

Versamenti pleurici maligni



Ann. Ital. Chir., 2007; 78: 389-391

Giacomo Cusumano, Stefano Margaritora, Venanzio Porziella, Elisa Meacci, Alessio Piraino, Maria Letizia Vita, Adele Tessitore, Maria Teresa Congedo, Mariella Filotico, Stefano Cafarotti, Pierluigi Granone

Thoracic Surgery Unit, Catholic University, Rome, Italy
Unità Operativa di Chirurgia Toracica, Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma

Malignant pleural effusion

Malignant pleural effusion is a frequent condition with important prognostic repercussions on duration and quality of life. The neoplasms that more frequently determine pleural effusion are lung and breast cancer and pleural mesothelioma. Lymphomas, tumours of the genitourinary tract and gastrointestinal tract as a group account for a further 25%.

Surgical treatment has palliative purposes and finalized to reduction symptoms and to improve quality of life. More frequent clinical presentation is a massive pleural effusion associated to dyspnoea and cough. Pleural aspiration is the first choice treatment but the recurrence rate equals to 100% within 1 month. Repeated pleural aspirations are indicated in those patients that have lower expectation of life. The recurrence risk can be reduced with chemical pleurodesis that allows the adhesion between pleural surfaces. Pleurodesis can be realized by the instillation of several substances by the tube of drainage (slurry) or during thoracoscopy (poudrage).

Video Assisted Thoracoscopy (VATS) is a safe and well tolerated technique, a complication rate is lower than 0,5%, VATS can be used to obtain diagnosis and to treat patients with malignant pleural effusion and better expectation of life.

KEY WORDS: Malignant pleural effusion, Pleurodesis, Thoracoscopy.

Epidemiologia ed eziologia

Pazienti con tumori noti, che presentano un versamento pleurico, possono avere versamento non neoplastico, paraneoplastico o neoplastico¹. Per definizione, i versamenti maligni sono dovuti a metastasi pleuriche ed in generale, sono distinti dai versamenti paraneoplastici per la loro alta conta cellulare, livelli di glucosio e pH più bassi, natura essudativa e citologia positiva.

I versamenti pleurici maligni sono piuttosto frequenti, interessano 660 pazienti per un milione di abitanti l'anno nel mondo². Sono una delle cause principali di versamenti pleurici ricorrenti, con una incidenza annuale di 150.000 casi negli USA³.

Approssimativamente metà dei pazienti con carcinoma metastatico sviluppa versamenti pleurici maligni (VPM) ed carcinoma è la seconda causa più comune di versamento pleurico in pazienti con età superiore a 50 anni⁴.

I VPM si sviluppano in pazienti con neoplasia disseminata

in fasi avanzate, segnalando una ridotta aspettativa di vita, con una sopravvivenza media dopo la diagnosi che varia da 3 a 6 mesi⁵.

Il cancro del polmone è la più comune causa di disseminazione pleurica nell'uomo e presenta la più bassa sopravvivenza mentre il carcinoma della mammella è il secondo per incidenza ed, insieme al versamento pleurico che origina dal cancro del polmone, rappresentano circa il 50-65% di tutti i versamenti pleurici neoplastici. In generale i versamenti secondari al mesotelioma, ai carcinomi del tratto genitourinario, gastroenterico, ed ai linfomi rappresentano circa il 25% di tutte le forme. Esiste infine un ultimo gruppo di versamenti pleurici maligni con neoplasia primitiva sconosciuta che si aggira intorno al 7-15%⁶.

Fisiopatologia

La circolazione del liquido pleurico è caratterizzata dal punto di vista anatomico dalla presenza di 5 compartimenti: la circolazione sanguigna della parete toracica assicurata da rami delle arterie intercostali e dalla arterie mammarie; lo spazio interstiziale della parete; lo spazio pleurico delimitato dal doppio foglietto mesoteliale (parietale e viscerale); l'interstizio polmonare e la circo-

Pervenuto in Redazione Giugno 2008. Accettato per la pubblicazione Agosto 2007.

Per la corrispondenza: Prof. Giacomo Cusumano, Università Cattolica del S. Cuore, U.O.C. di Chirurgia Toracica, Policlinico "A. Gemelli", via F. Vito, 1, 00168 Roma.

lazione polmonare. Il fluido pleurico viene filtrato nel compartimento pleurico richiamato dai capillari dalla pressione negativa del cavo pleurico. Il sistema di drenaggio si avvale della presenza, a carico della pleura mediastinica e diaframmatici, di piccoli pori detti *stoma* compresi tra le cellule mesoteliali che drenano, attraverso canali linfatici parietali dotati di sistemi di valvole unidirezionali, fino ai linfonodi mediastinici.

Il danno a carico di qualunque parte del network di drenaggio linfatico determinato dalla disseminazione linfatica o ematogena delle cellule neoplastiche può esitare in un versamento pleurico maligno ⁷.

Presentazione clinica

La presenza di versamento pleurico massivo, inteso come completo o quasi completo opacamento dell'emitorace all'Rx del torace, è più comunemente associato ad eziologia maligna ed è quasi sempre sintomatico, sebbene circa il 25% dei pazienti non presenti sintomi alla diagnosi.

La dispnea è il sintomo più frequentemente riscontrato e si accompagna occasionalmente a dolore toracico e tosse. La dispnea è il risultato della combinazione di più fattori: riduzione della compliance della parete toracica; riduzione del volume polmonare; compressione sull'emidiaframma ipsilaterale; dislocamento del mediastino. Il dolore toracico è correlato al coinvolgimento della pleura parietale, delle coste o delle strutture intercostali. I sintomi sistemici includono il calo ponderale, malessere ed anoressia ⁸.

Diagnosi

La diagnosi di un versamento pleurico maligno richiede la dimostrazione citologica della presenza di cellule tumorali nel tessuto o nel liquido pleurico oppure una diagnosi istologica. A tale scopo, dimostrata la presenza di un versamento pleurico dall'esame obiettivo e dalla radiografia del torace, dovrebbe essere eseguita una toracentesi diagnostica. In un paziente con un versamento essudativo, citologia negativa, e nessuna infezione apparente spesso la via più prudente è l'esecuzione di una toracosopia precoce. Questa tecnica endoscopica permette di eseguire prelievi biotipici per lo studio istologico.

La combinazione della citologia e della biopsia pleurica porta a diagnosi definitiva nel 73-93% dei casi mentre la toracosopia permette di fare diagnosi in circa il 95% di pazienti e di iniziare immediatamente il trattamento ⁹.

Management

Il tipo di trattamento del versamento pleurico neoplastico deve tenere in considerazione diversi aspetti tra cui i sintomi, il performance status del paziente e l'aspetta-

tiva di vita; il tipo di neoplasia primitiva; la risposta alla chemioterapia e la ri-espansione del polmone dopo evacuazione del liquido pleurico ¹⁰.

Le toracentesi ripetute o il posizionamento di un drenaggio pleurico senza pleurodesi sono raccomandate in pazienti fragili con scarsa aspettativa di vita o pazienti terminali al fine di migliorare la sintomatologia. Il tasso di recidiva è del 100% ad 1 mese. Il posizionamento di un drenaggio toracico permanente permette un buon controllo dei sintomi ma rappresenta una limitazione della vita quotidiana ed aumenta il rischio di empiema pleurico ¹¹.

La pleurodesi richiede l'attivazione di una diffusa reazione infiammatoria con attivazione della cascata della coagulazione ed attivazione dei fibroblasti. Essa può essere ottenuta mediante l'instillazione di diverse sostanze chimiche tra le quali tetracicline, talco sterile deasbestato, bleomicina, doxiciclina, *Corynebacterium parvum* o altre sostanze chimiche capaci di generare una intensa risposta infiammatoria a livello della pleura ^{12,13}.

La pleurodesi chimica permette di ottenere un controllo efficace del versamento pleurico ricorrente ed un miglioramento della sintomatologia ¹⁴.

Sebbene l'uso del talco ha mostrato in alcuni studi una maggiore efficacia nel prevenire le recidive rispetto ad altri agenti, una recente metanalisi ha dimostrato che non esiste una sostanziale superiorità di un agente sclerosante rispetto ad altri ¹⁵. L'instillazione di un agente sclerosante attraverso un drenaggio toracico può essere realizzato direttamente al letto del paziente con relativa sicurezza.

L'uso del talco presenta una incidenza di circa 1% di ARDS ¹⁶⁻¹⁷, l'uso di tutti gli agenti, invece, può associarsi a febbre, leucocitosi ed intenso dolore toracico.

La tecnica prevede l'inserzione di un drenaggio toracico e l'evacuazione controllata del liquido pleurico. Confermata la ri-espansione del polmone e la posizione del tubo dell'intercostale mediante radiografia del torace si procede alla infusione della soluzione di lidocaina nello spazio pleurico seguito dall'agente sclerosante mantenendo chiuso il drenaggio al termine della procedura per circa 1 ora. La rimozione del drenaggio si esegue a circa 12-72 ore se il polmone rimane completamente ri-espanso ¹⁰.

La videotoroscopia (in anestesia generale o in sedazione) è un valido strumento diagnostico e terapeutico nel VPM. Tale metodica permette l'esplorazione del cavo pleurico, la lisi di eventuali aderenze, la valutazione diretta della ri-espansione polmonare, la possibilità di eseguire biopsie mirate e la distribuzione uniforme dell'agente sclerosante aumentando l'efficacia della pleurodesi chimica (grado di efficacia superiore al 90%) ¹⁸.

Le indicazioni alla toracosopia sono rappresentate da: dispnea persistente; versamento pleurico ricorrente dopo ripetute toracentesi; quota di liquido pleurico drenato maggiore a 150 ml/24 h per più di 6 giorni; versamento pleurico ricorrente indeterminato in pazienti con precedenti

neoplastici ed aspettativa di vita superiore a 6 mesi^{19,20}. La toroscopia è una metodica sicura e ben tollerata con una mortalità perioperatoria inferiore a 0,5% le complicanze più comuni sono rappresentate da empiema, insufficienza respiratoria acuta secondaria ad infezione o ri-espansione polmonare^{21,22}.

Riassunto

I versamenti pleurici maligni (VPM) rappresentano una condizione frequente e con importanti ripercussioni prognostiche sia sulla quantità che sulla qualità di vita. Le neoplasie che più frequentemente determinano versamento pleurico sono: il cancro del polmone e della mammella, il mesotelioma pleurico, le neoplasie del tratto genitourinario ed ematologiche.

Il trattamento chirurgico ha finalità palliative e ha come obiettivo la riduzione dei sintomi ed il miglioramento della qualità di vita. La presentazione clinica più frequente è quella di un versamento pleurico massivo associato a dispnea e tosse.

La toracentesi è il trattamento di prima scelta ma presenta un tasso di recidiva pari al 100% entro 1 mese. Le toracentesi ripetute sono indicate in quei pazienti che hanno una bassa aspettativa di vita.

Il tasso di recidiva può essere ridotto mediante la realizzazione di una pleurodesi che permette l'adesione dei foglietti pleurici. Questa può essere realizzata mediante l'instillazione di varie sostanze attraverso il tubo di drenaggio (slurry) o durante intervento in toroscopia (poudrage).

La toroscopia viene eseguita con finalità diagnostiche nel sospetto di un VPM di origine non determinata e come trattamento in pazienti con maggiore aspettativa di vita con risultati migliori rispetto alle altre metodiche e con un basso tasso di complicanze.

Bibliografia

- 1) Fenton KN, Richardson JD: *Diagnosis and management of malignant pleural effusions*. Am J Surg, 1995; 170(1):69-74
- 2) Lee YC, Light RW: *Management of malignant pleural effusions*. (Related articles) Respirology, 2004; 9(2):148-56.
- 3) American Thoracic Society: *Management of malignant pleural effusions*. Am J Respir Crit Care Med, 2000; 162:1987-2001.
- 4) Matthay RA, Copping L, Shaw C, Filderman AE: *Malignancies metastatic to the pleura*. Invest Radiol, 1990; 25:601-619.
- 5) Chernow B, Sahn SA: *Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patient*. Am J Med, 1977; 63:695-702.
- 6) Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, et al: *Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients*. J Clin Oncol, 1994; 12:1272-280.
- 7) Miserocchi G, Venturoli D, Negrini D, et al: *Intrapleural fluid movements described by a porous flow model*. J Appl Physiol, 1992; 73:2511-516.
- 8) Judson MA, Sahn SA: *Pulmonary physiologic abnormalities caused by pleural disease*. Semin Respir Crit Care Med, 1995; 16:346-53.
- 9) *BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults* Thorax, 2003; 58 (Suppl II):ii8-ii17.
- 10) *BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions*. Thorax, 2003; 58(Suppl II):ii29-ii38.
- 11) Stretton F, Edmonds P, Marrinan M: *Malignant pleural effusions*. Eur J Palliative Care, 1999; 6:5-9.
- 12) Antony VB: *Pathogenesis of malignant pleural effusions and talc pleurodesis*. Pneumologie, 1999; 10:493-98.
- 13) Antony VB, Rothfuss KJ, Godbey SW et al: *Mechanism of tetracycline-hydrochloride-induced pleurodesis*. Am Rev Respir Dis, 1992; 146:1009-13.
- 14) Tan C, Sedrakyan A, Browne J, Swift S, Treasure T: *Clinical efficacy and safety of thorascopic talc pleurodesis in malignant pleural effusions*. Chest, 2005; 128(3):1431-435.
- 15) Tan C, Sedrakyan A, Browne J, Swift S, Treasure T: *The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review*. European Journal of Cardio-thoracic Surgery, 2006; 29:829-38.
- 16) Campos JR, Werebe EC, Vargas FS, Jatene FB, Light RW: *Respiratory failure due to insufflated talc*. Lancet, 1997; 349: 251-52.
- 17) Bouchama A, Chastre J, Gaudichet A, Soler P, Gibert C: *Acute pneumonitis with bilateral pleural effusion after talc pleurodesis*. Chest, 1984; 86:795-67.
- 18) Cardillo G, Facciolo F, Carbone L, Regal M, Corzani F, Ricci A, Di Martino M, Martelli M: *Long-term follow-up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions*. Eur J Cardiothorac-Surg, 2002.; 21(2):302-6
- 19) Burrows CM, Mathews WC, Colt HG: *Predicting survival in patients with recurrent symptomatic malignant pleural effusions. An assessment of the prognostic values of physiologic, morphologic, and quality of life measures of extent of disease*. Chest, 2000; 117:73-78.
- 20) Martinez-Moragon E, Aparicio J, Sanchis J, Menendez R, Cruz Rogado M, Sanchis F: *Malignant pleural effusion. prognostic factors for survival and response to chemical pleurodesis in a series of 120 cases*. Respiration, 1998; 65:108-13.
- 21) Harris RJ, Kavuru MS, Rice TW, et al: *The diagnostic and therapeutic utility of thoracoscopy*. Chest, 1995; 108:828-41.
- 22) Viskum K, Enk B: *Complications of thoracoscopy*. Poumon Coeur, 1981; 37:25-28.

