

Stručni rad

ACTA FAC.MED.NAISS.2002; 19 (1), 53-58

Marina Čekić, Milan Rančić,
Milan Radović, Snežana Rančić,
Tatjana Pejčić,
Dragoslav Đorđević,
Divna Kocić, Snežana Janković

Klinika za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Niš

TRETMAN BOLESNIKA SA MALIGNIM PLEURALNIM IZLIVIMA

UVOD

Zahvatanje pleure malignim tkivom ili infiltracija malignim ćelijama medijastinalnih limfnih žlezdi je čest uzrok pleuralne efuzije. Pleuralni izliv maligne etiologije najčešće se javlja u kasnoj fazi evolucije maligne bolesti i do 50% slučajeva, dok je učestalost u ranoj fazi između 6 - 10% (3). Karcinom bronha je najčešći uzrok malignih pleuralnih izliva, a posebno u populaciji starijih pušača. Maligni pleuralni izliv, takođe, često uzrokuju limfomi, karcinomi dojke, ovarijalni karcinomi i neoplazme gastrointestinalnog trakta. U ovim oboljenjima, simptomatologija usled oboljevanja pleure obično dominira kliničkom slikom, a primarni simptomi budu prikriveni (1). Pojava malignog pleuralnog izliva ima značaj u prognozi osnovne bolesti, a obzirom na značajnu učestalost, ova komplikacija malignog oboljenja predstavlja ozbiljan problem u kliničkoj onkologiji. U SAD se godišnje registruje oko 100 000 novih slučajeva malignih pleuralnih izliva, od čega su 75% uzrokovani karcinomom bronha ili karcinomom dojke (2).

U bolesnika sa karcinomom bronha inciden-ja pleuralnog izliva iznosi 10 - 24% (4) i njegova ojava predstavlja zlokoban znak. Takvi bolesnici ripadaju IV stadijumu TNM klasifikacije karcioma bronha (5), osim ukoliko se ne dokažu ma-igne ćelije u izlivu i ako se potvrdi daje izliv transulant. U tom slučaju pleuralni izliv ne predstavlja taging element. Uobičajena je ipsilateralna lokalizacija izliva, a pojava bilateralne pleuralne efuzije nalignog karaktera obično ukazuje na prisustvo metastaza u jetri (1). Usled direktnog širenja plućnog karcinoma u pleuru stvaraju se uslovi za patološku eksudaciju, ali ista pojava se javlja ako se na pleu-ralnu površinu implantiraju metastaze. Retko, pleuralni izliv predstavlja suspenziju malignih ćelija bez pleuroskopskih dokaza invazije pleure (4,1).

CILJ RADA

Cilj našeg rada je da analizom kliničkog materijala utvrdimo učestalost, karakteristike i značaj pleuralnih izliva u bolesnika obolelih od karcinoma bronha. Na osnovu rezultata primenjenih terapijskih procedura, procenili smo uticaj pleuralnih izliva na prognozu ove bolesti, kao i validnost primenjenog lečenja.

MATERIJAL I METOD RADA

Analizovali smo retrospektivno kliničke podatke 257 bolesnika sa neoplazmama pluća koji su u periodu od 1997-1999. godine lečeni na odeljenju za maligne bolesti pluća Klinike za plućne bolesti i tuberkulozu Kliničkog centra Niš. Bolesnici su razvrstani po polu, dobnim grupama, patohis-tološkom tipu karcinoma, tipu invazivne procedure za dobijanje uzorka tkiva. Iz osnovne populacije su izdvojena 42 bolesnika sa kliničkim i radiološkim znacima pleuralnog izliva. Pleuralni izliv je analizovan citološki, biohemijski i bakteriološki.

Tabela 2. Patohistološki tip karcinoma u pleuralnim izlivom bolesnika sa pleuralnim izlivom

Vrsta tumora	n	%
Mikrocelulami CA bronha	9	21,4
Planocelulambi CA bronha	24	57,1
Adenokarcinom bronha	2	4,76
Angiosarkom pluća	1	2,4
Mezoteliom pleure	1	2,4
Metastaza CA kolona	1	2,4
Tumor medijastinuma	2	4,76

Posebno su pregledani modaliteti lečenja ispitivanih bolesnika. Hemioterapijski protokoli su primenjivani zavisno od histološkog tipa tumora, ra-dioterapija je primenjena u bolesnika posle primene hemioterapije. U bolesnika sa mikrocelularnim karcinomom je primenjivan EP protokol (etopozid 80 mg/m² 1., 2., 3. dan i cisplatin 80 mg/m² 1. dan), a u bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom EP protokol (etopozid 60 mg/m² 1-4. dan, cisplatin 20 mg/m² 1-4. dan) i CAP protokol (ciklofosfamid 400 mg/m² 1. dan, adriamicin 40 mg/m² 1. dan, cisplatin 40 mg/m² 1. dan).

Kod izvesnog broja bolesnika lokalno je instaliran adriamicin (25-35 mg). Uspeh primenjene terapije je ocenjivan na osnovu sprečavanja recidiva izliva.

REZULTATI

U ispitivanoj populaciji od 257 bolesnika sa neoplazmama pluća, 42 bolesnika su imala kliničke i radiološke znake pleuralnog izliva (16,3%). Među ispitanicima bilo je tri puta više muškaraca nego žena (32 muškarca i 10 žena). Prosečna starost ispitanika je iznosila 56,2 ± 6,3 god.

Tabela 1. Bolesnici sa karcinomom bronha i pleuralnim izlivom

	n	%
Muškaraca	32	76,2
Žena	10	23,8
Ukupno	42	100

Najveći broj bolesnika je imao planocelularni karcinom (57,1%), a zatim mikrocelularni karcinom 9 bolesnika (21,4%).

U dva bolesnika nije utvrđena primarna lokalizacija malignog procesa, a mezoteliom pleure je utvrđen samo kod jednog bolesnika (tabela 2).

Nepoznata lokalizacija	2	4,76
Ukupno	42	100

Tabelom 3 je prikazana učestalost pojedinih simptoma u obolelih. Najučestaliji simptom je bio kašalj u 36 bolesnika (85,7%), a zatim zamor (73,8%) i gubitak telesne težine (69,5%).

Smetnje sa disanjem koje su pacijenti doživljavali kao gušenje slabijeg ili jačeg intenziteta, imalo je 2/3 ispitanika.

Tri bolesnika nisu imala značajne respiratorne simptome, uprkos razvoju pleuralnog izliva.

Tabela 3. Učestalost simptoma u bolesnika sa malignim pleuralnim izlivom

<i>Simptomi</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Kašalj	36	85,7
Dispneja	28	66,7
Bol	12	28,57
Hemoptizije	6	14,28
Zamor	31	73,8
Gubitak telesne težine	29	69,05
Povišena telesna temperatura	8	19,08
Asimptomatski	3	7,14

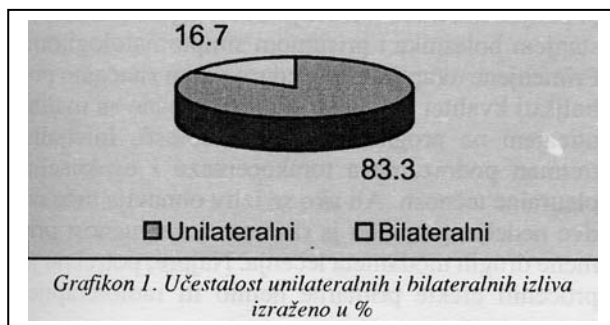
Patohistološka dijagnoza malignog oboljenja je postavljena invazivnim procedurama.

U većine bolesnika 29 (69,04%), bronhoskop-ski je postavljena dijagnoza plućne neoplazme. Kod jednog bolesnika dokazana je transbronhijalnom bi-opsijom metastaza adenokarcinoma kolona u pluća. Mezoteliom pleure je utvrđen citološkim pregledom pleuralnog punktata. U dva bolesnika iako su sprovedene dijagnostičke porocedure, nije utvrđena primarna lokalizacija malignog procesa (tabela 4).

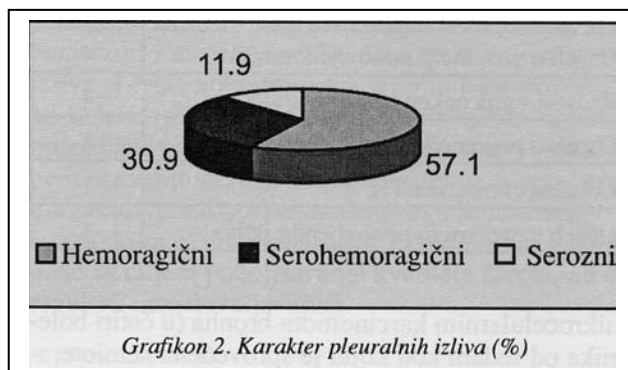
Tabela 4. Invazivne dijagnostičke procedure sprovedene u ispitivanoj populaciji

<i>Dijagnostička procedura</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Bronhoskopija	29	69,04
Transkutana biopsija iglom	3	7,14
Biospija pluća	4	9,52
Torakotomija	3	7,14
Citologija izliva	1	2,38
Nije utvrđena histološka dijagnoza	2	4,76
<i>Ukupno</i>	<i>42</i>	<i>100</i>

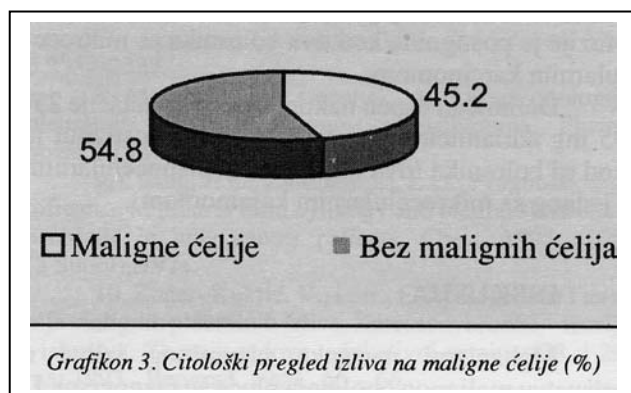
Pleuralni izliv je kod 35 bolesnika (83,3%) bio lokalizovan ipsilateralno u odnosu na lokalizaciju tumora, a u 7 bolesnika (16,7%) bilateralno (grafikon 1).



Hemoragičan pleuralni izliv je utvrđen kod najvećeg broja bolesnika 24 (57,1%), serohemoragičan kod 13 (30,9%), a kod 5 (11,9%) serozan. Na osnovu biohemijskih analiza, utvrđeno je da su svi bolesnici imali eksudate. Karakter pleuralnih izliva prikazan je na grafikonu 2.



U pleuralnom punktatu, citološki je ispitivano prisustvo malignih ćelija. One su pronađene u 19 bolesnika (45,2%) (grafikon 3).



Tabelom 5 su prikazane primenjene terapijske procedure. Hemioterapija je primenjena kod 23 bolesnika (54,8%).

Tabela 5. Primenjene terapijske procedure i uspeh terapije

Terapijska procedura	n	%	uspeh	%
Hemioterapija	23	54,8	7	30,4
Radioterapija (posle hemioterapije)	6	14,28	2	33,3
Hirurško lečenje	1	2,38		
Lokalno citostatik	8	19,04	3	37,5
Simptomatska terapija	4	9,52		

Tabela 6 prikazuje patohistološki tip karcinoma u bolesnika kod kojih su sprovedene terapijske procedure i uspeh istih.

Najveći broj (13 bolesnika) kod kojih je uz postojeći pleuralni izliv primenjena hemioterapija, imao je planocelularni karcinom, ali je veći uspeh u prevenciji nakupljanja tecnosti bio kod bolesnika sa

Tabela 6. Uspeh u prevenciji ponovljenih izliva u zavisnosti od vrste tumora i primenjene terapije

Vrsta tumora	mikroce-lularni	planoce-lularni	adenokar-cinom	mezote-liom	nedijagnosti-fikovani	ZBIR
Hemioterapija	7	13	2	1		23
Uspeh u prevenciji ponovljenog izliva	4	2	1	-		7
Radioterapija nakon hemioterapije	4	1	1			6
Uspeh u prevenciji ponovljenog izliva	2	-	-			2
Lokalna citostatska TH.	1	6	1			8
Uspeh u prevenciji ponovljenog izliva	1	2	-			3

mikrocelularnim karcinomom bronha (u četiri bolesnika od sedam kod kojih je sprovedena hemioterapija).

Radioterapija je sprovedena samo u bolesnika kod kojih posle primene hemioterapije nije bilo daljeg nakupljanja pleuralnog izliva. Od šest bolesnika na radioterapiji dalja prevencija stvaranja efuzije je postignuta kod dva bolesnika sa mikrocelularnim karcinomom.

Delimičan uspeh nakon lokalne instalacije 25-35 mg adriamicina u osam bolesnika, postignut je kod tri bolesnika (dva bolesnika sa planocelularnim i jednog sa mikrocelularnim karcinomom).

DISKUSIJA

Mehanizmi nastanka pleuralnog izliva u prisustvu malignog oboljenja pluća su raznovrsni. U osnovi nastanka pleuralnog izliva kod neoplazme pluća je jedan ili više patohistoloških mehanizama:

1. opstrukcija malignim procesom centralnih ili plućnih vena
2. limfna opstrukcija
3. sekundarna plućna infekcija i zapaljenjsko oštećenje kapilara pluća i pleure (6).

Kod metastaza drugih tumora u pluća i pleuru, nastaje erodiranje krvnih i /ili limfnih sudova u zoni implantacije tumora, povećana propustljivost i eksudacija u pleuralni prostor.

Pleuralna efuzija u bolesnika sa karcinomom bronha nastaje često zbog značajne infiltracije medi-jastinalnih limfnih žlezdi i limfne opstrukcije. Čak i u slučajevima kada se u pleuralnom izlivu ne nađu maligne ćelije, oko 50% pacijenata pri hirurškoj intervenciji, odnosno autopsiji, nema malignu infiltraciju pleure, ali ima zahvaćenost limfnih žlezdi medijastinuma (1). Zbog toga nalaz pleuralnog izliva znači najčešće i kontraindikaciju za hirurški zahvat. Veličina pleuralnog izliva nije u korelaciji sa stepenom zahvaćenosti pleure malignim tkivom (7,4).

U vreme dijagnoze 23% bolesnika su asimptomatski (7). Od naših bolesnika bez simptoma su bila samo tri bolesnika (7,14%). Najčešći simptom pleuralnog izliva u bolesnika sa neoplazmama je kašalj i dispneja (3,4), što smo utvrdili i kod naših bolesnika. U visokom procentu (69,05%) utvrđen je gubitak telesne težine.

Intenzitet simptoma uslovljen je više brzinom nastanka izliva nego njegovom količinom (7). Bolesnici u 50% slučajeva imaju izliv preko 500ml, a u vreme dijagnoze 1/3 ima bilateralnu efuziju. Bilateralni izliv kod naših bolesnika utvrđen je kod 16,7%.

Hemoragičan pleuralni izliv ne dokazuje, ali osnovano postavlja sumnju na malignu etiologiju. U naših bolesnika, ovakav nalaz je bio prisutan u 57,1% slučajeva, a prisustvo krvi u izlivu je utvrđeno kod 37 bolesnika. Kod svih bolesnika izliv je bio eksudat.

Za dijagnozu malignog pleuralnog izliva dokaz malignih ćelija u izlivu je *conditio sine qua non*. Ipak pozitivan nalaz značajno varira: 9-44% (7) pa do 54% (3) i 60% (8). Procenat lažno pozitivnih nalaza iznosi oko 3%. Kod 19 naših bolesnika (45,2%) citološkim pregledom pronađene su maligne ćelije ili ćelije morfološki suspektne na maligne.

Nije u potpunosti jasna uloga nemalignog pleuralnog izliva u prognozi karcinoma bronha. Chong i saradnici su utvrdili (9) da nema razlike u preživljavanju pacijenata sa karcinomom bronha u odnosu na to da li je pleuralni izliv bio transudant ili eksudant, odnosno sa pozitivnim nalazom malignih ćelija ili negativnim nalazom, ali duže su živeli bolesnici kod kojih nije utvrđen hemoragični, već drugi oblik pleuralnog izliva.

Terapija malignog pleuralnog izliva najčešće je palijativna mera u lečenju obolelog i određena je stanjem bolesnika i prisutnom simptomatologijom. Primenjene terapijske procedure mogu značajno poboljšati kvalitet života (10), ali su obično sa malim uticajem na prognozu osnovne bolesti. Inicijalni tretman podrazumeva torakocentezu i evakuaciju pleuralne tečnosti. Ali ako se izliv obnavlja brže od dve nedelje, potrebno je razmotriti mogućnost primene drugih modaliteta lečenja. Najpre, potrebno je proceniti efekte primarne hemio ili radioterapije.

Kod naših bolesnika primenom hemioterapije u sedam bolesnika privremeno je sprečena akumulacija izliva, pri čemu su četiri bolesnika imala mikrocelularni karcinom bronha. Nakon sprovedene hemioterapije, primenom radioterapije postignuto je sprečavanje recidiva izliva samo kod dva bolesnika.

Za tretman pleuralnog izliva koristi se intra-pleuralna hemioterapija bez pleurodeze. U odnosu na pleurodezu i hemioterapiju, ova procedura ima mali terapijski uspeh (11). U osam naših bolesnika instaliran je doxorubicin kao monoterapija (25-35mg), ali je samo kod tri bolesnika postignut delimičan terapijski uspeh.

ZAKLJUČAK

Pleuralni izliv u bolesnika sa neoplazmom pluća predstavlja značajnu komplikaciju bolesti koja uslovljava čestu hospitalizaciju i dodatno angažovanje zdravstvenog osoblja. Dijagnostika malignog izliva je često komplikovana, a terapijske mogućnosti sužene teškim opštim stanjem pacijenta. U naših bolesnika primenjivali smo sistemsku i lokalnu hemioterapiju ali bez značajnih uspeha u sprečavanju recidiva izliva. Torakocenteze u kombinaciji sa specifičnim i simptomatskim lečenjem su sprovedene sa ciljem poboljšavanja kvaliteta života, ali su rezultati nezadovoljavajući.

LITERATURA

1. Mallard, F.I.C., Pepper, J.R., Pleural disease, in Brewis, R.A.L., Gibson, G.J., Geddes, D.M., Respiratory medicine, Bailliere Tindall, London, 1990.
2. Management of malignant pleural effusions, The Case for Sclerosing Therapy, Bristol D Myers Squibb Company, Princeton, New Jersey, 1995.
3. Radovanović, D., Ilić, B., Božić, D., Pleuralni izlivi malignog porekla, Zbornik radova saopštenih na sastanku pulmologa u Beogradu, 1994., 128 - 133.
4. Ruckdeschel, I.C., Malignant pleural effusions, Recent Advances in Diagnosis and Management, Bristol D Myers Squibb Company, Princeton, New Jersey, 1992.
5. Mountin, C.F., A new international staging system for lung cancer, Chest, 1986,89: 225s - 233s.
6. Mijušković, B., Mehanizmi stvaranja pleuralnih izliva u raznim patološkim stanjima, Plućne bolesti i tuberkuloza, 1981., 33: 14-19.
7. Harvey, I.P., Treatment of Malignant Pleural and Pericardial Effusions, in DeVita, V.T., Helman, S., Rosenberg, S.A., Cancer Principles & Practice of Oncology, J.B. Lippincott Company, 1989., 3rd Edition, Vol. 2,2317-2327.
8. Mermolja, M., Debeljak, A., Uloga citologije pleuralnih izliva u dijagnostici malignoma, Plućne bolesti, 1989., 41: 146-149.
9. Chang, H.C., Zimmerman, L.H., Prognostic significance of pleural fluid cytology and pleural fluid characteristic in lung cancer patients, Chest, 1995., 108: (3 Suppl), 197s.
10. Kačar- Kukrić, V., i sar., Etiopatogeneza i terapija malignih pleuralnih izliva, Karcinom bronha-teorija i iskustva, Zbornik radova, edukativni seminar-28. i 29. maj 1993., Beograd, 1994., 65 - 66.
11. Figlin, R., et al., Intrapleural chemotherapy without pleurodesis for malignant pleural effusions, Chest, 1994., 106 (6 Suppl), 363s - 366s.