

Torakoskopicky navozená chemická pleurodéza v léčbě maligního pleurálního výpotku

Petr Habal¹, Nedal Omran¹, Karolina Jankovičová², Kateřina Kondělková², Jan Krejsek², Jiří Mandák¹

¹Kardiochirurgická klinika, Univerzita Karlova v Praze, LF a FN v Hradci Králové

²Ústav klinické imunologie a alergologie, Univerzita Karlova v Praze, LF a FN v Hradci Králové

Kontinuální tvorba výpotků jakékoliv etiologie zásadním způsobem ovlivňuje kvalitu života nemocných. Akumulace tekutiny v pleurální dutině postupně komprimuje plicní parenchym. Prvním příznakem bývá progresse námažové dušnosti, později se přidává i klidová dušnost. S nárůstem výpotku dochází ke kompresi plicního parenchymu s rozvojem plicní atelektázy. Nemocný je ohrožen vznikem zánětového onemocnění plic v nevzdušném plicním parenchymu. U diagnózy maligního onemocnění je riziko zánětových komplikací výrazně vyšší vzhledem k předchozí chemoterapii či radioterapii, která zásadním způsobem snižuje imunitu. Opakovaná tvorba výpotku se výrazně podílí na rozvoji terminálního stavu nádorové kachexie. Efektivní metodou léčby je chemická pleurodéza, která se užívá u vybraného spektra nemocných. Principem je navození aseptické pleuritidy. Nejefektivnější cestou aplikace léčiva je videotoroskopie. V souboru bylo 47 nemocných, 29 (61,7 %) mužů a 18 (38,3 %) žen, s cytologicky prokázaným recidivujícím maligním pleurálním výpotkem. Věkové rozmezí 42–80 let, Ø věk 65 let. Cílem práce bylo objektivizovat průběh celkových a lokálních zánětových změn po talkáži. Efekt léčby nebyl ovlivněn základním typem nádorového onemocnění. U obou skupin nebyly významně odlišné pooperační komplikace, což dokládá bezpečnost zvolené metody a podporuje správně zvolený algoritmus léčby.

Klíčová slova: maligní pleurální výpotek, toroskopie, talkáž, sCD-163.

Thoracoscopic chemically induced pleurodesis in the treatment of malignant pleural effusion

Continuous pleural effusion production of any aetiology can significantly affect the quality of patients life. Chronic effusion accumulation in the pleural cavity can lead to lung parenchyma compression. The first symptom of this entity is a progressive exertional dyspnea, which can later turn in dyspnea at rest. With the increase of the pleural effusion volume, pulmonary atelectasis can develop due to chronic parenchyma compression. The patient is at risk of inflammatory complications from the territory of non-ventilated parenchyma. Patients with a diagnosis of malignant disease have this risk considerably higher due to their previous chemotherapy or radiation, which substantially affect the immunity system. Repeated pleural effusion formation can significantly take part in the development of the terminal status of cancer cachexia. An effective method of palliative treatment is a chemical pleurodesis, which is used in selected patients. The principle is inducing aseptic inflammation. The most effective way of application is via videothoracoscopy. In a group of 47 patients, there were 29 (61.7 %) men and 18 (38.3 %) women with cytologically diagnosed recurrent malignant pleural. The age ranged between 42 and 80 with average age of 65 years. The aim was to assess the course of local and systemic inflammatory changes after talc application. The effect of treatment was not influenced by the type of malignancy. In both groups there was no significant difference in postoperative complications. This proves the safety of the selected procedure and also supports the correctness of the chosen algorithm of treatment.

Key words: malign pleural effusion, thoracoscopy, talc poudrage, sCD-163.

Onkologie 2014; 8(1): 35–38

Úvod

Výpotek vzniká mezi listy parietální a viscerální pleury v prostoru o šířce 10–20 µm (1). Jeho fyziologický objem je kolem 0,1–0,2 ml. kg⁻¹ tělesné hmotnosti (2). Jde o čirou tekutinu s nízkým obsahem bílkoviny kolem 0,15 g. l⁻¹. Povrch pleury je zvětšen mikrokly na plochu až 4 m² (3). Příčinou větší tvorby je porucha rovnováhy transpleurálních tlaků nebo větší permeabilita endotelu kapilár s porušením lymfatické drenáže (4).

Recidivující výpotky představují komplikaci u řady chorob. U zánětlivých onemocnění plic a pleury po zvládnutí základní choroby dojde i k odeznění tvorby pleurálního výpotku. Incidence výpotků, i přes dobře vedenou cílenou antibiotickou léčbu, se pohybuje okolo 15 % (5).

Závažnější jsou výpotky při primárním nádorovém nebo metastatickém postižení plic a pleury.

Zpočátku jsou, při akumulaci výpotku v pleurální dutině, metodou léčby odlehčující hrudní punkce nebo drenáže (6). Jejich opakováním ale hrozí vznik pneumotoraxu či hemotoraxu. Závažným stavem je empyém hrudníku.

U části nemocných, vybraných dle kritérií Karnovského Performance Scale (KPS) s předpokládanou dobou přežití > 3 měsíce, lze provést torakoskopickou talkáž (7). Před operací je vhodný průkaz reexpanze plicní tkáně po evakuační punkci k objektivizaci navození dostatečného kontaktu obou listů pohrudnice (8). Principem pleurodézy je eliminace prostoru mezi listy viscerální a parietální pleury s nastolením podmínek pro vznik aseptické pleuritidy. Používá se řada lá-

tek, antibiotik, cytostatik a v minulosti i autologní krev. Nejlepší výsledky jsou dosaženy po aplikaci práškové formy talku s efektem až v 90 % (9, 10). Užití talku k nastolení aseptické pleurální reakce se vznikem pleurodézy je doloženo mnohaletými zkušenostmi, které byly opakovaně publikovány (11). Poprvé talk použil k léčbě recidivujícího pneumotoraxu kanadský hrudní chirurg Bethune v roce 1935 (12). Dosud jsou sporadicky vyhodnoceny jen celkové zánětové reakce organismu na podání cizorodé látky (13). Chybí objektivní pohled a porovnání zánětových parametrů a jejich zhodnocení ke klinickému průběhu léčby.

Materiál a metodika

Od ledna 2009 do prosince 2010 bylo do studie na Kardiochirurgické klinice Lékařské fakulty

Tabulka 1. Základní diagnózy v závislosti na pohlaví

Diagnóza	M (muži) n (%)	Ž (ženy) n (%)
Karcinom plic	15 (51,7)	2 (11,1)
Metastázy	xxxx	xxxx
■ prs	0	6 (33,3)
■ ovárium	0	2 (11,1)
■ GIT	8 (27,5)	2 (11,1)
■ lymfom	1 (3,4)	0
■ Grawitz	0	1 (5,5)
Maligní mezoteliom	3 (10,3)	2 (11,1)
Maligní tymom	2 (6,8)	0
Neurofibrosarkom	0	1 (5,5)
Maligní struma	0	1 (5,5)
Chondrosarkom	0	1 (5,5)
Σ	29	18

A – soubor nemocných s úspěšným efektem léčby;
B – soubor nemocných s neúspěšným efektem léčby;
n – počet nemocných

Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Hradci Králové zařazeno 47 nemocných po torakoskopicky navozené pleurodézě talkem pro cytologicky prokázaný recidivující maligní výpotek. Ze studie byli vyřazeni nemocní s kortikoterapií a chemoterapií. Účelem byla snaha homogenizovat soubor a ze studie vyřadit ty nemocné, u kterých by mohla být některými léky ovlivněna zánětová reakce. Před výkonem byl zhodnocen biologický stav nemocného. Index KPS > 75% a reálná prognóza doby přežití (LE) > 3 měsíce.

Evakuace výpotku byla provedena videotorakoskopicky (VTS) v porcích po 500 ml k zamezení možné komplikace – reexpančního plicního edému (RPE). Po evakuaci tekutiny byla provedena biopsie nástěnné pleury a aplikováno 5 g talku v práškové formě. Po talkáži byla provedena vizuální kontrola krvácení a reexpanze plicního křídla. Portem pro videokameru byl zaveden hrudní drén.

Byly odebrány 3 vzorky pleurální tekutiny, 1. před talkáží, 2. za 2 hodiny po talkáži a 3. za 24 hodin. Ve vzorcích byly vyšetřeny vybrané ukazatele celkových i lokálních změn zánětu. Drén byl odstraněn při odpadech < 150 ml za 24 hodin. Efekt pleurodézě byl hodnocen ultrazvukem přístrojem Toshiba Xario, a to před odstraněním hrudní drenáže, po dobu prvních 3 měsíců vždy v intervalu 1 měsíc a dále po 3 a 6 měsících v závislosti na vývoji základního maligního onemocnění.

Ke statistickému vyhodnocení byly použity počítačové programy NCSS 2007 (NCSS, USA) a Statistica (StatSoft, USA). Kvantitativní parametry byly popsány jako medián (min.- max.). K porovnání kvantitativních parametrů mezi skupinami byla testována hypotéza shody vůči alternativě neshody. Byl užit dvouvýběrový t – test. Při zamítnutí normality dat byl užit ne-

parametrický Mann – Whitney test. Testy byly provedeny na hladině statistické významnosti $\alpha = 0,05$ (5 %). Pro grafické vyjádření výsledků mezi skupinami A a B byly použity sloupcové grafy s hodnotami mediánu (min. – max.) s vyznačením hladiny statistické významnosti.

Operační výkon byl prováděn na základě písemného souhlasu nemocného, který je doložen v Informovaném souhlasu s výkonem podle Směrnice SM 65/MET 3 – vzor B1.

Výsledky

Soubor nemocných s etiologicky různým původem karcinomatózy pleury tvořilo 29 (61,7%) mužů a 18 (38,3%) žen – tabulka 1. Věkové rozmezí bylo 42 – 80 let, Ø věk 65 let. Demografická data souboru udává tabulka 2. Dobrý výsledek léčby byl zaznamenán u 85 % nemocných (skupina A). U některých nemocných bylo nutné provést hrudní punkci nebo i hrudní drenáž. Tuto část tvořilo 15 % nemocných (skupina B). Čas operace byl 44 ± 12 minut, doba hrudní drenáže byla 5 ± 2 dny. Doba hospitalizace byla 7 ± 2 dny. Příčinou jednoho úmrtí byla globální respirační insuficience za 28 hodin po operaci.

Obě skupiny se lišily objemem výpotku při přijetí k operaci i počtem před operací provedených hrudních punkcí. V době dimise nebyly statisticky významné rozdíly v objemu výpotku. Při první kontrole za jeden měsíc byl prokázán významný vzestup objemu výpotku u skupiny B, trend statistického rozdílu trval po celou dobu sledování – tabulka 3.

Tabulka 2. Demografická data souboru

Pohlaví	A	B
M (muži) n (%)	24 (60)	5 (71,4)
Ž (ženy) n (%)	16 (40)	2 (28,6)
Ø věk (roky)	66 (42–80)	71 (49–80)
Body mass index (BMI)	25 (22–29)	22 (21–25)
počet punkcí	3 (2–4)	5 (3–5)
objem tekutiny před výkonem (ml)	1 000 (500–2 000)	1 500 (1 000–2 500)

A – soubor nemocných s úspěšným efektem léčby, B – soubor nemocných s neúspěšným efektem léčby

Tabulka 3. Vývoj množství pleurálního výpotku mezi skupinami A a B* v ml

Doba (měsíce)	A	B	p – value
P	1 000 (500–2 000)	1 500 (1 000–2 500)	0,0014
D	200 (100–500)	400 (300–600)	0,121
1	200 (100–500)	800 (300–1 000)	< 0,001
3	250 (150–500)	700 (300–1 000)	< 0,001
6	250 (150–400)	950 (800–1 250)	< 0,001
9	250 (200–400)	1 150 (850–1 200)	< 0,001

* – medián (minimum – maximum); P – příjem; D – dimise; A – skupina bez recidivy výpotku; B – skupina s recidivou výpotku

Intenzitu zánětové reakce lze kvantifikovat monitorací celkových nebo lokálních příznaků.

a) Celkové zánětové změny vybraných ukazatelů

Vzestup axilární teploty u obou skupin nastal za 9 hodin po podání talku a statisticky významný rozdíl mezi skupinami A a B byl v intervalu 9 až 24 hodin.

Vzestup počtu leukocytů v krvi nastal u obou skupin za 12 hodin. Statisticky významný rozdíl hodnot mezi skupinami A a B byl za 48 hodin po talkáži a přetrvával po celou dobu monitorace.

Významný vzestup sérových hodnot koncentrace CRP u skupiny A byl v 1. odběru po zahájení VTS operace ještě před aplikací talku a pokračoval po celou dobu sledování.

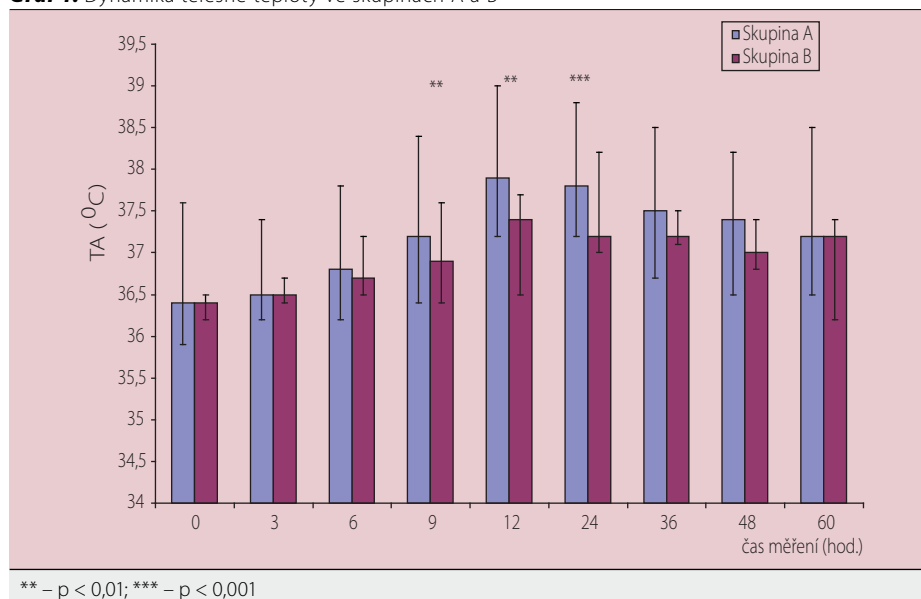
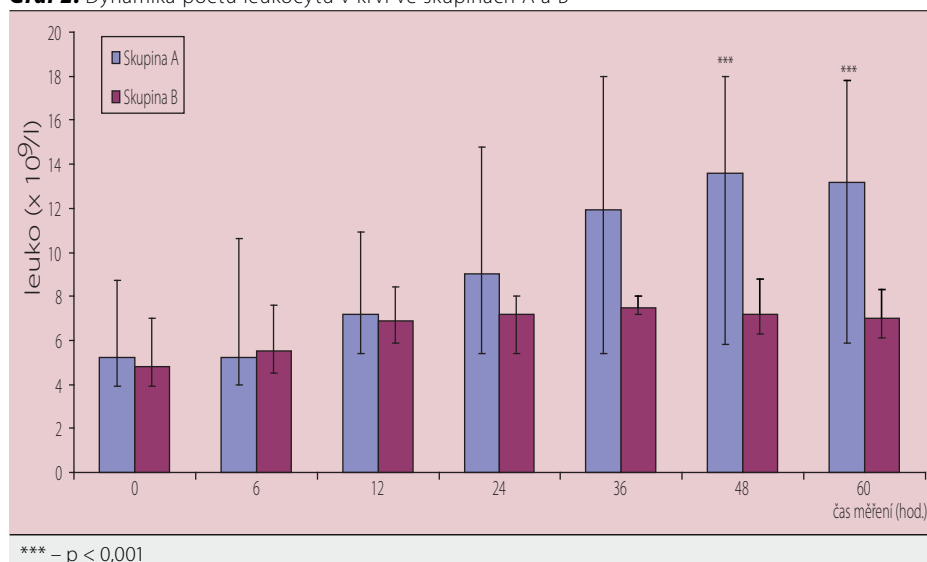
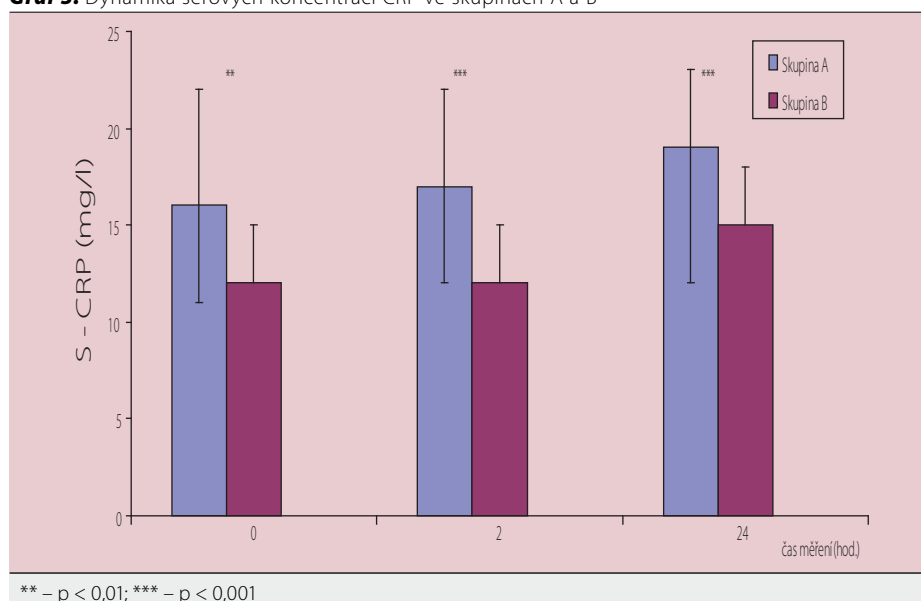
b) Lokální zánětové změny vybraných ukazatelů v pleurálním výpotku

Zánětová reakce po lokální aplikaci talku probíhá v relativně uzavřeném prostoru hrudní dutiny mezi listy pleury, a proto dochází k rychlým změnám některých vybraných ukazatelů zánětu v pleurálním výpotku.

Byl zjištěn statisticky významný rozdíl hodnot koncentrace sCD – 163 mezi skupinami A a B v 1. odběru ještě před aplikací talku. Rozdíl přetrvával i za 2 hodiny po talkáži.

Diskuze

Sledováním celého souboru po dobu 9 měsíců se ukázalo, že dobrý efekt léčby se projevil u 40 (85 %) nemocných. U 7 (15 %) nemocných

Graf 1. Dynamika tělesné teploty ve skupinách A a B**Graf 2.** Dynamika počtu leukocytů v krvi ve skupinách A a B**Graf 3.** Dynamika sérových koncentrací CRP ve skupinách A a B

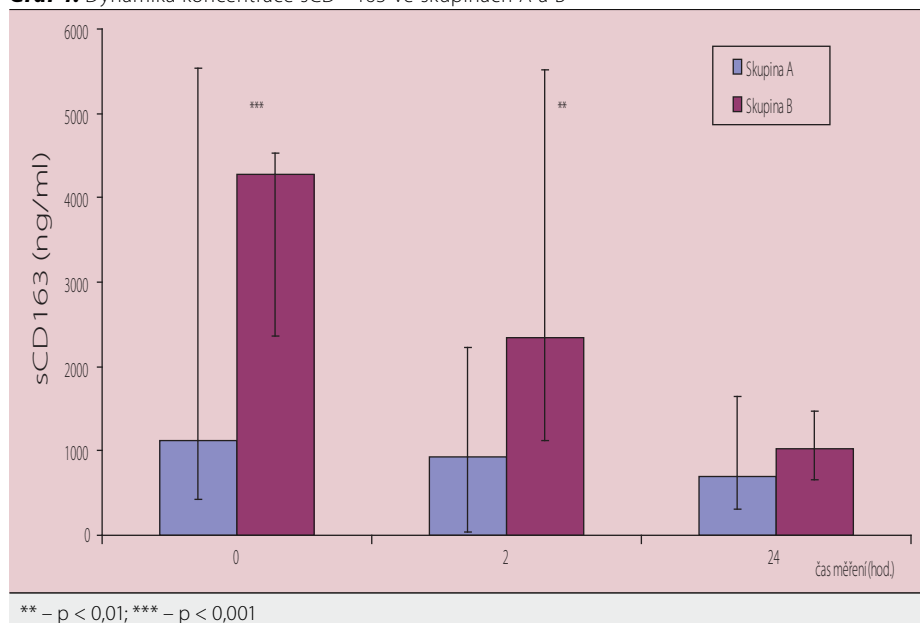
bylo v průběhu sledování nutné provést odlehčující evakuační výkon, mnohdy i opakovaně. K reoperaci jsme žádného nemocného této skupiny neindikovali. V základních demografických datech se obě skupiny nemocných nelišily. To, že maligní diagnóza neměla na efekt léčby vliv, může mít dva aspekty. Prvním je správná indikace k chirurgické intervenci v remisi základního onemocnění. Druhým je principiálně stejný vliv jakéhokoliv nádorového postižení pleury na mechanismus tvorby výpotku. Jednak aseptickou pleuritidou navozená hyperprodukce, jednak hyporezorbce při blokádě pleurálních stomat velkými nádorovými buňkami (14).

Na dynamiku zánětových ukazatelů má podíl anesteziologická a operační činnost. Důsledkem je aktivace koagulačního a fibrinolytického systému krve se spuštěním kaskády zánětové odezvy organismu (15). Prospěšnost vzniklé zánětové reakce spočívá v tom, že se podílí na obraně před infekčním agens. Výsledkem úspěšné reakce je zhojení poškozené tkáně. Intenzita zánětové reakce závisí na výkonu a na použití cizorodého materiálu, proto u kardiochirurgických operací s použitím mimotělního oběhu je silnější než u operací bez něho (16). Zátěž pro nemocné obou skupin byla podobná, což dokládá standardně vedená anestezie, stejná operační technika i srovnatelné operační časy.

U některých operací je snaha zvětšit zánětovou reakci užitím cizorodé látky. Mnoho změn celkových reakcí organismu lze dobře objektivizovat a kvantifikovat. V našem souboru nemocní skupiny A reagovali celkovou zánětovou odpovědí vyjádřenou vzestupem axilární teploty, vzestupem počtu leukocytů a CRP v séru rychleji, než nemocní skupiny B, přičemž v předoperačních hodnotách nebyly statisticky významné rozdíly mezi skupinami. Poznotek ukazuje na fyziologicky lépe fungující imunitní systém organismu po kontaktu s cizorodou látkou.

Zevní podněty indukují pro organismus signály nebezpečí a jejich identifikace je zprostředkována pomocí Toll-like receptorů (TLR). Dynamika celkových změn exprese receptorů na zánětové podněty je známa jen z experimentálních prací (17, 18).

Vysoké hodnoty protizánětového solubilního receptoru sCD – 163 byly prokázány před aplikací talku u skupiny B, kde léčba nebyla úspěšná. Lze uvažovat, že nemocní v této skupině byli před léčbou vystaveni jiným zevním faktorům, které vyvolávají zánětovou reakci (19). Obě sledované skupiny nemocných ale nevykázaly statisticky významné odchylky v běžných celkových zánětových ukazatelích před operací. Ani doba mezi

Graf 4. Dynamika koncentrace sCD – 163 ve skupinách A a B

operací a poslední hrudní punkcí, která by mohla mít vliv na lokální změny ukazatelů zánětu, nebyla mezi skupinami statisticky odlišná. Z toho lze usuzovat, že rozdílná reaktivita sledovaných ukazatelů byla ovlivněna rozdílným stavem „připravenosti“ nebo „vyčerpanosti“ imunitního systému.

Talkáž pleurální dutiny někdy vyvolá i nežádoucí reakce. Selhání vnitřních regulačních mechanismů může zavinit závažné orgánové poškození s fatálním důsledkem. Dosud nelze predikovat intenzitu zánětové reakce na vnější podnět tak, aby- chom předešli rozvoji výše uvedených komplikací.

Ve stadiu experimentů jsou zmiňovány první výsledky snah o ovlivnění zánětového procesu. Mnohé reakce, které probíhají na experimentálním modelu, v klinické praxi selhávají. Zkoumání lokálních parametrů zánětové reakce, dle kterých by bylo možné upřesňovat klinická rozhodnutí, je spíše ve stadiu experimentu (20).

Závěr

Efekt léčby nebyl ovlivněn typem primárního nádorového onemocnění. Vybrané spektrum přidružených chorob nemělo zásadní vliv na výsledek léčby, ale doprovodná komorbidita mohla výrazně ovlivnit osud nemocných.

V obou skupinách nebyly významné pooperační komplikace, což potvrzuje bezpečnost

VTS metody a správnost zvoleného postupu u vybrané skupiny nemocných.

Zánětová reakce má na výsledný efekt léčby, za současného empirického léčebného postupu, jen dílčí význam. Navozená pleurodéz je výsledkem zánětové reakce na obou listech pohrudnice. Na úspěch reakce má vliv biologický stav a metabolická aktivita. Důležitý je dostatečný a dlouhodobý kontakt obou listů pleury.

Pro klinickou praxi je perspektivní vyšetření ukazatele sCD – 163 v rámci rutinní analýzy metodou ELISA ze vzorku pleurální tekutiny při indikaci operačního výkonu. Cena vyšetření je okolo 500 Kč.

Odchylné výsledky některých ukazatelů lokální zánětové reakce jsou zjištěny v řádu několika hodin po výkonu či před ním, ale zatím nelze cíleně patologické nálezy ovlivnit.

Práce podpořena Výzkumným záměrem PRVOUK P 37/04.

Literatura

1. Miserocchi G. Physiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J* 1997; 10: 219–225.
2. Agostini E. Mechanics of the pleural space. *Handbook of physiology: the respiratory system. Mechanics of breathing.* Baltimore: American Physiological Society 1986; 24: 531–539.
3. Agostini E, Zocchi L. Mechanical coupling and liquid exchanges in the pleural space. *Clin Chest Med* 1998; 19: 241–260.
4. Jantz MA, Antony VB. Pathophysiology of the pleura. *Respiration* 2008; 75: 121–133.

5. Marel M, Zrustova M, Stastny B. The incidence of pleural effusion in a well-defined region. *Epidemiologic study in central Bohemia. Chest* 1993; 104: 1486–1489.

6. Burrows CM, Mathews WC, Colt HG. Predicting survival in patients with recurrent symptomatic malignant pleural effusions: an assessment of the prognostic values of physiologic, morphologic, and quality of life measures of extent of disease. *Chest* 2000; 117: 73–78.

7. Schag CC, Heinrich Ganz PA. Karnofsky performance status revisited. Reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncology* 1984; 2: 187–193.

8. Huggins JT, Doelken P, Sahn SA. The unexpandable lung. *Med Rep* 2010; 2: 77.

9. Janssen JP, Collier G, Astoul P, Tassi GF, Noppen M, Rodriguez-Panadero F, Lodenkemper R, Herth FJ, Gasparini S, Marquette CH, Becke B, Froudarakis ME, Driesen P, Bolliger CT, Tschopp JM. Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study. *Lancet* 2007; 369: 1535–1539.

10. Rodriguez-Panadero F, Montes-Worboys A. Mechanisms of pleurodesis. *Respiration* 2012; 83: 91–98.

11. Montes JF, Ferrer J, Villarino MA. Influence of talc dose on extrapleural talc dissemination after talc pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 348–355.

12. Bethune N. Pleural poudrage: new technique for deliberate production of pleural adhesion as preliminary to lobectomy. *J Thorac Surg* 1935; 4: 251–261.

13. Davies R, Skidmore JW, Griffiths DM, Moncrieff CB. Cytotoxicity of talc for macrophages in vitro. *Food Chem Toxicol* 1983; 21: 201–207.

14. Porcel JM. Pearls and myths in pleural fluid analysis. *Respirology* 2011; 16: 44–52.

15. Delong G, Moretti S, Antonucci A. Apoptosis and surgical trauma. *Arch Surg* 2000; 135: 1141–1147.

16. Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 715–720.

17. Yang HB, Xie KQ, Deng JM, Qin SM. Expression of soluble Toll-like receptors in pleural effusions. *Chin Med J* 2010; 123: 2225–2230.

18. Krejssek J, Kunes P, Kolackova M, Kudlova M, Lonsky V, Mandak J, Andrys C. Expression of Toll-like receptors 2 and 4 on innate immunity cells modulated by cardiac surgical operation. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 68: 749–758.

19. Onofre G, Kolackova M, Jankovicova K. Scavenger receptor cd163 and its biological functions. *Acta medica (Hradec Kralove)* 2009; 52 (2): 57–61.

20. Hidaka M, Fukuzawa K. Down-modulation of toll-like receptor 2 expression on granulocytes and suppression of interleukin-8 production due to in vitro treatment with cellulose acetate beads. *Ther Apher Dial* 2011; 15: 572–578.

Článek přijat redakcí: 11. 2. 2013

Článek přijat k publikaci: 14. 9. 2013

MUDr. Petr Habal, Ph.D.

*Fakultní nemocnice, Kardiokirurgická klinika
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
phabal@seznam.cz*