχιστος βαθμός έκπτυξης που απαιτείται για να έχει σημαντικές πιθανότητες επιτυχίας;
- BTS 2010: 50%
- Δεν έχει απαντηθεί το ερώτημα



# Ποιοι ασθενείς θα υποβληθούν σε πλευρόδεση;

Θα επιχειρήσω πλευρόδεση σε κάθε ασθενή με χημειοανθεκτικό νεόπλασμα που έχει συμπτωματική ΥΣ με κάποιου βαθμού επαφή του σπλαχνικού με τον τοιχωματικό υπεζωκότα και που η γενική του κατάσταση επιτρέπει την έξοδό του από το νοσοκομείο

## 6. Ποιος είναι ο ιδανικός χρόνος για πλευρόδεση;

- Στο τέλος μίας συνεδρίας διαγνωστικής θωρακοσκόπησης με μακροσκοπικά ευρήματα συμβατά με κακοήθεια
- Όταν πάρω τα αποτελέσματα κυτταρολογική/ιστολογικής εξέτασης που δείχνουν χημειο-ανθεκτικό νεόπλασμα
- Σε δεύτερο χρόνο, αν αναπαράγεται το υγρό

# Πλευρόδεση κατά την θωρακοσκόπηση

- Ποια μακροσκοπικά ευρήματα συνιστούν διάγνωση κακοήθειας;
- Ποια η διαγνωστική ακρίβεια των μακροσκοπικών ευρημάτων;
- Εντύπωση του θωρακοσκόπου ΕΥ 100% – **ΕΙΔ 21%** για κακοήθεια

*Davies HE et al. Eur J Cardioth Surg 2010;38:472-7*

- Πως μπορεί ο χειριστής να γνωρίζει ότι πρόκειται για ένα ανθεκτικό στην θεραπεία νεόπλασμα;
- Τι γίνεται αν οι βιοψίες δεν αποδώσουν διάγνωση;

# Πλευρόδεση με σωλήνα – ιδανικός χρόνος

- Αναδρομική, 8 έτη.
- 73 Ασθενείς με ΚΥΣ
- Ταρκ από θωρακικό σωλήνα
- Η διενέργεια πλευρόδεσης μέσα στις πρώτες 30 μέρες από την διάγνωση αποτελεί ανεξάρτητο προβλεπτικό παράγοντα επιτυχίας
- Επιτυχία: 93% πριν - 7,3% μετά τις 30 μέρες (p=0.02 στην πολυπαραγοντική ανάλυση)

# Πρόταση: ιδανικός χρόνος για πλευρόδεση

- Εφόσον ο θωρακοσκόπος είναι 100% σίγουρος ότι πρόκειται για κακοήθεια και οι βιοψίες του θα είναι διαγνωστικές να γίνεται στο τέλος της θωρακοσκόπησης – αλλιώς να αναμένει ιστολογική
- Η πλευρόδεση με σωλήνα να γίνεται το συντομότερο
- Ο ορισμός του «χημειοευαίσθητου» νεοπλάσματος είναι δυναμικός και καθορίζεται ιστορικά

## 7. Ποιος είναι ο προτιμότερος σκληρυντικός παράγοντας;

- Ταλκ
- Παράγωγα τετρακυκλίνης
- Μπλειομυκίνη και άλλα αντνεοπλασματικά
- Ιοδοποβιδόνη
- Νιτρικός άργυρος
- Cor. Parvum, OK-432

# Ποιος είναι ο πιο αποτελεσματικός παράγοντας;

- Μετα-ανάλυση 433 ασθενών από 6 μελέτες
- Ταλκ, μπλειομυκίνη, παράγωγα τετρακυκλίνης, C. Parvum
- Δεν αποδείχτηκε ότι κάποιο από τους παράγοντες ήταν πιο αποτελεσματικός
- Όλοι περίπου 80% επιτυχή πλευρόδεση

# Ποιος είναι ο πιο αποτελεσματικός παράγοντας;

- **Ταλκ ελαφρά πιο αποτελεσματικό από τα άλλα σε μετα-αναλύσεις**

*Shaw P, Agarwal R. Cochrane Database Syst Rev. 2004;CD002916*

*Tan C et al. Eur J Cardiothorac Surg. 2006;29:829-38*

- **Δύσκολη ωστόσο η ενοποίηση των μελετών καθώς υπάρχει σημαντική ετερογένεια στην μεθοδολογία**
- **Άμεσα συγκριτικές μελέτες:**
- **οι περισσότερες → ταλκ το ίδιο αποτελεσματικό με μπλειομυκίνη και παράγωγα τετρακυκλίνης**
- **μερικές → ταλκ πιο αποτελεσματικό**
- **η μπλειομυκίνη πιο αποτελεσματική από τα παράγωγα τετρακυκλίνης**

# Ασφάλεια ταλκ;

- Το μεγαλο-σωματιδιακό ταλκ είναι πιο ασφαλές από το μικρο-σωματιδιακό: δεν προκαλεί ARDS

*Janseen JP et al. Lancet 2007; 369:1535-9*

- Ακόμη και το μεγα-λοσωματιδιακό ταλκ προκαλεί πνευμονική βλάβη και επηρεάζει την ανταλλαγή αερίων – θα πρέπει ίσως να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με εγκατεστημένο αναπνευστικό νόσημα

*Maskell NA et al. AJRCCM 2004; 170:377-82*

# Πρόταση: επιλογή σκληρυντικού παράγοντα

- Το μεγαλοσωματιδιακό ταλκ είναι ίσως προτιμότερο από πλευράς αποτελεσματικότητας και ασφάλειας
- Παράγωγα τετρακυκλίνης – μπλειομυκίνη λογικές εναλλακτικές
- Ιοδοποβιδόνη – Νιτρικός άργυρος αναμένουν περισσότερες μελέτες

## 8. Πλευρόδεση με θωρακοσκόπηση ή με θωρακικό σωλήνα;

- Με την θωρακοσκόπηση επιτυγχάνεται ομοιόμορφη κατανομή του ταλκ
- Αλλά το ταλκ δεν είναι κόλα

# Ταλκ με θωρακοσκόπηση ή με σωλήνα;

- **RCT**: 242 με θωρακοσκόπηση – 240 με σωλήνα

Σε 1 μήνα επιτυχία  $\Rightarrow$  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 με θωρακοσκόπηση- 29 με σωλήνα

Καμία διαφορά σε αποτελεσματικότητα ή επιπλοκές

*Yim AP et al. Ann Thor Surg 1996; 62:1655-8*

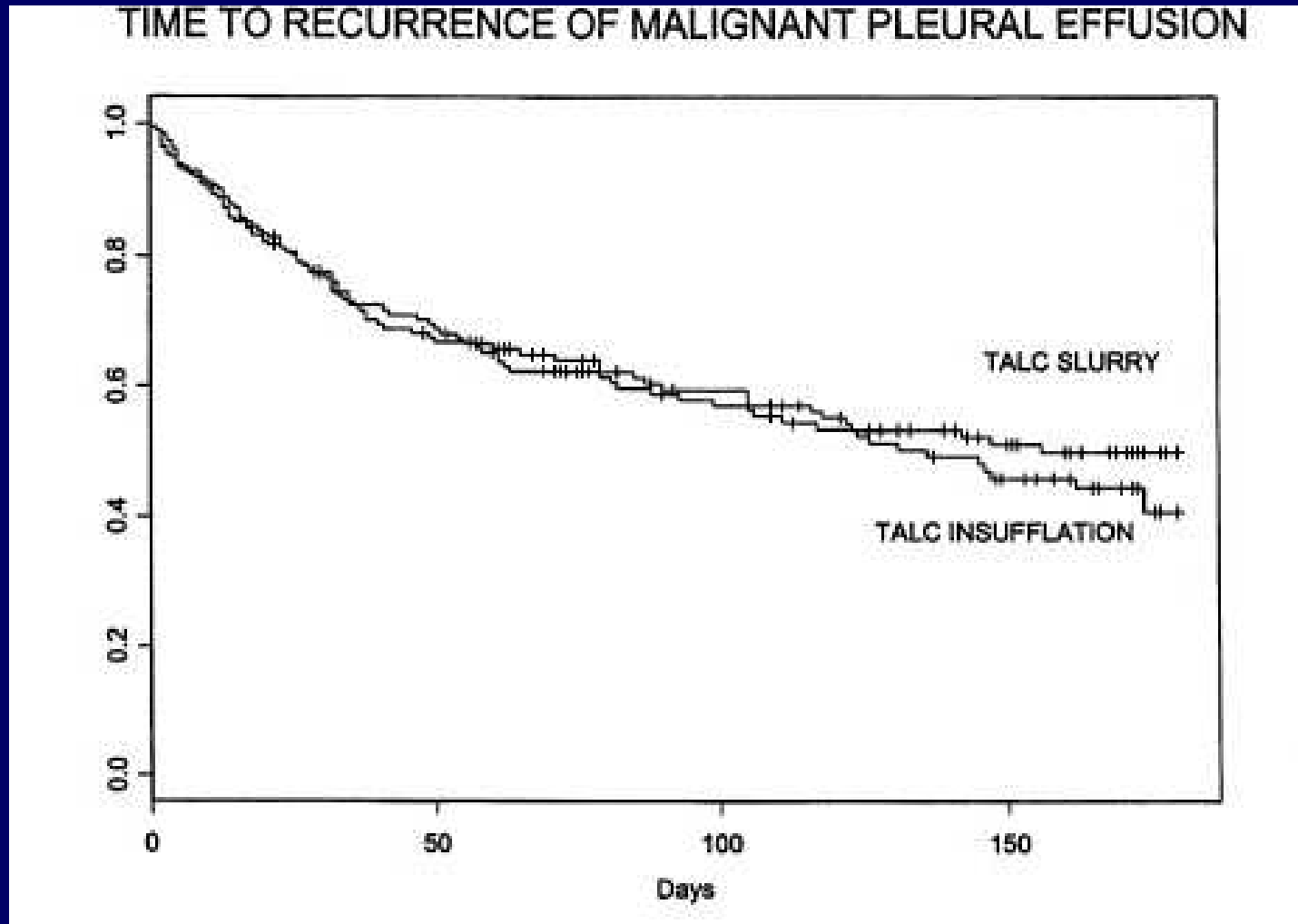
- **RCT**: 60 ασθενείς. Καμία διαφορά σε επιτυχία πλευρόδεσης, χρόνο νοσηλείας, συμπτώματα, επιπλοκές, επιβίωση

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

## 9. Πότε μία πλευρόδεση θεωρείται αποτυχημένη;

- Όταν μετά το άνοιγμα του σωλήνα συνεχίζεται σημαντική εκροή υγρού (>150 ml/μέρα)
- Όταν επανακάμψει συμπτωματική υπεζωκοτική συλλογή
- Οι περισσότερες μελέτες αξιολογούν την επιτυχία στις 30 μέρες
- 214 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πλευρόδεση με ταλκ αξιολογήθηκαν διαχρονικά: 60 όψιμες υποτροπές

# Όψιμη αποτυχία



# 10. Τι κάνουμε όταν η πλευρόδεση αποτύχει;

- Επανάληψη της πλευρόδεσης (με ίδιο ή με άλλο παράγοντα)
- Μόνιμη παροχέτευση (IPC, συμβατικός σωλήνας με Heimlich)
- Επαναλαμβανόμενες θεραπευτικές παρακεντήσεις επί δύσπνοιας (θα πρέπει να υπολογίζονται τουλάχιστον 1-2/μήνα)