

# ΚΑΚΟΗΘΗΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ

Γιώργος Θ. Σταθόπουλος,  
Πνευμονολόγος

Λέκτορας Π.Δ. 407  
Κλινική Εντατικής Θεραπείας και  
Πνευμονολογίας  
Θεραπευτήριο «Ευαγγελισμός»  
Κέντρο Εφαρμοσμένης  
Βιοϊατρικής Έρευνας και  
Εκπαίδευσης «Μαριάνθη Σίμου»  
Ιατρική Σχολή Εθνικού και  
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου  
Αθηνών



Διετής Κύκλος Μεταπτυχιακών Σεμιναρίων «Συνεχιζόμενη Ιατρική Εκπαίδευση στην Πνευμονολογία», ΠΓΝΝΘΑ «Σωτηρία», 08/11/2006

# ΚΑΚΟΗΘΗΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ

- Κείμενα αναφοράς
- Ορισμοί
- Κλινικά δεδομένα
- Παθογένεση
- Διάγνωση
- Θεραπεία



*Διετής Κύκλος Μεταπτυχιακών Σεμιναρίων «Συνεχιζόμενη Ιατρική Εκπαίδευση στην Πνευμονολογία», ΠΓΝΝΘΑ «Σωτηρία», 08/11/2006*

# Κείμενα αναφοράς

## American Thoracic Society

### **Management of Malignant Pleural Effusions**

THIS OFFICIAL STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY WAS ADOPTED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, MARCH 2000

ATS - *AJRCCM* 2000;162:1987-2001

### ERS/ATS STATEMENT

### **Management of malignant pleural effusions**

V.B. Antony\*, R. Loddenkemper#, P. Astoul†, C. Boutin‡, P. Goldstraw+, J. Hott\*,  
F. Rodriguez Panadero\$, S.A. Sahn^

ERS - *ERJ* 2001;18:402-19

### BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions

G Antunes, E Neville, J Duffy, N Ali, on behalf of the BTS Pleural Disease Group,  
a subgroup of the BTS Standards of Care Committee

.....  
*Thorax* 2003;58(Suppl II):ii29-ii38

BTS - *Thorax* 2003;58:ii29-38

# ΚΑΚΟΗΘΗΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ

- Κείμενα αναφοράς
- Ορισμοί
- Κλινικά δεδομένα
- Παθογένεση
- Διάγνωση
- Θεραπεία



*Διετής Κύκλος Μεταπτυχιακών Σεμιναρίων «Συνεχιζόμενη Ιατρική Εκπαίδευση στην Πνευμονολογία», ΠΓΝΝΘΑ «Σωτηρία», 08/11/2006*

# Ορισμοί

## Κακοήθης υπεζωκοτική συλλογή (ΚΥΣ)

= (+) κυτταρολογική πλευριτικού υγρού (ΠΥ)

= άμεση επινέμηση υπεζωκότα από νεόπλασμα

## Παρακακοήθης υπεζωκοτική συλλογή

= (-) κυτταρολογική πλευριτικού υγρού (ΠΥ)

= όχι άμεσο αποτέλεσμα μετάστασης υπεζωκότα, αλλά σχετίζεται με όγκο

## ΣΗΜΑΣΙΑ διάκρισης κακοήθους – παρακακοήθους ΥΣ

### Ca πνεύμονα

ΚΥΣ = στάδιο IIIβ (T<sub>4</sub>) → ανεγχείρητη νόσος

Παρακακοήθης ΥΣ → δεν αποκλείει χειρουργείο

1. Antunes G et al. *Thorax* 2003;58:ii29-38
2. Antony VB et al. *AJRCCM* 2000;162:1987-2001
3. Mountain CF. *Chest* 1997;111:1710-7

# ΚΑΚΟΗΘΗΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ

- Κείμενα αναφοράς
- Ορισμοί
- Κλινικά δεδομένα
- Παθογένεση
- Διάγνωση
- Θεραπεία



*Διετής Κύκλος Μεταπτυχιακών Σεμιναρίων «Συνεχιζόμενη Ιατρική Εκπαίδευση στην Πνευμονολογία», ΠΓΝΝΘΑ «Σωτηρία», 08/11/2006*

## Αίτια ΚΥΣ (υποκείμενο νεόπλασμα)

Table 1 Primary tumour site in patients with malignant pleural effusion<sup>1</sup>

Primary tumour site	Salzer <sup>7</sup> (n=95)	Chernow <sup>1</sup> (n=96)	Johnston <sup>8</sup> (n=472)	Sears <sup>2</sup> (n=592)	Hsu <sup>9</sup> (n=785)	Total (%)
Lung	42	32	168	112	410	764 (37.5) ←
Breast	11	20	70	141	101	343 (16.8) ←
Lymphoma	11	–	75	92	56	234 (11.5)
GI tract	–	13	28	32	68	141 (6.9) ←
GU tract	–	13	57	51	70	191 (9.4) ←
Other	14	5	26	88	15	148 (7.3)
Unknown primary	17	13	48	76	65	219 (10.7)

GI=gastrointestinal; GU=genitourinary.

~ 70% αδενοκαρκινώματα

- Μεσοθηλίωμα (~ περιοχής)
- Αιματολογικές νόσοι
  - NHL (PEL<sup>2</sup>, NK/T<sup>3</sup>)
  - WM<sup>4</sup>
  - ΕΜΗ/LT<sup>5</sup>
  - MM
  - Λευχαιμίες

1. Antunes G et al. *Thorax* 2003;58:ii29-38
2. An J et al. *Leukemia* 2004;18:1699-704
3. Pullarkat VA et al. *Leuk Lymph* 2005;46:293-6
4. Capalbo S et al. *Ann Hematol* 2005;84:625-6
5. Nadrous HF et al. *Leuk Lymph* 2004;45:815-8

# Αίτια παρακακοήθους ΥΣ

Table 2. – Causes of paramalignant pleural effusions

Cause	Comment
Local effects of tumour	
Lymphatic obstruction	Predominant mechanism for pleural fluid accumulation
Bronchial obstruction with pneumonia	Parapneumonic effusion; does not exclude operability in lung cancer
Bronchial obstruction with atelectasis	Transudate; does not exclude operability in lung cancer
Trapped lung	Transudate; due to extensive tumour involvement of visceral pleura
Chylothorax	Disruption of thoracic duct; lymphoma most common cause
Superior vena cava syndrome	Transudate; due to increased systemic venous pressure
Systemic effects of tumour	
Pulmonary embolism	Hypercoagulable state
Hypoalbuminemia	Serum albumin <1.5 g·dL <sup>-1</sup> ; associated with anasarca
Complications of therapy	
Radiation therapy	
Early	Pleuritis 6 weeks to 6 months after radiation completed
Late	Fibrosis of mediastinum Constrictive pericarditis Vena caval obstruction
Chemotherapy	
Methotrexate	Pleuritis or effusion; with or without blood eosinophilia
Procarbazine	Blood eosinophilia; fever and chills
Cyclophosphamide	Pleuropericarditis
Mitomycin/bleomycin	In association with interstitial disease



# Επίπτωση

Table 1. – Incidence of malignant pleural effusions (MPEs)

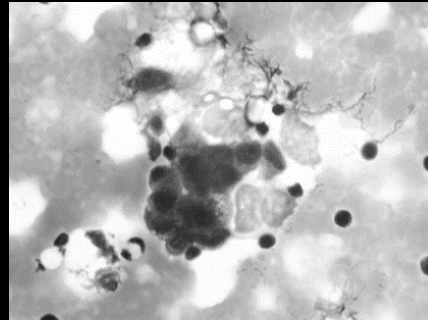
	Patients with MPE (all stages)* %	Patients with disseminated disease or at autopsy with MPE# %	Origin of primary tumour from cytology reviews† %	Annual cancer deaths in the USA <sup>+</sup>	Estimated cases·yr <sup>-1</sup> of MPE in the USA
Lung cancer	8–15	20–46	25–52	160,000	32,000–73,600 <sup>§</sup>
Breast cancer	2–12	36–65	3–27	44,000	15,840–28,600 <sup>§</sup>
Lymphoma	7	29–30	12–22	25,000	7,250–7,500 <sup>§</sup>
Other malignancies			29–46	330,000	23,600–47,000 <sup>f</sup>
Total					78,700–156,700

Antony VB et al. *ERJ* 2001;18:402-19

- Κοινό πρόβλημα
- 3η κατά σειρά συχνότητας αιτία ΥΣ μετά ΠΠ, ΤΒ<sup>1,2</sup>
  - ~ 0.5-1 : 2000 πληθυσμό/έτος ΗΠΑ
  - προέκταση: ~ 2500-5000/έτος στην Ελλάδα
  - **σημαντικό φορτίο νοσηρότητας**
- Σε 15% των καρκινοπαθών post mortem<sup>3</sup>
- 40-80% των εξιδρωματικών ΥΣ<sup>4,5</sup>

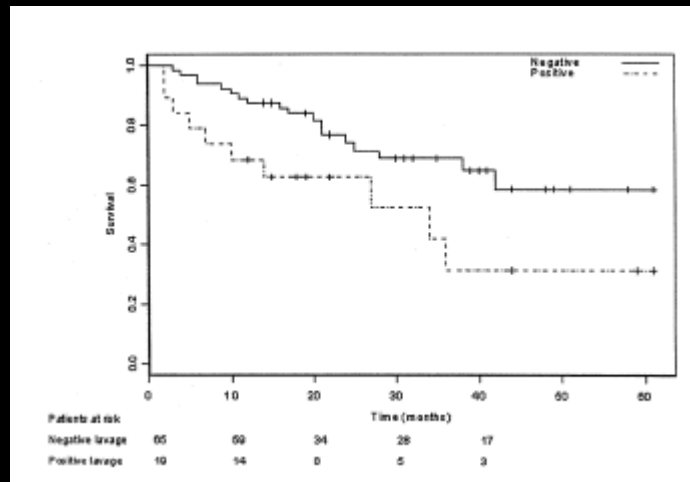
1. Antunes G et al. *Thorax* 2003;58:ii29-38
2. Antony VB et al. *ERJ* 2001;18:402-19
3. Rodriguez-Panadero F et al. *ERJ* 1989;2:366–369
4. Marel M et al. *Chest* 1993;104:1486–1489
5. Valdes L et al. *Chest* 1996;109:158–162

# Πρώιμη επινέμηση υπεζωκότα σε NSCLC



Oguzkaya F et al. *ANZ J Surg* 2005;75:300

- (+) PL ακόμη και σε ασθενείς με στάδιο Ia, Ib NSCLC<sup>1,2</sup>
- Ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης σε NSCLC<sup>3</sup>



Vicidomini G et al. *Ann Thorac Surg* 2005;79:254-7

1. Kotoulas C et al. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:330-4
2. Oguzkaya F et al. *ANZ J Surg* 2005;75:300
3. Vicidomini G et al. *Ann Thorac Surg* 2005;79:254-7

# Πρόγνωση

- ↑ υποτροπή 1-3 ημέρες, 100% 1 μήνα<sup>1</sup>
- Μέση επιβίωση: 89 ημέρες<sup>1,2</sup>
- Δύσπνοια, πόνος → κακή ποιότητα ζωής<sup>1,3</sup>

## Προγνωστικοί δείκτες

- Κλίμακα φυσικής κατάστασης Karnofski<sup>4</sup>
- Α'παθές νεόπλασμα<sup>1</sup>
  - πνεύμονας: 66 ημέρες
  - μαστός: 220 ημέρες
  - μεσοθηλίωμα: 270 ημέρες
- Γλυκόζη και pH ΠΥ ↓ (60 και 7.3)  
→ επιβίωση <30 ημέρες<sup>5,6</sup>
- Μαζική ΚΥΣ → επιβίωση 5 έναντι 8 μηνών<sup>7</sup>

1. Light RW. *Pleural Diseases*. 2001

2. Naito T et al. *Anticancer Res*. 1997;17:4743-6.

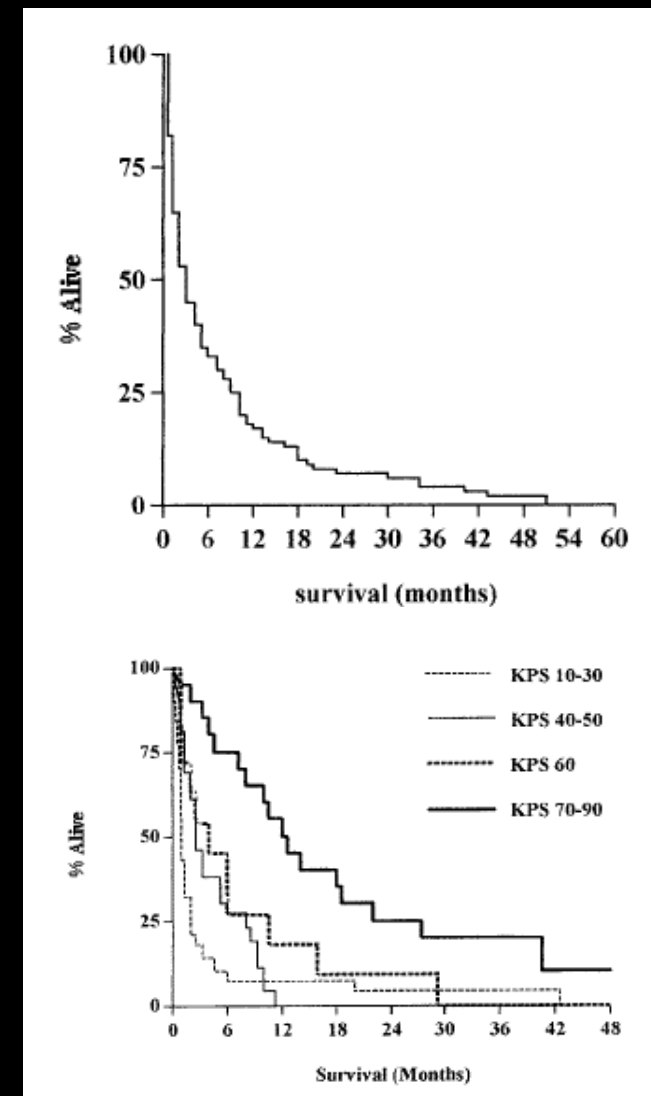
3. Sugiura S et al. *Clin Cancer Res* 1997;3:47-50

4. Burrows CM et al. *Chest* 2000;117:73-8

5. Sahn SA et al. *Ann Intern Med* 1988;108:345-9

6. Good JT et al. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:737-41

7. Jimenez D et al. *Respir Med* 2005;99:1183-7



Burrows CM et al. *Chest* 2000;117:73-8

# Κλινικές εκδηλώσεις



www.emedicine.com

- Μπορεί να αποτελεί την 1η εκδήλωση νεοπλασματος<sup>1</sup>
- Χρόνια, υποξεία, προοδευτικά επιδεινούμενη δύσπνοια (>50%)<sup>2</sup>
- Καταβολή, ανορεξία, βήχας, καχεξία, λεμφαδενοπάθεια<sup>3,4</sup>
- Αμβλύς θωρακικός πόνος μη πλευριτικού τύπου (μεσοθηλίωμα)<sup>4</sup>
- Αιμόπτυση + ΚΥΣ = βρογχογενής καρκίνος
- Δύσπνοια (↓ Cst, → μεσοθωρακίου, ↓ όγκου, αντανακλαστικά πνευμονογαστρικού)

1. Monte SA et al. *Acta Cytol* 1987;31:448-52

2. Chernow B et al. *Am J Med* 1977;63:695-702

3. Antony VB et al. *AJRCCM* 2000;162:1987-2001

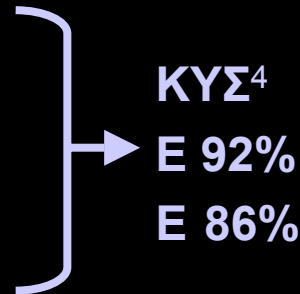
4. Tammilehto L et al. *Respiration* 1992;52:129-35

# Απεικόνιση

- Α/α θώρακα
  - 10% μαζική (50-100%)
  - 15% < 500 ml
  - Μετατόπιση μεσοθωρακίου
  - Απουσία → μεσοθωρακίου:
    - καθήλωση μεσοθωρακίου
    - απόφραξη στελεχιαίου βρόγχου
    - εκτεταμένη προσβολή υπεζωκότα<sup>1</sup>
- ΥΤ θώρακα
  - Μικρές ΚΥΣ
  - TNM status
  - Υπεζωκοτικές πλάκες: αμίαντος
  - Κατεύθυνση παρακέντησης
- U/S θώρακα
  - Ανίχνευση άλλων βλαβών
  - Κατεύθυνση παρακέντησης
- MRI θώρακα
  - Περιορισμένος ρόλος
  - Εκτίμηση προσβολής θωρακικού τοιχώματος
- PET θώρακα
  - Περιορισμένος ρόλος
  - Εκτίμηση έκτασης MM

## ΥΣ: Σημεία κακοήθειας

- Ιστορικό αιμόπτυσης, κακοήθειας, επαγγελματικής έκθεσης σε αμίαντο, καρκινογόνα<sup>1</sup>
- ΥΣ >50% → **54-70% ΚΥΣ**<sup>2,3</sup>
- Συνδυασμός
  - συμπτώματα > 1 μήνα
  - όχι πυρετός
  - αιματηρό ΠΥ
  - ευρήματα CT συμβατά με Ca
- Εικόνα ηχογενών στροβιλιζόμενων σωματίων (echogenic swirling pattern) σχετίζεται με παρουσία ΚΥΣ σε ασθενείς με καρκίνο (82%)<sup>5</sup>



Tremblay A et al. *Chest* 2006;129:362-8

1. Antony VB et al. *AJRCCM* 2000;162:1987-2001
2. Jimenez D et al. *Respir Med* 2005;99:1183-7
3. Maher GG et al. *Am Rev Respir Dis* 1972;105:458-60
4. Ferrer J et al. *Chest* 2005;127:1017-22
5. Chian CF et al. *Chest* 2004;126:129-34

# Σύνοψη

## ΚΥΣ – Κλινικά δεδομένα

1. Αρκετά συχνή οντότητα
2. Ενδεικτική γενικευμένης διασποράς νεοπλασματος
3. Εξαιρετικά πτωχή ποσότητα και ποιότητα ζωής
4. Προκαλείται από οποιοδήποτε νεόπλασμα
5. Πλειοψηφία από αδενοκαρκινώματα
6. Η παθολογική διεργασία που οδηγεί στην ανάπτυξη ΚΥΣ ξεκινά αρκετά νωρίς  
→ προφύλαξη???
7. Ο συνδυασμός κλινικών και ακτινολογικών δεδομένων μπορεί να θέσει σοβαρή υποψία ΚΥΣ

# ΚΑΚΟΗΘΗΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ

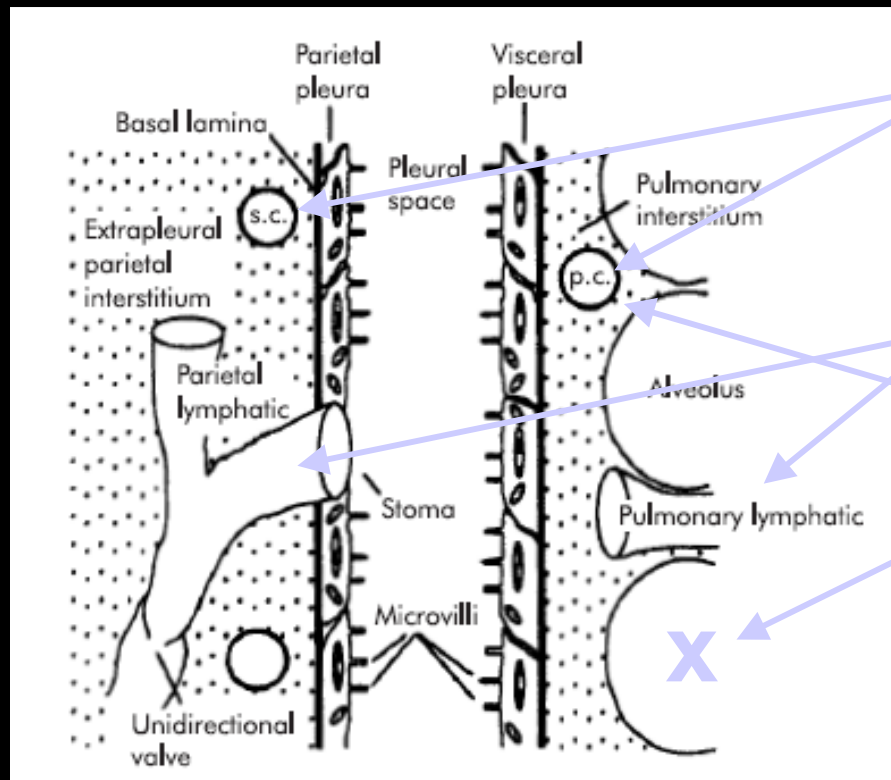
- Κείμενα αναφοράς
- Ορισμοί
- Κλινικά δεδομένα
- Παθογένεση
- Διάγνωση
- Θεραπεία



*Διετής Κύκλος Μεταπτυχιακών Σεμιναρίων «Συνεχιζόμενη Ιατρική Εκπαίδευση στην Πνευμονολογία», ΠΓΝΝΘΑ «Σωτηρία», 08/11/2006*



# Παθογένεση ΚΥΣ - μηχανισμοί



Antunes G et al. *Thorax* 2003;58:ii29-38

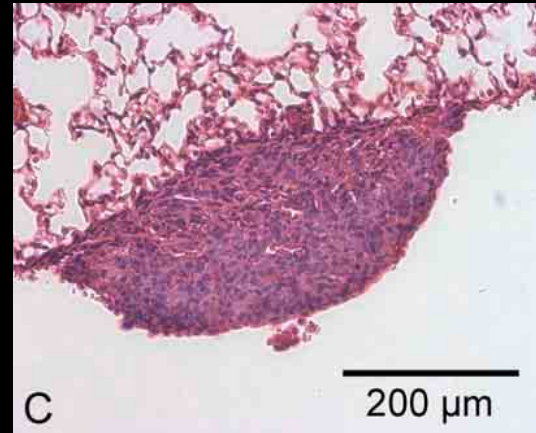
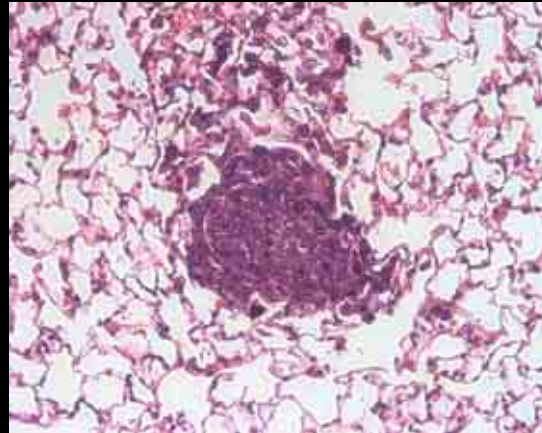
1. Αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα λόγω υπεζωκοτικών μεταστάσεων → εξίδρωση υγρού
2. Λεμφική απόφραξη
3. Πνευμονική εμβολή από καρκινικά έμβολα
4. Βρογχική απόφραξη – ατελεκτασία - λοίμωξη
5. Επινέμηση περικαρδίου
6. Υπολευκωματαιμία

1. Light RW. *Pleural Diseases*. 2001

2. Sahn SA. *Malignant Pleural Effusions*. 1998

# Προϋπόθεση ΚΥΣ → διήθηση υπεζωκότα

i.v.



i.t.

- τοπική παραγωγή μεσολαβητών
- δημιουργία νέων εμφυτεύσεων

**Table 1.** Production of Lung Lesions and PE by Human NSCLC Cells in Nude Mice

Route of injection	Cell line	Lung lesions			PE			Survival (days)
		Incidence	Number		Incidence	Volume (μl)		
			Median	Range		Median	Range	
i.v.	PC14	5/10	6	0-15	4/10	<20	<20-700	93-120
	PC14PE6	20/20	48	28->150	20/20	790	250-1000	42-51
	H226	10/10	>150	107->150	0/10	All <20		84-97
i.t.	PC14PE6	9/9	10	3-37	9/9	800	690-1040	14-24
	H226	10/10	11	9-24	0/10	All <20		42-45

Yano S et al. *AJP* 2000;157:1893-1903

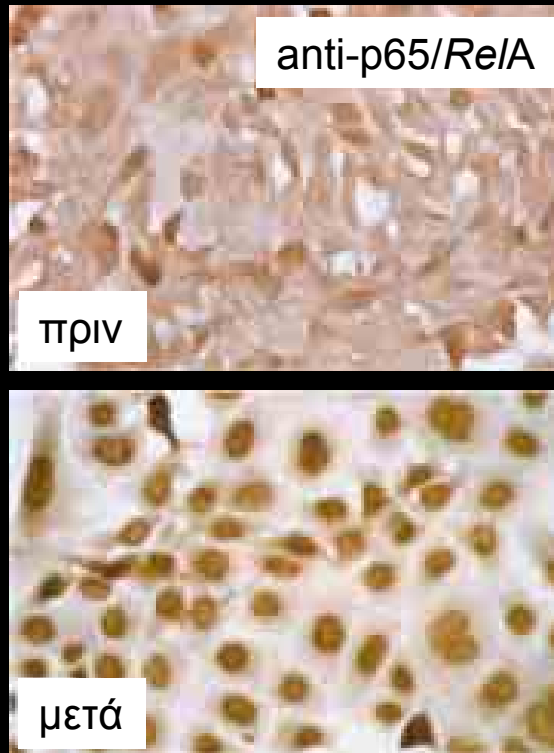
# Σχηματισμός ΚΥΣ από υπεζωκοτικές μεταστάσεις

- Βρογχογενής καρκίνος
  - πνευμονικά αρτηριακά έμβολα σε ομόπλευρο υπεζωκότα (26/29)
  - σπλαγχνικός → περίτονος υπεζωκότας
  - Β' παθής
- Μη βρογχογενής καρκίνος
  - Γ'παθής διασπορά από ηπατικές μεταστάσεις (11/19)
  - επινέμηση αρχικά σπλαγχνικού υπεζωκότα
- Άλλοι μηχανισμοί
  - άμεση επινέμηση
  - αιματογενής διασπορά σε περίτονο υπεζωκότα
  - λεμφογενής διασπορά

Maker AJ, Nguyen DM. *Ann Thorac Surg*  
2005;80:1941

Meyer PC et al. *Thorax* 1966;21:43

# Ρόλος αλληλεπιδράσεων όγκου – ξενιστή & φλεγμονής



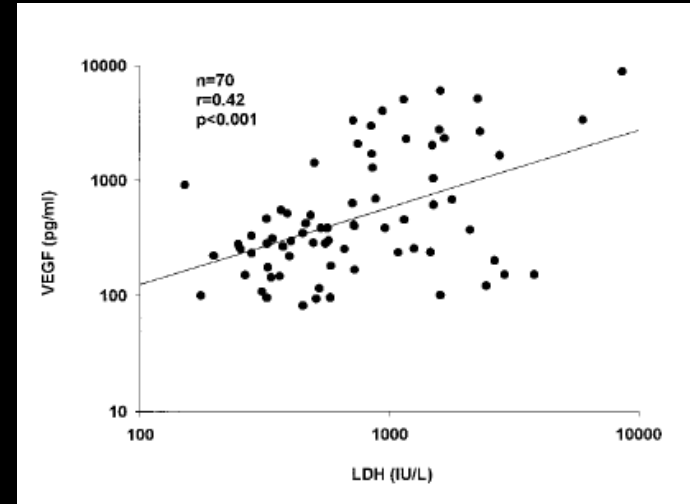
Dong G et al. *Cancer Res* 1999;59:3495-504

- Η εμφάνιση ΚΥΣ συνοδεύεται από φλεγμονή στο υγρό & στον ιστό
- CD4+CD25+ ανοσοκατασταλτικά-ανοσορυθμιστικά Τ-κύτταρα ΚΥΣ<sup>1</sup>
- Ανοσοκατασταλτικός ρόλος IL-10 ΚΥΣ<sup>2</sup>
- Περιορισμένη φλεγμονώδης απάντηση σε υπεζωκοτική παροχέτευση και ορό ασθενών με κακοήθεια μετά Θ/Χ επέμβαση<sup>3</sup>
- Ανοσοενίσχυση με SSAg ↑ επιβίωση<sup>4</sup>
- Περιβάλλον ξενιστή προάγει την ενεργοποίηση NF-κΒ και την παραγωγή φλεγμωνωδών κυτταροκινών από καρκινικά κύτταρα<sup>5</sup>

1. Chen YQ et al. *AJRCCM* 2005;172:1434-9
2. Yanagawa H et al. *Cancer Lett* 1999;136:27-32
3. Weissflog D et al. *Chest* 1999;115:1604-10
4. Ren S et al. *Chest* 2004;126:1529-39
5. Dong G et al. *Cancer Res* 1999;59:3495-504

# VEGF/VEGFR1

- ↑ σε εξιδρώματα<sup>1</sup>
- ↑ λόγος ΚΥΣ/ορού<sup>2</sup>
- Σχετίζεται με δείκτες φλεγμονής<sup>3</sup>
- Σχετίζεται με αιματηρή ΚΥΣ<sup>4</sup>
- Μεσοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν VEGFR1<sup>1</sup>



Cheng DS et al. *Chest* 1999;116:760-5

1. Thickett DR et al. *Thorax* 1999;54:707-10
2. Kraft A et al. *Cancer* 1999;85:178-187
3. Cheng DS et al. *Chest* 1999;116:760-5
4. Ishimoto O et al. *Oncology* 2002;63:70-5

Thickett DR et al. *Thorax* 1999;54:707-10

# VEGF/VEGFR1

**anti-VEGFR**

Zebrowski BK et al. *Clin Cancer Res* 1999;5:33364-8

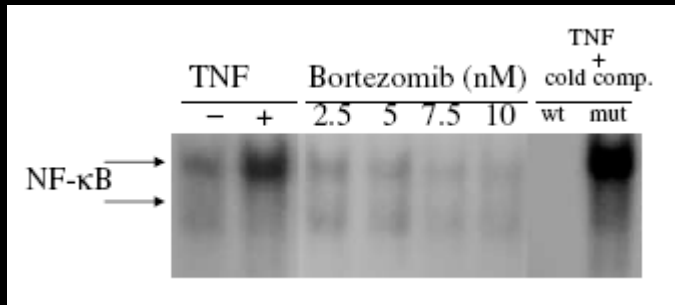
- Αύξηση αγγειακής διαπερατότητας<sup>1</sup>
- Προαγωγή φλεγμονής<sup>2</sup>

1. Zebrowski BK et al. *Clin Cancer Res* 1999;5:33364-8

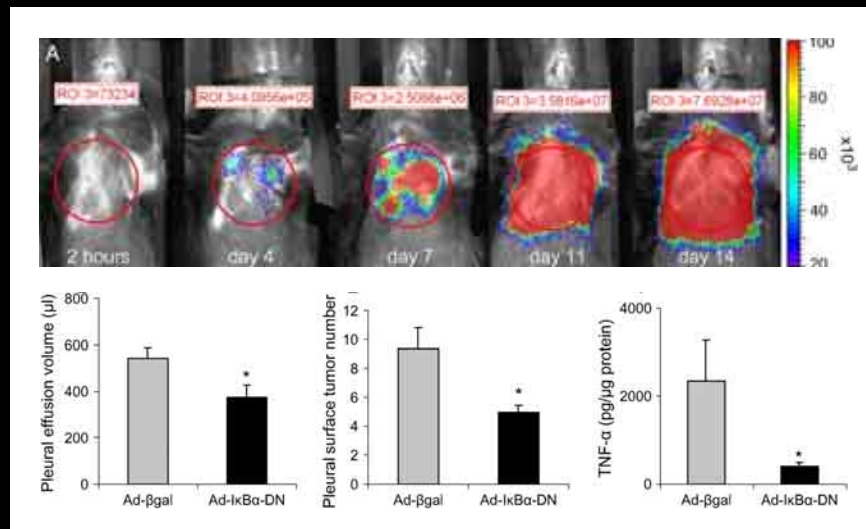
2. Yano S et al. *AJP* 2000;157:1893-1903

Yano S et al. *AJP* 2000;157:1893-1903

# NF-κB



An J et al. *Leukemia* 2004;18:1699-704



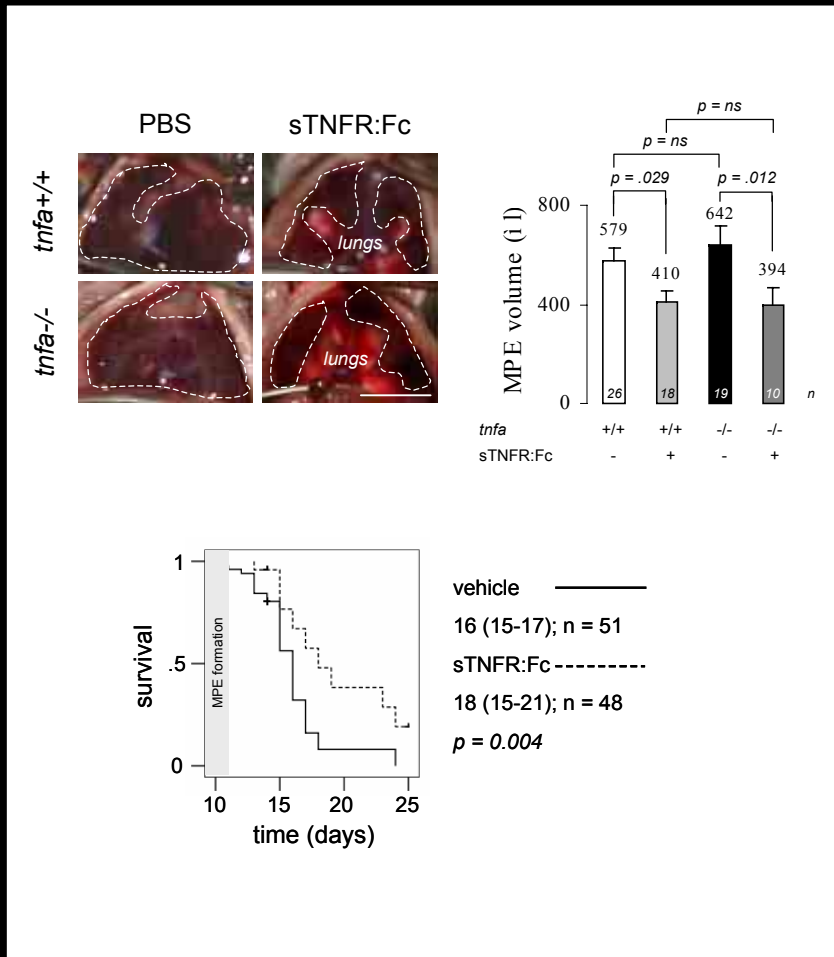
Stathopoulos et al. *AJRCMB* 2006;34:142-50

- NF-κB: προάγει επιβίωση – αναστέλλει απόπτωση καρκινικών κυττάρων
- PEL (bortezomib)<sup>1</sup>
- Αναστολή NF-κB στα καρκινικά κύτταρα με Ad-IκBα-DN περιορίζει αδενοκαρκινωματώδη ΚΥΣ<sup>2</sup>
- Ο NF-κB προάγει την έκλυση TNF-α από καρκινικά κύτταρα

1. An J et al. *Leukemia* 2004;18:1699-704

2. Stathopoulos GT et al. *AJRCMB* 2006;34:142-50

# TNF- $\alpha$



- Ο TNF- $\alpha$  καρκινικής προέλευσης προάγει το σχηματισμό ΚΥΣ & υπεζωκοτικών όγκων
- Αυτοκρινής ενεργοποίηση NF- $\kappa$ B και προαγωγή έκφρασης VEGF από υπεζωκοτικούς όγκους μέσω TNF- $\alpha$ /TNFR1/NF- $\kappa$ B

Σταθόπουλος ΓΘ & συνεργάτες. Μελέτες σε εξέλιξη



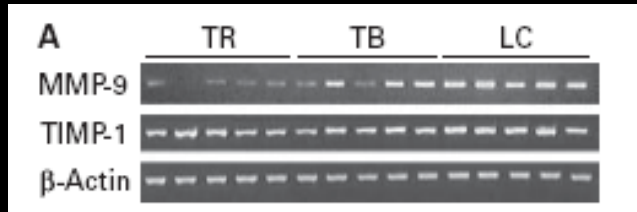
## Οδός IL-6/STAT3



- Αυτοκρινής προαγωγή έκφρασης VEGF από καρκινικά κύτταρα μέσω οδού IL-6/STAT3
- Προαγωγή πειραματικής ΚΥΣ και ασκίτη από IL-6

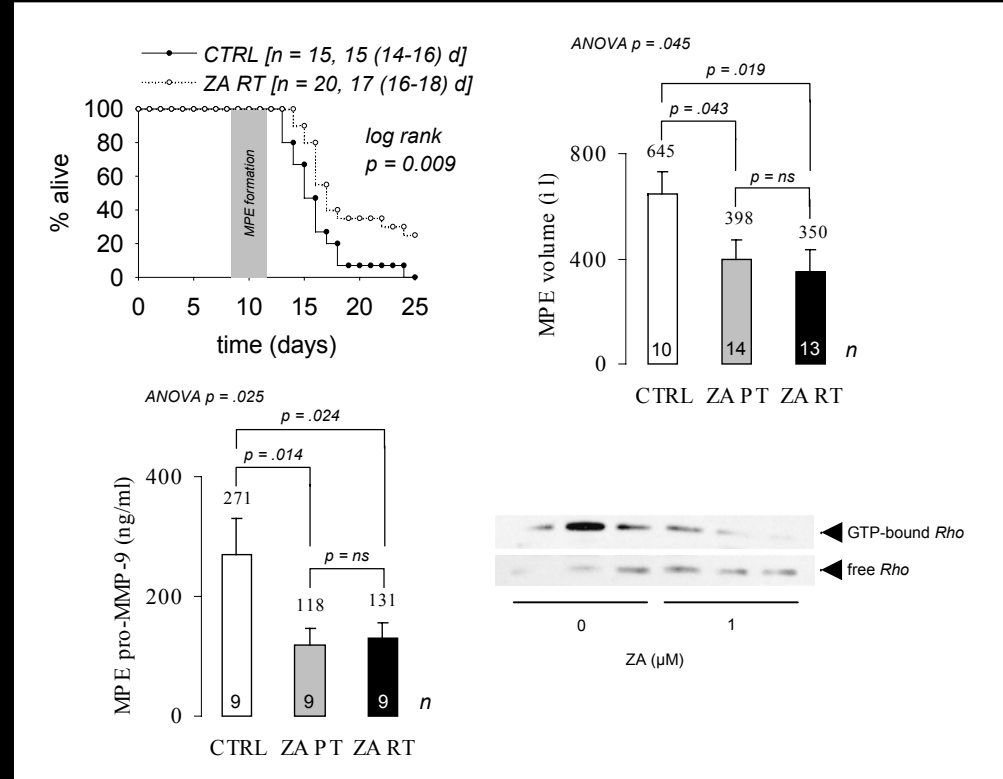
Yeh HH et al. *Oncogene* 2006;25:4300-4309

# Μεταλοπρωτεϊνάσες (MMPs)



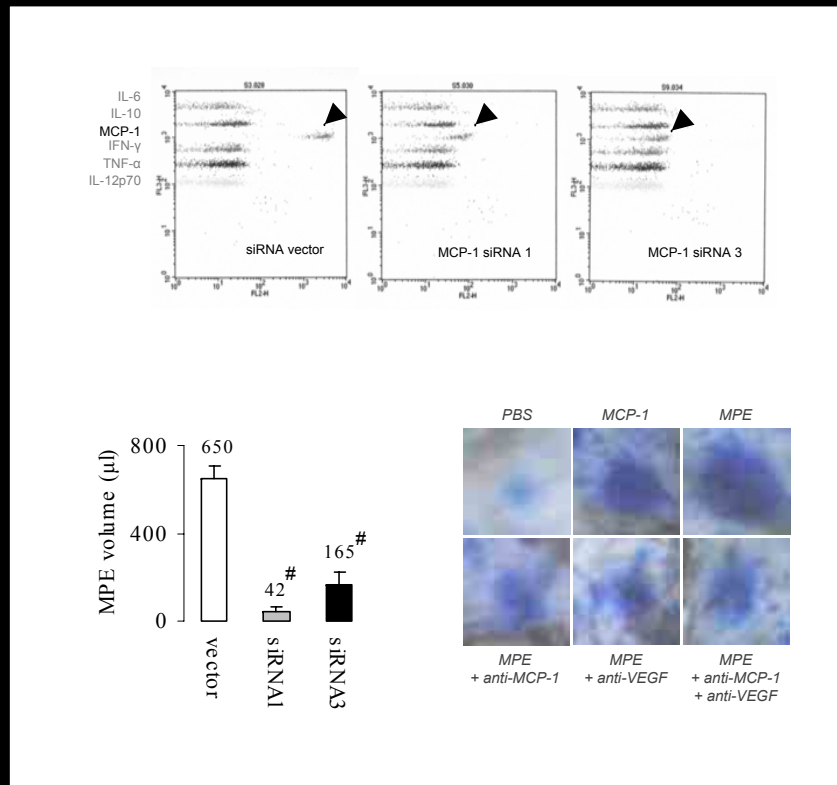
Park KJ et al. *Respirology* 2005;72:166-75

- $\uparrow$  επίπεδα σε ΚΥΣ<sup>1,2</sup>
- Αγγειογένεση
- Μετάσταση
- Batimastat (BB-94): αναστολέας διαφόρων MMPs.
- Αναστολή προόδου διαφόρων όγκων<sup>3-6</sup>
- Αναστολή σχηματισμού πειραματικού ασκίτη από Ca ωοθηκών<sup>7</sup>
- Αναστολή ΚΥΣ με αμινοδιφωσφονικά<sup>8</sup>



1. Hurewitz A et al. *Chest* 1992;102:1808-14
2. Eickelberg O et al. *AJRCCM* 1997;156:1987-92
3. Chirivi RG et al. *Int J Cancer* 1994;58:460-4
4. Taraboletti G et al. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:293-8
5. Eccles SA et al. *Cancer Res* 1996;56:2815-22
6. Sledge GW et al. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1546-50
7. Davies B et al. *Cancer Res* 1993;53:2087-91
8. Σταθόπουλος ΓΘ & συνεργάτες. Μελέτες σε εξέλιξη

# Οδός MCP-1 (CCL2)/CCR2



- Αδυναμία σχηματισμού ΚΥΣ από καρκινικά κύτταρα μετά αναστολή μετάφρασης MCP-1 mRNA.
- Ανεξάρτητος ρόλος MCP-1 στην προαγωγή υπεζωκοτικής αγγειακής υπερδιαπερατότητας.

Σταθόπουλος ΓΘ & συνεργάτες. Μελέτες σε εξέλιξη

# Σύνοψη

## ΚΥΣ – Παθογένεση

1. Απαραίτητη προϋπόθεση η άμεση μετάσταση στον υπεζωκότα
2. Έκκριση μεσολαβητών από καρκινικά, μεσοθηλιακά, φλεγμονώδη κύτταρα, οι οποίοι προάγουν
  - α. Αγγειογένεση
  - β. Αγγειακή διαπερατότητα
  - γ. Φλεγμονή
  - δ. Αποδόμηση μεσοκυττάριας ουσίας
3. Ο σχηματισμός ΚΥΣ πιθανά διευκολύνει την περαιτέρω διασπορά του όγκου με τη δημιουργία νέων υπεζωκοτικών εμφυτεύσεων
4. Αλληλεπίδραση
  - α. Όγκου
  - β. Ξενιστή

→ σχηματισμός ΚΥΣ

# ΚΑΚΟΗΘΗΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ

- Κείμενα αναφοράς
- Ορισμοί
- Κλινικά δεδομένα
- Παθογένεση
- Διάγνωση
- Θεραπεία



*Διετής Κύκλος Μεταπτυχιακών Σεμιναρίων «Συνεχιζόμενη Ιατρική Εκπαίδευση στην Πνευμονολογία», ΠΓΝΝΘΑ «Σωτηρία», 08/11/2006*

## ΚΥΣ – Διάγνωση

- Εκτός εξαιρέσεων (λέμφωμα) η διάγνωση της ΚΥΣ απαιτεί την τεκμηρίωση της ύπαρξης νεοπλασματος μέσα στην υπεζωκοτική κοιλότητα, το οποίο συνοδεύεται από παραγωγή πλευριτικού υγρού.
- Αυτό μπορεί να πραγματοποιηθεί με:
  - **Ιστοπαθολογική** ανεύρεση νεοπλασματικού ιστού σε δείγματα ιστού που ελήφθησαν μέσα από την υπεζωκοτική κοιλότητα
  - **Κυτταρολογική** εξέταση κυττάρων που ελήφθησαν μέσα από την υπεζωκοτική κοιλότητα

## ΚΥΣ – Διαγνωστική παρακέντηση

- Σκέψη κακοήθειας και **διαγνωστική παρακέντηση** επί:
  1. Ετερόπλευρης ΥΣ
  2. Αμφοτερόπλευρης ΥΣ με φυσιολογικό ΚΘΔ
- Κύτταρα, τύπος, λεύκωμα, LDH, γλυκόζη, pH, **κυτταρολογική**
- Απόλυτες αντενδείξεις: ∅
- Σχετικές αντενδείξεις:
  - < 1 cm σε πλαγία κατακεκλιμμένη
  - αιμορραγική διάθεση (INR>2, aPTT>x2, PLT<50,000, Crea>6)
  - αντιπηκτική αγωγή
  - μηχανικός αερισμός
- Επιπλοκές παρακέντησης: πνευμο-, αιμο-, πυο-, ρήξη οργάνων υποχονδρίου

## ΚΥΣ – Τύπος ΠΥ

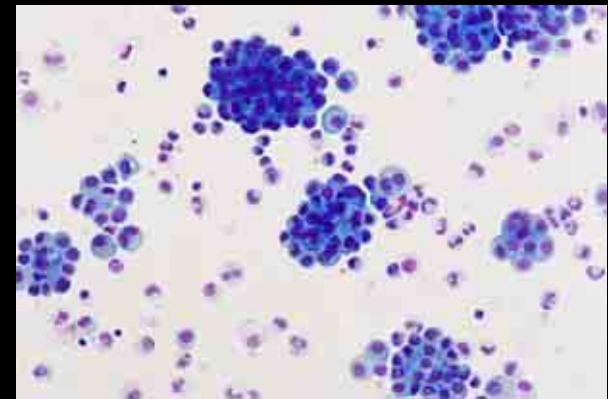
- Σχεδόν πάντα **εξίδρωμα**
  - Κριτήρια **Light**
  - Βαθμίδωση λευκωμάτων, αλβουμίνης
- Σπάνια **δίιδρωμα**
  - Παρακακοήθεις ΥΣ
- Σε δίιδρωμα με
  - Απουσία ΣΚΑ
  - ↑ υποψία κακοήθειας → **κυτταρολογική**
  - Οριακή LDH ΠΥ
- Συχνά αιμορραγική, >50% μη αιμορραγική
- **Μονοπύρρηνα, λεμφοκύτταρα,** ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα
- >30%: pH<7.3, Glc<60 (↑ όγκος στην υπ. κοιλότητα, ↑ κυτταρολογική +, ↓ επιβίωση, ↓ επιτυχία πλευρόδεσης)





## ΚΥΣ – Τύπος ΠΥ

- ~~Αμυλάση (σιέλου), υαλουρονικό οξύ, μεσοθηλίωμα~~
- ~~Καρκινικοί δείκτες ΠΥ~~
- Κυτταρολογική εξέταση ΠΥ
  - Ειδικότητα: > 95%
  - Ευαισθησία: ΚΥΣ-μεσο 60-90%, μεσο 58%
  - ↑ ευαισθησίας με επανάληψη, cell block
- Ανοσοϊστοχημεία (ειδικές περιπτώσεις)
- Κυτταρομετρία ροής
- Καρυότυπος (αιματολογικές κακοήθειες)



Καλομενίδης Ι. Αρχείο: ΚΥΣ από μεσοθηλίωμα

# ΚΥΣ – Βιοψία υπεζωκότα

- Με κλειστή βελόνη
  - ↓ ευαισθησία από κυτταρολογική (40-75%)
  - Πρώιμη νόσος
  - Ασυνέχεια βλαβών → ακόμη μικρότερη Ε
  - Απειρία χειριστή
  - 7-12% (+) επί (-) κυτταρολογικής
  - Επιπλοκές όπως παρακέντηση
- Με καθοδήγηση ΥΤ (U/S?)
- Με ελάχιστα επεμβατική θωρακοσκόπηση
  - Πλεονεκτεί έναντι VATS
  - Διάγνωση ΥΣ
  - Σταδιοποίηση ΜΜ
  - Βιοψία μεσοθωρακίου

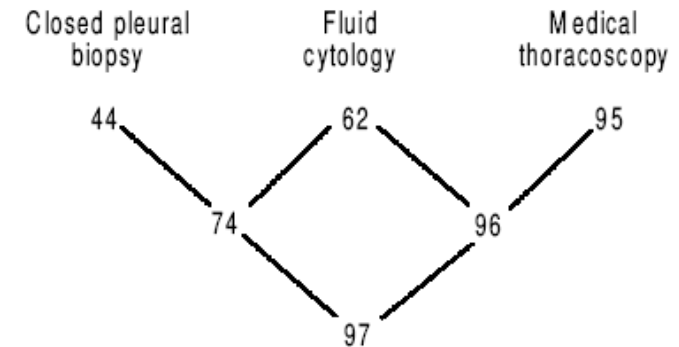


Fig. 1.- Malignant pleural effusions: sensitivity (%) of different biopsy methods (cytological and histological results combined). Presented is a prospective simultaneous comparison (n=208).

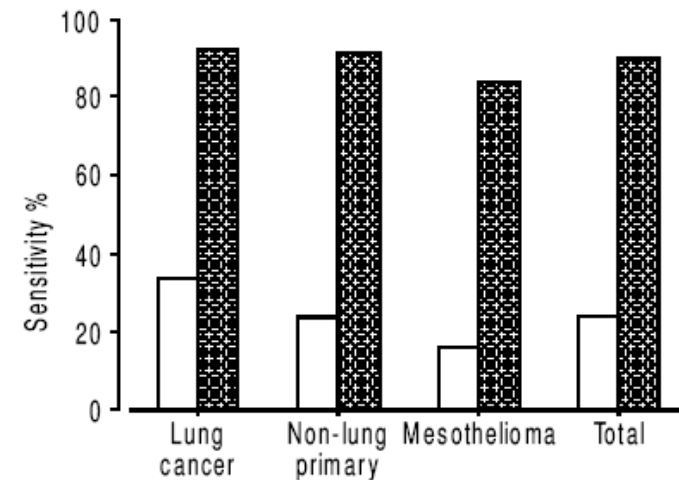


Fig. 2.- Diagnostic sensitivity of cytology (□) and medical thoracoscopy (▨) in malignant pleural effusions. n-numbers are as follows: lung cancer, 67; non-lung primary, 154; mesothelioma, 66; total, 287.

# ΚΥΣ – Βρογχοσκόπηση

- Εκλεκτικά (όχι σε όλους τους ασθενείς)
  - αιμόπτυση
  - ατελεκτασία
  - ακίνητο μεσοπνευμόνιο
  - απουσία έκπτυξης πνεύμονα μετά κενωτική παρακέντηση
  - Παρεγχυματικές βλάβες
- VATS
  - επεμβατική
  - ακριβή
  - χρυσό πρότυπο Δχ & Τχ

## ΚΥΣ – Διαγνωστικά προβλήματα

- Διάκριση κακοήθων από αντιδραστικά μεσοθηλιακά κύτταρα
- Διάκριση αδενοκαρκινώματος από μεσοθηλίωμα

# ΚΑΚΟΗΘΗΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ

- Κείμενα αναφοράς
- Ορισμοί
- Κλινικά δεδομένα
- Παθογένεση
- Διάγνωση
- Θεραπεία



*Διετής Κύκλος Μεταπτυχιακών Σεμιναρίων «Συνεχιζόμενη Ιατρική Εκπαίδευση στην Πνευμονολογία», ΠΓΝΝΘΑ «Σωτηρία», 08/11/2006*

## Από τι πεθαίνουν οι ασθενείς με ΚΥΣ;

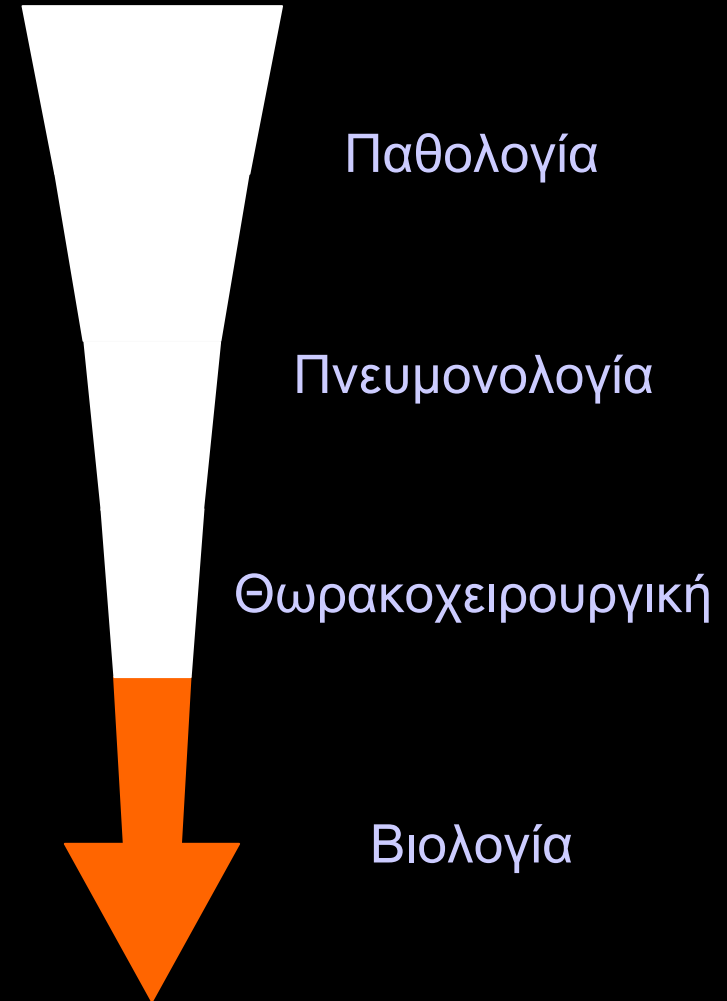
Άγνωστο αν καταλήγουν από ΚΥΣ ή από άλλο λόγο  
Θεωρείται πως η εμφάνιση ΚΥΣ περιορίζει την επιβίωση

- Αναπνευστική ανεπάρκεια
- Αναιμία
- Υπολευκωματιναιμία
- Καχεξία
- Λεμφαγγειακή καρκινωμάτωση
- Σ. άνω/κάτω κοίλης φλέβας
- Μυοκαρδιακή καταστολή έχει παρατηρηθεί ακόμη και με μικρή ΚΥΣ<sup>1</sup>

1. Ma TS et al. *Cardiology* 2006;105:30-3

## Θεραπεία

1. Υποστηρικτική - φαρμακευτική αγωγή
2. Παρακολούθηση
3. Επανειλημμένες παρακεντήσεις
4. Κλειστή (διαδερμική) θωρακοστομία
5. Ανοικτή (χειρουργική) θωρακοστομία
6. Πνευμονολογική θωρακοσκόπηση
7. Βιντεοθωρακοσκόπηση (VATS)
8. Πλευρεκτομή
9. Πλευροπεριτοναϊκή παράκαμψη
10. Χημική πλευρόδεση
11. Χημειοθεραπεία συστηματική - τοπική
12. Βιολογική πλευρόδεση
13. Ανοσοθεραπεία
14. Βιολογική αναστολή σχηματισμού ΠΥ
15. Έλεγχος μοριακών βλαβών



# 1 – Υποστήριξη – φάρμακα

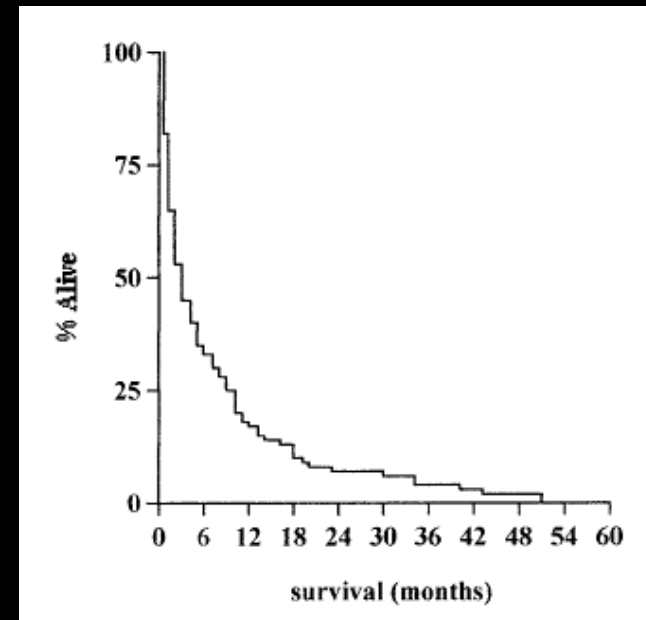
- Θρέψη
- Είτε οπιοειδή ή οξυγόνο ανακουφίζουν από τη δύσπνοια
- Τα οπιοειδή θα ανακουφίσουν και τον πόνο
- Τα οπιοειδή προκαλούν δυσκοιλιότητα και νοητική θόλωση
- Τα οπιοειδή πιθανά χρησιμοποιούνται λιγότερο απ' ότι θα έπρεπε
- Το οξυγόνο είναι ακριβό και μη φορητό
  - Οπιοειδή + Οξυγόνο
- Τα κορτικοειδή δεν φαίνεται να βοηθούν εκτός:
  - παιδική CMML ΚΥΣ<sup>1</sup>
  - πλήρης υποχώρηση σε 4 ημέρες

Hicsonmez G et al. *Leuk Lymphoma* 1998;29:617-23



## 2 – Παρακολούθηση

- Η καλύτερη λύση όταν ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός
- Δεν τον περιορίζει στο νοσοκομείο
- Αποφυγή πόνου και άγχους
- Ο ασθενής μπορεί να καταλήξει από άλλη αιτία πριν εμφανίσει συμπτώματα
- Είναι η πρώιμη θεραπεία πιο αποτελεσματική?
- Προσφέρει η πρώιμη θεραπεία πιο πολλές ποιοτικές ημέρες ζωής?
- Η ΚΥΣ αποτελεί εξ' ορισμού γενικευμένη (μεταστατική) νόσο



Burrows CM et al. *Chest* 2000;117:73-8

### 3 – Επανειλημμένες παρακεντήσεις

- Κίνδυνος εμπυήματος, πνευμοθώρακα, συμφύσεων
- Αποδεκτή λύση για ασθενείς
  - συμπτωματικούς
  - με ετερόπλευρη μετατόπιση μεσοθωρακίου
  - μετά αποτυχημένη πλευρόδεση
  - σε τελικό στάδιο
- Μειονεκτήματα
  - επανειλημμένες νοσοκομειακές επισκέψεις
  - επανειλημμένος πόνος + άγχος
  - επανειλημμένοι κίνδυνοι παρακέντησης
- Η είσοδος αέρα ή αίματος μπορεί να οδηγήσει σε ↑ ηωσινοφίλων
- Μπορούν να οδηγήσουν σε ↑ ουδετεροφίλων, PAI-1 & TNF- $\alpha$ 
  - ↑ επιτυχία πλευρόδεσης<sup>1</sup>
- Χρήση φλεβοκαθετήρα αντί βελόνης?

1. Chung CL et al. *Chest* 2003;123:1188-95

## 4 – Κλειστή (διαδερμική) θωρακοστομία

- Διάφορα συστήματα
  - καθετήρας πάνω από βελόνη (Arrow)
  - καθετήρας μέσα από ευρεία βελόνη (Pleuracan)
  - καθετήρας σιλικόνης με βαλβίδα μονής ροής (Pleurx)
- Πλεονεκτήματα Pleurx
  - εξωτερικός ασθενής
  - μπορεί να γίνει πλευρόδεση
  - μείωση ανάγκης χειρουργικής παρέμβασης



Tremblay A et al. *Chest* 2006;129:362-8

## 5 – Ανοικτή (χειρουργική) θωρακοστομία

- Η πιο συχνά εφαρμοζόμενη μέθοδος στην Ελλάδα
- ΣΠΘ με ευρύ αυλό
- Συσκευή (βαλβίδα μιας κατεύθυνσης) Büllau
- Πλεονεκτήματα
  - ικανοποιητική παροχέτευση, αυτόματη πλευρόδεση
  - τάλκης
- Μειονεκτήματα
  - χρειάζεται παρέμβαση & παρακολούθηση Θ/Χ
  - πόνος, άγχος
  - παράταση νοσηλείας
- Οι περισσότερες ΚΥΣ μπορούν να παροχετευθούν με καθετήρες μικρού αυλού
- ? Μήπως τοποθετούμε περισσότερους ΣΠΘ απ' ότι θα μπορούσαμε ?

## 6 – Βιντεοθωρακοσκοπική χειρουργική

- Οριστική διαγνωστική & θεραπευτική παρέμβαση για ΚΥΣ με επιτυχία >85%
- Συνδυασμός παρέμβασης στον υπεζωκότα και πνεύμονα
- Γενική αναισθησία + εκλεκτική διασωλήνωση στελεχιαίων βρόγχων
- VATS+ΣΠΘ → πλευρόδεση >60%

Groth et al. *Ann Oncol* 1991;2:213-215

Sorensen et al. *Eur J Respir Dis* 1984;65:131-135

- Δεν υπάρχει λόγος VATS μόνο για πλευρόδεση
- Όταν γίνεται VATS για διάγνωση επιμένουσας - υποτροπιάζουσας - συμπτωματικής ΥΣ πρέπει να επιχειρείται πλευρόδεση στον ίδιο χρόνο (απόξεση, πλευρεκτομή, χημική)

## 7 – Ελάχιστα επεμβατική θωρακοσκόπηση

- Τοπική αναισθησία + συστηματικά προποφύλη ή μιδαζολάμη
- Και σε ασθενείς που δεν μπορούν να δεχθούν γενική αναισθησία
- Εξαπλώνεται ταχύτατα
- Παρόμοια ποσοστά επιτυχίας με VATS
- ΕΕΘ+χημική πλευρόδεση

→ (n=360) πλευρόδεση 90% (1 μήνας), 82% (δια βίου)

Viallat JR et al. *Chest* 1996;110:1387-93

→ (n=24) πλευρόδεση 88% (6 μήνες)

Danby CA et al. *Chest* 1998;113:739-42

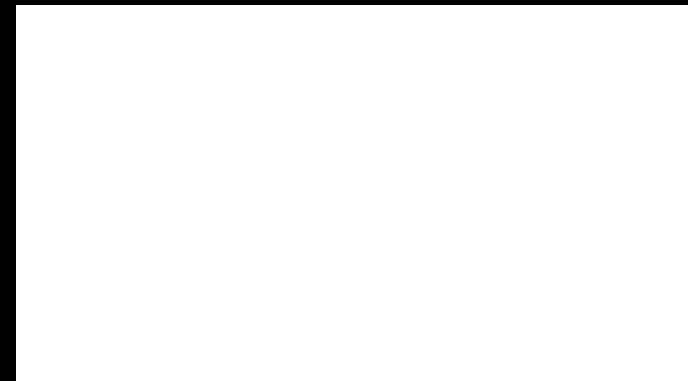
→ (n=102) πλευρόδεση 82% (6 μήνες)

Kolschmann S et al. *Chest* 2005;128:1431-5

## 8 – Πλευρεκτομή

- Υπόθεση: ο περίτονος υπεζωκότας παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση ΚΥΣ
- Παρέμβαση: εκτομή περιτόνου υπεζωκότα ± περιορισμένη εκτομή Α'παθούς εστίας NSCLC (τοπική, τμηματεκτομή, λοβεκτομή)
- 42 ασθενείς
- Επικουρική ΧΜΘ: carboplatin + vindesine ή gemcitabine

Επιβίωση (%)	T4N0M0	T4N1-2M0
3-ετής	56	21
5-ετής	32	7
10-ετής	24	0



Ohta Y et al. *J Surg Oncol* 2005;91:237-42

## 9 – Πλευροπεριτοναϊκή παράκαμψη

- Εναλλακτική λύση αντί πλευρόδεσης
- Το πλευριτικό υγρό μετακινείται μέσω αντλίας από υπεζωκότα σε περιτόναιο όπου απορροφάται
- Τοπική αναισθησία
- Εξωτερικός ασθενής
- Αποτελέσματα

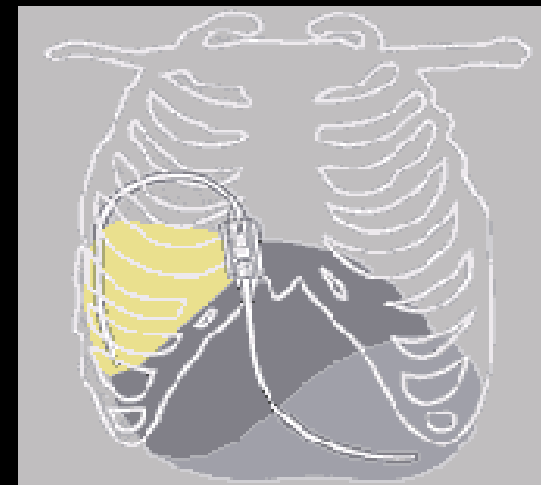
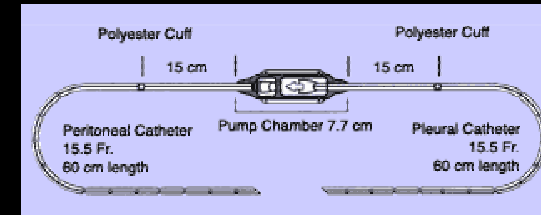
n = 160

νοσηλεία 6.2 ημέρες

95 % επιτυχία

7 αντικαταστάσεις, 5 αναθεωρήσεις, 7 λοιμώξεις

ΟΧΙ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ Ca





## 10 – Χημική πλευρόδεση

- Υποψήφιος για πλευρόδεση:
  - δύσπνοια
  - ανακούφιση με παρακέντηση
- Μηχανισμός: πρόκληση φλεγμονής
  - ενεργοποίηση καταρρακτών πήξης & ινωδόλυσης
  - ίνωση υπεζωκότα
- Αντενδείξεις
  - μη ανακούφιση δύσπνοιας μετά θωρακοκέντηση
  - μη έκπτυξη πνεύμονα μετά θωρακοκέντηση
  - παγιδευμένος πνεύμονας (→ Pleurx)
  - απόφραξη κεντρικού αεραγωγού
  - χημειο-ευαίσθητο νεόπλασμα (π.χ. SCLC, λέμφωμα)
  - πτωχή φυσική κατάσταση
  - πτωχό προσδόκιμο επιβίωσης

Lee YC et al. *Respirology* 2004;9:148-56

Light RW. *Pleural Diseases*. 2001

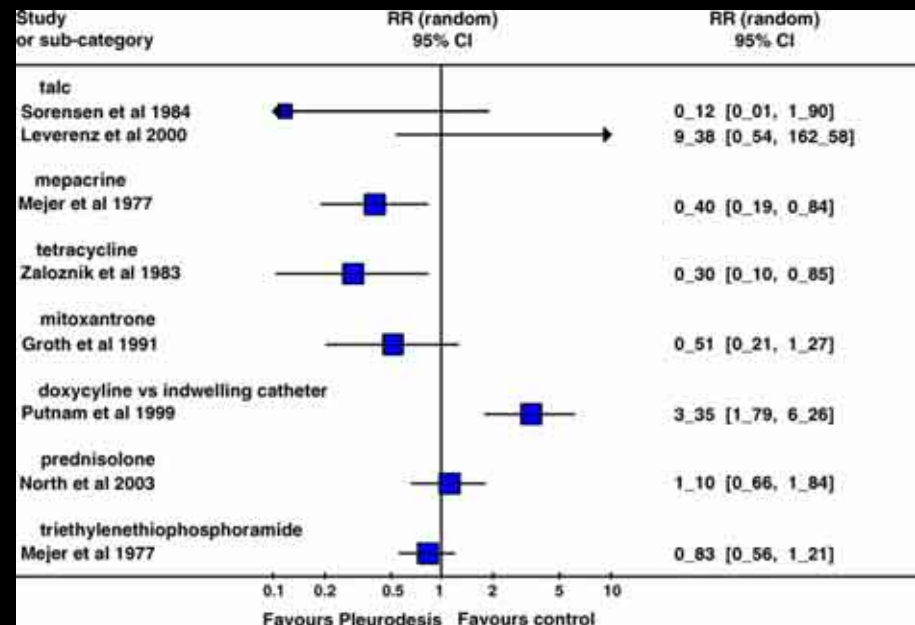
Sahn SA. *Malignant Pleural Effusions*. 1998

## 10 – Χημική πλευρόδεση

1. Αυτόματη πλευρόδεση με ΣΠΘ
  2. Τάλκης (χυλός – πούδρα)
  3. Αντινεοπλασματικά (μπλεομυκίνη, μιτοξαντρόνη, σισπλατίνη, ετοποσίδη, μιτομυκίνη, κλπ)
  4. Τετρακυκλίνη, δοξυκυκλίνη, μινοκυκλίνη (ενέσιμη)
  5. Ιωδιούχος ποβιδόνη (Betadine)
  6. Νιτρικός άργυρος
  7. *Corynebacterium parvum*
- Μεγάλη ποικιλία παραγόντων σε διάφορες χώρες

Lee YC et al. *Chest* 2003;124:2229-38

### Χημική πλευρόδεση έναντι μόνο ΣΠΘ



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

## 10α – τάλκης

- $Mg_3(Si_2O_5)_2(OH)_2$
- Το πιο δημοφιλές + αποτελεσματικό

Shaw et al. *Cochrane Database Syst Rev*  
2004:CD002916

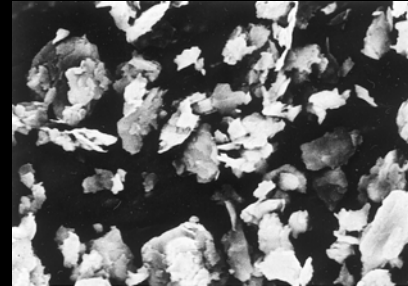
- Κάθε σκεύασμα διαφορετικό
- 2 €
- Απαιτεί ΣΠΘ με ευρύ αυλό ή θωρακοσκόπηση
- Δόση 2-5 g
- ↑ ποσοστά επιτυχίας (90%)
- Θωρακοσκοπική εμφύσηση σκόνη τάλκη πιθανά λίγο ανώτερη της έγχυσης χυλού τάλκη μέσω ΣΠΘ MONO σε:
  - Ca πνεύμονα
  - Ca μαστού

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

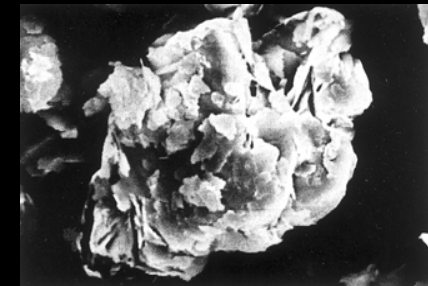
Dresler CM et al. *Chest* 2005;127:909-15

# 10α – τάλκης

- Τοξικότητα: πόνος, πυρετός, θάνατοι από ARDS<sup>1,2</sup>
  - μέγεθος σωματίων τάλκη
  - δόση
  - κλινική κατάσταση ασθενούς
- Μεσοθηλίωμα
  - Πλευρόδεση
  - Απόπτωση MM κυττάρων
  - Βελτίωση επιβίωσης<sup>3</sup>



ΗΠΑ



Ευρώπη

	<u>PMC</u>	<u>MM1</u>	<u>MM2</u>	<u>MM3</u>	
123 bp	SFM	SFM	SFM	SFM	123 bp
	beads	beads	beads	beads	
	talc	talc	talc	talc	

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

2. Light RW. *Chest* 2002;122:1506-8

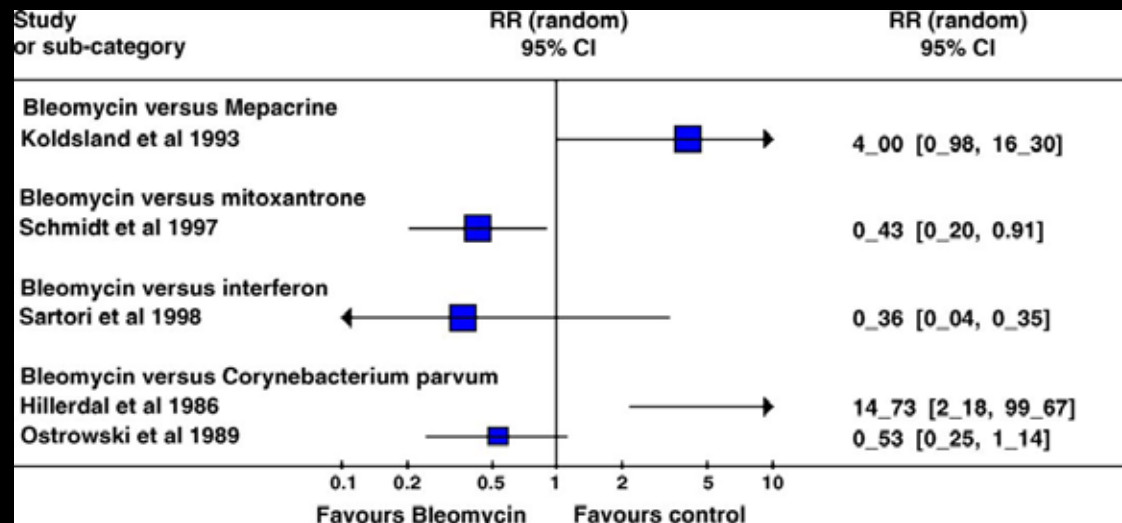
3. Nasreen N et al. *AJRCCM* 2000;161:595-600

## 10β – μπλεομυκίνη

- Προκαλεί φλεγμονή υπεζωκότα
- Όχι σε πνευμοθώρακα
- 100 €
- Πόνος, πυρετός, ναυτία
- Δόση 60 μονάδες
- Επιτυχία 61%
- Διαθέσιμη στην Ελλάδα

1. Bitran JD et al. *J Surg Oncol* 1981;16:273–7
2. Ostrowski MJ et al. *Cancer Treat Rep* 1982;66:1903–7
3. Gravelyn TR et al. *Cancer* 1987;59:1973–7
4. Ruckdeschel JC et al. *Chest* 1991;100:1528–35
5. Zimmer PW et al. *Chest* 1997;112:430–4

### μπλεομυκίνη έναντι άλλων παραγόντων

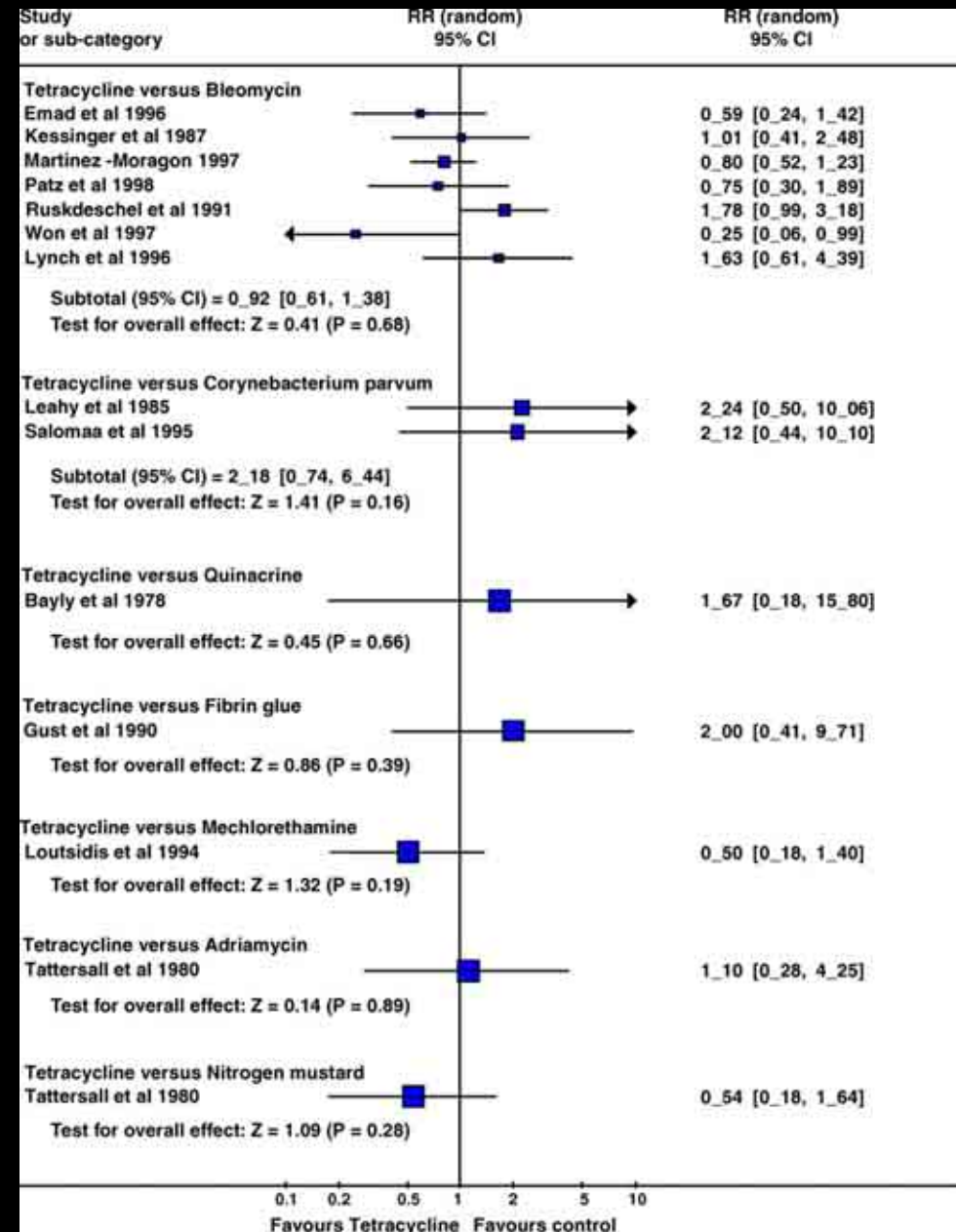


## ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΗ ΕΝΑΝΤΙ ΆΛΛΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

### 10γ – ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ

- Προκαλούν φλεγμονή υπεζωκότα  
→ ΥΣ
- Μπορούν να χορηγηθούν επανειλημμένα
- 20 €
- Πόνος, πυρετός
- Δόση 1-1.5 g
- Επιτυχία 76%
- i.v. μορφές μη διαθέσιμες στην Ελλάδα
- ρ.ο. σκευάσματα αποτελεσματικά και ασφαλή σε πειραματόζωα

1. Robinson L A et al. *Ann Thorac Surg* 1993;55:1115–21
2. Pulsiripunya C et al. *Respirology* 1996;1:69–72
3. Heffner JE et al. *Chest* 1994;105:1743–7
4. Bilaceroglu S et al. *Chest* 2005;128:3750-6



## 10δ – betadine

- 2 €
- Δόση 20 ml + 80 ml N/S 0.9%
- Πόνος (100%), υπόταση (5.8%), πυρετός (<10%), εμπύημα (1 ανοσοκατασταλμένος/64)
- Επιτυχία 96% σε 52 ασθενείς με ΥΣ (44 με ΚΥΣ) που παρακολουθήθηκαν επί 13 μήνες<sup>1</sup>
- Επιτυχία 86.5% ασθενών με ΚΥΣ και 92.3% ασθενών με πνευμοθώρακα<sup>2</sup>
- Μπορεί να γίνει και 2η προσπάθεια πλευρόδεσης



Agarwal R et al. *Respirology* 2006;11: 105–108

1. Olivares-Torres CA et al. *Chest* 2002;122:581

2. Agarwal R et al. *Respirology* 2006;11: 105–108

## 10ε – AgNO<sub>3</sub>

- Ο πρώτος παράγοντας που χρησιμοποιήθηκε (1-10%)
- Εγκαταλείφθηκε λόγω σοβαρού πόνου → μικρότερες δόσεις
- Δόση 20 ml SN 0.5%
- Καμία διαφορά με ταλκ όσον αφορά
  - πόνο
  - πυρετό
  - παροχέτευση ΠΥ
  - επιτυχία πλευρόδεσης (96 έναντι 84%)

## 10στ – *C. parvum*

- 9 μελέτες
- 169 ασθενείς
- επιτυχία 76%
- πόνος (43%)
- πυρετός (59%)
- εγκατάσταση βιοασφάλειας



## 10 – Πλευρόδεση – ποιο να διαλέξω?

- Το πιο ασφαλές, αποτελεσματικό και φθινό που διατίθεται στην Ελλάδα
- Ενημερωμένη συγκατάθεση?
- Άποψη: τάλκη μόνο σε ΚΥΣ

Table 3. – Complete success rates of commonly used pleurodesis agents

Chemical agent	Total patients n	Successful n	Successful %	Dose
Talc	165	153	93	2.5–10 g
<i>Corynebacterium parvum</i>	169	129	76	3.5–14 mg
Doxycycline	60	43	72	500 mg (often multiple doses)
Tetracycline	359	240	67	500 mg–20 mg·kg <sup>-1</sup>
Bleomycin	199	108	54	15–240 units

Antony VB et al. *AJRCCM* 2000;162:1987-2001

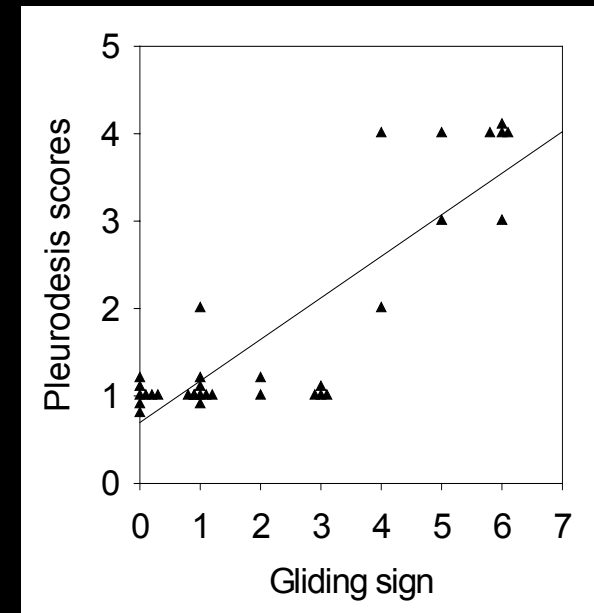
- Betadine?

## 10 – Πλευρόδεση – τεχνικά θέματα

- Τοπική αναλγησία με λιδοκαΐνη: ασφαλής, όχι πάντα (ή ποτέ) αποτελεσματική → συστηματική αναλγησία
- Συστηματική χορήγηση μικρών δόσεων οπιοειδών, προποφόλης, μιδαζολάμης
- Καθετήρες έναντι ΣΠΘ: ίδιο % επιτυχίας
- ΣΠΘ για 3-12 ημέρες: «αυτόματη» πλευρόδεση 62%
- Ταχεία (αμέσως μετά την έκπτυξη του πνεύμονα) έναντι καθυστερημένης (παροχέτευση <150 ml/ημέρα) έγχυσης σκληρυντικής ουσίας: ταχύτερη πλευρόδεση, ίδιο % επιτυχίας
- Περιστροφή ασθενούς: καμία επίδραση στο αποτέλεσμα

## 10 – Πλευρόδεση – διαδικασία

1. ΣΠΘ σε αναρρόφηση (<20 cmH<sub>2</sub>O)
2. α/α θώρακα → έκπτυξη πνεύμονα
3. Ήπια αναλγησία, καταστολή
4. Τάλκης (2-5 g) ή μπλεομυκίνη (60 U) ή δοξουκυκλίνη (500 mg) σε 50 ml N/S 0.9% ή Betadine (20 ml 10% σε 100 ml N/S 0.9%)
5. Προώθηση σκληρυντικού με 50 ml N/S 0.9%
6. Απόφραξη ΣΠΘ για 1-2 ώρες
7. ΣΠΘ σε αναρρόφηση (<20 cmH<sub>2</sub>O)
8. Αφαίρεση ΣΠΘ όταν παροχέτευση <150 ml/ημέρα
  - Εκτίμηση αποτελέσματος???
  - α. συμπτώματα – σημεία (παρουσία δύσπνοιας)
  - β. α/α θώρακος (παρουσία ΠΥ)
  - γ. CT θώρακος (παρουσία πάχυνσης υπεζωκότα)
  - δ. u/s (σημείο υπεζωκοτικής ολίσθησης)???



Zhu Z et al. *Chest* 2005;128:934–9  
Dikensoy O et al. *Chest* 2005;128:684–9

# 11 – Χημειοθεραπεία

## Συστηματική

- Ανάλογα με Α'παθή νόσο
- 1η επιλογή σε χημειοευαίσθητα νεοπλάσματα (SCLC, λέμφωμα)
- Άγνωστη η βιοδιαθεσιμότητα ΧΜΘ στην ΚΥΣ

## Τοπική ?

- Τοπική θεραπεία με παράγωγα πλατίνας για Ca ωοθηκών

<http://ctep.cancer.gov/highlights/ovarian.html> (Jan 4, 2006)

Armstrong DK et al. *NEJM* 2006;354:34-43

- Μιτομυκίνη-C, ετοποσίδη, δοξορουβικίνη, κυταραβίνη, αδριαμυκίνη

Luh KT et al. *Cancer* 1992;69:674-9

Ishida A et al. *Respirology* 2006;11:90-7

- Τοπική θεραπεία (+) PL & ΚΥΣ από NSCLC με παράγωγα πλατίνας

→ ↓ συχνότητας εμφάνισης ΚΥΣ

→ ↑ επιβίωσης

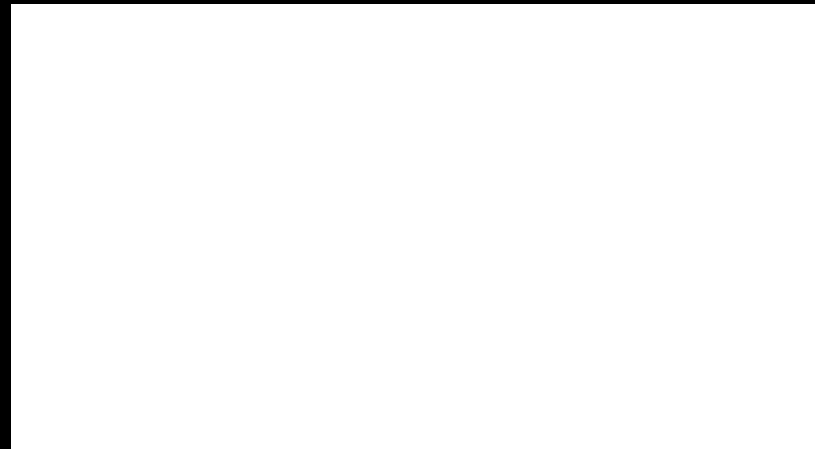
→ δράση σαν συστηματική χημειοθεραπεία

Ichinose Y et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:695-9

Muraoka M et al. *J Surg Oncol* 2006;93:323-9

## 12 – Βιολογική πλευρόδεση

- IFN $\alpha$ -2b υποδεέστερη μπλεομυκίνης <sup>1</sup>
- Σκόνη κολλαγόνου: επιτυχία 89% <sup>2</sup>
- TGF- $\beta_2$  TGF- $\beta_3$ : ταχύτερη πλευρόδεση με λιγότερη φλεγμονή από τάλη και δοξουκυκλίνη σε κουνέλι και πρόβατο <sup>3-5</sup>



1. Sattori S et al. *J Clin Oncol* 2004;22:1228-33
2. Akopov AL et al. *Eur J Cardiothor Surg* 2005;28:750-3
3. Light RW et al. *AJRCCM* 2000; 162:98
4. Lee YC et al. *Thorax* 2000; 55:1058-1062
5. Kalomenidis I et al. *AJRCCM* 2003; 167: A903

## 13 – Ανοσοθεραπεία



- Αυτόλογα δενδριτικά κύτταρα εκτεθειμένα σε λύματα καρκινικών κυττάρων από ΚΥΣ<sup>1</sup>
- Σταφυλοκοκκικό υπεραντιγόνο (SSAg)<sup>2</sup>
- OK-432 (λυοφιλοποιημένο παρασκεύασμα *S. pyogenes* εκτεθειμένου σε πενικιλίνη): επιτυχία >80% <sup>3</sup>

Ren S et al. *Chest* 2004;126:1529-39

1. Chang G-C et al. *Cancer* 2005;103:763-71
2. Ren S et al. *Chest* 2004;126:1529-39
3. Luh KT et al. *Cancer* 1992;69:674-9

## 14 – Βιολογική αναστολή σχηματισμού ΚΥΣ



Yano S et al. *Clin Cancer Res* 2000;6:957-65

- Αναστολή VEGFR<sup>1</sup>
- Αναστολή MMP:
  - batimastat (φάση I in vivo)<sup>2</sup>
  - Αναστολή MMP-9 με νεώτερα αμινοδιφωσφονικά<sup>3</sup>
- In vitro δεδομένα μετά αναστολή πρωτεασώματος (NF-κB) σε PEL: bortezomib<sup>4</sup>
  - in vivo?
  - αδενοκαρκίνωμα?
- Αναστολή TNF-α: etanercept<sup>3</sup>

1. Yano S et al. *Clin Cancer Res* 2000;6:957-65

2. Macaulay VM et al. *Clin Cancer Res* 1999;5:513-20

3. Σταθόπουλος ΓΘ & συνεργάτες. *Μελέτες σε εξέλιξη*

4. An J et al. *Leukemia* 2004;18:1699-704

## 15 – Έλεγχος μοριακών βλαβών

- Ανίχνευση μεταλλάξεων EGFR με PCR<sup>1</sup>
  - αναστολή οδού EGFR
- Παρουσία αντι-p53 αντισωμάτων στον ορό ασθενών με Ca πνεύμονα σχετίζεται με:
  - μεταλλάξεις p53
  - παρουσία ΚΥΣ
  - ↑ έκταση όγκου
  - κακή πρόγνωση
  - ↓ επιβίωση ασθενών με ΚΥΣ<sup>2</sup>
    - ανίχνευση μεταλλάξεων p53
    - επιλογή ασθενών με ↑ πιθανότητα εμφάνισης ΚΥΣ
    - επιλογή ασθενών με ↓ πρόγνωση

1. Huang MJ et al. *Lung Cancer* 2005;49:413-5

2. Lai CL et al. *Clin Cancer Res* 1998;4:3025-30



# Σύνοψη

## ΚΥΣ – Αντιμετώπιση

1. Τελικού σταδίου νόσος
2. Άγνωστο εάν οδηγεί απ' ευθείας στο θάνατο
3. Υπάρχει μεγάλη ποικιλία «θεραπευτικών» επιλογών
4. Στόχος η ποιότητα ζωής (χρειάζονται μελέτες)
5. Κλινική στάθμιση της παρεμβατικότητας ανάλογα με τη φυσική κατάσταση ασθενούς
6. Σήμερα εξαλείφουμε την υπεζωκοτική κοιλότητα (πονάει χέρι – κόψει χέρι)
7. Πιθανά στο μέλλον να προλαμβάνουμε το σχηματισμό υγρού (αιτιολογική αντιμετώπιση)

# ΚΑΚΟΗΘΗΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ

## Ευχαριστίες

ΚΕΒΕΕ «Μ. Σίμου»  
Γιάννης Καλομενίδης  
Νίκη Κολλίντζα  
Χάρης Μόσχος  
Γιάννης Ψαλλίδας



*Διετής Κύκλος Μεταπτυχιακών Σεμιναρίων «Συνεχιζόμενη Ιατρική Εκπαίδευση στην Πνευμονολογία», ΠΓΝΝΘΑ «Σωτηρία», 08/11/2006*