

Maligne Pleuraergüsse

Dr. Abidin Geles

In diesem Artikel geht es um maligne Pleuraergüsse. Normalerweise besteht zwischen den beiden Pleurablättern ein dünner Flüssigkeitsfilm und keine Luft- oder Flüssigkeitsansammlung. Wenn dieser Raum eben nicht leer ist und mit irgendetwas wie Luft, Flüssigkeitsansammlung gefüllt ist, wie in diesem Fall mit einem malignen Pleuraerguss, liegt ein Krankheitszustand vor.

Definition: Maligne Pleuraergüsse sind abnorme Pleuraergüsse, die durch eine Krebserkrankung entstanden sind, vor allem in der Metastasierungsphase bzw. in einem lokal fortgeschrittenen Stadium. Sie können mit dem Tumor synchron auftreten oder als Rezidiv nach Komplettierung der Behandlung.

Ursachen: Jegliche maligne Erkrankungen können das verursachen. Lungenkrebs und Brustkrebs machen etwa 50-65% der malignen Pleuraergüsse (*Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, et al. (August 2001). "Management of malignant pleural effusions". Eur. Respir. J. 18 (2): 402-19. doi:10.1183/09031936.01.00225601. PMID 11529302.*). Andere häufige Gründe sind Mesotheliome und Lymphome.

Pathogenese: Maligne Pleuraergüsse entstehen entweder hämatogen oder über lymphatischem Weg oder über die direkte Ausbreitung von den Tumorzellen der benachbarten Organe wie Lunge, Brust, Thoraxwand oder Pleura.

Symptome: Das wichtigste Symptom ist Dyspnoe (Luftbeschwerden), aber auch Husten oder Schmerzen können den Patientin diesbezüglich belasten.

Diagnose: Die Diagnose kann gestellt werden durch eine Thorax-Röntgen, Ultraschall, welche eine Sensitivität von 73 % und Spezifität von 100% aufweist, CT, PET, MRI oder direkt durch eine Punktion diagnostisch oder therapeutisch. Exudative und hämorrhagische Pleuraergüsse sollten als metastatisch betrachtet werden bis der Gegenteil bewiesen ist. Cytologisch werden in ca. 50% der malignen Pleuraergüsse maligne Zellen nachgewiesen.

Biochemische Analysen: Maligne pleuraergüsse sind Exudaten. Niedrige pH Werte sind assoziiert mit schlechterem Überleben und schlechterer Pleurodese-Effektivität. (*Sahn SA, Good JT (March 1988). "Pleural fluid pH in malignant effusions. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications". Ann. Intern. Med. 108 (3): 345-9. doi:10.7326/0003-4819-108-3-345. PMID 3341671.*)

Histopathologie: Histopathologisch sind Pleuraergüsse in 60% der Fälle cytologisch positiv. Der Rest muss noch zusätzlich pleurabiopsiert werden. Auch image guided Biopsien, vor allem CT wegen der hohen Sensitivität von ca. 87%, verglichen mit der Blindbiopsie durch Abrams needl mit einer Sensitivität von 47%. (*Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ (April 2003). "Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial". Lancet 361 (9366): 1326-30. doi:10.1016/S0140-6736(03)13079-6. PMID 12711467.*)

Biomarker: Wichtig ist auch das Thema der Biomarker. Biomarker zu identifizieren um zwischen malignen Pleuraergüssen und anderen exudativen Ergüssen zu unterscheiden. Wichtig vor allem um die Diagnose zu sichern.

Folgende Biomarker sind bei den malignen Pleuraergüssen erhöht sind.

- Vascular endothelial growth factor (VEGF) (*Sack U, Hoffmann M, Zhao XJ, et al. (April 2005). "Vascular endothelial growth factor in pleural effusions of different origin". Eur. Respir. J. 25 (4): 600-4. doi:10.1183/09031936.05.00037004. PMID 15802331.*)
- Endostatin (*Sumi M, Kagohashi K, Satoh H, Ishikawa H, Funayama Y, Sekizawa K (2003). "Endostatin levels in exudative pleural effusions". Lung 181 (6): 329-34. doi:10.1007/s00408-003-1035-9. PMID 14749937.*) (*Gaspar MJ, De Miguel J, García Díaz JD, Díez M (2008). "Clinical utility of a combination of tumour markers in the diagnosis of malignant pleural effusions". Anticancer Res. 28 (5B): 2947-52. PMID 19031938.*)
- Matrix metalloproteinases (*Vatansever S, Gelisgen R, Uzun H, Yurt S, Kosar F (2009). "Potential role of matrix metalloproteinase-2,-9 and tissue inhibitors of metalloproteinase-1,-2 in exudative pleural effusions". Clin Invest Med 32 (4): E293-300. PMID 19640333.*) and
- Sowie Tumormarker wie
 - Carcinoembryonic antigen (CEA)
 - Pleural fluid mesothelin

Das Pleural Fluid Mesothelin hat eine Sensitivität von 71%, damit größer als eine Cytologie und eine Spezifität von 89% für die Diagnosesicherung von malignen Pleuramesotheliomen.

Therapie: Es gibt verschiedene Formen bei der Auswahl der therapeutischen Modalität mit vorsichtiger Selektion der Patienten in Bezug auf Lebenserwartung und Quality of life.

Die Behandlung der malignen Pleuramesothelioma wird in erster Linie eingesetzt zur Linderung von Luftbeschwerden, abgesehen von der Behandlung des primären Tumors, in Form von einfachen Punktionen, der Einlage von Thoraxsaugdrainagen sowie Thorakoskopie, wo man eine Pleurodese bzw. eine PleurX-Katheter-Implantation durchführen kann.

1-) Thorakocentese: Die Thoracentese ist eine einfache Punktion und Aspiration der pleuralen Flüssigkeit zum diagnostischen Zwecke im Fall von asymptomatischen malignen Pleuraergüssen, im Fall von symptomatischen zur Erleichterung der Luftbeschwerden, welche sich aber leider gewöhnlich in 98-100% der Patienten wiederauffüllen. Wiederholte Punktionen sind natürlich mit der Gefahr einer iatrogenen Pneumothorax, Entwicklung eines gekammerten Ergusses sowie Kontamination mit Keimen und Entwicklung eines Pleuraempyems verbunden. Daher sollten wiederholte Punktionen bei Patienten eingesetzt werden, die eine langsame Reakkumulation nach jede Punktion haben, bei Krebsarten, die häufig gut auf eine Therapie ansprechen und mit einer Auflösung/Aufhebung des Pleuraergusses zu rechnen haben, vor allem bei Patienten, die eine Lebenserwartung weniger wie 1 Monat zu rechnen haben und eine andere mehr interventionelle Therapie nicht tolerieren können, durchgeführt werden.

2-) Thoraxsaugdrainage: Es ist die interkostale Einlage einer Thoradrainage in die Pleurahöhle, blind oder image guided. Das passiert unter aseptischen Massnahmen, für kontinuierliche Drainage der Flüssigkeit in einem dafür vorgesehenen Kontainer. Diese kann erfolgen im Rahmen einer Thorakoskopie mit Visualisation der Thoraxhöhle für diagnostische Zwecke.

Hier gibt es auch das Risiko einer Infektion wenn man den Drain länger behält und nicht entfernt bzw. mit Folge eines Emphyems oder Pneumothorax.

Hier füllt sich die Pleurahöhle auch in 80% der Fälle innerhalb 30 Tagen nach Entfernung der Drainage wieder.(Tassi GF, Cardillo G, Marchetti GP, Carleo F, Martelli M. Diagnostic and therapeutical management of malignant pleural effusion. Ann Oncol. 2006;17(Suppl 2):ii11-2. [[PubMed](#)])

Durchführung: In der 5. ICR, in der mittleren Axillarlinie, wird es eingesetzt, am Oberrand der unteren Rippe, um die Intercostalgefäße zu schonen. Bei gekammerten Ergüssen, kann sein, dass man mehrere TD einlegen muss.

3-) Pleurodese: Pleurodese ist ein Prozess, in dem man die Pleurahöhle sozusagen auslöscht / ausradiert / tilgt durch eine Entzündungsreaktion, die man gewollt induziert um die Pleurablätter fibrotisch miteinander zu verkleben. Dies geschieht entweder chemisch oder mechanisch. Das wird durchgeführt wenn eine Lebenserwartung länger wie 2-3 Monate besteht, um die Risiken, Beschwerden und Kosten einer Pleurodese zu rechtfertigen.

Diese Therapie sollte in Patienten eingesetzt werden, wo man ein Ansprechen erwartet. Die Therapie ist natürlich nicht erfolgreich, wenn die Lunge getrappt ist und sich nicht entfalten kann durch Narben, Adhäsionen, obstruktive Atelektasen durch einen endobronchialen Tumor oder multiple pleural gekammerte Veränderungen oder durch weitgehende Tumormassen. Weil damit die Pleurablätter miteinander kleben können müssen sie miteinander in Kontakt treten.

Agents for pleurodesis

Agents	Advantages	Disadvantages	Remarks
Talc	Cheap, easily available, highest efficacy	Reports of ARDS, renal failure	+++
Bleomycin	Efficacy similar to talc	Very costly, chest pain, fever nausea	++
Povidone iodine	Cheap, easily available	Anaphylaxis, randomized study required involving larger number of patients	++
Tetracycline/ doxycycline	Easily available	Very painful, ARF	++

(DK Muduly, SVS Deo, TS Subi, AA Kallianpur, and NK Shukla. Indian J Palliat Care. 2011 May-Aug; 17(2): 98-103. An Update in the Management of Malignant Pleural Effusion)

Vorgehen: Talk wird angewandt in Form von einem Puder oder slurry. Talk Puder wird chirurgisch im Rahmen einer Thorakoskopie apliziert. Und die Slurry ist eine Talkmischung mit 5% Dextrose mit einem Lokalanästheticum, die durch eine Thoraxdrainage apliziert wird.

Die meisten Studien berichten ein Gesamtwirksamkeit von ca. 60 bis 90% am 30 Tag nach der Therapie bezüglich der Behandlung von Dyspnoe und malignen Pleuraergüssen.(De Campos JR, Vargas FS, DeCampos Werebe E, Cardoso P, Teixeira LR, Jatene FB, et al. Thoracoscopy talc poudrage: A 15-year experience. Chest. 2001;119:801-6. [PubMed]); (Brega-Massone PP, Lequaglie C, Magnani B, Ferro F, Cataldo I. 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 Technol. 2004;14:73-9. [PubMed])

Verschiedene Studien zeigten eine Effektivität für Talk Puder über 90%

Um die Wirksamkeit zu vergleichen hat man 3 randomisierte Studien durchgeführt mit ähnlichen Wirksamkeit.(Stefani A, Natali P, Casali C, Morandi U. Talc poudrage versus talc slurry in the treatment of malignant pleural effusion. A prospective comparative study. Eur J Cardiothorac Surg. 2006;30:827-32. [[PubMed](#)]); (Yim AP, Chan AT, Lee TW, Wan IY, Ho JK. Thoracoscopic talc insufflations versus talc slurry for symptomatic malignant pleural effusion. Ann Thorac Surg. 1996;62:1655-8. [[PubMed](#)]); (Dresler CM, Olak J, Herndon JE, 2nd, Richards WG, Scalzetti E, Fleishman SB, et al. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. Chest. 2005;127:909-15. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)])

Die grösste war eine Studie mit 482 Patienten und die Rezidiv-rate war in jeder Gruppe ähnlich, wenn man aber nur Lungenkrebs und Brustkrebs verglichen hat, war es Talkpuder significant besser, aber die Mortalität und die respiratorischen Komplikationen waren gering höher in der Talkpudergruppe.(Yim AP, Chan AT, Lee TW, Wan IY, Ho JK. Thoracoscopic talc insufflations versus talc slurry for symptomatic malignant pleural effusion. Ann Thorac Surg. 1996;62:1655-8. [[PubMed](#)])

4-) Pleurektomie mit Dekortikation: Thorakotomie mit Pleurektomie und Decortikation sind effektive Mittel der Pleurodese, aber haben aber eine hohe Motalitätsrate von ca. 10%, sowie hohe Morbidität wie zum Beispiel prolongierte Fistelung der Lunge. (Fry WA, Khandekar JD. Parietal pleurectomy for malignant pleural effusion. Ann Surg Oncol. 1995;2:160-4.); (Soysal O, Karaoğlanoğlu N, Demiracan S, Topçu S, Taştepe I, Kaya S, et al. Pleurectomy/

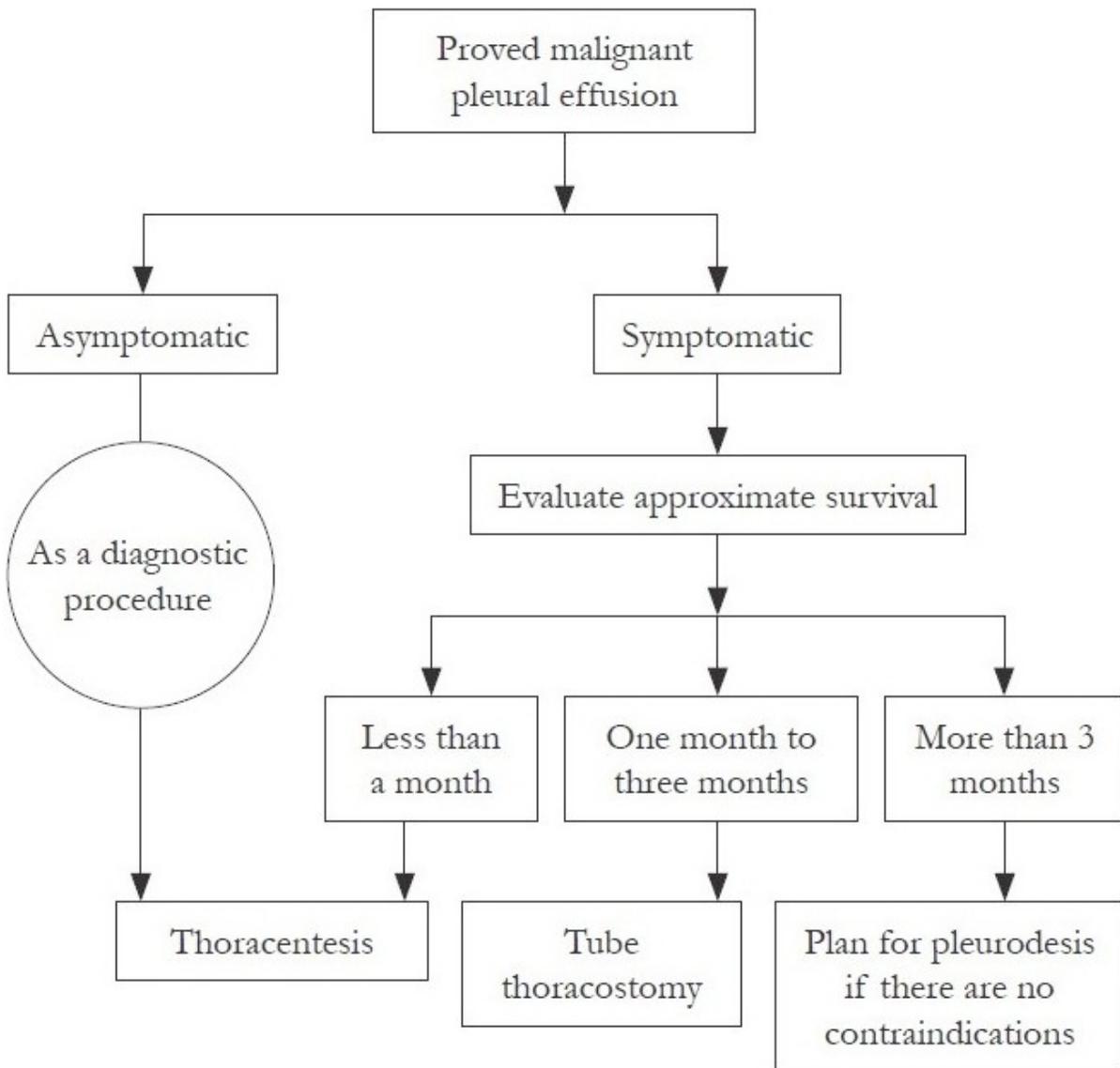
decortication for palliation in malignant pleural mesothelioma: Results of surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 1997;11:210-3.)

Nur bei wenigen gut selektierten Patienten kann man das einsetzen, die hohe funktionelle Reserven haben mit eingefangener Lunge, die sich nicht ausdehnen kann.

5-) PleuX Katheter Implatation: Das ist ein Langzeit-Katheter, die in die Pleurahöhle eingelegt wird, der über Monate im Thorax bleiben kann. Es wird vor allem bei Patienten eingesetzt, die eine kurze Lebenserwartung haben und eine chirurgische Intervention zu risikoreich ist. Es ist dann indiziert wenn die Lunge sich nicht ausdehnen kann mit exzessiver Ergussbildung und auch eine Pleurodese nicht in Frage kommt. Die Patienten können nach Einschulung mit diesem Katheter entlassen werden.

Ein Standart-Drainage kann über längerer Zeit zu einer Infektion der Pleurahöhle führen.

Flow chart in the management of malignant pleural effusion:



(DK Muduly, SVS Deo, TS Subi, AA Kallianpur, and NK Shukla. Indian J Palliat Care. 2011 May-Aug; 17(2): 98-103. An Update in the Management of Malignant Pleural Effusion)

Zusammenfassung:

1-) Maligne Pleuraergüsse präsentieren sich vor allem in der Metastasierungsphase bzw. im lokal fortgeschrittenem Stadium. Es gibt verschiedene Behandlungsmöglichkeiten vor allen palliativ zur Linderung der Dyspnoe.

2-) Vorsichtige Auswahl der therapeutischen Möglichkeiten je nach Survival und quality of life bezüglich einfacher Punktion, Thoraxdraineinlage oder Pleurodese oder PleurX-Katheter bzw. Pleurektomie und Dekortikation.

3-) Wiederholte Punktion bei Patienten mit limitierter Lebenserwartung

4-) Thoraxdraineinlage bei Patienten, die eine höhere Lebenserwartung haben wie 1 Monat.

5-) Pleurodese bei Patienten, die eine noch längere Lebenserwartung haben zwischen 2-3 Monaten.

Bei Fragen / Feedback bitte E-Mail an abidin.geles@gmail.com

DANKE