

Adrianna Drozdowska¹, Ewa Jassem¹, Krzysztof Kuziemski¹, Iwona Damps-Konstańska¹,
Jan Marek Słomiński²

¹Klinika Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku

²Klinika Pneumonologii Akademii Medycznej w Gdańsku

Leczenie nawracającego wysięku opłucnowego w przebiegu międzybłoniaka płucnej — opis przypadku

Treatment of the recurrent pleural exudate in malignant pleural
mesothelioma — case report

Streszczenie

Nawracający wysięk płucnowy jest częstym objawem złośliwego międzybłoniaka lub innych nowotworów przebiegających z zajęciem płucnej. Ewakuacja płynu przynosi natychmiastową poprawę kliniczną, ale efekt ten z reguły jest krótkotrwały. Postępowaniem z wyboru jest drenaż i chemiczna pleurodeza. Najskuteczniejszym i bezpiecznym środkiem obliterującym jest talk. Do innych sposobów leczenia należą: długotrwały drenaż za pomocą cewnika umieszczonego w jamie płucnowej oraz wykonanie przetoki płucno-otrzewnowej. Dekortykacja i pleurektomia są skutecznymi metodami postępowania w nawracającym wysięku płucnowym, lecz wiążą się z największym ryzykiem powikłań. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek chorego z międzybłoniakiem płucnej, u którego uporczywie nawracający wysięk płucnowy wymagał zastosowania różnych metod leczenia.

Słowa kluczowe: wysięk płucnowy, złośliwy międzybłoniak płucnej, pleurodeza

Abstract

Recurrent pleural effusion is one of the frequent manifestations of malignant mesothelioma and other malignancies with pleural involvement. The thoracocentesis and the evacuation of effusion improve patients quality of life, but this effect is transient. Standard therapy includes drainage of pleural cavity and chemical pleurodesis. Talc is considered the most effective and safe agent. In recurrent effusion, especially when the complete drainage is impossible, chronic indwelling pleural catheter or pleural-peritoneal shunt are used. Although decortication and pleurectomy are effective the co-morbidity associated with these methods is frequent. Presented is the case of recurrent pleural effusion due to malignant mesothelioma requiring the administration of different treatment methods.

Key words: malignant pleural effusion, malignant pleural mesothelioma, pleurodesis

Adres do korespondencji: lek. Adrianna Drozdowska
Klinika Alergologii AMG, ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel. (0 58) 349 16 25, e-mail: adrozdowska@amg.gda.pl



Polska Medycyna Paliatywna 2005, 4, 3, 111–115
Copyright © 2005 Via Medica, ISSN 1644–115X

Wstęp

Złośliwy międzybłoniak opłucnej jest rzadkim nowotworem o złym rokowaniu, którego częstość występowania szacuje się na 0,1–1,5/100 000 osób. Niestety częstość ta stale rośnie [1]. Do najważniejszych czynników ryzyka rozwoju międzybłoniaka opłucnej należą kontakt z azbestem oraz zakażenie wirusem SV40 [2–4].

Nawracający wysięk opłucnowy jest jednym z częstych objawów towarzyszących zaawansowanym chorobom nowotworowym. Występuje on u około 80–90% chorych z międzybłoniakiem opłucnej [5, 6] i zazwyczaj jest to wysięk jednostronny, z nieznaczną przewagą strony prawej (55%) [5]; wysięk obustronny występuje rzadko (3%) [5]. Dominującą dolegliwością w przebiegu wysięku jest nasilająca się duszność, która znacznie pogarsza jakość życia. Z reguły nawracający wysięk wiąże się ze znacznym zaawansowaniem choroby nowotworowej, a przewidywany czas przeżycia chorych jest krótszy niż 6 miesięcy [7]. W takiej sytuacji leczenie międzybłoniaka opłucnej ma najczęściej charakter paliatywny, a jego głównym celem powinna być poprawa jakości życia. Ewakuacja płynu z opłucnej powoduje zazwyczaj szybką poprawę kliniczną, jest jednak niewystarczająca, gdy wysięk nawraca.

W niniejszej pracy przedstawiono sposoby leczenia nawracającego wysięku opłucnowego prowadzące do długotrwałej poprawy.

Opis przypadku

Chorego w wieku 64 lat skierowano do Kliniki Chorób Płuc i Gruźlicy w maju 2003 roku w celu rozpoznania przyczyny obecności płynu w lewej jamie opłucnej, uwidocznionego w radiologicznym badaniu klatki piersiowej wykonanym ambulatoryjnie. Około 3 tygodni przed przyjęciem pacjent przebył zakażenie górnych dróg oddechowych leczone objawowo. Od tego czasu nastąpiło pogorszenie samopoczucia, narastała duszność wysiłkowa i nietolerancja wysiłku, którym towarzyszyły obustronne tępe bóle w klatce piersiowej, nasilające się przy ruchach i zmieniające charakter na ostry. Chory zaprzeczał występowaniu gorączki, krwioplucia i utraty masy ciała. Wywiad dotyczący narażenia zawodowego na azbest oraz w kierunku występowania gruźlicy był negatywny. Pacjent palił tytoń przez 3 lata, około 30 lat przed hospitalizacją. Ponadto u chorego występowała nykturia, zaobserwowano też osłabiony strumień moczu i naglące parcia spowodowane łagodnym przerostem prostaty, leczonym przewlekłe alfuzyntem. W badaniu przedmio-

towym stwierdzono stłumienie odgłosu opukowego do VI międzyżebra w linii pachowej tylnej po stronie lewej i VIII po stronie prawej oraz pojedyncze trzeszczenia nad płucem prawym. W okolicy prawej brodawki piersiowej stwierdzono zgrubienie. Wyniki podstawowych badań laboratoryjnych były w normie. W badaniu radiologicznym klatki piersiowej wykazano obecność wolnego płynu w lewej jamie opłucnej, sięgającego do IV żebra w odcinku przednim oraz niewielką ilość płynu w prawej jamie opłucnej. Dodatkowo w badaniu tym wykazano ognisko o średnicy 8 mm położone nadprzeponowo w płucu prawym, mogące odpowiadać zmianie o charakterze wtórnym. Wykonano punkcję lewej jamy opłucnowej, uzyskując 200 ml płynu. Wyniki badania cytologicznego płynu wykazały obecność licznych komórek z cechami atypii jądrowej, odpowiadającej komórkom nowotworowym. Podczas bronchofiberoskopii uwidoczniono świeżą krew w oskrzelu do płata środkowego, a w ujściu do oskrzela podsegmentowego — niewielki białawy guzek, z którego pobrano wycinek. Badanie cytologiczne popłuczyn oskrzelowych i badanie histopatologiczne wycinka z oskrzela nie potwierdziły obecności procesu rozrostowego. Po kilku dniach hospitalizacji pojawił się obrzęk tkanek miękkich w prawym dole podobojczykowym; na podstawie badania USG rozpoznano zakrzepicę żyły podobojczykowej prawej. Chorego poddano terapii przeciwzakrzepowej. Ze względu na narastającą ilość płynu w prawej jamie opłucnej oraz dolegliwości bólowe z tym związane wykonano jej drenaż oraz pleurodezę z zastosowaniem doksycykliny (doksycyklina 500 mg i lignokaina). Ponieważ dolegliwości bólowe po pleurodzie nasiliły się, zalecono leczenie przeciwbólowe. Po kilku dniach wykonano torakoskopię lewej jamy opłucnej, następnie drenaż i pleurodezę talkową. Uzyskano zahamowanie gromadzenia się wysięku po obu stronach. W trakcie wziernikowania uwidoczniono białawe, spoiste i twarde guzki na opłucnej ściennej, z których pobrano liczne wycinki. Jednak w badaniu cytologicznym płynu i w badaniu histopatologicznym fragmentów opłucnej nie stwierdzono obecności procesu nowotworowego. W badaniu USG jamy brzusznej zaobserwowano powiększony gruczoł krokowy o niejednorodnej echogeniczności, obraz innych narządów był prawidłowy. Wyniki badania urologicznego oraz PSA (*prostate specific antigen*) (1,0 ng/ml) nie potwierdziły podejrzenia raka gruczołu krokowego. Na podstawie badania USG gruczołów piersiowych oraz mammografii, wykonanych z powodu obecności zgrubienia w okolicy prawej piersi, stwierdzono obustronną ginekomastię bez cech procesu nowotworowego.

Wykluczono gruźliczą etiologię wysięku i kolagenozę. Ze względu na obustronny nawrót wysięku, narastającą duszność i dolegliwości bólowe wykonano punkcję lewej jamy opłucnej, uzyskując 1500 ml jasnego płynu, a do prawej jamy opłucnej założono dren i otrzymano 2000 ml krwisto podbarwionego płynu. W trakcie hospitalizacji dobową objętość wydzielanego płynu nie zmniejszyła się poniżej kilkuset mililitrów (700–1300 ml), zatem powtórzenie farmakologicznej pleurodezy nie było możliwe. Zastosowano leczenie przeciwbólowe za pomocą fentanylu podawanego przeskórnie. Z powodu braku ostatecznego rozpoznania chorego zakwalifikowano do lewostronnej torakotomii diagnostycznej. Zaobserwowano rozległy nowotworowy naciek opłucnej ściennej, a w doraźnym badaniu histopatologicznym pobranych wycinków stwierdzono złośliwego międzybłoniaka opłucnej (typ nabłonkowopodobny). Zabieg poszerzono o dekortykację i częściową resekcję przepony. W krótkim okresie po zabiegu (około 3 tygodnie) stwierdzono zwiększenie objętości płynu w prawej jamie opłucnej, co objawiło się nasiloną dusznością spoczynkową i wymagało kolejnej hospitalizacji, w czasie której 2-krotnie wykonywano odbarczenie, usuwając odpowiednio 1300 i 1500 ml płynu o barwie bursztynowej. Wyniki badań cytologicznych uzyskanego płynu potwierdziły obecność komórek międzybłoniaka również w prawej jamie opłucnej. Ze względu na rozległość procesu chorobowego odstąpiono od dalszego leczenia operacyjnego. Po konsultacji onkologicznej chorego zakwalifikowano do paliatywnej chemioterapii za pomocą cisplatyny. Ponieważ wysięk w prawej jamie opłucnej ciągle nawracał, co powodowało duszność i konieczne było wykonywanie wielokrotnych punkcji, przeprowadzono drenaż jamy opłucnej. Dobowa objętość drenowanego płynu wynosiła około 1200–1400 ml. Zrezygnowano zatem z wykonania powtórnej pleurodezy, pozostawiając dren w jamie opłucnej. Natomiast od czasu dekortykacji nie zaobserwowano wysięku po lewej stronie. Chorego skierowano do hospicjum domowego w celu dalszej opieki paliatywnej. Po kilkunastu dniach drenaż okazał się nieskuteczny. Z powodu niedrożności drenu wymieniono go na nowy, uzyskując obfity wypływ płynu i zmniejszenie dolegliwości związanych z obecnością wysięku. Pacjent zmarł po 7 miesiącach od momentu pojawienia się objawów międzybłoniaka opłucnej.

Dyskusja

Celem pracy było przedstawienie metod postępowania w przypadku nawracającego, obustronne-

go wysięku opłucnowego w przebiegu międzybłoniaka opłucnej.

Najprostszą metodą umożliwiającą ewakuację płynu i zmniejszenie związanych z nim dolegliwości stanowi punkcja opłucnej. Przynosi ona natychmiastową poprawę kliniczną, ale efekt jest zwykle krótkotrwały. Objętość usuwanego płynu wysiękowego nie powinna być większa niż 1000 ml (zwłaszcza przy pierwszym nakłuciu), gdyż istnieje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak kaszel, ból w klatce piersiowej, zaburzenia sercowo-naczyniowe, obrzęk płuc. W niniejszym przypadku punkcja lewej jamy opłucnej spowodowała poprawę samopoczucia; duszność i ból w klatce piersiowej zmniejszyły się, ale po kilku dniach nastąpił nawrót dolegliwości. U chorych z międzybłoniakiem opłucnej często stwierdza się nawrót gromadzenia się wysięku. Jednak wielokrotne punkcje mogą być przyczyną istotnych powikłań (zakażenie jamy opłucnej, wytworzenie się wielokomorowych zbiorników płynu, duża utrata białka, odma opłucnowa, rozśiew nowotworu wzdłuż kanału wkłucia [8]), dlatego powinno się je wykonywać tylko u osób w bardzo zaawansowanym stadium choroby i u pacjentów w ciężkim stanie ogólnym [9].

W takiej sytuacji postępowaniem z wyboru jest drenaż jamy opłucnej połączony z chemiczną pleurodezą. Drenaż pozwala na stopniowe usunięcie całej objętości zalegającego płynu, a pleurodeza, powodując powstanie zrostu pomiędzy blaszkami opłucnej, zapobiega ponownemu gromadzeniu się płynu. Warunkiem skuteczności pleurodezy jest całkowite opróżnienie jamy opłucnej z płynu oraz pełne, potwierdzone radiologicznie, rozprężenie płuca. Zgodnie z najnowszymi standardami ATS/ERS (*American Thoracic Association/European Respiratory Society*) najskuteczniejszym środkiem obliterującym jest talk [8], który w postaci proszku podaje się za pomocą rozpylacza w trakcie torakoskopii, w znieczuleniu ogólnym. Natomiast jałową zawiesinę talkową podaje się przez dren w znieczuleniu miejscowym. Skuteczność obu metod jest zbliżona — ponad 90% (dawka < 5 g) [8, 10–12]. Do innych środków używanych w celu uzyskania pleurodezy należą doksycyklina i bleomycyna, jednak ich skuteczność jest mniejsza i wynosi 60–90% (dawki odpowiednio 300–1000 mg i 60 j.) [8, 13]. U chorego wykonano drenaż i pleurodezę doksycyklinową prawej jamy opłucnej, a po kilku dniach drenaż i pleurodezę talkową lewej jamy opłucnej. Uzyskano zahamowanie gromadzenia się wysięku po obu stronach, jednak okres odpowiedzi był krótki (kilka tygodni). Wydaje się, że przyczyną braku odpowiedzi na pleurodezę mogło być szybkie tempo tworzenia

się płynu wysiękowego. Zarówno pleurodezę talkową, jak i doksycyklinową wykonano bezpośrednio po maksymalnym opróżnieniu jam opłucnej z płynu i rozprężeniu płuc. W wielu przypadkach, aby mieć pewność, że cała objętość płynu została usunięta, utrzymuje się dren w jamie opłucnej przed pleurodezą do czasu zmniejszenia wydzielania płynu poniżej 100–150 ml/dobę. W randomizowanym badaniu wykazano, że skuteczność pleurodezy w grupie osób, u których wykonano ją bezpośrednio po uzyskaniu całkowitego rozprężenia płuca oraz w grupie pacjentów, u których dobową objętość wydalanego płynu wynosiła 100 ml lub mniej, była porównywalna i wynosiła 80% [14]. W omawianym przypadku dalsza obserwacja wykazała, że dobową objętość wydzielanego płynu nie zmniejszyła się poniżej kilkuset mililitrów. Mogło to być zatem przyczyną niepowodzenia pleurodezy.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi po podaniu środka obliterującego do jamy opłucnej są ból w klatce piersiowej i gorączka. Rzadkim powikłaniem pleurodezy talkowej jest zespół ciężkiej niewydolności oddechowej (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*) [15] — częstość jego występowania wynosi około 0,7%. Wydaje się jednak, że zastosowanie dawki nieprzekraczającej 5 g istotnie zmniejsza to ryzyko [8]. U chorego wystąpił ból opłucnowy po pleurodezie z zastosowaniem doksycykliny, a następnie gorączka po pleurodezie talkowej. Pacjenta poddano odpowiedniemu leczeniu przeciwbólowemu i antybiotykoterapii.

Z powodu trudności z ustaleniem rozpoznania u chorego wykonano lewostronną torakotomię diagnostyczną. Ponieważ w badaniu śródoperacyjnym potwierdzono podejrzenie międzybłoniaka opłucnej, dodatkowo wykonano dekortykację i częściową resekcję przepony. Dekortykacja (usunięcie opłucnej i osierdzia od szczytu płuca do przepony) oraz pleurektomia (wycięcie opłucnej ściennej) są zabiegami skutecznymi w ograniczaniu wysięku opłucnowego (ok. 100-procentowa skuteczność), ale wiążą się z wysokim odsetkiem poważnych powikłań, takich jak przetoka oskrzelowo-opłucnowa, krwotok, odma podskórna, zgon (śmiertelność okołoperacyjna wynosi 1–12,5%) [16, 17]. W niniejszym przypadku uzyskano całkowite zahamowanie tworzenia wysięku opłucnowego, a podczas zabiegu dekortykacji nie zanotowano powikłań.

Ze względu na ciężki stan pacjenta oraz rozległość procesu chorobowego uporczywie nawracający płyn w prawej jamie opłucnej usuwano za pomocą wielokrotnych punkcji w warunkach ambulatoryjnych, a ostatecznie zdecydowano się na założenie

nie długotrwałego drenażu przy użyciu cewnika umieszczonego w opłucnej. Metoda ta istotnie zmniejsza duszność i zwykle nie powoduje powikłań, a jej skuteczność jest porównywalna ze skutecznością pleurodezy chemicznej (odsetek późnych niepowodzeń u chorych leczonych tą metodą wynosił 13%, a u pacjentów poddanych pleurodezie doksycyklinowej — 21%) [18]. Taki drenaż można również z powodzeniem prowadzić w warunkach ambulatoryjnych [19]. Obecnie dostępne są różne typy i rozmiary drenów, które można wygodnie stosować w warunkach ambulatoryjnych [20, 21].

Warto również wspomnieć o innej metodzie postępowania w przypadku nawracającego wysięku opłucnowego, jaką jest przetoka opłucnowo-otrzewnowa. Wykonuje się ją u osób z niepełnym rozprężeniem płuca po założeniu drenu lub u pacjentów, u których pleurodeza była metodą nieskuteczną. Metoda ta jest dobrze tolerowana, może być stosowana w warunkach domowych [22], a jej skuteczność sięga 95%. Stosunkowo częstym powikłaniem jest niedrożność przetoki (14%), natomiast rzadko obserwuje się zakażenie lub wszczepienie nowotworu do jamy otrzewnej [23]. W Polsce zespolenia takie wykonuje się rzadko ze względu na małą dostępność odpowiednich cewników.

Analizując przypadek, należy podkreślić, że u chorego cierpiącego z powodu bólu i duszności opioidem z wyboru jest morfina, a nie fentanyl. Fentanyl jako opioid lipofilny w większym stopniu wpływa depresyjnie na ośrodek oddechowy. U tego chorego rozwiązaniem bardziej zalecanym i bezpieczniejszym byłoby włączenie zamiast fentanylu morfiny w preparacie o szybkim uwalnianiu, metodą miareczkowania dawki podawanej co 4 godziny.

Podsumowując, w omawianym przypadku uzyskano zahamowanie gromadzenia się wysięku w lewej jamie opłucnej dopiero po wykonaniu dekortykacji, natomiast próby ograniczenia wysięku w prawej jamie opłucnej i związanych z nim dolegliwości ostatecznie nie powiodły się. Należy jednak podkreślić, że obustronne zajęcie jam opłucnej w międzybłoniaku opłucnej nie występuje często i pewnie w niniejszym przypadku wynikało z umiejscowienia nowotworu w odnodze przepony wokół kręgosłupa.

Piśmiennictwo

1. Lalowicz I. Pozaopłucnowe postacie międzybłoniaka złośliwego. *Pol. Merk. Lek.* 1999; 6: 47–49.
2. McDonald A.D., McDonald J.C. Malignant mesothelioma in North America. *Cancer* 1980; 46: 1650–1656.
3. Pairon J.C., Orłowski E., Iwatsubo Y. i wsp. Pleural mesothelioma and exposure to asbestos: evaluation from work histories and analysis of asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluid or lung tissue in 131 patients. *Occup. Environ. Med.* 1994; 51: 244–249.

4. Carbone M., Pass H.I., Rizzo P. i wsp. Simian virus 40-like DNA sequences in human pleural mesothelioma. *Oncogene* 1994; 9: 1781–1790.
5. Adams V.I., Unni K.K., Muhm J.R. i wsp. Diffuse malignant mesothelioma of the pleura. Diagnosis and survival in 92 cases. *Cancer* 1986; 58: 1540–1551.
6. Boutin C., Schlessler M., Frenay C., Astoul P. Malignant pleural mesothelioma. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 972–981.
7. Ruckdeschel J.C. Management of malignant pleural effusions. *Semin. Oncol.* 1995; 22 (2 suppl. 3): 58–63.
8. Boutin C., Rey F., Viallat J.R. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 1995; 108: 754–758.
9. Loddenkemper R., Antony V.B. Pleural diseases. *Eur. Respir. Soc.* 2002; 7: 22.
10. Cardillo G., Facciolo F., Carbone L. i wsp. Long-term follow-up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusion. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 21: 302–305.
11. Yim A.P., Chan A.T., Lee T.W. i wsp. Thoracoscopic talc insufflation versus talc slurry for symptomatic malignant pleural effusion. *Ann. Thorac. Surg.* 1996; 62: 1655–1658.
12. Dresler C.M., Olak J., Herndon J.E. 2nd. Phase III intergroup study of talc poudrage vs. talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest* 2005; 127: 909–915.
13. Antunes G., Neville E., Duffy J., Ali N. Pleural Diseases Group, Standards of Care Committee, British Thoracic Society BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax* 2003; 58 (supl. 2): 29–38.
14. Villanueva A.G., Gray A.W. Jr., Shahian D.M. i wsp. Efficacy of short term versus long term tube thoracostomy drainage before tetracycline pleurodesis in the treatment of malignant pleural effusions. *Thorax* 1994; 49: 23–25.
15. Rinaldo J.E., Owens G.R., Rogers R.M. Adult respiratory distress syndrome following intrapleural installation of talc. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1983; 85: 523–526.
16. Soysal O., Karaoglanoglu N., Demiracan S. i wsp. Pleurectomy/decortication for palliation in malignant pleural mesothelioma: results of surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1997; 11: 210–213.
17. Fry W.A., Khandekar J.D. Parietal pleurectomy for malignant pleural effusion. *Ann. Surg. Oncol.* 1995; 2: 160–164.
18. Putnam J.B. Jr., Light R.W., Rodriguez R.M. i wsp. A randomized comparison of indwelling pleural catheter and doxycycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Cancer* 1999; 86: 1992–1999.
19. Putnam J.B. Jr., Walsh G.L., Swisher S.G. i wsp. Outpatient management of malignant pleural effusion by a chronic indwelling pleural catheter. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69: 369–375.
20. Van Le L., Parker L.A., DeMars L.R. i wsp. Pleural effusions: outpatient management with pigtail catheter chest tubes. *Gynecol. Oncol.* 1994; 54: 215–217.
21. Musani A.I., Haas A.R., Seijo L. i wsp. Outpatient management of malignant pleural effusions with small-bore, tunneled pleural catheters. *Respiration* 2004; 71: 559–566.
22. Verfaillie G., Herreweghe R.V., Lamote J. i wsp. Use of a Port-a-Cath system in the home setting for the treatment of symptomatic recurrent malignant pleural effusion. *Eur. J. Cancer Care* 2005; 14: 182–184.
23. Petrou M., Kaplan D., Goldstraw P. Management of recurrent malignant pleural effusions. The complementary role talc pleurodesis and pleuroperitoneal shunting. *Cancer* 1995; 75: 801–805.