

# Najnowsze osiągnięcia diagnostyki i leczenia w przypadku płynu nowotworowego w jamie opłucnowej

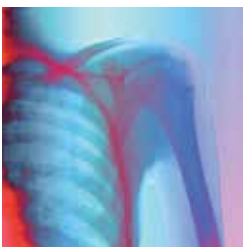
John E. Heffner, MD,<sup>1</sup>  
Jeffrey S. Klein, MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine,  
Providence Portland Medical  
Center and Oregon Health and  
Sciences University, Portland

<sup>2</sup>Department of Radiology,  
University of Vermont Medical  
Center, Burlington

Recent Advances in the  
Diagnosis and Management of  
Malignant Pleural Effusions  
Mayo Clin Proc 2008;83(2):  
235-250

Tłum. dr n. med. Tadeusz  
Przybyłowski



## W SKRÓCIE

Nowotworowy płyn w jamie opłucnowej stanowi poważne powikłanie nowotworów klatki piersiowej i zlokalizowanych poza nią (mediana czasu przeżycia po ustaleniu rozpoznania wynosi 4 miesiące). Może on być powikłaniem zaawansowanej choroby nowotworowej albo pierwszym objawem procesu rozrostowego. Do nowotworów, które są częstą przyczyną występowania płynu w jamie opłucnowej, należą: chłoniak, międzybłoniak, rak piersi, płuca, przewodu pokarmowego oraz jajnika. Należy jednak zaznaczyć, że nagromadzenie płynu w jamie opłucnowej opisywano właściwie w przebiegu każdego typu nowotworu. W diagnostyce wykorzystuje się wiele nowych technik obrazowania, ale w celu potwierdzenia rozpoznania konieczne jest uzyskanie dodatniego wyniku badania cytologicznego próbki płynu lub badania histopatologicznego preparatu tkankowego. Należy zaznaczyć, że nawet w przypadkach potwierdzonej choroby nowotworowej do 50% przypadków płynu w jamie opłucnowej może mieć etiologię niezwiązaną z tą chorobą, co uwypukla znaczenie właściwego rozpoznania dla wyboru odpowiedniej metody leczenia. Dzięki rozwojowi metod inwazyjnych oraz technik badań histopatologicznych istotnie zwiększyła się przydatność diagnostyczna klasycznych badań cytologicznych oraz biopsyjnych. Podstawową metodą postępowania w przypadku nowotworowego płynu w jamie opłucnowej nadal jest terapia paliatywna. Ustalając sposób leczenia, należy uwzględnić dostępną wiedzę specjalistyczną oraz stan kliniczny chorego. W artykule przedstawiono podsumowanie najistotniejszych informacji na temat patogenezy, rozpoznawania i postępowania w przypadku obecności płynu nowotworowego w jamie opłucnowej. Do przygotowania pracy wykorzystano publikacje z lat 1980-2007 w języku angielskim, znajdujące się w bazie MEDLINE, zawierające słowa kluczowe: *pleura, pleural, malignant, pleurodesis* oraz *thoracoscopy*.

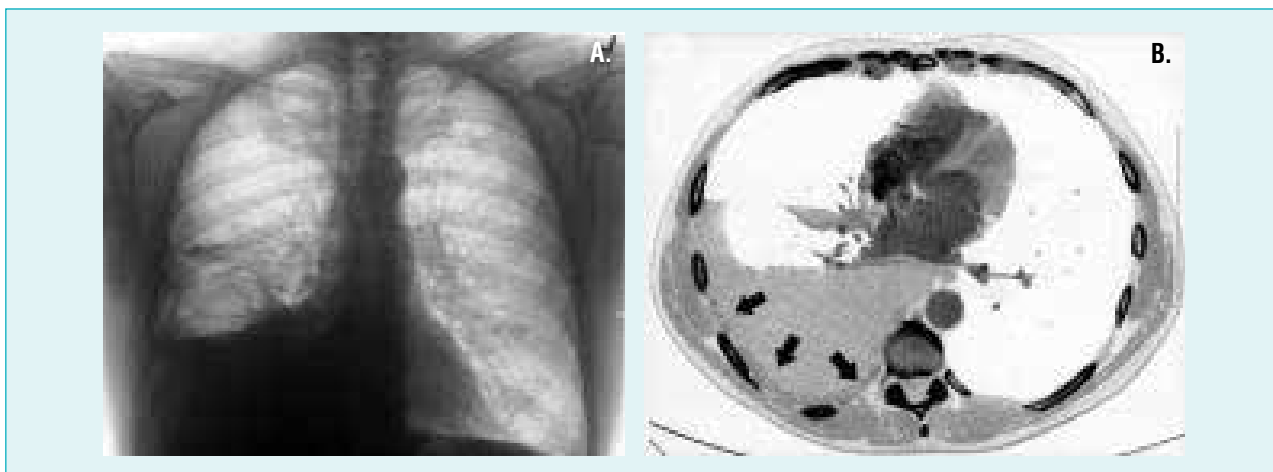
**O**becność płynu nowotworowego w jamie opłucnowej (MPE – *malignant pleural effusions*), która stanowi niejednorodną grupę patologii, jest ważną przyczyną powikłań w chorobach nowotworowych. Płyn w jamie opłucnowej może pojawić się jako pierwszy objaw choroby nowotworowej, ale może być też jej opóźnionym powikłaniem lub pierwszym objawem nawrotu choroby po zakończonym leczeniu. Płyn nowotworowy w jamie opłucnowej może być następstwem pierwotnej choroby rozrostowej w opłucnej, efektem przerzutów krwiopochodnych, przerzutów drogą naczyń chłonnych lub nacieku przez ciągłość nowotworów klatki piersiowej albo guzów znajdujących się poza klatką piersiową. Co prawda prawie każdy nowotwór może być przyczyną takiego płynu, ale w ponad 75% przypadków jest nią nowotwór płuca, sutka, jajnika lub chłoniak.<sup>1-4</sup> Najczęstszym typem histopatologicznym nowotworu jest przerzu-

towa postać raka gruczołowego.<sup>5</sup> Do rozwoju międzybłoniaka dochodzi w wyniku nowotworowej transformacji komórek międzybłonia opłucnej.<sup>6</sup> Niezależnie od etiologii płynu nowotworowego mediana czasu przeżycia wynosi około 4 miesięcy; warto jednak pamiętać, że u niektórych chorych może być on znacznie dłuższy.<sup>7</sup>

W artykule zebrano najnowsze informacje na temat patogenezy, rozpoznawania oraz leczenia w przypadku nowotworowych płynów w jamie opłucnowej. Do przygotowania pracy wykorzystano publikacje z lat 1980-2007 w języku angielskim, znajdujące się w bazie MEDLINE, wyszukane według słów kluczowych: *pleura, pleural, malignant, pleurodesis, thoracoscopy*.

## Patogeneza

Nowotworowy płyn opłucnowy jest definiowany jako obecność komórek nowotworowych w jamie



□ Rycina 1. A. RTG klatki piersiowej w projekcji PA 54-letniego mężczyzny z guzem lewej nerki oraz objawami duszności; widoczna umiarkowana ilość płynu w prawej jamie opłucnowej bez cech przemawiających za nowotworową etiologią. B. Tomografia komputerowa z kontrastem, okno śródpiersiowe. Widoczny płyn w prawej jamie opłucnowej oraz nieregularne pogrubienie opłucznej ścianki (strzałki). Wynik biopsji opłucznej pod kontrolą tomografii komputerowej pozwolił na ustalenie rozpoznania przerzutu raka nerki.

opłucznej. Do rozwoju nowotworowego płynu opłucnowego o charakterze przerzutowym dochodzi w mechanizmie bezpośredniego rozprzestrzeniania się nowotworu znajdującego się w sąsiedztwie (np. nowotworu płuca, piersi lub ściany klatki piersiowej), zajęcia naczyń płucnych z towarzyszącymi zatorami złożonymi z komórek nowotworowych w opłucznej trzewnej lub przerzutów drogą krwipochodną z odległych ognisk nowotworowych do opłucznej ścianki. Po przedostaniu się komórek nowotworowych do jamy opłucznej naciek szerzy się wzdłuż blaszek opłucznej i zajmuje mikrootwory odpowiedzialne za drenaż płynu z jamy opłucznej. Nacieki nowotworowe w opłucznej stymulują również uwalnianie chemokin, przez co zwiększa się przepuszczalność naczyń krwionośnych oraz blaszek opłucznej, co dodatkowo sprzyja powstawaniu wysięku.<sup>8,9</sup> U chorych na nowotwór może pojawić się płyn opłuczny związany z obecnością nowotworu, mimo że w jamie opłucznej nie ma komórek nowotworowych. Taki płyn, nazywany paraneoplastycznym lub paranowotworowym, może być wynikiem zajęcia przez nowotwór węzłów chłonnych śródpiersi, zatkania oskrzela, radioterapii i chemioterapii, zatorowości płucnej, zespołu żyły głównej górnej<sup>10</sup> lub zmniejszonego ciśnienia onkotycznego.<sup>11</sup>

Płyn w jamie opłucznej pojawia się u 20-30% chorych na chłoniaki niezziarnicze i ziarnicę złośliwą.<sup>9</sup> U większości chorych na ziarnicę złośliwą ma on charakter paranowotworowy i wynika z zajęcia przewodu piersiowego. U większości chorych z płynem opłucznowym w przebiegu chłoniaków niezziarniczych rozpoznaje się chłoniaki z komórek T oraz bezpośrednie naciekanie opłucznej.<sup>9</sup> Należy pamiętać, że chłoniaki niezziarnicze to najczęstsza nowotworowa przyczyna chłonnego płynu opłucznowego.<sup>4</sup>

U chorych z chłoniakiem płyn opłuczny zazwyczaj nie jest jedynym objawem tego nowotworu. Wyjątkiem jest pierwotny wysiękowy chłoniak wielkokomórkowy, który zajmuje wyłącznie lub głównie jamy surowicze, bez cech obecności masy guza w innym miejscu. Obecność takich chłoniaków obserwowano początkowo

w przebiegu AIDS powikłanego zakażeniem wirusem *Herpes* typu 8. U tych chorych może współistnieć mięsak Kaposiego. Obecnie uważa się, że gromadzenie się płynu w jamie opłucznej w przebiegu pierwotnych chłoniaków wysiękowych jest modulowane przez śródbłonkowy czynnik wzrostu lub czynnik przepuszczalności naczyń, mające istotny wpływ na przepuszczalność ścian naczyń i blaszek opłucznej.<sup>8,9</sup> U chorych z przewlekłym zakażeniem opłucznej może dojść do rozwoju chłoniaka związanego z ropniakiem opłucznej (*pyothorax associated lymphoma*) – rzadkiej postaci chłoniaka niezziarniczego.<sup>12</sup>

## Rozpoznanie

U chorych z płynem nowotworowym w jamie opłucznej nie stwierdza się charakterystycznych cech w badaniu podmiotowym oraz przedmiotowym, w celu ustalenia rozpoznania konieczne jest badanie cytologiczne płynu z jamy opłucznej lub badanie histopatologiczne biopciatów tkankowych. Pacjenci zwykle zgłaszają duszność, kaszel oraz upośledzoną tolerancję wysiłku, aczkolwiek płyn opłuczny może zostać rozpoznany również przypadkowo – na podstawie wyniku badania radiologicznego klatki piersiowej u chorego niezgłaszającego istotnych dolegliwości. Większość chorych z płynem opłucznowym w przebiegu raka gruczołowego nie odczuwa bólu w klatce piersiowej, natomiast około 60% chorych na międzybłoniaka opłucznej może zgłaszać tępy, ciągły ból lub czasami miejscowy ból opłuczny.<sup>13</sup> U chorych z płynem nowotworowym spowodowanym mięsakiem może wystąpić odma opłucznowa.<sup>14</sup> Nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym klatki piersiowej są typowe dla obecności płynu opłucznowego; natomiast wykrycie nieprawidłowości pozapłucnych powinno skierować uwagę lekarza na możliwość istnienia nierozpoznanej wcześniej choroby nowotworowej. Pojawienie się płynu u chorego z rozpoznaną niedawno chorobą nowotworową nie jest równoznaczne z rozpoznaniem nowotworowego wysięku opłucznowego, gdyż około 50% wysięków tego typu nie ma charakteru nowotworowego.



□ Rycina 2. RTG klatki piersiowej w projekcji PA 71-letniego mężczyzny chorego na międzybłoniaka opłucnej, widoczne okrężne pogrubienia opłucnej ściennej. Rozpoznanie międzybłoniaka ustalono na podstawie wyników badania histopatologicznego wycinków pobranych podczas torakoskopii.

W niektórych przypadkach ustalenie rozpoznania nowotworowej etiologii płynu opłucnowego może nie mieć istotnego znaczenia prognostycznego czy też terapeutycznego. Przykładowo u chorego w średnim stanie ogólnym, z licznymi obciążeniami i niewielką ilością płynu opłucnowego o nierozpoznanej etiologii korzystniejsza niż podejmowanie inwazyjnych procedur diagnostycznych może być dalsza obserwacja. I odwrotnie, pojawienie się płynu u pacjenta ze współistniejącą chorobą nowotworową nie powinno być automatycznie traktowane jako dowód na nowotworowy charakter płynu i jeżeli szczegółowe rozpoznanie mogłoby mieć wpływ na ustalenie stopnia zaawansowania choroby nowotworowej oraz wybór metody leczenia, należy przeprowadzić diagnostykę. Stwierdzenie nowotworowego płynu w jamie opłucnowej stanowi kryterium rozpoznania raka niedrobnokomórkowego w stadium IIIB (T4M0). W niedawnych pracach obserwowano, że mediana przeżycia chorych z nowotworowym płynem opłucnowym, ale bez innych cech zmian przerzutowych, wynosi 8 miesięcy, podczas gdy w chorobach nowotworowych o stopniu zaawansowania T4M0 (stadium IIIB) przebiegających bez nowotworowego płynu w opłucnej – 13 miesięcy.<sup>15</sup> Te obserwacje potwierdzają słuszość ostatnich zaleceń International Association for the Study of Lung Cancer, aby przypadki raka niedrobnokomórkowego przebiegającego z nowotworowym płynem opłucnowym klasyfikować jako IV stopień zaawansowania.<sup>15</sup>

### Techniki obrazowe

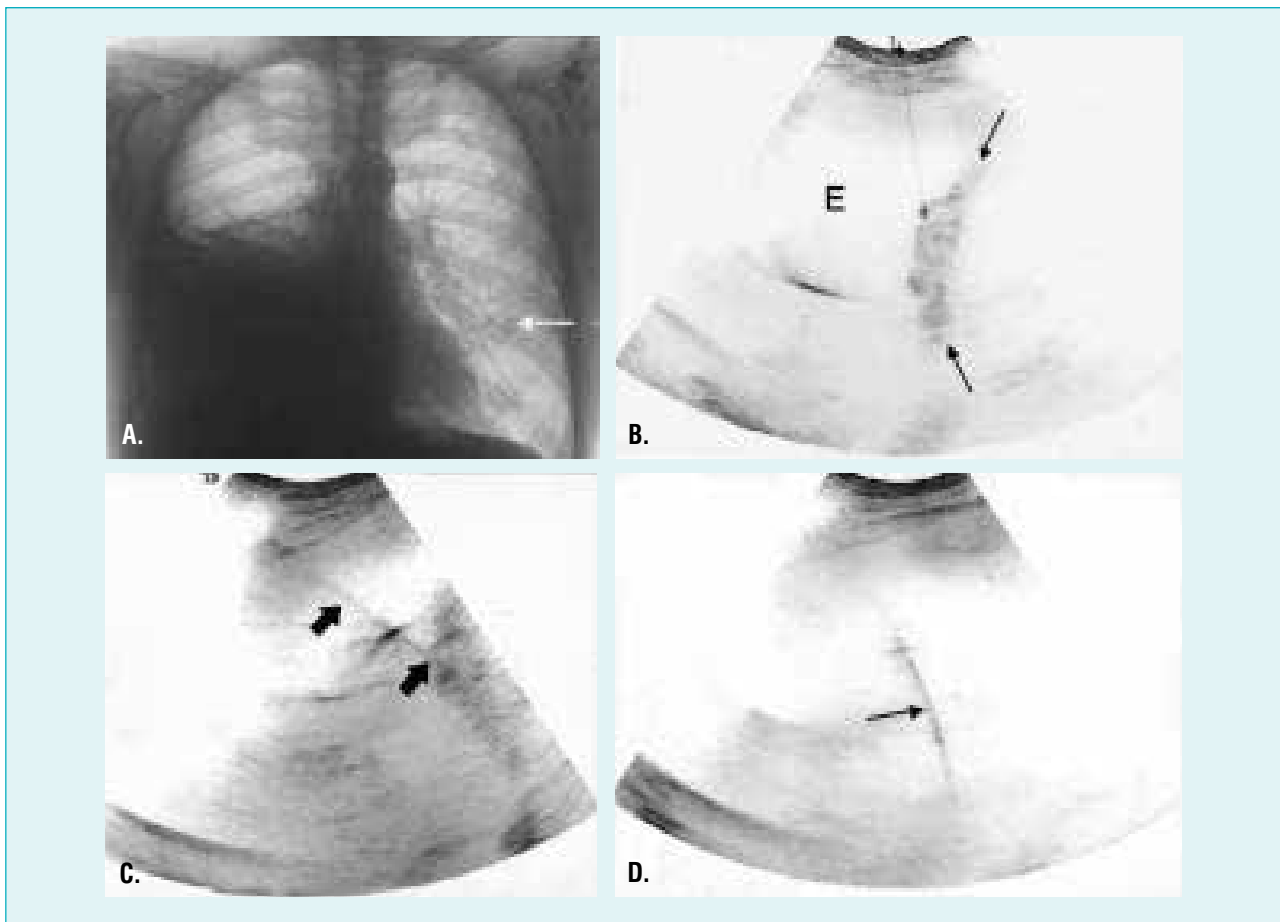
Choć badanie radiologiczne w ułożeniu na boku może pomóc wykryć nawet 50 ml płynu w opłucnej,<sup>16</sup> niewiele wnosi do rozpoznania jego nowotworowej etiologii (ryc. 1). Wykrycie dużej ilości płynu zwiększa prawdopodobieństwo takiej jego etiologii;

wówczas płyn tworzy często obraz menisku, wznosi się wzdłuż bocznej ściany klatki piersiowej, powoduje przesunięcie śródpiersia na stronę przeciwną oraz opuszczenie kopuły przepony.<sup>17</sup> Najczęściej obserwowanymi radiologicznymi cechami nowotworowego płynu opłucnowego są okrężne pogrubienie opłucnej, zaciemnienie obrazu żeber oraz uniesienie przepony lub przesunięcie śródpiersia na chorą stronę, co wynika z niedodmy wywołanej zamknięciem oskrzela przez guz (ryc. 2).<sup>17</sup>

W ostatnich latach do diagnostyki płynu opłucnowego coraz częściej wykorzystuje się badanie ultrasonograficzne klatki piersiowej, ponieważ umożliwia wykrycie niewielkich ilości (5 ml) płynu,<sup>18</sup> pozwala na wykrycie zmian sugerujących jego nowotworowy charakter i może zostać wykorzystane do wyboru miejsca torakocentezy lub wprowadzenia drenu do jamy opłucnowej. Do zmian sugerujących nowotworową etiologię płynu należą: lite pogrubienie opłucnej, hipoechogeniczne pogrubienie opłucnej o nieregularnych lub słabo widocznych zarysach,<sup>19</sup> cechy naciekania sąsiednich struktur przez zmiany w opłucnej oraz obecność wirujących siateczkowatych zmian w jamie opłucnowej bez obecności płynu odpowiadających ogniskom nagromadzenia się resztek komórkowych.<sup>20</sup> Ogniska przerzutowe w opłucnej mogą mieć kształt okrągły, guzowaty, półkulisty lub zmiany o szerokiej podstawie wyciągniętej w kształcie liścia paproci w kierunku wnętrza jamy opłucnowej (ryc. 3).<sup>19</sup>

Tomografia komputerowa z kontrastem wnosi najwięcej informacji obrazowych w przypadku podejrzenia nowotworowego płynu opłucnowego (ryc. 1B). Jeśli badanie obejmuje górną część brzucha, możliwe jest również wykrycie zmian przerzutowych w nadnerczach lub wątrobie. Ukryte ognisko pierwotne może mieć postać guza sutka (rak sutka), guzka płuca (rak płuca), nieprawidłowej masy w śródpiersiu (grasiczak) lub zagęszczeń mięszkowych (chłoniak).<sup>17</sup> Wykonanie badania TK przed ewakuacją płynu z opłucnej zwiększa czułość diagnostyczną tego badania, umożliwia bowiem obrazowanie zarówno trzewnej, jak i ściennej blaszki opłucnej.

Zmianami w obrazie TK sugerującymi nowotworową etiologię płynu w opłucnej są: 1) okrężne pogrubienie opłucnej, 2) guzko- we pogrubienie opłucnej, 3) zwiększenie grubości opłucnej trzewnej > 1 cm oraz 4) cechy zajęcia opłucnej śródpiersiowej lub obecności pierwotnego guza w opłucnej (ryc. 4).<sup>21,22</sup> Swoistość tych zmian ocenia się na 22-56%, a czułość na 88-100%.<sup>21-23</sup> Do nieprawidłowości sugerujących rozpoznanie międzybłoniaka zalicza się natomiast zajęcie przegród międzypłatowych i pogrubienie opłucnej o > 1 cm.<sup>22</sup> Współistnienie uwapnionych blaszek opłucnej z pogrubieniem opłucnej dodatkowo przemawia za rozpoznaniem międzybłoniaka. Jeśli w obrazie tomografii komputerowej wykonanej przed zabiegiem operacyjnym widoczne jest pogrubienie lub zmiany guzkowe w opłucnej, nawet przy braku wysięku przed ostateczną kwalifikacją do leczenia operacyjnego raka płuca konieczne jest wykluczenie zmian przerzutowych w opłucnej.<sup>24</sup> Tomografia komputerowa klatki piersiowej dzięki możliwości obrazowania zajęcia struktur klatki piersiowej, takich jak np. żyła główna górna, ma istotne znaczenie w ustalaniu przyczyn wysięku paranowotworowego (ryc. 5).



□ Rycina 3. A. RTG klatki piersiowej, na którym widać umiarkowaną ilość płynu w prawej opłucnej z zacienieniem środkowej i dolnej części prawego płuca oraz zmianę o charakterze przerzutowym w dolnym polu lewego płuca (strzałka). B. Obraz USG w projekcji strzałkowej przedstawiający prawą dolną połowę klatki piersiowej; widoczny jest obszar bezechowy (E) oraz uszyputowana echogeniczna masa wzdłuż opłucnej przeponowej (strzałki). C. Obraz uzyskany podczas biopsji wykonanej pod kontrolą badania ultrasonograficznego; widoczna jest igła biopsyjna (strzałki) przechodząca przez przestrzeń płynową i wchodząca w masę znajdującą się w okolicy przepony. Badanie cytologiczne potwierdziło rozpoznanie przerzutu gruczolakoraka o charakterystyce zgodnej z pierwotnym guzem nerki. D. Badanie obrazuje moment wprowadzenia prowadnicy (strzałka) poprzedzający umiejscowienie w opłucnej drenu (14F) w celu drenażu i obliteracji opłucnej.

Badanie techniką rezonansu magnetycznego (MRI) daje większą możliwość obrazowania tkanek miękkich niż TK, umożliwia również wykrycie naciekania nowotworu na ścianę klatki piersiowej i przeponę.<sup>25</sup> Badanie MRI z zastosowaniem techniki *triple-echo pulse sequence* jest metodą bardzo czułą w wykrywaniu niewielkich ilości płynu, może być także wykorzystane do różnicowania pomiędzy przesiękiem a wysiękiem. Wykazano również, że badanie MRI w diagnostyce zmian nowotworowych w opłucnej ma czułość i swoistość podobną do TK lub większą, jeśli tomograficzne kryteria nowotworowego płynu w opłucnej zostaną przeanalizowane łącznie z wynikami MRI (ryc. 6).<sup>17,27-30</sup> Pomimo tych niewątpliwych zalet rezonans magnetyczny klatki piersiowej ze względu na mniejszą przydatność niż TK z kontrastem w ocenie miąższu płucnego wykorzystywany jest zazwyczaj w bardziej skomplikowanych przypadkach.

Ocenia się, że pozytonowa tomografia emisyjna z użyciem 18-fluorodeoksyglukozy (FDG PET) w diagnostyce zmian nowotworowych

w opłucnej ma czułość 93-100%, ujemną wartość predykcyjną 94-100%, swoistość 67-89% i dodatnią wartość predykcyjną 63-94%.<sup>31-33</sup> Wyniki fałszywie dodatnie mogą pojawić się u chorych z mocznicowym zapaleniem opłucnej, wysiękiem parapneumonicznym oraz w innych stanach zapalnych w opłucnej, w tym po zastosowaniu talku w celu obliteracji jamy opłucnowej.<sup>34</sup> Ujemny wynik FDG PET, zwłaszcza gdy wynik badania cytologicznego płynu jest również ujemny, ma szczególnie istotne znaczenie kliniczne dla wykluczenia nowotworowej etiologii płynu opłucnowego.

Połączenie obrazowania za pomocą FDG PET oraz tomografii komputerowej może być pomocne w dokładnym określeniu miejsca biopsji obszaru wzmoczonego gromadzenia 18-fluorodeoksyglukozy (ryc. 7).<sup>35</sup> Toaff i wsp.<sup>36</sup> po przebadaniu 31 chorych wykazali, że obecność obszaru wzmoczonego gromadzenia znacznika w jamie opłucnowej w połączeniu z jednoczesnym wykryciem w obrazie TK zmian w opłucnej charakteryzuje się czułością 95%, swoistością 80%, dodatnią wartością predykcyjną 91%, ujemną

wartością predykcyjną 89% oraz dokładnością 90% w rozpoznawaniu nowotworowych zmian opłucnowych<sup>36</sup> Połączenie PET i TK może znaleźć również zastosowanie w różnicowaniu pomiędzy wzmożonym gromadzeniem 18-fluorodeoksyglukozy w jamie opłucnowej w następstwie pleurodezy a wznową procesu nowotworowego w opłucnej dzięki możliwości wykrycia jej hipotensyjnych pogrubień w TK (zjawiska charakterystycznego dla obliteracji jamy opłucnowej).<sup>34,37</sup>

### Badanie płynu z jamy opłucnowej

Pomimo ogromnego postępu w zakresie diagnostyki obrazowej do pewnego rozpoznania etiologii nowotworowej płynu konieczne jest potwierdzenie rozpoznania choroby nowotworowej na podstawie wyniku badania cytologicznego lub histopatologicznego. U znacznej części chorych z płynem w jamie opłucnowej o nieznannej etiologii badanie cytologiczne płynu pobranego podczas torakocentezy może przynieść wiele cennych informacji. Mimo że płyn o etiologii nowotworowej występuje u około 15% chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, badanie bronchoskopowe nie jest zbyt przydatne w diagnostyce chorego z podejrzeniem płynu nowotworowego, jeżeli nie stwierdza się istotnych nieprawidłowości w miąższu płuc lub drogach oddechowych.<sup>19,40</sup>

Miejsce nakłucia opłucnej jest tradycyjnie wybierane na podstawie wyniku badania radiologicznego klatki piersiowej oraz badania przedmiotowego.<sup>41</sup> W pracach z ostatnich lat sugerowano, że badanie ultrasonograficzne zwiększa dokładność wyboru właściwego miejsca nakłucia opłucnej;<sup>42</sup> niektórzy eksperci zalecają rutynowe wykorzystanie w tym celu ultrasonografii.<sup>42-45</sup>

Niektóre cechy płynu w opłucnej mogą wskazywać na jego nowotworowy charakter i skłaniać do pogłębienia diagnostyki. Przykładowo, większe prawdopodobieństwo etiologii nowotworowej istnieje w przypadku rozpoznania płynu o charakterze wysiękowym niż przesiękowym; należy jednak pamiętać o niewielkiej swoistości tej obserwacji, gdyż do nagromadzenia płynu wysiękowego prowadzi wiele procesów zapalnych. Warto pamiętać, że w 3-10% przypadków płyn nowotworowy ma charakter przesięku.<sup>46,47</sup> Występowanie nowotworowych przesięków w jamie opłucnowej jest spowodowane nieprecyzyjnym stosowaniem kryteriów diagnostycznych lub współistnieniem powodujących przesiek stanów chorobowych, takich jak hypoalbuminemia, marskość wątroby z wodobrzuszem lub przewlekła niewydolność serca.

### Kryteria Lighta

Płyn w opłucnej jest dzielony najczęściej na podstawie kryteriów Lighta na przesiek lub wysiek (tab. 1). Płyn ma charakter wysiękowy, jeżeli spełnione jest co najmniej jedno z trzech kryteriów. Ogólna dokładność diagnostyczna tych kryteriów jest oceniana na 93%, ale w sytuacji, gdy wartość któregokolwiek z analizowanych parametrów znajduje się w pobliżu punktu odcięcia, zwiększa się możliwość błędnej klasyfikacji charakteru płynu (orientacyjna dokładność diagnostyczna 65%).<sup>48</sup> Ponadto autorzy metaanalizy prac oceniających skuteczność kryteriów Lighta wykazali, że dwa kryteria wykorzystujące pomiar aktywności dehydrogenazy mle-



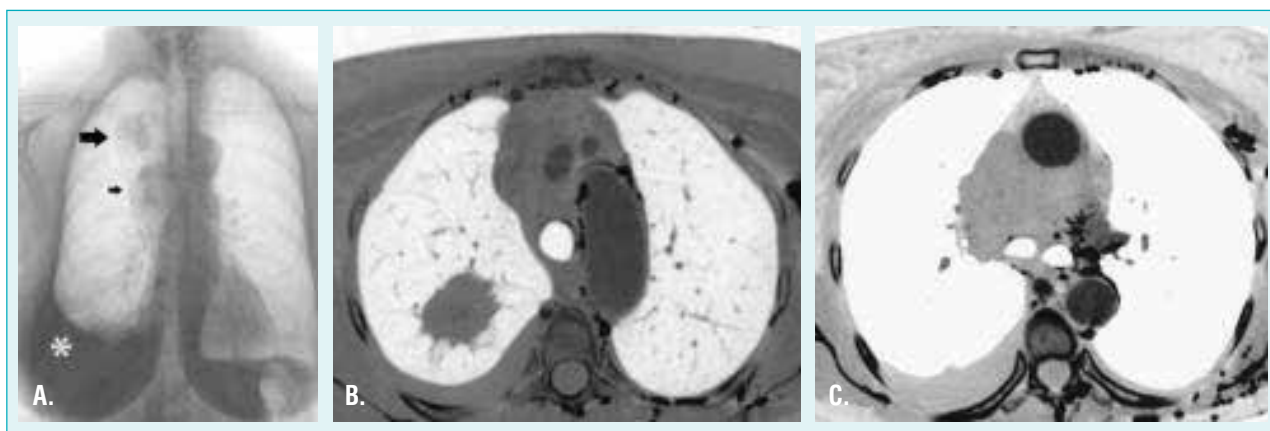
□ Rycina 4. Tomografia komputerowa z kontrastem u 67-letniego mężczyzny chorego na międzybłoniaka – skan na poziomie okna aortalno-płucnego. Widoczne pofałdowane pogrubienie lewej opłucnej sięgające się aż do opłucnej śródpiersiowej (znaczniki). Proszę zwrócić uwagę na obecność uwapnionych blaszek na lewej opłucnej, co wskazuje na wcześniejszą ekspozycję na azbest.

czanowej (LDH) (aktywność LDH w płynie oraz stosunek aktywności LDH w płynie do aktywności w surowicy) mają wysoki współczynnik korelacji, czego można się było spodziewać ze względu na matematyczne powiązanie tych parametrów.<sup>49</sup> Wynika z tego, że rezygnacja z jednego z tych kryteriów nie zmieni istotnie przydatności diagnostycznej tej reguły. Reguła dwóch kryteriów została nazwana „uproszczonymi kryteriami Lighta”.<sup>49</sup>

Kryteria Lighta mogą być bardzo przydatne w rozpoznaniu wysiękowego charakteru płynu, gdyż w trakcie jego powstawania zwiększa się przepuszczalność blaszek opłucnej lub nasila rozpad komórek znajdujących się w jamie opłucnowej, co prowadzi do nagromadzenia substancji o dużej masie cząsteczkowej. Można zatem oczekiwać, że podobną przydatność w rozpoznawaniu wysiękowego charakteru płynu w opłucnej będą miały również inne testy diagnostyczne oceniające nagromadzenie substancji o dużej masie cząsteczkowej. Potwierdzeniem tej hipotezy są wyniki metaanalizy, której autorzy wykazali, że pomiar stężenia cholesterolu lub albumin w płynie z opłucnej jest równie skuteczny jak kryteria Lighta w rozpoznawaniu wysiękowego charakteru płynu.<sup>49</sup> W przeciwieństwie do kryteriów Lighta w przypadku zastosowania innych reguł uwzględniających pomiar dwóch czy trzech czynników nie jest konieczna analiza próbki krwi (tab. 1). Podobnie jak w przypadku innych kryteriów diagnostycznych wykorzystujących różne badania reguła trzech kryteriów charakteryzuje się większą czułością, ale mniejszą swoistością niż reguła dwóch kryteriów. W tabeli 2 przedstawiono inne cechy płynu w jamie opłucnowej przemawiające za jego etiologią nowotworową, ale żadne z nich nie mają wystarczającej dokładności diagnostycznej, aby można było zrezygnować z potwierdzenia cytopatologicznego nowotworowej etiologii płynu.

### Badanie cytologiczne

Badanie cytologiczne płynu może potwierdzić etiologię nowotworową, ale należy pamiętać, że wynik dodatni uzyskuje się tyl-



**□** Rycina 5. A. Badanie radiologiczne w projekcji PA 62-letniej kobiety z zespołem żyły głównej górnej; w płacie górnym po stronie prawej widoczna zmiana guzkowa (duża strzałka) oraz zmiany w prawej wnęce płucnej/śródpierściu (małe strzałki), w prawej jamie opłucnowej widoczny również płyn (gwiazdka). B. Tomografia komputerowa z kontrastem, skan na wysokości łuku aorty – widoczna masa w prawym górnym płacie, w badaniu cytologicznym materiału pobranego w trakcie biopsji transtorakalnej stwierdzono komórki raka niedrobnokomórkowego. C. Tomografia komputerowa z kontrastem; w śródpierściu oraz prawej wnęce widoczna nieprawidłowa masa zamykająca światło żyły głównej górnej. Proszę zwrócić uwagę na naczynia krążenia obocznego widoczne w śródpierściu oraz lewej połowie klatki piersiowej, a także obrzęk podskórnej tkanki tłuszczowej związany ze zwichnięciem żyły głównej górnej.

ko u 65% chorych z nowotworowym wysiękiem opłucnowym.<sup>61-66</sup> Odsetek rozpoznania dodatnich u chorych z wysiękiem na tle chłoniaków waha się od 2% do 94%.<sup>9</sup> Odsetek wyników dodatnich zwiększa się z liczbą wykonanych torakocentez,<sup>66,67</sup> ale nie zależy od ilości płynu przesłanego na badanie cytologiczne.<sup>65</sup> Klasyczne badanie cytologiczne, bez dodatkowych testów nie pozwala na różnicowanie pomiędzy gruczolakorakiem i międzybłoniakiem oraz pomiędzy chłoniakami i reaktywną limfocytozą.

Dodatkowe badania płynu stanowią cenne uzupełnienie standardowego badania cytologicznego. Badania elektrochemiluminescencyjne oraz immunologiczne mogą znaleźć zastosowanie w oznaczaniu stężenia markerów nowotworowych, takich jak antygen nowotworowopłodowy, antygen wodorowęglanowy 15-3, fragmenty cytokeratyny 19 oraz antygen rakowy 125. Niestety żaden z tych markerów nie ma wystarczającej wartości diagnostycznej, aby mógł znaleźć zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej. Wydaje się jednak, że wykorzystanie kilku markerów nowotworowych jednocześnie może pomóc w kwalifikacji chorych z ujemnym wynikiem badania cytologicznego do kolejnych badań dodatkowych.<sup>68-70</sup> Ocenia się, że zastosowanie zestawu markerów immunohistochemicznych może pomóc w ustaleniu rozpoznania u około 80% chorych na międzybłoniaka.<sup>71,72</sup>

Badania genetyczne płynu opłucnowego dają szansę na zwiększenie czułości torakocentezy w diagnostyce nowotworowego płynu w jamie opłucnowej.<sup>63,64,73,74</sup> Zmiany typowe dla wczesnego etapu transformacji nowotworowej, takie jak metylacje DNA oraz inne mutacje genetyczne i zmiany mikrosatelitarne, mogą zostać stosunkowo łatwo wykryte przy zastosowaniu techniki reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) oraz techniki mikromacierzowej (microarray), umożliwiających ocenę ekspresji tysięcy genów w pojedynczej próbce. W jednym z badań przeprowadzonych w grupie 31 chorych z płynem w opłucnej o różnej etiologii me-

tylacje DNA obserwowano w próbkach płynu z opłucnej u 59% chorych z nowotworowym wysiękiem opłucnowym, ale u żadnego z płynem o etiologii łagodnej.<sup>74</sup> Dołączenie do kryteriów rozpoznania metylacji DNA zwiększyło czułość badania cytologicznego z wyjściowej wartości 63% do 88%. Wyniki kolejnego badania potwierdziły te obserwacje, co zwiększyło nadzieję na zastosowanie badań epigenetycznych płynu z opłucnej w charakterze szybkich i wiarygodnych testów diagnostycznych wykorzystywanych jednocześnie ze standardowym badaniem cytologicznym.<sup>64</sup>

Holloway i wsp.<sup>75</sup> uważają, że badania oceniające ekspresję genów w płynie z jamy opłucnowej mogą być bardzo przydatne w analizie typu nowotworu oraz ocenie reakcji chorego na zastosowane leczenie onkologiczne. Dzięki zastosowaniu techniki real time PCR (RT-PCR) do oceny 17 różnych genów możliwe stało się różnicowanie pomiędzy złośliwym międzybłoniakiem opłucnej a gruczolakorakiem (rozpoznanie było potwierdzone badaniem histopatologicznym wycinków pobranych podczas torakoskopii).<sup>75</sup> Zaobserwowano również, że wykrycie mutacji receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR – *epidermal growth factor receptor*) w komórkach nowotworowych płynu z opłucnej u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca może pełnić funkcję czynnika predykcijnego dobrej reakcji na leczenie gefitynibem.<sup>76</sup> Należy jednak pamiętać, że brak mutacji EGFR nie wyklucza dobrej skuteczności leczenia.<sup>77</sup> Wykrycie mutacji onkogenu Kristen ras jest natomiast niekorzystnym czynnikiem predykcijnym skuteczności leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR.<sup>78</sup> Ocenia się, że u około 84% chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej dochodzi do zwiększenia stężenia osocznego białka związanego z międzybłoniakiem (SMRP – *serum mesothelioma related protein*), podczas gdy u chorych na raka płuca tylko u 2%,<sup>79</sup> co sugeruje dużą przydatność SMRP w diagnostyce międzybłoniaka. Oznaczenie stężenia tego markera może



□ Rycina 6. A. Tomografia komputerowa z kontrastem, na skanie wykonanym na wysokości lewego przedsionka widoczny jest płyn w prawej jamie opłucnowej, guzkowe zmiany na opłucnej (duże strzałki) oraz pogrubienie opłucnej (małe strzałki). B. Magnetyczny rezonans jądrowy, projekcja czołowa, obraz wykonany techniką gradient-echo po dożylnym podaniu gadoliny; widoczne nieregularne wzmocnienie sygnału z powierzchni opłucnej śródpiersiowej, żebrowej oraz przeponowej (strzałki). Badanie preparatów pobranych podczas torakoskopii potwierdziło rozpoznanie międzybłoniaka.

znaleźć również zastosowanie w monitorowaniu chorych na międzybłoniaka opłucnej i ocenie rokowania. W różnicowaniu pomiędzy międzybłoniakiem a rakiem płuca na podstawie analizy pola pod krzywą ROC dla stężenia SMRP za najodpowiedniejszą wartość progową uznano stężenie SMRP równe 1,00 nmol/l (czułość 68,2%, swoistość 80,5%).<sup>80</sup> W ostatnim czasie zwrócono uwagę również na inne markery oraz ich połączenia.<sup>79,81-83</sup>

Zaobserwowano, że dostępne obecnie techniki wykorzystywane do wykrywania aneuploidii w próbkach płynu z opłucnej, takie jak ocena fluorescencji hybrydazyjnej *in situ*, cytometria oraz badanie techniką PCR, są bardziej czułe niż klasyczne badania cytologiczne.<sup>84</sup> Obecnie są prowadzone badania mające na celu ocenę, czy wykrycie aneuploidii może mieć znaczenie terapeutyczne u chorych z nowotworowym płynem w jamie opłucnowej.<sup>84,85</sup> Z dotychczas opublikowanych badań wynika, że wykrycie aneuploidii jest istotnym wykładnikiem obecności nowotworowych komórek w jamie opłucnowej<sup>85,86</sup> oraz że zmiany genetyczne często poprzedzają wystąpienie zmian morfologicznych charakterystycznych dla choroby rozrostowej.<sup>86</sup>

Dużym problemem diagnostycznym mogą być również chłoniaki. Trudności może sprawiać różnicowanie pomiędzy poszczególnymi typami chłoniaka a rakami drobnokomórkowymi i reaktywną limfocytozą. Do chłoniaków szczególnie często przebiegających z nowotworowym wysiękiem opłucnowym należą: chłoniak limfoblastyczny, chłoniak grudkowy, w tym również chłoniak Burkitta, śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej, chłoniak wywodzący się z tkanki limfoidalnej błony śluzowej (*MALT lymphoma – mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma*) oraz chłoniak anaplastyczny wielkokomórkowy. W celu różnicowania poszczególnych podtypów chłoniaka doświadczane laboratoria stosują różne badania immunologiczne oraz molekularne testy cytogenetyczne, co w połączeniu z oceną morfologiczną komórek może dać nawet 100% czułość i swoistość w diagnostyce chłoniaków.<sup>9</sup>

### Biopsja opłucnej

Biopsja opłucnej może być wskazana, jeżeli nadal istnieje podejrzenie nowotworowej etiologii płynu w jamie opłucnowej, a wynik badania ogólnego i cytologicznego nie pozwolił na ustalenie jednoznacznego rozpoznania. Dokładność diagnostyczna biopsji pod kontrolą badań obrazowych lub biopsji podczas torakoskopii jest zdecydowanie większa w porównaniu z klasycznymi technikami biopsyjnymi z wykorzystaniem igły Abramsa czy Cope'a. Swoistość przeszskórnej biopsji opłucnej w przypadku nowotworowego wysięku jest zwykle duża, ale w poszczególnych opracowaniach waha się od 7% do 72%.<sup>40,62,87-90</sup> W jednym z najnowszych zestawień czułość biopsji opłucnej w rozpoznawaniu międzybłoniaka opłucnej, jeśli pobrany został odpowiedni fragment tkanki, oceniono na 31%, a w przypadku gruczolakoraka na 69%;<sup>40</sup> odsetek przeszskórnych biopsji opłucnej, w których uzyskano odpowiedni fragment tkanki opłucnej, wynosi 71-91%.<sup>91-92</sup> Należy jednak zaznaczyć, że przeszskórna biopsja opłucnej pozwala na ustalenie ostatecznego rozpoznania tylko u 7% chorych, u których wynik wyjściowego badania cytologicznego płynu był ujemny.<sup>62</sup> W celu osiągnięcia poziomu maksymalnej czułości przeszskórnej biopsji opłucnej wystarcza pobranie 3-4 biopciatów.<sup>40,93</sup>

W większości ośrodków przeszskórna biopsja opłucnej jest wykonywana pod kontrolą badania ultrasonograficznego lub tomografii komputerowej.<sup>90,94,95</sup> Diacon i wsp. wykazali, że w przypadku zmian o średnicy  $\geq 20$  mm czułość przeszskórnej biopsji opłucnej pod kontrolą USG z wykorzystaniem igły 14 G wynosi 86%, a swoistość 100%.<sup>42</sup> Maskell i wsp.<sup>90</sup> przedstawili wyniki randomizowanego badania w grupie chorych z podejrzeniem płynu o etiologii nowotworowej i negatywnym wynikiem badania cytologicznego porównującego skuteczność przeszskórnej biopsji opłucnej z wynikami biopsji pod kontrolą USG. Autorzy wykazali, że biopsja pod kontrolą tomografii komputerowej charakteryzuje się większą czułością (87% v. 47%), taką samą swoistością



**Rycina 7.** A. Badanie radiologiczne w projekcji czołowej – widoczny jest płyn w lewej opłucnej. B. Połączenie PET i TK; w prawej opłucnej widoczny jest płyn, nieregularne pogrubienie lewej opłucnej oraz ogniska wzmożonej aktywności metabolicznej (cienka strzałka) i zwapniałe blaszki opłucnowe (grubsza strzałka). C. Obraz uzyskany podczas biopsji pod kontrolą tomografii komputerowej – widoczna jest końcówka igły wprowadzona w obszar zmiany o zwiększonej aktywności metabolicznej pokazanej na panelu B. Wynik badania histopatologicznego: gruczolakorak o charakterze przerzutowym.

(100% v. 100%) i dodatnią wartością predykcyjną (100% v. 100%) oraz większą ujemną wartością predykcyjną (80% v. 44%) niż przezskórna biopsja opłucnej. U wielu chorych, u których przeprowadzono biopsję pod kontrolą TK, pogrubienie opłucnej było niewielkie (5 mm) i mimo to zdołano pobrać diagnostyczny fragment tkanki do badania histopatologicznego.

Co prawda w niektórych ośrodkach choroby z nierozstrzygającym wynikiem badania cytologicznego płynu wysiękowego są od razu kwalifikowani do torakoskopowej biopsji opłucnej, ale w większości przypadków, jeśli widoczne jest pogrubienie opłucnej lub stwierdza się nieprawidłową masę, najpierw wykonuje się biopsję opłucnej pod kontrolą techniki obrazowej. Dostępne obecnie techniki torakoskopowe to wideotorakoskopia chirurgiczna (VATS – *video-assisted thoracoscopic surgery*)<sup>96</sup> oraz torakoskopia internistyczna z zastosowaniem klasycznego sztywnego torakoskopu<sup>97</sup> lub częściowo giętkiego pleuroskopu.<sup>98,99</sup> Technika VATS umożliwia dokładną ocenę całej jamy opłucnowej oraz pobieranie dużych wycinków tkankowych. Należy jednak pamiętać, że VATS wymaga znieczulenia ogólnego oraz wykonania odmy opłucnowej, co przez niektórych chorych z upośledzoną funkcją układu oddechowego może nie być dobrze tolerowane. Do wykonania torakoskopii internistycznej nie jest konieczna odma opłucnowa, a samo badanie wykonywane jest z zastosowaniem umiarkowanej sedacji, co sprawia, że zabieg jest lepiej tolerowany przez chorych z umiarkowanym ograniczeniem rezerw wentylacyjnych. Dla pulmonologów mających doświadczenie w wykonywaniu bronchoskopii obsługa częściowo giętkiego pleuroskopu nie powinna stanowić większego problemu – urządzenie wykorzystuje to samo źródło światła, oprzyrządowanie wideo oraz ma pokrętła podobne do wykorzystywanych w bronchofiberoskopie.<sup>98,99</sup>

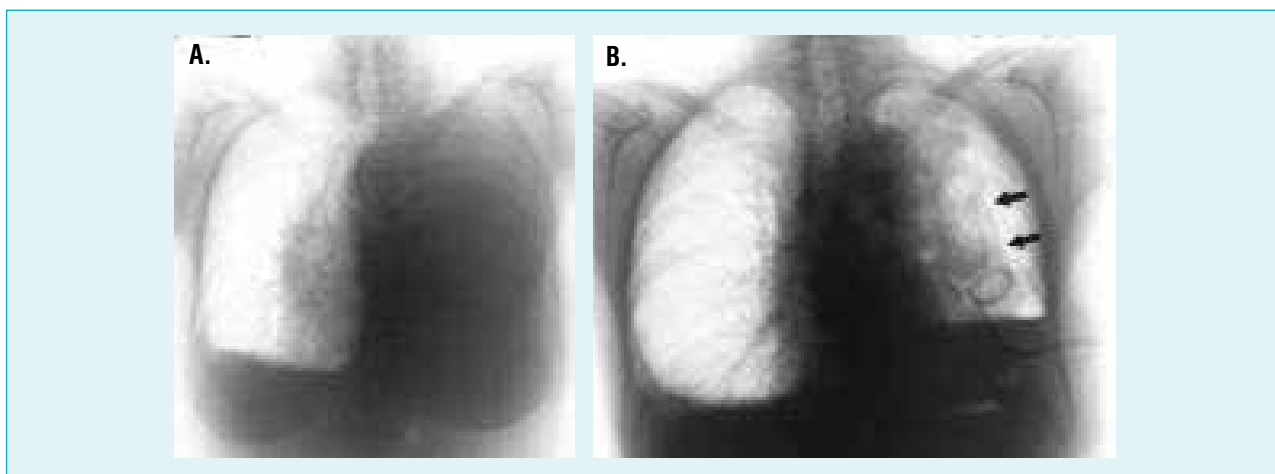
Torakoskopia w diagnostyce nowotworowego wysięku w opłucnej charakteryzuje się 90-100% czułością.<sup>100,101</sup> U niektórych pacjentów zmiany nowotworowe na powierzchni opłucnej mogą być niewielkie, a współistnienie łagodnych zmian na opłucnej może być przyczyną błędnego wyboru miejsca biopsji. W takich sy-

tacjach przydatne mogą być techniki fluoroscencyjne ułatwiające wykonywanie biopsji zmian przerzutowych.<sup>102,103</sup>

W celu właściwego rozpoznania oraz klasyfikacji międzybłoniaka konieczne może być pobranie większych bioptatów. Istotne znaczenie w takiej sytuacji mogą mieć barwienia immunohistochemiczne.<sup>72</sup> Aby dokonać różnicowania pomiędzy międzybłoniakiem, gruczolakorakiem a włóknikowym zapaleniem opłucnej, część preparatów może wymagać badania pod mikroskopem elektronowym.<sup>72</sup> Dokładna ocena podtypu międzybłoniaka jest istotna szczególnie w ośrodkach stosujących agresywne trzyskładnikowe leczenie, z zewnątrzopłucnową pneumonektomią stosowaną w podtypie nabłonkowym, ale nie w mieszanym czy mięsakowym. Jeśli rozważa się taki sposób leczenia, chory z podejrzeniem międzybłoniaka powinien zostać skierowany na otwartą biopsję opłucnej podczas ograniczonej torakotomii, która w przypadku nabłonkowej postaci złośliwego międzybłoniaka charakteryzuje się 97% czułością i swoistością na poziomie 56%. Ocenia się, że nawet do 44% chorych, u których w badaniu histopatologicznym wycinka pobranego podczas zabiegu operacyjnego rozpoznano podtyp nienabłonkowy międzybłoniaka na podstawie wyników mniej inwazyjnych technik biopsyjnych, mogło zostać błędnie zdiagnozowanych jako pacjenci z podtypem nabłonkowym.<sup>104</sup>

Pomimo bardzo dużej przydatności torakoskopii w diagnostyce nowotworowych płynów w opłucnej jest to badanie mniej przydatne w przypadku płynu o etiologii nienowotworowej; ocenia się, że na podstawie wyniku badania torakoskopowego udaje się ustalić przyczynę tylko 50% wysięków w opłucnej o niejasnej etiologii.<sup>105</sup> Tak więc kierując chorego na torakoskopię, należy wstępnie ocenić prawdopodobieństwo etiologii nowotworowej. W analizie wieloczynnikowej Ferre i wsp.<sup>105</sup> oceniali kliniczne czynniki predykcyjne nowotworowego wysięku w opłucnej, co dało podstawę do opracowania reguły czterech zmiennych: czas utrzymywania się dolegliwości >1 miesiąca, brak podwyższenia ciepłoty ciała, krwisty płyn w opłucnej oraz obecność zmian w TK klatki piersiowej sugerujących proces rozrostowy. W grupie 93 chorych kierowanych na wideotorakoskopię chirurgiczną, nowotworowy płyn opłucno-





□ Rycina 8. A. RTG klatki piersiowej 67-letniej kobiety z nowotworowym płynem w lewej jamie opłucnowej. Widoczne całkowite zacinienie lewej połowy klatki piersiowej z przesunięciem śródpiersia na stronę przeciwną. B. RTG klatki piersiowej po wprowadzeniu do lewej jamy opłucnowej cienkiego drenu (typu pigtail) w celu obliteracji. Widoczna odma i płyn w lewej jamie opłucnowej oraz opadnięcie górnego i dolnego płata. Proszę zwrócić uwagę na pogrubienie opłucznej trzewnej (strzałki). Ze względu na fakt, że obraz odmy i płynu w jamie opłucnowej odpowiada „uwięziętemu płucy”, dren z opłucznej został usunięty i nie podejmowano próby obliteracji.

wy rozpoznano ostatecznie u 100% z 28 chorych spełniających wszystkie cztery kryteria, u 74% spełniających trzy kryteria, u 24% spełniających dwa kryteria oraz u żadnego z chorych niespełniających żadnego kryterium lub spełniających tylko jedno.<sup>105</sup>

### Postępowanie w przypadku płynu nowotworowego w jamie opłucnowej

Ze względu na to, że leczenie nowotworowego płynu opłucnowego ma charakter paliatywny i nie wydłuża czasu przeżycia, większość lekarzy nie rozpoczyna terapii, zanim nie pojawią się objawy lub nie dojdzie do istotnego upośledzenia sprawności chorego. W niektórych ośrodkach preferuje się natomiast rozpoczynanie leczenia z chwilą ustalenia rozpoznania, aby zmniejszyć prawdopodobieństwo powstawania zrostów w opłucznej utrudniających późniejsze postępowanie. Postępowanie ma na celu ewakuację płynu i – jeśli jest to możliwe – zabezpieczenie chorego przed ponownym jego pojawieniem się w jamie opłucnowej poprzez zastosowanie pleurodezy lub przewlekłego drenażu.

### Torakocenteza terapeutyczna

Pierwszym etapem postępowania w nowotworowym płynie opłucnowym jest terapeutyczna torakocenteza, której celem jest przede wszystkim ocena wpływu ewakuacji płynu z jamy opłucnowej na nasilenie duszności. Jeśli ewakuacja dużej ilości płynu nie ma istotnego wpływu na samopoczucie chorego, należy rozważyć, czy duszność nie jest wynikiem współistnienia innych chorób, takich jak zatory nowotworowe, nowotworowe zapalenia naczyń chłonnych lub efektem chemioterapii czy radioterapii. Usunięcie dużej objętości płynu z opłucznej może doprowadzić do gwałtownego rozprężenia zmienionych wcześniej niedodmowo fragmentów tkanki płucnej, uszkodzenia kapilar pęcherzyków płucnych i rozwoju rozprężeniowego obrzęku płuc.<sup>106</sup> Zaleca się, aby podczas

torakocentezy monitorować ciśnienie wewnątrzopłucnowe, a procedurę przerywać z chwilą obniżenia ciśnienia w opłucznej poniżej progu pobudzenia.<sup>107</sup> Zalecenia te nie zostały jednak dokładnie zweryfikowane w badaniach prospektywnych, a wielu lekarzy nie ma doświadczenia w pomiarze ciśnienia wewnątrzopłucnowego. Feller-Kopman i wsp.<sup>108</sup> wykazali niedawno, że objawy zgłaszane przez chorych podczas torakocentezy korelują z ciśnieniem wewnątrzopłucnowym, w związku z czym ich nasilenie może zostać wykorzystane jako wskazówka dotycząca ilości płynu, który można bezpiecznie ewakuować z opłucznej. Autorzy zaobserwowali, że rozprężeniowego obrzęku płuc i nadmiernego obniżenia ciśnienia w opłucznej można uniknąć, jeżeli torakocenteza zostanie zakończona z chwilą, gdy chory zacznie zgłaszać dyskomfort w klatce piersiowej.

Co prawda po torakocentezie obserwuje się istotne złagodzenie objawów, ale u 98-100% chorych z nowotworowym płynem opłucnowym w czasie 30 dni od nakłucia opłucznej obserwuje się nawrót dolegliwości oraz ponowne nagromadzenie płynu.<sup>109,110</sup> Powtarzane torakocentezy powinny być zatem zarezerwowane dla chorych: 1) u których po każdej torakocentezie obserwuje się powolne zwiększanie ilości płynu w opłucznej, 2) u których rozpoznano typ nowotworu, w przebiegu którego zastosowanie leczenia powoduje cofanie się płynu z opłucznej, 3) u których oczekiwany czas przeżycia nie jest dłuższy niż 1-3 miesiące i 4) którzy nie tolerują bardziej inwazyjnych procedur kontrolujących objętość płynu w opłucznej, takich jak pleurodeza.<sup>101,111</sup> W każdym innym przypadku należy rozważyć wskazania do zastosowania przewlekłego drenażu opłucznej lub pleurodezy.

Przed skierowaniem chorego na obliterację należy ocenić, czy chory kwalifikuje się do takiego zabiegu. W tym celu można wykorzystać listę pytań zawartych w tabeli 3; szczególną uwagę należy zwrócić na inne niż płyn w opłucznej przyczyny duszności (tab. 4).

Tabela 1. Zasady różnicowania pomiędzy przesiękiem a wysiękiem\*

Kryteria	Aktywność LDH płyn/surowica >0,6	Stężenie białka płyn/surowica >0,5	Aktywność LDH w płynie >67% prawidłowej aktywności w surowicy	Stężenie cholesterolu w płynie >45 mg/dl	Stężenie białka w płynie >3 g/dl
Kryteria Lighta	X	X	X		
Skrócone kryteria Lighta		X	X		
Reguła dwóch kryteriów bez konieczności badania krwi			X	X	
Reguła trzech kryteriów bez konieczności badania krwi			X	X	X

LDH – dehydrogenaza mleczanowa

Spełnienie któregokolwiek z kryteriów wskazuje na etiologię wysiękową płynu

Najprawdopodobniej najtrudniejszym problemem jest oszacowanie czasu przeżycia po pleurodezie. Większość lekarzy uważa, że przewidywany czas przeżycia powyżej 2-3 miesięcy stanowi wystarczające uzasadnienie dla poniesienia kosztów, ryzyka zabiegu oraz narażenia chorego na dyskomfort związany z obliteracją opłucnej. W celu oceny przewidywanego czasu przeżycia próbowano wykorzystywać różne czynniki kliniczne, między innymi typ nowotworu, stopień zaawansowania, charakterystyczne cechy płynu opłucnowego oraz stopień sprawności chorego. Niestety pomimo dokładnej wstępnej selekcji w ośrodkach o największym doświadczeniu nawet do 32% chorych nie przeżywa 30 dni po pleurodezie,<sup>112-116</sup> co pokazuje ograniczone możliwości przewidywania śmierci w przebiegu nowotworowego płynu w jamie opłucnowej. Zgodnie z wytycznymi American Thoracic Society i European Respiratory Society pleurodeza powinna być zarezerwowana dla chorych z pH płynu >7,30,<sup>111</sup> co wynika z bezpośredniej zależności pomiędzy niskim pH płynu w opłucnej i krótkim czasem przeżycia.<sup>56,57</sup> Należy jednak zaznaczyć, że wyniki metaanaliz oceniających zmiany pH wskazują na ograniczoną przydatność predykcyjną tego wskaźnika w indywidualnych przypadkach.<sup>7,60</sup> Sugeruje się raczej, że spośród wykorzystywanych obecnie czynników największą przydatność dla oceny przeżycia po pleurodezie ma stopień sprawności chorego.<sup>117</sup>

Pleurodeza powinna być zarezerwowana dla chorych, u których istnieje duże prawdopodobieństwo skuteczności tego zabiegu. Warunkiem skutecznej obliteracji jest zbliżenie do siebie blaszek opłucnej ściennej i trzewnej.<sup>118</sup> Prawdopodobieństwo skutecznej obliteracji u chorych z obturacją dróg oddechowych wywołaną guzem wewnątrzoskrzelowym, obecnością dużej masy guza w opłucnej lub występowaniem licznych zrostów i przegród w opłucnej prowadzących do powstania „uwięzionych płuc” jest niewielkie.

Ocenia się, że około 30% chorych kwalifikowanych do pleurodezy nie okazuje się dobrymi kandydatami do tego zabiegu ze względu na „uwięźnięte płuco” [zapadnięcie się płuca bez możliwości rozprężenia; *trapped lung* – przyp. red.].<sup>115</sup> Oceniając prawdopodobieństwo zadowalającej skuteczności pleurodezy, należy wziąć pod uwagę wiele różnych czynników. Jeśli w badaniu radiologicznym wykonanym po torakocentezie w opłucnej w miejscu, gdzie wcześniej znajdował się płyn, widoczne jest powietrze, może to wskazywać na odmę w przebiegu „uwięźniętego płuca” (ryc. 8).<sup>119-121</sup> Ten typ odmy opłucnowej jest wywołany „uwięźniętym płucem”, które nie ma możliwości rozprężenia się podczas torakocentezy, i zasytaniem podczas zabiegu powietrza do jamy opłucnowej (ciśnienie wewnątrz opłucnej przyjmuje wartość ujemną) wzdłuż igły wykorzystywanej do ewakuacji płynu.

Do innych wykładników ograniczonej rozprężalności płuca należy widoczne na radiogramie klatki piersiowej przesunięcie tchawicy na stronę, gdzie znajduje się płyn, wykrycie w badaniu TK komór płynowych, pogrubienia opłucnej trzewnej oraz obecności masywnego guza w jamie opłucnowej. Za brakiem możliwości rozprężenia płuca przemawia także istotne obniżenie ciśnienia wewnątrz opłucnej podczas torakocentezy.<sup>43,122</sup> Należy jednak dodać, że przydatność predykcyjna pomiarów ciśnienia wewnątrzopłucnowego nie została w pełni określona. Eksperti American Thoracic Society i European Respiratory Society zalecają wykorzystanie jako czynnika predykcyjnego skuteczności pleurodezy pomiaru pH płynu w jamie opłucnowej.<sup>111</sup> Należy jednak zaznaczyć, że metaanaliza wielu przypadków wykazała, że u ponad 50% chorych z niskim pH płynu w opłucnej obserwuje się jednak korzystny efekt pleurodezy.<sup>59</sup> Ponadto Cmjac i wsp.<sup>123</sup> w randomizowanym badaniu porównującym skuteczność pleurodezy przez dren z obliteracją torakoskopową wykazali, że ten pierwszy zabieg jest sku-

Tabela 2. Nieprawidłowości w wynikach badania płynu wskazujące na etiologię nowotworową

Skład komórkowy	
Limfocyty	W ponad 50% przypadków nowotworowego płynu dominuje wysięk limfocytarny (limfocyty stanowią 50-70% komórek jądrazstych). Zwiększenie odsetka limfocytów do >85% sugerują gruźlicze zapalenie opłucnej, chłoniaka, sarkoidozę, zapalenie opłucnej w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zespół żółtych paznokci lub chylothorax
Erytrocyty	Płyn w opłucnej w przypadku etiologii nowotworowej często przybiera kolor krwisty, ale podobny kolor może mieć również w przebiegu łagodnego zapalenia opłucnej w wyniku ekspozycji na azbest, zespołu pokardiotomijnego, po urazie oraz w przebiegu zawału płuca.
Eozynofile	Ocenia się, że 12-24% wysięków eozynofilowych (>10% eozynofiliów) ma etiologię nowotworową <sup>50-52</sup>
Parametry biochemiczne	
Stężenie białka oraz aktywność LDH	Przy zastosowaniu kryteriów Lighta, większość nowotworowych płynów w jamie opłucnowej ma charakter wysiękowy; 3-10% natomiast przesiękowy. <sup>46,47</sup> Zwiększenie aktywności LDH do >1000 j.m./l zawęża zakres diagnostyki różnicowej płynu do: choroby nowotworowej, ropniaka opłucnej, zapalenia opłucnej na tle reumatoidalnego zapalenia stawów oraz zapalenia opłucnej na tle paragonimiaz.
Aktywność amylazy	Aktywność amylazy jest istotnie zwiększona (>100 j.m./l) w około 1-8% przypadków płynu w jamie opłucnowej, <sup>53-54</sup> zatem rutynowe oznaczanie aktywności amylazy w płynie nie jest uzasadnione; wyjątkiem jest podejrzenie zapalenia trzustki lub perforacji przełyku. <sup>53</sup> Wykazano, że większa aktywność amylazy w płynie związana jest z krótszym przeżyciem w grupie chorych z nowotworowym wysiękiem opłucnowym. <sup>54</sup>
pH	Obniżenie pH do <7,3 obserwuje się u około 30% chorych z płynem w jamie opłucnowej o etiologii nowotworowej; <sup>55-57</sup> zmniejszenie pH płynu w opłucnej koreluje ze skróconym przeżyciem oraz mniejszym prawdopodobieństwem powodzenia pleurodezy. <sup>55-58</sup> Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku braku innych informacji klinicznych zależności te nie mają wpływu na kwalifikację chorych do obliteracji opłucnej <sup>7,59,60</sup>
Stężenie glukozy	Stężenie glukozy w płynie <60 mg/dl może wskazywać na tło nowotworowe, zapalenie opłucnej w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, powikłany wysięk parapneumonyczny, gruźlicze zapalenie opłucnej, zapalenie opłucnej w przebiegu tocznia układowego lub perforację przełyku

LDH – dehydrogenaza mleczanowa

teczny u ponad 50% chorych z obniżonym pH płynu. Wydaje się więc, że pH płynu nie jest zbyt przydatnym wskaźnikiem we wstępnej selekcji chorych do pleurodezy.

Do chwili obecnej nie osiągnięto konsensusu co do najlepszej techniki obliteracji opłucnej. Autorzy badania przeprowadzonego w pięciu anglojęzycznych krajach wykazali istnienie istotnych różnic w technikach pleurodezy w każdym z nich.<sup>124</sup> Wydaje się, że tak duże rozbieżności mogą być wywołane – przynajmniej częściowo – brakiem satysfakcji z dostępnych obecnie metod, z których każda ma swoje wady.

Dostępne obecnie metody obliteracji to podanie substancji przez dren wprowadzony do jamy opłucnowej lub różne techniki wykorzystywane podczas torakoskopii. Klasyczna pleurodeza z zastosowaniem drenu polega na wprowadzeniu do jamy opłucnowej cien-

kiego drenu, ewakuacji płynu, podaniu środka obliterującego i usunięciu drenu, kiedy w opłucnej pozostało już niewiele płynu. Większość ośrodków odchodzi od klasycznych drenów o dużej średnicy (20-32 F), ze względu na podobną skuteczność tych o mniejszej średnicy (9F-14F),<sup>125-131</sup> których zastosowanie daje możliwość przeprowadzenia obliteracji opłucnej w warunkach ambulatoryjnych.<sup>132</sup> Każdy spośród wykorzystywanych obecnie protokołów pleurodezy przez dren opracowany został głównie na podstawie doświadczeń poszczególnych ośrodków i niewielkiej liczby badań porównawczych. Większość ekspertów jest zgodna co do tego, że preparat obliterujący powinien być podawany doopłucnowo tylko wtedy, gdy dobowy drenaż wynosi <150 ml, a dren po podaniu środka obliterującego może być usunięty z opłucnej, jeżeli dobowy drenaż zmniejszy się do <150 ml, co zazwyczaj zajmuje wiele dni.

**Tabela 3. Pytania, które mogą znaleźć zastosowanie przy kwalifikacji chorych do pleurodezy**

- Czy typ nowotworu i będący jego następstwem wysięk w opłucnej poddaje się leczeniu chemo- lub radioterapią?
- Czy dolegliwości ze strony układu oddechowego zgłaszane przez chorego wynikają z obecności płynu?
- Czy duszność zmniejsza się po torakocentezie?
- Czy w danym przypadku istnieją jakieś inne przyczyny duszności, na które pleurodeza nie będzie miała wpływu?
- Czy przewidywany czas przeżycia chorego uzasadnia podjęcie próby obliteracji opłucnej (czy jest dłuższy niż np. 2-3 miesiące)?
- Czy pleurodeza pozwoli na usunięcie płynu z jamy opłucnej i dostatecznie zmniejszy nasilenie objawów?
- Czy po torakocentezie widoczne jest całkowite rozprężenie płuca?
- Czy badania obrazowe sugerują obecność wielokomorowego zbiornika płynu i pogrubienie opłucnej płucnej, co może wskazywać na uwięźnięte płuco?
- Czy nagromadzenie masy nowotworu w opłucnej może uniemożliwić skuteczną pleurodezę?
- Czy badania obrazowe wskazują na obecność dużej masy guza wzdłuż powierzchni opłucnej?

W ostatnim czasie pojawiły się publikacje opisujące skuteczność pleurodezy przyspieszonej.<sup>131,133-135</sup> Yildirim i wsp.<sup>134</sup> przeprowadzi- li randomizowane badanie, w którym oceniali skuteczność standar- dowego protokołu, zgodnie z którym przed podaniem leku oblite- rującego konieczne było wykazanie istotnego zmniejszenia dobowego drenażu w porównaniu z protokołem, w którym prepa- rat obliterujący podawano bezpośrednio po wprowadzeniu drenu do opłucnej. Nie zaobserwowano istotnych różnic w skuteczności po- między obydwoma schematami postępowania, ale chorzy zakwali- fikowani do protokołu przyspieszonej pleurodezy byli krócej hospita- lizowani. W innym randomizowanym i kontrolowanym badaniu Goodman i Davies<sup>133</sup> obserwowali podobną skuteczność pleurode- zy, jeśli dren usuwano już po 24 h lub 72 h od podania wodnej zawiesiny talku. Sartori i wsp.<sup>131</sup> w badaniu obserwacyjnym opisali du- żą skuteczność pleurodezy prowadzonej z wykorzystaniem drenów o niewielkiej średnicy wprowadzanych do opłucnej pod kontrolą USG w celu zapewnienia właściwego położenia drenu, a także w ce- lu weryfikacji opróżnienia opłucnej z płynu przed podaniem środ- ka obliterującego (ryc. 3) Kontrolę USG wykorzystano również do torakocentezy zbiorników gromadzącego się ponownie płynu lub zbiorników wielokomorowych; dren z opłucnej był usuwany, kie- dy drenaż w okresie 12 h wynosił <100 ml. Marom i wsp. w podob- nej pracy wykazali przydatność ultrasonografii podczas prowadza- nia drenu do jamy opłucnej.<sup>136</sup> Spiegler i wsp.<sup>135</sup> wykazali 79% skuteczność pleurodezy, jeżeli środek obliterujący podawany był do opłucnej już po 2 h, a dren usuwano z opłucnej po następnych dwóch godzinach.<sup>135</sup> Zastosowanie specjalnych cewników wpro- wadzanych do jamy opłucnowej (*tunneled pleural catheters*<sup>137</sup> lub urządzeń typu portacath<sup>138,139</sup>) pozwala istotnie skrócić czas, a nawet w niektórych przypadkach uniknąć hospitalizacji. Dreny tego ty- pu mogą być wprowadzane w warunkach ambulatoryjnych; jeśli po 2 tygodniach drenażu w warunkach domowych nie dojdzie do ob- literacji samoistnej, można zastosować środek obliterujący.

Środki przeznaczone do obliteracji mogą powodować zapalenie opłucnej oraz ból o charakterze opłucnowym. W celu zmniejsze- nia nasilenia dolegliwości bólowych zaleca się doopłucnowe po- dawanie lidokainy, ale nie ma dowodów na skuteczność takiego sposobu postępowania.<sup>140</sup> W jednym z badań obserwowano dobre

działanie przeciwbólowe lidokainy rozpylanej na powierzchnię opłucnej przed podaniem talku.<sup>141</sup> Nie ma żadnych prac dokumen- tujących wpływ zmian pozycji ciała mających na celu ułatwienie równomiernego rozprzestrzenienia się środka obliterującego na skuteczność zabiegu.<sup>142-144</sup> Z prac obserwacyjnych oraz badań na zwierzętach wynika, że glikokortykosteroidy stosowane ogólnie zmniejszają skuteczność obliteracji, w związku z czym należy unikać ich stosowania.<sup>101,145-148</sup>

Nie analizowano wpływu niesteroidowych leków przeciwzapal- nych na skuteczność pleurodezy u ludzi, aczkolwiek nie obserwo- wano, aby ketoprofen zastosowany u królika miał niekorzystny wpływ na pleurodezę.<sup>149</sup> Niewielka liczba obserwacji wskazuje na korzystny efekt fibrynolizy doopłucnowej u chorych ze zrostami uniemożliwiającymi uzyskanie całkowitego rozprężenia płuca po wprowadzeniu cewnika do opłucnej.<sup>150</sup>

Opinie na temat tego, który preparat do obliteracji jest najsku- teczniejszy, są podzielone (tab. 5). Ze względu na brak badań po- równujących skuteczność poszczególnych preparatów istnieje bar- dzo duże zróżnicowanie w wyborze.<sup>124</sup> Autorzy „Cochrane Review”<sup>79,188</sup> oraz najnowszego przeglądu piśmiennictwa<sup>144</sup> suge- rują, że spośród powszechnie stosowanych preparatów najwięk- szą skuteczność w zapobieganiu nawrotom nowotworowego płynu w opłucnej ma talk. Z wielu opracowań publikowanych w ostatnich latach wynika, że skuteczność talku podawanego doopłucnowo przez dren/cewnik zawiera się w przedziale 71-96%<sup>115,136,142,153,160,163,189,190</sup> Uważa się, że talk może powodować obliterację opłucnej w wyniku promowania angiogenezy<sup>191</sup> oraz stymulacji komórek mezotelialnych do uwalniania zasadowego czynnika wzrostowego białka fibroblastów, interleukiny-8, na- czyniowego czynnika wzrostu, transformującego czynnika wzro- stu i innych mediatorów prozapalnych stymulujących włóknienie opłucnej.<sup>192,193</sup>

Do skutków niepożądanych związanych z podaniem talku na- leżą: duszność, podwyższenie ciepłoty ciała, ból w klatce piersio- wej, niedodma, zapalenie płuc, zaburzenia rytmu serca, ropniak opłucnej oraz ostra niewydolność oddechowa.<sup>115,194-196</sup> Ocenia się, że nawet u 16% chorych po stronie, gdzie wykonano pleurodezę, mogą się pojawić nacieki śródmiąższowe.<sup>197</sup> Niewydolność odde-

**Tabela 4. Przyczyny duszności u chorych z nowotworowym płynem w jamie opłucnowej**

Opłucnowe
Nowotworowy płyn w jamie opłucnowej
Płyn wywołany przez:
Leki
Zapalenie płuc
Niewydolność serca
Zatorowość płucną
Mięszak płucny
Zajęcie naczyń chłonnych przez rozrost nowotworowy
Zapalenie płuc lub włóknienie wywołane chemioterapią
Zapalenie płuc lub włóknienie wywołane radioterapią
Duża masa guza powodująca zmiany restrykcyjne
Drogi oddechowe
Zwężenie oskrzeli wywołane obecnością guza
Obustronne porażenie strun głosowych wywołane uszkodzeniem nerwów krtaniowych wstecznych
Serce oraz osierdzie
Przewlekła niewydolność serca
Płyn w worku osierdziowym
Zaciskające zapalenie osierdzia
Restrykcyjna kardiomiopatia wywołana naciekaniami przez nowotwór
Naczynia
Zmiany zakrzepowo-zatorowe
Zatory
Inne
Zmniejszenie tolerancji wysiłku
Złe odżywianie
Kacheksja nowotworowa
Miopatia
Naciek nowotworu na ścianę klatki piersiowej
Progresja współistniejących chorób układu oddechowego (np. rozedmy)

chowa, która może się również przekształcić w zespół ostrej niewydolności oddechowej, występuje z podobną częstością po podaniu talku w postaci zawiesiny wodnej przez dren i po podaniu talku w trakcie torakoskopii. Ze względu na niewielki rozmiar cząsteczki talku mogą zostać wchłonięte do krążenia ogólnego i po przeniesieniu do innych narządów wywoływać stan zapalny w odległych miejscach.<sup>198,199</sup> Talk może się różnić rozmiarem cząsteczek w zależności od producenta, co może tłumaczyć, dlaczego w ośrodkach korzystających z talku o dużych cząsteczkach rzadko obserwuje się ostrą niewydolność oddechową,<sup>200-203</sup> podczas gdy w innych placówkach, stosujących preparaty niekalibrowane, zawierające cząsteczki o mniejszej średnicy, częstość występowania niewydolności oddechowej ocenia się na 4-8%, a ciężkiej hipoksemii na 30%.<sup>115,204</sup> Obecnie zaleca się stosowanie preparatów zawierających talk kalibrowany o średnicy średniej cząsteczki <20 mikronów i niezawierających cząsteczek o średnicy <10 mikronów. Nie przeprowadzo-

no natomiast dużych randomizowanych badań porównujących inne preparaty wykorzystywane podczas pleurodezy z talkiem (tab. 5), trudno jest więc dokładnie ocenić ich toksyczność.

### Pleurodeza podczas torakoskopii

Pleurodezę podczas torakoskopii można wywołać za pomocą różnych metod: podając środek obliterujący, drażniąc mechanicznie powierzchnię opłucnej suchym gazikiem lub stosując inne techniki fizyczne. Dostępne obecnie urządzenia do torakoskopii to wideotoraskopy, toraskopy internistyczne oraz pleuroskopy.<sup>98,99,205</sup> Wideotoraskopy umożliwiają dokładną inspekcję jamy opłucnej, a w przypadku chorych, u których trudno byłoby inaczej przeprowadzić obliterację, umożliwiają przerywanie przegród oraz zrostów w opłucnej. Do istotnych wad wideotorakoskopii należą duży koszt, konieczność zastosowania znieczulenia ogólnego oraz wykonania odmy opłucnowej przed zabiegiem, co dla części chorych z ograniczonymi rezerwami wentylacyjnymi może być zbyt dużym obciążeniem. Należy jednak wspomnieć o opublikowanych niedawno próbach wykonania wideotorakoskopii bez znieczulenia ogólnego.<sup>206</sup> Toraskopia internistyczna oraz pleuroskopia są zazwyczaj wykonywane w znieczuleniu miejscowym i z zastosowaniem umiarkowanej sedacji. Ocenia się, że wykonanie skutecznej pleurodezy podczas torakoskopii jest możliwe u 71-97% chorych,<sup>115,151,152,154,189,207-210</sup> a częstość powikłań oceniana jest na 3-26%, śmiertelność natomiast na <1%.<sup>123,154, 208-210</sup>

### Pleurodeza podczas torakoskopii v. pleurodeza przez dren

Nie przeprowadzono dotąd odpowiednio dużych i dobrze zaplanowanych badań porównujących skuteczność obliteracji przez dren z obliteracją podczas torakoskopii u chorych z nowotworowym płynem w jamie opłucnowej. W jednym z ostatnich przeglądów bazy Cochrane, w którym analizowano dwie prace porównujące efekty obliteracji talkiem przeprowadzonej z zastosowaniem drenu w opłucnej z technikami torakoskopowymi w grupie 112 chorych, nieco lepsze wyniki obserwowano wśród chorych zakwalifikowanych do torakoskopii (ryzyko względne braku nawrotu 1,19; 95% CI 1,04-1,36).<sup>188</sup> Choć wyniki tego badania nie zostały potwierdzone w kolejnej pracy porównującej skuteczność obliteracji talkiem podawanym przez dren lub podczas torakoskopii, to efekty leczenia w podgrupach chorych z rakiem płuca lub sutka zakwalifikowanych do torakoskopii były lepsze.<sup>115</sup> Crnjac i wsp.<sup>123</sup> wykazali podobną skuteczność torakoskopii z mechaniczną abrazyją opłucnej oraz pleurodezy z wykorzystaniem talku podawanego przez dren; w grupie chorych z pH płynu <7,30 lepsze efekty obserwowano po zastosowaniu torakoskopii (81% v. 55%). Niskie pH można traktować jako wykładnik obecności licznych komór płynowych i zrostów w jamie opłucnowej, które można uwolnić podczas torakoskopii, co może tłumaczyć różnice w skuteczności obliteracji przez dren i podczas torakoskopii.

Ponieważ nie ma dobrych jakościowo badań oceniających efekty zastosowania różnych preparatów, wybór środka obliterującego powinien być przede wszystkim uzależniony od doświad-

Tabela 5. Preparaty wykorzystywane w warunkach klinicznych i doświadczalnych w celu obliteracji opłucnej

Substancja	Opisywana skuteczność obliteracji (%)*
<b>Substancje mineralne</b>	
Talk	70-100 <sup>115,144,151-157</sup>
<b>Antybiotyki</b>	
Doksycyklina	60-81 <sup>158-160</sup>
Kwinakryna	64-100 <sup>161-165</sup>
<b>Preparaty antyseptyczne</b>	
Jodopowidon	64-96 <sup>166-170</sup>
Azotan srebra	96 <sup>153</sup>
<b>Leki przeciwnowotworowe</b>	
Bleomycyna	64-84 <sup>148,156,171,172</sup>
Mitoksantron	76-88 <sup>173-175</sup>
Cysplatyna	65-83 <sup>176,177</sup>
<b>Produkty lub komponenty bakteryjne</b>	
<i>Corynebacterium parvum</i>	65-92 <sup>178-182</sup>
Superantygen <i>Staphylococcus aureus</i>	100 <sup>183</sup>
OK432	53-79 <sup>176,184,185</sup>
<b>Cytokina</b>	
Interleukina alfa-2β	62-100 <sup>171,186,187</sup>

\* odsetek powodzi jest zmienny, w zależności od tego, czy ocenia się efekt bezpośrednio po pleurodezie, czy odsetek korzystnych efektów w określonych punktach czasowych od wykonania zabiegu

czenia zespołu. Podejmując decyzje o wyborze preparatu, należy jednak uwzględnić również czynniki zależne od chorego. W przypadku chorego z klinicznymi, radiologicznymi lub ultrasonograficznymi cechami rozległego zajęcia opłucnej przez masę guza i objawami „uwięźniętego płuca” większe szanse powodzenia daje obliteracja podczas torakoskopii, kiedy można podjąć próbę uwolnienia zrostów; jeśli uzyskanie rozprężenia płuca i wykonanie skutecznej obliteracji opłucnej wydaje się mało prawdopodobne, należy rozważyć przewlekły drenaż opłucnej.<sup>113</sup> W większości ośrodków chorzy są kwalifikowani do próby obliteracji poprzez dren wprowadzony do opłucnej ze względu na jego dużą skuteczność, niewielkie koszty i niewielką liczbę działań niepożądanych.<sup>152</sup> Wydaje się, że większe rozpowszechnienie drenów i cewników o niewielkiej średnicy może zwiększyć częstość wykonywania pleurodezy przez dren.

### Przewlekły drenaż jamy opłucnej

Dreny wprowadzone na stałe do jamy opłucnej pod kontrolą ultrasonograficzną lub bez niej pozwalają na ewakuację przez dłuższy czas nawet do 1000 ml płynu 2-3 razy w tygodniu.<sup>211-217</sup> Natychmiastowe zmniejszenie duszności obserwuje się u 94-100% chorych,<sup>213-216</sup> u około 90% poprawa samopoczucia utrzymuje się nawet przez 30 dni.<sup>213</sup> Chorzy dobrze tolerują tę procedurę, natomiast konieczna jest regularna i stała opieka oraz kontrola, czy nie doszło do zakażenia wywołanego obecnością

drenu, uszkodzenia skóry w miejscu wprowadzenia drenu, zapalenia tkanki podskórnej, zatkania drenu i nagromadzenia płynu w opłucnej pod wzmożonym ciśnieniem, ropniaka opłucnej i rozsiewu nowotworu wzdłuż kanału wprowadzenia drenu.<sup>212,214,215,218,219</sup>

Z doniesień wynika, że po 6-8 tygodniach drenażu u 40-58% chorych dochodzi do samoistnej pleurodezy.<sup>214,216</sup> Jeśli po kilku tygodniach tego drenażu nie obserwuje się samoistnej obliteracji, środek obliterujący można podać przez dren.<sup>213</sup> W randomizowanym badaniu Putnam i wsp.<sup>220</sup> wykazali, że zmniejszenie dolegliwości po zastosowaniu przewlekłego drenażu z wykorzystaniem cewnika wprowadzonego na stałe do opłucnej oraz po obliteracji doksycykliną podaną przez dren jest bardzo podobne. Ze względu na duży odsetek samoistnej obliteracji oraz możliwość późniejszego podania środka obliterującego przez cewnik wprowadzony do opłucnej niektórzy autorzy uważają, że pierwszym sposobem postępowania w przypadku chorego z nowotworowym płynem w opłucnej, który jest w stanie poradzić sobie z drenażem w warunkach domowych, powinna być próba przewlekłego drenażu opłucnej.<sup>137</sup> Konieczne jest jednak przeprowadzenie dalszych badań oceniających koszt takiego postępowania w porównaniu z torakoskopią oraz pleurodezą ambulatoryjną z zastosowaniem cewników wprowadzonych do opłucnej, a także dokładna ocena oczekiwań chorych oraz wyników zastosowania tych procedur.

## Połączenie opłucnowo-otrzewnowe

Spośród grupy chorych, którzy nie mogą zostać poddani pleurodezie lub nie odniosą istotnych korzyści z jej zastosowania, osoby, które dobrze tolerują przewlekły drenaż opłucnej, mogą być dobrymi kandydatami do wykonania połączenia opłucnowo-otrzewnowego.<sup>113,221-223</sup> Ustąpienie objawów obserwuje się u około 95% chorych, natomiast u około 15% pojawiają się powikłania.<sup>222</sup> Uważa się, że zastosowanie takiego połączenia może być również skuteczne w przypadku *chylothoraks* o etiologii paranowotworowej.<sup>224</sup> Powikłania pojawiające się u około 15% chorych mają najczęściej postać zmian skórnych, zakażeń oraz zamknięcia takiego połączenia, co wymaga jego rewizji lub wymiany.<sup>222</sup>

### Piśmiennictwo:

- Henschke CI, Yankelevitz DF, Davis SD. Pleural diseases: multimodality imaging and clinical management. *Curr Probl Diagn Radiol* 1991;20(5):155-181.
- Storey DD, Dines DE, Coles DT. Pleural effusion: a diagnostic dilemma. *JAMA* 1976;236(19):2183-2186.
- Martinez-Moragon E, Aparicio J, Sanchis J, et al. Malignant pleural effusion: prognostic factors for survival and response to chemical pleurodesis in a series of 120 cases. *Respiration* 1998;65(2):108-113.
- Hausheer FH, Yarbro JW. Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion. *Cancer Metastasis Rev* 1987;6(1):23-40.
- Awasthi A, Gupta N, Srinivasan R, et al. Cytopathological spectrum of unusual malignant pleural effusions at a tertiary care centre in north India. *Cytopathology* 2007;18(1):28-32.
- Ismail-Khan R, Robinson LA, Williams CC Jr, et al. Malignant pleural mesothelioma: a comprehensive review. *Cancer Control* 2006;13(4):255-263.
- Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of survival for patients with malignant pleural effusions. *Chest* 2000;117(1):79-86.
- Boulangier E, Gerard L, Gabarre J, et al. Prognostic factors and outcome of human herpesvirus 8-associated primary effusion lymphoma in patients with AIDS. *J Clin Oncol* 2005;23(19):4372-4380.
- Das DK. Serous effusions in malignant lymphomas: a review. *Diagn Cytopathol* 2006;34(5):335-347.
- Rice TW, Rodriguez RM, Barnette R, et al. Prevalence and characteristics of pleural effusions in superior vena cava syndrome. *Respirology* 2006;11(3):299-305.
- Sahn SA. State of the art: the pleura. *Am Rev Resp Dis* 1988;138(1):184-234.
- Asakura H, Togami T, Mitani M, et al. Usefulness of FDG-PET imaging for the radiotherapy treatment planning of pyothorax-associated lymphoma. *Ann Nucl Med* 2005;19(8):725-728.
- Lee YC, Light RW, Musk AW. Management of malignant pleural mesothelioma: a critical review. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6(4):267-274.
- Chen W, Shih CS, Wang YT, et al. Angiosarcoma with pulmonary metastasis presenting with spontaneous bilateral pneumothorax in an elderly man. *J Formos Med Assoc* 2006;105(3):238-241.
- Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, et al. International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee, Cancer Research and Biostatistics, Observers to the Committee, Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2(8):686-693.
- Blackmore CC, Black WC, Dallas RV, et al. Pleural fluid volume estimation: a chest radiograph prediction rule. *Acad Radiol* 1996;3(2):103-109.
- Qureshi NR, Gleeson FV. Imaging of pleural disease. *Clin Chest Med* 2006;27(2):193-213.
- Kocijancic I, Vidmar K, Ivanovi-Hercec Z. Chest sonography versus lateral decubitus radiography in the diagnosis of small pleural effusions. *J Clin Ultrasound* 2003;31(2):69-74.
- Mayo PH, Doelken P. Pleural ultrasonography. *Clin Chest Med* 2006; 27(2):215-227.
- Chian CF, Su WL, Soh LH, et al. Echogenic swirling pattern as a predictor of malignant pleural effusions in patients with malignancies. *Chest* 2004;126(1):129-134.
- Leung AN, M#üller NL, Miller RR. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154(3):487-492.
- Yilmaz U, Polat G, Sahin N, et al. CT in differential diagnosis of benign and malignant pleural disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 2005;63(1):17-22.
- Trail ZC, Davies RJ, Gleeson FV. Thoracic computed tomography in patients with suspected malignant pleural effusions. *Clin Radiol* 2001;56(3):193-196.
- Hwang JH, Song KS, Park SI, et al. Subtle pleural metastasis without large effusion in

## Wnioski

Udoskonalenie badań cytologicznych, obrazowych oraz poprawa technik bioptycznych przyczyniły się do znacznego postępu w zakresie rozpoznawania płynu o etiologii nowotworowej w jamie opłucnowej. Co prawda istnieje wiele technik postępowania, między innymi obliteracja podczas torakoskopii, podanie środka obliterującego przez dren czy przewlekły drenaż opłucnej, ale wszystkie mają charakter paliatywny. Wybierając najodpowiedniejszy sposób interwencji, lekarze powinni uwzględnić kompetencje zespołu opiekującego się chorym, stan kliniczny chorego oraz skuteczność stosowanych procedur.

Adres do korespondencji: John E. Heffner, MD, Providence Portland Medical Center, 5040 NE Hoyt St, Ste 540, Portland, OR 97213 (e-mail: john\_heffner@mac.com).

Translated and reproduced with permission from Mayo Clinic Proceedings.

- lung cancer patients: preoperative detection on CT. *Korean J Radiol* 2005;6(2):94-101.
- Lorigan JG, Libshitz HI. MR imaging of malignant pleural mesothelioma. *J Comput Assist Tomogr* 1989;13(4):617-620.
- Davis SD, Henschke CL, Yankelevitz DF, et al. MR imaging of pleural effusions. *J Comput Assist Tomogr* 1990;14(2):192-198.
- Falascchi F, Battolla L, Zampa V, et al. Comparison of computerized tomography and magnetic resonance in the assessment of benign and malignant pleural diseases [in Italian]. *Radiol Med (Torino)* 1996;92(6):713-718.
- Hierholzer J, Luo L, Bittner RC, et al. MRI and CT in the differential diagnosis of pleural disease. *Chest* 2000;118(3):604-609.
- Luo L, Hierholzer J, Bittner RC, et al. Magnetic resonance imaging in distinguishing malignant from benign pleural disease. *Chin Med J (Engl)* 2001;114(6):645-649.
- McLoud TC. CT and MR in pleural disease. *Clin Chest Med* 1998;19(2):261-276.
- Duysinx B, Nguyen D, Louis R, et al. Evaluation of pleural disease with 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging. *Chest* 2004;125(2):489-493.
- Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi SE, et al. FDG PET of pleural effusions in patients with non-small cell lung cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175(1):245-249.
- Schaffler GJ, Wolf G, Schoellnast H, et al. Non-small cell lung cancer: evaluation of pleural abnormalities on CT scans with 18F FDG PET. *Radiology* 2004 Jun;231(3):858-865. Epub 2004 Apr 22.
- Kwek BH, Aquino SL, Fischman AJ. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and CT after talc pleurodesis. *Chest* 2004;125(6):2356-2360.
- Munden RF. A new era in thoracic oncologic imaging: CT-PET [editorial]. *J Thorac Imaging* 2006;21(2):97-98.
- Toaff JS, Metser U, Gottfried M, et al. Differentiation between malignant and benign pleural effusion in patients with extra-pleural primary malignancies: assessment with positron emission tomography-computed tomography. *Invest Radiol* 2005;40(4):204-209.
- Weiss N, Solomon SB. Talc pleurodesis mimics pleural metastases: differentiation with positron emission tomography/computed tomography. *Clin Nucl Med* 2003;28(10):811-814.
- Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, et al. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s – meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999;213(2):530-536.
- Feinsilver SH, Barrows AA, Braman SS. Fiberoptic bronchoscopy and pleural effusion of unknown origin. *Chest* 1986;90(4):516-519.
- Chakrabarti B, Ryland I, Sheard J, et al. The role of Abrams percutaneous pleural biopsy in the investigation of exudative pleural effusions. *Chest* 2006;129(6):1549-1555.
- Thomsen TW, DeLaPena J, Setnik GS. Videos in clinical medicine: thoracentesis. *N Engl J Med* 2006;355(15):e16.
- Diacon AH, Schuurmans MM, Theron J, et al. Safety and yield of ultrasound-assisted transthoracic biopsy performed by pulmonologists. *Respiration* 2004;71(5):519-522.
- Feller-Kopman D. Therapeutic thoracentesis: the role of ultrasound and pleural manometry. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13(4):312-318.
- Feller-Kopman D. Ultrasound-guided thoracentesis. *Chest* 2006;129(6):1709-1714.
- Barnes TW, Morgenthaler TI, Olson EJ, et al. Sonographically guided thoracentesis and rate of pneumothorax. *J Clin Ultrasound* 2005;33(9):442-446.
- Ryu JS, Ryu ST, Kim YS, et al. What is the clinical significance of transudative malignant pleural effusion? *Korean J Intern Med* 2003;18(4):230-233.
- Porcel JM, Alvarez M, Salud A, et al. Should a cytologic study be ordered in transudative pleural effusions [letter]? *Chest* 1999;116(6):1836-1837.
- Heffner JE, Highland K, Brown LK. A meta-analysis derivation of continuous likelihood ratios for diagnosing pleural fluid exudates. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(12):1591-1599.

49. Heffner JE, Brown LK, Barbieri CA. Primary Study Investigators. Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and transudative pleural effusions. *Chest* 1997;111(4):970-980.
50. Matthai SM, Kini U. Diagnostic value of eosinophils in pleural effusion: a prospective study of 26 cases. *Diagn Cytopathol* 2003;28(2):96-99.
51. Martinez-Garcia MA, Cases-Viedma E, Cordero-Rodriguez PJ, et al. Diagnostic utility of eosinophils in the pleural fluid. *Eur Respir J* 2000;15(1):166-169.
52. Rubins JB, Rubins HB. Etiology and prognostic significance of eosinophilic pleural effusions: a prospective study. *Chest* 1996;110(5):1271-1274.
53. Branca P, Rodriguez RM, Rogers JT, et al. Routine measurement of pleural fluid amylase is not indicated. *Arch Intern Med* 2001;161(2):228-232.
54. Villena V, Perez V, Pozo F, et al. Amylase levels in pleural effusions: a consecutive unselected series of 841 patients. *Chest* 2002;121(2):470-474.
55. Sahn SA, Good JT Jr. Pleural fluid pH in malignant effusions: diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Ann Intern Med* 1988;108(3):345-349.
56. Gotthreer A, Taryle DA, Reed CE, et al. Pleural fluid analysis in malignant mesothelioma: prognostic implications. *Chest* 1991;100(4):1003-1006.
57. Good JT Jr, Taryle DA, Maulitz RM, et al. The diagnostic value of pleural fluid pH. *Chest* 1980;78(1):55-59.
58. Sanchez-Armengol A, Rodriguez-Panadero F. Survival and talc pleurodesis in metastatic pleural carcinoma, revisited: report of 125 cases. *Chest* 1993;104(5):1482-1485.
59. Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of pleurodesis failure: analysis of primary data. *Chest* 2000;117(1):87-95.
60. Heffner JE, Heffner JN, Brown LK. Multilevel and continuous pleural fluid pH likelihood ratios for evaluating malignant pleural effusions. *Chest* 2003;123(6):1887-1894.
61. Nance KV, Shermer RW, Askin FB. Diagnostic efficacy of pleural biopsy as compared with that of pleural fluid examination. *Mod Pathol* 1991;4(3):320-324.
62. Prakash UB, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc* 1985;60(3):158-164.
63. Woenckhaus M, Grepmeier U, Werner B, et al. Microsatellite analysis of pleural supernatants could increase sensitivity of pleural fluid cytology. *J Mol Diagn* 2005;7(4):517-524.
64. Benlloch S, Galbis-Caravajal JM, Martin C, et al. Potential diagnostic value of methylation profile in pleural fluid and serum from cancer patients with pleural effusion. *Cancer* 2006;107(8):1859-1865.
65. Sallach SM, Sallach JA, Vasquez E, et al. Volume of pleural fluid required for diagnosis of pleural malignancy. *Chest* 2002;122(6):1913-1917.
66. Ong KC, Indumathi V, Poh WT, et al. The diagnostic yield of pleural fluid cytology in malignant pleural effusions. *Singapore Med J* 2000;41(1):19-23.
67. Garcia LW, Ducatman BS, Wang HH. The value of multiple fluid specimens in the cytological diagnosis of malignancy. *Mod Pathol* 1994;7(6):665-668.
68. Porcel JM, Vives M, Esquerda A, et al. Use of a panel of tumor markers (carcinoembryonic antigen, cancer antigen 125, carbohydrate antigen 15-3, and cytokeratin 19 fragments) in pleural fluid for the differential diagnosis of benign and malignant effusions. *Chest* 2004;126(6):1757-1763.
69. Lee JH, Chang JH. Diagnostic utility of serum and pleural fluid carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase, and cytokeratin 19 fragments in patients with effusions from primary lung cancer. *Chest* 2005;128(4):2298-2303.
70. Shitrit D, Zingerman B, Shitrit AB, et al. Diagnostic value of CYFRA 21-1, CEA, CA 19-9, CA 15-3, and CA 125 assays in pleural effusions: analysis of 116 cases and review of the literature. *Oncologist* 2005;10(7):501-507.
71. Whitaker D. The cytology of malignant mesothelioma. *Cytopathology* 2000;11(3):139-151.
72. Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 2005;353(15):1591-1603.
73. Lee JH, Hong YS, Ryu JS, et al. p53 and FHIT mutations and microsatellite alterations in malignancy-associated pleural effusion. *Lung Cancer* 2004;44(1):33-42.
74. Brock MV, Hooker CM, Yung R, et al. Can we improve the cytologic examination of malignant pleural effusions using molecular analysis? *Ann Thorac Surg*. 2005;80(4):1241-1247.
75. Holloway AJ, Diyagama DS, Opekin K, et al. A molecular diagnostic test for distinguishing lung adenocarcinoma from malignant mesothelioma using cells collected from pleural effusions. *Clin Cancer Res*. 2006;12(17):5129-5135.
76. Hung MS, Lin CK, Leu SW, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in cells from non-small cell lung cancer malignant pleural effusions. *Chang Gung Med J* 2006;29(4):373-379.
77. Pao W, Wang TY, Riely GJ, et al. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med* 2005;2(1):e17. Epub 2005 Jan 25.
78. Nakamoto M, Teramoto H, Matsumoto S, et al. K-ras and rho A mutations in malignant pleural effusion. *Int J Oncol* 2001;19(5):971-976.
79. Robinson BW, Creaney J, Lake R, et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 2003;362(9396):1612-1616.
80. Cristaudo A, Foddis R, Vivaldi A, et al. Clinical significance of serum mesothelin in patients with mesothelioma and lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13(17):5076-5081.
81. Creaney J, van Bruggen I, Hof M, et al. Combined CA125 and mesothelin levels for the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest* 2007;132(4):1239-1246. Epub 2007 Jul 23.
82. Pass HI, Lott D, Lonardo F, et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med* 2005;353(15):1564-1573.
83. Posadas EM, Simpkins F, Liotta LA, et al. Proteomic analysis for the early detection and rational treatment of cancer – realistic hope? *Ann Oncol* 2005;16(1):16-22.
84. Fiegl M. The utility of fluorescence in-situ hybridization in the diagnosis of malignant pleural effusion. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11(4):313-318.
85. Osterheld MC, Liette C, Anca M. Image cytometry: an aid for cytological diagnosis of pleural effusions. *Diagn Cytopathol* 2005;32(3):173-176.
86. Northup JK, Gadre SA, Ge Y, et al. Do cytogenetic abnormalities precede morphologic abnormalities in a developing malignant condition? *Eur J Haematol* 2007;78(2):152-156.
87. Boutin C, Schlessler M, Frenay C, et al. Malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1998;12(4):972-981.
88. Edmondstone WM. Investigation of pleural effusion: comparison between fiberoptic thoracoscopy, needle biopsy and cytology. *Respir Med*. 1990;84(1):23-26.
89. McLean AN, Bicknell SR, McAlpine LG, Peacock AJ. Investigation of pleural effusion: an evaluation of the new Olympus LTF semiflexible thoracoscope and comparison with Abram's needle biopsy. *Chest* 1998;114(1):150-153.
90. Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9366):1326-1330.
91. Walshe ADP, Douglas JG, Kerr KM, McKean ME, Godden DJ. An audit of the clinical investigation of pleural effusion. *Thorax* 1992;47(9):734-737.
92. Cowie RL, Escreet BC, Goldstein B, et al. Pleural biopsy: a report of 750 biopsies performed using Abrams's pleural biopsy punch. *S Afr Med J* 1983;64(3):92-95.
93. Jimenez D, Perez-Rodriguez E, Diaz G, et al. Determining the optimal number of specimens to obtain with needle biopsy of the pleura. *Respir Med* 2002;96(1):14-17.
94. Scott EM, Marshall TJ, Flower CD, et al. Diffuse pleural thickening: percutaneous CT-guided cutting needle biopsy. *Radiology* 1995;194(3):867-870.
95. Benamore RE, Scott K, Richards CJ, et al. Image-guided pleural biopsy: diagnostic yield and complications. *Clin Radiol* 2006;61(8):700-705.
96. Tassi GF, Davies RJ, Noppen M. Advanced techniques in medical thoracoscopy. *Eur Respir J* 2006;28(5):1051-1059.
97. Mathur PN, Astoul P, Boutin C. Medical thoracoscopy: technical details. *Clin Chest Med* 1995;16(3):479-486.
98. Ernst A, Hersh CP, Herth F, et al. A novel instrument for the evaluation of the pleural space: an experience in 34 patients. *Chest* 2002;122(5):1530-1534.
99. Munawar M, Khan MA, Edwards J, et al. The autoclavable semirigid thoracoscope: the way forward in pleural disease? *Eur Respir J* 2007;29(3):571-574. Epub 2007 Jan 10.
100. Lee YC, Light RW. Management of malignant pleural effusions. *Respirology* 2004;9(2):148-156.
101. Maskell NA, Butland RJ. BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. *Thorax* 2003;58(suppl 2):ii8-ii17.
102. Baas P, Triesscheijn M, Burgers S, et al. Fluorescence detection of pleural malignancies using 5-aminolaevulinic acid. *Chest* 2006;129(3):718-724.
103. Chrysanthis MG, Janssen JP. Autofluorescence videothoracoscopy in exudative pleural effusions: preliminary results. *Eur Respir J* 2005;26(6):989-992.
104. Bueno R, Reblando J, Glickman J, et al. Pleural biopsy: a reliable method for determining the diagnosis but not subtype in mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2004;78(5):1774-1776.
105. Ferrer J, Roldan J, Teixidor J, et al. Predictors of pleural malignancy in patients with pleural effusion undergoing thoracoscopy. *Chest* 2005;127(3):1017-1022.
106. Sahn SA. Management of malignant pleural effusions. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001;56(5):394-399.
107. Huggins JT, Doelken P. Pleural manometry. *Clin Chest Med*. 2006;27(2):229-240.
108. Feller-Kopman D, Walkey A, Berkowitz D, et al. The relationship of pleural pressure to symptom development during therapeutic thoracentesis. *Chest* 2006;129(6):1556-1560.
109. Groth G, Gatzemeier U, Haussinger K, et al. Intrapleural palliative treatment of malignant pleural effusions with mitoxantrone versus placebo (pleural tube alone). *Ann Oncol* 1991;2(3):213-215.
110. Antunes G, Neville E, Duffy J, et al. BTS Pleural Disease Group, a subcommittee of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax* 2003;58(suppl 2):ii29-ii38.
111. Antony VB, Lodenkemper R, Astoul P, et al. Management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J* 2001;18(2):402-419.
112. Marom EM, Patz EF Jr, Erasmus JJ, et al. Malignant pleural effusions: treatment with small-bore-catheter thoracostomy and talc pleurodesis. *Radiology* 1999;210(1):277-281.
113. Schulze M, Boehle AS, Kurdow R, et al. Effective treatment of malignant pleural effusion by minimal invasive thoracic surgery: thoracoscopic talc pleurodesis and pleuroperitoneal shunts in 101 patients. *Ann Thorac Surg* 2001;71(6):1809-1812.
114. Jones GR. Treatment of recurrent malignant pleural effusion by iodized talc pleurodesis. *Thorax* 1969;24(1):69-73.
115. Dresler CM, Olak J, Herndon JE II, et al. Cooperative Groups Cancer and Leukemia Group B, Eastern Cooperative Oncology Group, North Central Cooperative Oncology Group,



- Radiation Oncology Therapy Group. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerotherapy for malignant pleural effusion. *Chest* 2005;127(3):909-915.
116. Bernard A, de Dompure RB, Hagry O, et al. Early and late mortality after pleurodesis for malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg* 2002;74(1):213-217.
  117. 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(1):73-78.
  118. Steger V, Mika U, Toomes H, et al. Who gains most? A 10-year experience with 611 thorascopic talc pleurodeses. *Ann Thorac Surg* 2007;83(6):1940-1945.
  119. Boland GW, Gazelle GS, Girard MJ, et al. Asymptomatic hydropneumothorax after therapeutic thoracentesis for malignant pleural effusions. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170(4):943-946.
  120. Chang YC, Patz EF Jr, Goodman PC. Pneumothorax after small-bore catheter placement for malignant pleural effusions. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166(5):1049-1051.
  121. Heidecker J, Huggins JT, Sahn SA, et al. Pathophysiology of pneumothorax following ultrasound-guided thoracentesis. *Chest* 2006;130(4):1173-1184.
  122. Huggins JT, Sahn SA, Heidecker J, et al. Characteristics of trapped lung: pleural fluid analysis, manometry, and air-contrast chest CT. *Chest* 2007;131(1):206-213.
  123. Crnjac A, Sok M, Kamenik M. Impact of pleural effusion pH on the efficacy of thorascopic mechanical pleurodesis in patients with breast carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26(2):432-436.
  124. Lee YC, Baumann MH, Maskell NA, et al. Pleurodesis practice for malignant pleural effusions in five English-speaking countries: survey of pulmonologists. *Chest* 2003;124(6):2229-2238.
  125. Clementsen F, Evald T, Grode G, et al. Treatment of malignant pleural effusion: pleurodesis using a small percutaneous catheter: a prospective randomized study. *Respir Med* 1998;92(3):593-596.
  126. Patz EF Jr. Malignant pleural effusions: recent advances and ambulatory sclerotherapy. *Chest* 1998;113(1)(suppl):74S-77S.
  127. Patz EF Jr, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Sclerotherapy for malignant pleural effusions: a prospective randomized trial of bleomycin vs doxycycline with small-bore catheter drainage. *Chest* 1998;113(5):1305-1311.
  128. Parulekar W, Di Primio G, Matzinger F, et al. Use of small-bore vs large-bore chest tubes for treatment of malignant pleural effusions. *Chest* 2001;120(1):19-25.
  129. Hsu WH, Chiang CD, Chen CY, et al. Ultrasound-guided small-bore Elecath tube insertion for the rapid sclerotherapy of malignant pleural effusion. *Jpn J Clin Oncol* 1998;28(3):187-191.
  130. Sahin U, Unlu M, Akkaya A, et al. The value of small-bore catheter thoracostomy in the treatment of malignant pleural effusions. *Respiration* 2001;68(5):501-505.
  131. Sartori S, Tombesi P, Tassinari D, et al. Sonographically guided smallbore chest tubes and sonographic monitoring for rapid sclerotherapy of recurrent malignant pleural effusions. *J Ultrasound Med* 2004;23(9):1171-1176.
  132. Saffran L, Ost DE, Fein AM, Schiff MJ. Outpatient pleurodesis of malignant pleural effusions using a small-bore pigtail catheter. *Chest* 2000;118(2):417-421.
  133. Goodman A, Davies CW. Efficacy of short-term versus long-term chest tube drainage following talc slurry pleurodesis in patients with malignant pleural effusions: a randomised trial. *Lung Cancer* 2006;54(1):51-55. Epub 2006 Aug 21.
  134. Yildirim E, Dural K, Yazkan R, et al. Rapid pleurodesis in symptomatic malignant pleural effusion. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27(1):19-22.
  135. Spiegler PA, Hurewitz AN, Groth ML. Rapid pleurodesis for malignant pleural effusions. *Chest* 2003;123(6):1895-1898.
  136. Marom EM, Erasmus JJ, Herndon JE II, et al. Usefulness of imaging-guided catheter drainage and talc sclerotherapy in patients with metastatic gynecologic malignancies and symptomatic pleural effusions. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179(1):105-108.
  137. Pollak JS. Malignant pleural effusions: treatment with tunneled longterm drainage catheters. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8(4):302-307.
  138. Verfaillie G, Herreweghe RV, Lamote J, et al. Use of a Port-a-Cath system in the home setting for the treatment of symptomatic recurrent malignant pleural effusion. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2005;14(2):182-184.
  139. Alisky JM. Implantable central venous access ports for minimally invasive repetitive drainage of pleural effusions. *Med Hypotheses* 2007;68(4):910-911. Epub 2007 Jan 17.
  140. Jacobi CA, Wenger FA, Schmitz-Rixen T, et al. Talc pleurodesis in recurrent pleural effusions. *Langenbecks Arch Surg* 1998;383(2):156-159.
  141. Lee P, Colt HG. A spray catheter technique for pleural anesthesia: a novel method for pain control before talc poudrage. *Anesth Analg* 2007;104(1):198-200.
  142. Mager HJ, Maesen B, Verzijlbergen F, et al. Distribution of talc suspension during treatment of malignant pleural effusion with talc pleurodesis. *Lung Cancer* 2002;36(1):77-81.
  143. Dryzer SR, Allen ML, Strange C, et al. A comparison of rotation and nonrotation in tetracycline pleurodesis. *Chest* 1993;104(6):1763-1766.
  144. 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(5):829-838. Epub 2006 Apr 12.
  145. Teixeira LR, Vargas FS, Acencio MM, et al. Influence of antiinflammatory drugs (methylprednisolone and diclofenac sodium) on experimental pleurodesis induced by silver nitrate or talc. *Chest* 2005;128(6):4041-4045.
  146. Teixeira LR, Wu W, Chang DS, et al. The effect of corticosteroids on pleurodesis induced by doxycycline in rabbits. *Chest* 2002;121(1):216-219.
  147. Xie C, Teixeira LR, McGovern JP, et al. Systemic corticosteroids decrease the effectiveness of talc pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(5, pt 1):1441-1444.
  148. Haddad FJ, Younes RN, Gross JL, et al. Pleurodesis in patients with malignant pleural effusions: talc slurry or bleomycin? Results of a prospective randomized trial. *World J Surg* 2004;28(8):749-753. Epub 2004 Aug 3.
  149. Liao H, Guo Y, Jun Na M, et al. The short-term administration of Ketoprofen does not decrease the effect of pleurodesis induced by talc or doxycycline in rabbits. *Respir Med* 2007;101(5):963-968. Epub 2006 Oct 23.
  150. Hsu LH, Soong TC, Feng AC, et al. Intrapleural urokinase for the treatment of loculated malignant pleural effusions and trapped lungs in medically inoperable cancer patients. *J Thorac Oncol* 2006;1(5):460-467.
  151. Gasparri R, Leo F, Veronesi G, et al. Video-assisted management of malignant pleural effusion in breast carcinoma. *Cancer* 2006;106(2):271-276.
  152. Arapis K, Caliendo R, Stern JB, et al. Thorascopic palliative treatment of malignant pleural effusions: results in 273 patients. *Surg Endosc* 2006;20:919-923. Epub 2006 May 2.
  153. Paschoalini Mda S, Vargas FS, Marchi E, et al. Prospective randomized trial of silver nitrate vs talc slurry in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. *Chest* 2005;128(2):684-689.
  154. Marrazzo A, Noto A, Casa L, et al. Video-thorascopic surgical pleurodesis in the management of malignant pleural effusion: the importance of an early intervention. *J Pain Symptom Manage* 2005;30(1):75-79.
  155. Kolschmann S, Ballin A, Gillissen A. Clinical efficacy and safety of thorascopic talc pleurodesis in malignant pleural effusions. *Chest* 2005;128(3):1431-1435.
  156. Kilic D, Akay H, Kavukcu S, et al. Management of recurrent malignant pleural effusion with chemical pleurodesis. *Surg Today* 2005;35(8):634-638.
  157. Stefani A, Natali P, Casali C, et al. Talc poudrage versus talc slurry in the treatment of malignant pleural effusion: a prospective comparative study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30(6):827-832.
  158. Porcel JM, Salud A, Nabal M, et al. Rapid pleurodesis with doxycycline through a small-bore catheter for the treatment of metastatic malignant effusions. *Support Care Cancer* 2006;14(5):475-478. Epub 2006 Jan 10.
  159. Heffner JE, Standerfer RJ, Torstveit J, et al. Clinical efficacy of doxycycline for pleurodesis. *Chest* 1994;105(6):1743-1747.
  160. Kuzdzal J, Sladek K, Wasowski D, et al. Talc powder vs doxycycline in the control of malignant pleural effusion: a prospective, randomized trial. *Med Sci Monit* 2003;9(6):P154-P159.
  161. Sartori S, Tassinari D, Ceccotti P, et al. Prospective randomized trial of intrapleural bleomycin versus interferon alfa-2b via ultrasound-guided smallbore chest tube in the palliative treatment of malignant pleural effusions. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1228-1233.
  162. Moffett MJ, Ruckdeschel JC. Bleomycin and tetracycline in malignant pleural effusion: a review. *Semin Oncol* 1992;19(2)(suppl 5):59-62.
  163. Ukale V, Agrenius V, Hillerdal G, et al. Pleurodesis in recurrent pleural effusions: a randomized comparison of a classical and a currently popular drug. *Lung Cancer* 2004;43(3):323-328.
  164. Stiksa G, Korsgaard R, Simonsson BG. Treatment of recurrent pleural effusion by pleurodesis with quinacrine: comparison between instillation by repeated thoracenteses and by tube drainage. *Scand J Respir Dis* 1979;60(4):197-205.
  165. Bayly TC, Kisner DL, Sybert A, et al. Tetracycline and quinacrine in the control of malignant pleural effusions: a randomized trial. *Cancer* 1978;41(3):1188-1192.
  166. Koldstand S, Svennevig JL, Lehne G, et al. Chemical pleurodesis in malignant pleural effusions: a randomised prospective study of mepacrine versus bleomycin. *Thorax* 1993;48(8):790-793.
  167. Banerjee AK, Willetts I, Robertson JF, et al. Pleural effusion in breast cancer: a review of the Nottingham experience. *Eur J Surg Oncol* 1994;20(1):33-36.
  168. Olivares-Torres CA, Laniado-Laborin R, Chavez-Garcia C, et al. Iodopovidone pleurodesis for recurrent pleural effusions. *Chest* 2002;122(2):581-583.
  169. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, et al. Efficacy and safety of iodopovidone pleurodesis through tube thoracostomy. *Respirology* 2006;11(1):105-108.
  170. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, et al. Efficacy and safety of iodopovidone in chemical pleurodesis: a meta-analysis of observational studies. *Respir Med* 2006 Nov;100(11):2043-2047. Epub 2006 Mar 30.
  171. Kelly-Garcia J, Roman-Berumen JF, Ibarra-Perez C. Iodopovidone and bleomycin pleurodesis for effusions due to malignant epithelial neoplasms. *Arch Med Res* 1997 Winter;28(4):583-585.
  172. Agarwal R. Iodopovidone: an inexpensive and effective agent for chemical pleurodesis [letter]. *Lung Cancer* 2007 Feb;55(2):253-254. Epub 2006 Nov 21.
  173. Foresti V. Intrapleural *Corynebacterium parvum* for recurrent malignant pleural effusions. *Respiration* 1995;62(1):21-26.
  174. Hillerdal G, Kiviloog J, Nou E, et al. *Corynebacterium parvum* in malignant pleural effusion: a randomized prospective study. *Eur J Respir Dis* 1986;69(3):204-206.

175. McLeod DT, Calverley PM, Millar JW, et al. Further experience of *Corynebacterium parvum* in malignant pleural effusion. *Thorax* 1985;40(7): 515-518.
176. Senyigit A, Bayram H, Babayigit C, et al. Comparison of the effectiveness of some pleural sclerosing agents used for control of effusions in malignant pleural mesothelioma: a review of 117 cases. *Respiration* 2000;67(6):623-629.
177. Chella A, Ribecchini A, Dini P, Adamo C, Mussi A, Angeletti CA. Treatment of malignant pleural effusion by percutaneous catheter drainage and chemical pleurodesis [in Italian]. *Minerva Chir* 1994;49(11):1077-1082.
178. Barbetakis N, Antoniadis T, Tsilikas C. Results of chemical pleurodesis with mitoxantrone in malignant pleural effusion from breast cancer. *World J Surg Oncol* 2004;2(1):16. doi:10.1186/1477-7819-2-16.
179. Barbetakis N, Vassiliadis M, Kaplanis K, et al. Mitoxantrone pleurodesis to palliate malignant pleural effusion secondary to ovarian cancer. *BMC Palliat Care* 2004;3(1):4. doi:10.1186/1472-684X-3-4.
180. Kelly J, Holmes EC, Rosen G. Mitoxantrone for malignant pleural effusion due to metastatic sarcoma. *Surg Oncol* 1993;2(5):299-301.
181. Wilkins HE III, Connolly MM, Grays P, et al. Recombinant interferon alpha-2b in the management of malignant pleural effusions. *Chest* 1997;111(6):1597-1599.
182. Sartori S, Trevisani L, Nielsen I, et al. Intracavitary bleomycin vs interferon in the management of malignant pleural effusions [letter]. *Chest* 1998;113(4):1145-1146.
183. Ren S, Terman DS, Bohach G, et al. Intrapleural staphylococcal superantigen induces resolution of malignant pleural effusions and a survival benefit in non-small cell lung cancer. *Chest* 2004;126(5):1529-1539.
184. Ishida A, Miyazawa T, Miyazu Y, et al. Intrapleural cisplatin and OK432 therapy for malignant pleural effusion caused by non-small cell lung cancer. *Respirology* 2006;11(1):90-97.
185. Seto T, Ushijima S, Yamamoto H, et al. Kyushu Yamaguchi Thoracic Oncology Group. Intrapleural hypotonic cisplatin treatment for malignant pleural effusion in 80 patients with non-small-cell lung cancer: a multi-institutional phase II trial. *Br J Cancer* 2006 Sep 18;95(6):717-721. Epub 2006 Aug 29.
186. Kasahara K, Shibata K, Shintani H, et al. Randomized phase II trial of OK-432 in patients with malignant pleural effusion due to non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2006;26(2B):1495-1499.
187. Luh KT, Yang PC, Kuo SH, et al. Comparison of OK-432 and mitomycin C pleurodesis for malignant pleural effusion caused by lung cancer: a randomized trial. *Cancer* 1992;69(3):674-679.
188. Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD002916.
189. Debeljak A, Kecej J, Triller N, et al. Talc pleurodesis: comparison of talc slurry instillation with thoracoscopic talc insufflation for malignant pleural effusions. *J BUON* 2006;11(4):463-467.
190. Ong KC, Indumathi V, Raghuram J, et al. A comparative study of pleurodesis using talc slurry and bleomycin in the management of malignant pleural effusions. *Respirology* 2000;5(2):99-103.
191. Nasreen N, Mohammed KA, Brown S, et al. Talc mediates angiostasis in malignant pleural effusions via endostatin induction. *Eur Respir J* 2007 Apr;29(4):761-769. Epub 2007 Jan 24.
192. Marchi E, Vargas FS, Acencio MM, et al. Evidence that mesothelial cells regulate the acute inflammatory response in talc pleurodesis. *Eur Respir J* 2006 Nov;28(5):929-932. Epub 2006 Jul 26.
193. Antony VB, Nasreen N, Mohammed KA, et al. Talc pleurodesis: basic fibroblast growth factor mediates pleural fibrosis [letter]. *Chest* 2004;126(5):1522-1528.
194. Brant A, Eaton T. Serious complications with talc slurry pleurodesis. *Respirology* 2001;6(3):181-185.
195. Medford AR, Maskell NA. A national survey of oncologist and chest physicians' attitudes towards empirical anti-oestrogen therapy, early pleurodesis and preference of sclerosing agent in malignant breast and ovarian pleural disease. *Palliat Med* 2005;19(5):430-431.
196. de Campos JR, Vargas FS, de Campos Werebe E, et al. Thoracoscopy talc poudrage: a 15-year experience. *Chest* 2001;119(3):801-806.
197. Scalzetti EM. Unilateral pulmonary edema after talc pleurodesis. *J Thorac Imaging* 2001;16(2):99-102.
198. Ferrer J, Montes JF, Villarino MA, et al. Influence of particle size on extrapleural talc dissemination after talc slurry pleurodesis. *Chest* 2002;122(3):1018-1027.
199. Froudarakis ME, Klimathanaki M, Pougounias M. Systemic inflammatory reaction after thoracoscopic talc poudrage. *Chest* 2006;129(2):356-361.
200. Viallat JR, Rey F, Astoul P, et al. Thoracoscopic talc poudrage pleurodesis for malignant effusions: a review of 360 cases. *Chest*. 1996;110(6):1387-1393.
201. Weissberg D, Ben-Zeev I. Talc pleurodesis. Experience with 360 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106(4):689-695.
202. Noppen M. Who's (still) afraid of talc [editorial]? *Eur Respir J* 2007;29(4):619-621.
203. Janssen JP, Collier G, Astoul P, et al. Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study. *Lancet* 2007;369(9572):1535-1539.
204. Kuzniar TJ, Blum MG, Kasibowska-Kuzniar K, et al. Predictors of acute lung injury and severe hypoxemia in patients undergoing operative talc pleurodesis. *Ann Thorac Surg* 2006;82(6):1976-1981.
205. Lee P, Colt HG. Rigid and semirigid pleuroscopy: the future is bright. *Respirology* 2005;10(4):418-425.
206. Katlic MR. Video-assisted thoracic surgery utilizing local anesthesia and sedation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 Sep;30(3):529-532. Epub 2006 Aug 2.
207. Brega-Massone PP, Lequaglie C, Magnani B, et al. Chemical pleurodesis to improve patients' quality of life in the management of malignant pleural effusions: the 15 year experience of the National Cancer Institute of Milan. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2004;14(2):73-79.
208. Cardillo G, Facciolo F, Carbone L, et al. Long-term follow-up of videoassisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21(2):302-305.
209. Crnjac A. The significance of thoracoscopic mechanical pleurodesis for the treatment of malignant pleural effusions. *Wien Klin Wochenschr* 2004;116(suppl 2):28-32.
210. Trotter D, Aly A, Siu L, et al. Video-assisted thoracoscopic (VATS) pleurodesis for malignant effusion: an Australian teaching hospital's experience. *Heart Lung Circ* 2005;14(2):93-97.
211. van den Toorn LM, Schaap E, Surmont VF, et al. Management of recurrent malignant pleural effusions with a chronic indwelling pleural catheter. *Lung Cancer* 2005;50(1):123-127.
212. 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(2):369-375.
213. Pollak JS, Burdige CM, Rosenblatt M, et al. Treatment of malignant pleural effusions with tunneled long-term drainage catheters. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12(2):201-208.
214. Tremblay A, Michaud G. Single-center experience with 250 tunneled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion. *Chest*. 2006;129(2):362-368.
215. Pien GW, Gant MJ, Washam CL, et al. Use of an implantable pleural catheter for trapped lung syndrome in patients with malignant pleural effusion. *Chest* 2001;119(6):1641-1646.
216. Musani AI, Haas AR, Seijo L, et al. Outpatient management of malignant pleural effusions with small-bore, tunneled pleural catheters. *Respiration* 2004;71(6):559-566.
217. Ohm C, Park D, Vogen M, et al. Use of an indwelling pleural catheter compared with thoracoscopic talc pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Am Surg* 2003;69(3):198-202.
218. Wachsmann AM, Hoffer EK, Forauer AR, et al. Tension pneumothorax after placement of a tunneled pleural drainage catheter in a patient with recurrent malignant pleural effusions. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30(3):531-533.
219. Janes SM, Rahman NM, Davies RJ, et al. Catheter-tract metastases associated with chronic indwelling pleural catheters. *Chest* 2007;131(4):1232-1234.
220. Putnam JB Jr, Light RW, Rodriguez RM, et al. A randomized comparison of indwelling pleural catheter and doxycycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Cancer* 1999;86(10):1992-1999.
221. Petrou M, Kaplan D, Goldstraw P. Management of recurrent malignant pleural effusions: the complementary role talc pleurodesis and pleuroperitoneal shunting. *Cancer* 1995;75(3):801-805.
222. Genc O, Petrou M, Ladas G, et al. The long-term morbidity of pleuroperitoneal shunts in the management of recurrent malignant effusions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18(2):143-146.
223. Artemiou O, Marta GM, Klepetko W, et al. Pleurovenous shunting in the treatment of nonmalignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg* 2003;76(1):231-233.
224. Gupta D, Ross K, Piacentino V III, et al. Use of LeVeen pleuroperitoneal shunt for refractory high-volume chylothorax. *Ann Thorac Surg* 2004;78(1):e9-e12.



### Komentarz:

**Prof. dr hab. med. Dariusz Ziara**  
Klinika Chorób Płuc ŚUM,  
Zabrze

Artykuł Johna Heffnera i Jeffreya Kleina na temat postępowania w diagnostyce i leczeniu gromadzenia się płynów nowotworowych w jamie opłucnowej należy przyjąć z dużym uznaniem. Autorzy w sposób nowoczesny i interesujący obszernie opisują zasady diagnostyki płynów nowotworowych z wykorzystaniem badań obrazowych (tomografii komputerowej, pozytonowej tomografii emisyjnej, ultrasonografii), przedstawiają analizę biochemiczną płynu z uwzględnieniem kryteriów rozpoznawania, przytaczają dane na temat znaczenia torakocentezy, biopsji i pleuroskopii. Omawiają też ważny aspekt postępowania w przypadku gromadzenia się płynów nowotworowych: drenaż i pleurodezę z wykorzystaniem różnorodnych substancji obliterujących. Autorzy cytują aż 224 pozycje doskonale dobranego najnowszego piśmiennictwa.

Podkreślenia wymaga jednak to, że płyn w opłucnej może gromadzić się w przypadku każdego nowotworu, ale najczęściej towarzyszy rakowi płuc (1/3 przypadków).<sup>1</sup> Na drugim miejscu pod względem przyczyn gromadzenia się płynu nowotworowego w opłucnej plasuje się rak sutka, istotną przyczynę stanowią też chłoniaki ziarnicze i nieziarnicze. Autorzy artykułu omawiając patogenezę, słusznie podkreślają, że płyn nowotworowy charakteryzuje się obecnością komórek nowotworowych i najczęściej jest wynikiem przerzutów do opłucnej. Obecność płynu nowotworowego u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca jest czynnikiem niekorzystnego rokowania i może być traktowana w chwili obecnej jako IV, a nie IIIB – jak wcześniej sądzono – stopień zaawansowania choroby. Warto jednak wspomnieć (czego zabrakło w artykule) o płynach paranowotworowych, niezawierających komórek nowotworowych, ale będących pośrednim następstwem procesu nowotworowego. Przyczyną występowania płynów paranowotworowych są m.in. obturacja naczyń limfatycznych, obturacja oskrzeli i niedodma, uwięzione płuco, zespół żyły głównej górnej, współistniejąca zatorowość, hypoalbuminemia. Może też być on skutkiem niepożądanym radioterapii czy też chemioterapii.<sup>1</sup>

Wspominając o wartości pozytonowej tomografii emisyjnej w diagnostyce nowotworowych zmian w opłucnej, należałoby podkreślić, że pomimo dużej (ponad 80%) czułości i swoisto-

ści tej metody oraz zdolności do różnicowania pomiędzy łagodnymi a nowotworowymi rozrostami opłucnej możliwe są wyniki fałszywie dodatnie także u chorych ze zmianami gruczłymi.<sup>2</sup>

Omawiając znaczenie diagnostyczne badania cytologicznego płynu uzyskanego po torakocentezie opłucnej, autorzy<sup>1</sup> słusznie podkreślają duży rozrzut dodatnich wyników – od 22% do 94%, w zależności m.in. od rozległości i typu procesu nowotworowego. Warto podkreślić, że w przypadku ujemnych wyników cytologii zastosowanie biopsji opłucnej zwiększa skuteczność diagnostyczną nieznacznie, bo tylko o 7%.<sup>1</sup> Skuteczność igłowej biopsji opłucnej może zwiększyć wskazanie miejsca do biopsji na podstawie USG lub TK opłucnej. W przypadku ujemnego wyniku badania cytologicznego według wytycznych ERS/ATS,<sup>1</sup> BTS,<sup>3</sup> holenderskich<sup>4</sup> czy też hiszpańskich,<sup>5</sup> należy wykonać w pierwszej kolejności torakoskopię, a nie igłową biopsję opłucnej, która w myśl tych wytycznych nie jest wtedy zalecana (jeśli chory kwalifikuje się do torakoskopii) lub określana jest jako metoda mniej czuła od torakoskopii w wykluczeniu płynu nowotworowego w jamie opłucnowej. Biopsja igłowa jest metodą wartościową u chorych, u których istnieją przeciwwskazania do torakoskopii, ale zalecane jest pobranie co najmniej 4 wycinków z opłucnej. Torakoskopia stwarza lepsze od ślepej biopsji opłucnej warunki nie tylko diagnostyczne, ale także terapeutyczne, ponieważ istnieje możliwość zastosowania drenażu po zabiegu oraz wykonania pleurodezy. Siła tych zaleceń jest jednak różna w przytoczonych rekomendacjach.<sup>1,3,4,5</sup>

Autorzy dużo uwagi poświęcają wideotorakoskopii chirurgicznej, ale zbyt mało torakoskopii medycznej możliwej do wykonania po zastosowaniu znieczulenia miejscowego. Taki zabieg mogą wykonywać także pulmonolodzy u chorych niekwalifikujących się do znieczulenia ogólnego.

Z przytoczonych w artykule faktów wynika, że najskuteczniejszą substancją obliterującą jamę opłucnej jest talk, podawany w zawieszynie albo rozpylany do jamy opłucnowej. Należałoby jednak przypomnieć, aby nie stosować więcej niż 5 g talku w czasie zabiegu.<sup>1,4</sup> Nie należy także wykonywać pleurodezy obustronnej ani też łączyć biopsji obwodowej płuca z zabiegiem pleurodezy.<sup>4</sup>

Mało miejsca poświęcono zagadnieniu leczenia ogólnego w przypadku gromadzenia się płynu nowotworowego, a przecież należy pamiętać, że takie leczenie (chemioterapia) oraz pleurodeza lub obie te metody jednocześnie należy rozważyć. Stosowanie chemioterapii po pleurodzie talkowej może zwiększyć szanse powodzenia zabiegu. W przypadku wysięku w przebiegu raka drobnokomórkowego płuca leczenie systemowe może spowodować znaczne zmniejszenie objętości płynu w opłucnej lub nawet całkowite zlikwidowanie go i zmniejszenie tempa jego narastania bez potrzeby pleurodezy.<sup>1</sup> W leczeniu wysięku nowotworowego pewne nadzieje mogą budzić duża skuteczność i dobra tolerancja docetakselu podawanego

doopłucnowo w pojedynczej dawce 100 mg/m<sup>2</sup>, anonsowane po badaniach pierwszej fazy.<sup>6</sup>

Kwalifikując chorych do pleuroskopii i pleurodezy zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, nie możemy przewidzieć w indywidualnych przypadkach, czy pleurodeza będzie skuteczna. Stężenie LDH i białka w płynie oraz pH płynu opłucnowego mają zbyt małą wartość prognostyczną i nadal poszukiwane są inne markery skuteczności pleurodezy.<sup>4</sup> Oznaczanie w płynie opłucnowym zawartości różnych markerów nowotworowych (np. CEA, CA-15, CYFRA 21-1) może być jednak przydatne w prognozowaniu przeżycia chorych na raka niedrobnokomórkowego płuca,<sup>7</sup> a oznaczanie nie tylko mezoteliny, ale też tenascyny-X – w diagnostyce złośliwego międzybłoniaka opłucnej.<sup>8</sup>

U chorych z przeciwwskazaniami do pleurodezy lub u których płyn gromadzi się wolno, opcją terapeutyczną nadal pozostaje powtarzana torakocenteza. Może warto byłoby jednak wskazać na przydatność pomiaru ciśnień w opłucnej w czasie zabiegu, co może nie tylko zwiększyć bezpieczeństwo chorego podczas ewakuacji płynu (nie należy obniżyć ciśnienia poniżej 20 cm słupa wody), ale może mieć też pewne znaczenie rokownicze.<sup>1</sup>

Należy zwrócić uwagę na omówienie przez autorów mało wykorzystywanej w Polsce, a godnej popularyzacji metody paliatywnego leczenia w przypadku występowania płynów opłucnowych, tzn. długotrwałego utrzymywania cienkiego drenu jako alternatywy dla pleurodezy.

#### Piśmiennictwo:

1. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, et al. Management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J* 2001;18:402-419.
2. Orki A, Akin O, Tasci AE, et al. The role of positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis of pleural diseases. *Thirac Cardiovasc surg* 2009;57:217-221.
3. Antunes G, Neville E, Duffy J, et al. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax* 2003;58:Suppl. 2:ii29-ii38.
4. Burgers JA, Kunst PWA, Koolen MGJ, et al. Pleural drainage and pleurodesis: implementation of guidelines in four hospitals *Eur Respir J* 2008;32:1321-1327.
5. Garrido VV, Sancho J, Blasco H, et al. Diagnosis and treatment of pleural effusions. Recommendations of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumonol*. 2006;42:349-372.
6. Jones DR, Taylor MD, Petroni GR, et al. Phase I trial of intrapleural Docetaxel administered through an implantable catheter in subjects with malignant pleural effusion. *J Thorac Oncol* 2009 (w druku)
7. S, Esquerda A, Salud A, et al. High levels of tumor markers in pleural fluid correlate with poor survival in patients with adenocarcinomatous or squamous malignant effusions. *Eur J Intern Med* 2009;20:383-386.
8. Yuan Y, Nymoen DA, Stavnes HT, et al. Tenascin-X is a novel diagnostic marker of malignant mesothelioma. *Am J Sur Pathol* 2009;33:1673-1682.