Ολοκληρωμένο σχέδιο διαχείρισης ασθενούς με κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή

Διονύσης Σπυράτος
Επ. Καθηγητής Πνευμονολογίας ΑΠΘ
Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ
ΓΝΘ "Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ"

Σύγκρουση συμφερόντων

Δεν έχω να δηλώσω σύγκρουση συμφερόντων

που να σχετίζεται με τη συγκεκριμένη παρουσίαση

Επιδημιολογία

- **125.000 περίπου** ασθενείς ετησίως θα αναπτύξουν ΚΥΣ λόγω καρκίνου πνεύμονα στην **Ευρώπη**
- Επίπτωση ΚΥΣ στις ΗΠΑ: **150.000** περιπτώσεις ετησίως
- Καρκίνος πνεύμονα και ΚΥΣ: **15%** αρχικά και **46%** στην πορεία της νόσου
- Το **1/3** των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού και το **90%** των ασθενών με μεσοθηλίωμα θα αναπτύξουν ΚΥΣ

American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusions. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1987–2001. Mishra EK et al. Thoracic malignancies. European Respiratory Monograph 2009. pp. 318–335. West SD et al. Clin Chest Med 2006; 27:335–354.

Υποκείμενη κακοήθεια

Primary tumour site	Salyer[14] (n=95)	Chernow[1] (n=96)	Johnston[13] (n=472)	Sears[4] (n=592)	Hsu[12] (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)
Gastrointestinal	–	13	28	32	68	141 (6.9)
Genitourinary	–	13	57	51	70	191 (9.4)
Other	14	5	26	88	15	148 (7.8)
Unknown primary	17	13	48	76	65	219 (10.7)

Roberts ME et al. Thorax 2010;65(Suppl 2):32-40

Διάγνωση ΚΥΣ

- Η **κυτταρολογική** εξέταση του υγρού έχει ευαισθησία 50-60% και εξαρτάται από το υποκείμενο νεόπλασμα
- Η **ακτινολογικά κατευθυνόμενη βιοψία** ορατών υπεζωκοτικών βλαβών και η **θωρακοσκόπηση υπό τοπική αναισθησία** έχουν ευαισθησία που ξεπερνά το 90%
- Η χρήση καρκινικών δεικτών στο υπεζωκοτικό υγρό **δεν συνιστάται** στην καθημερινή κλινική πράξη

Θεραπευτικές επιλογές

- **Αναμονή-παρακολούθηση** μέχρι να δράσει η θεραπεία για την υποκείμενη κακοήθεια
- **Επαναλαμβανόμενες** παροχετευτικές θωρακοκεντήσεις
- **Πλευρόδεση** (talc slurry, talc poudrage με medical thoracoscopy/pleuroscopy ή VATS)
- **Μόνιμος θωρακικός σωλήνας**
- Οπιοειδή και οξυγονοθεραπεία για ασθενείς τελικού σταδίου

Τι θα επιλέξω;

1. Η **υποκείμενη κακοήθεια αναμένεται να ανταποκριθεί στη συστηματική θεραπεία;**

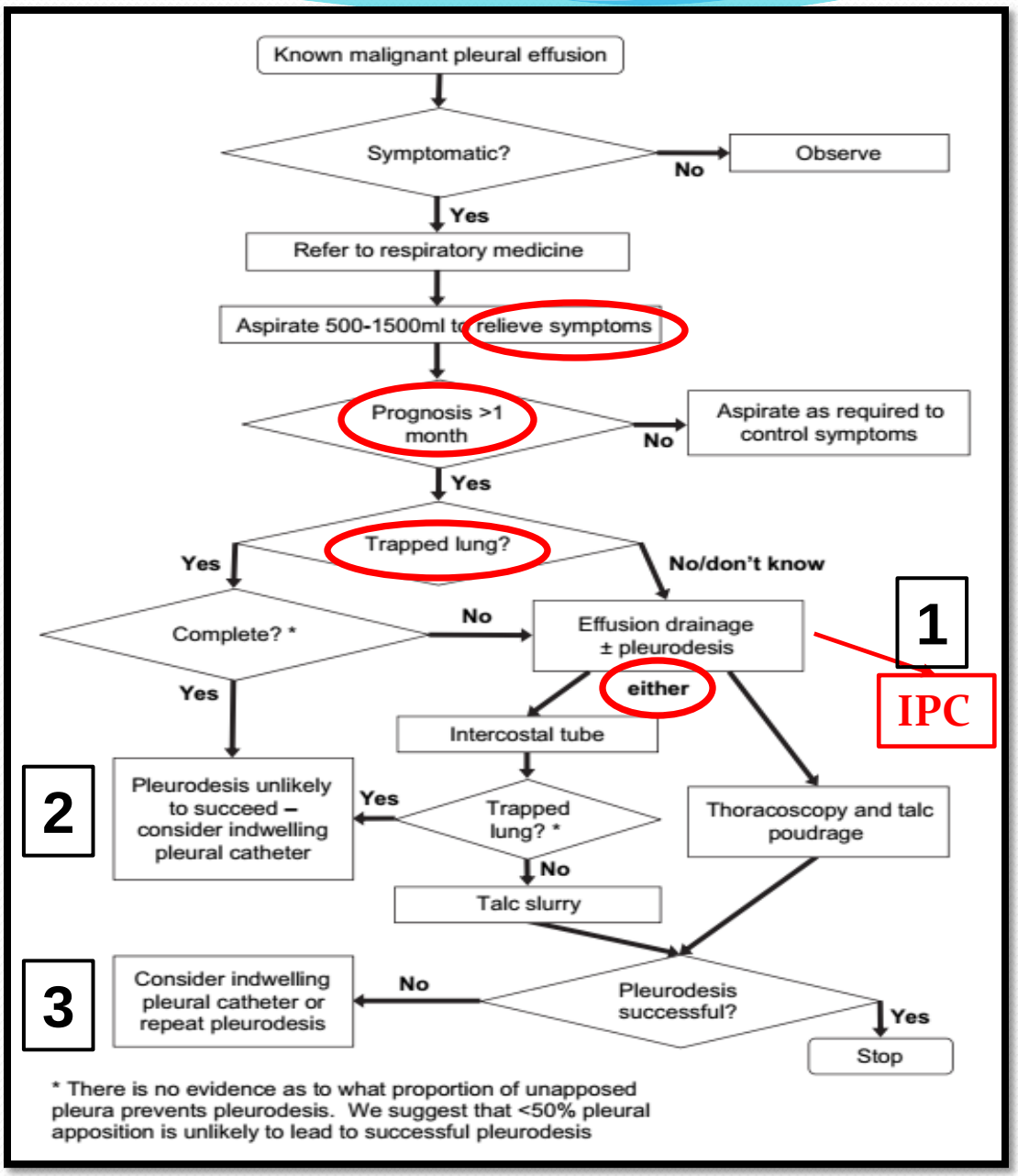
2. Ποια η **γενική κατάσταση** και το προσδόκιμο ζωής του ασθενή;

3. Υπάρχει **ακτινολογική έκπτυξη και συμπτωματική ανακούφιση** του ασθενή μετά την αρχική εκκενωτική θωρακοκέντηση;

4. **Επιθυμία του ασθενή, κόστος και διαθεσιμότητα**

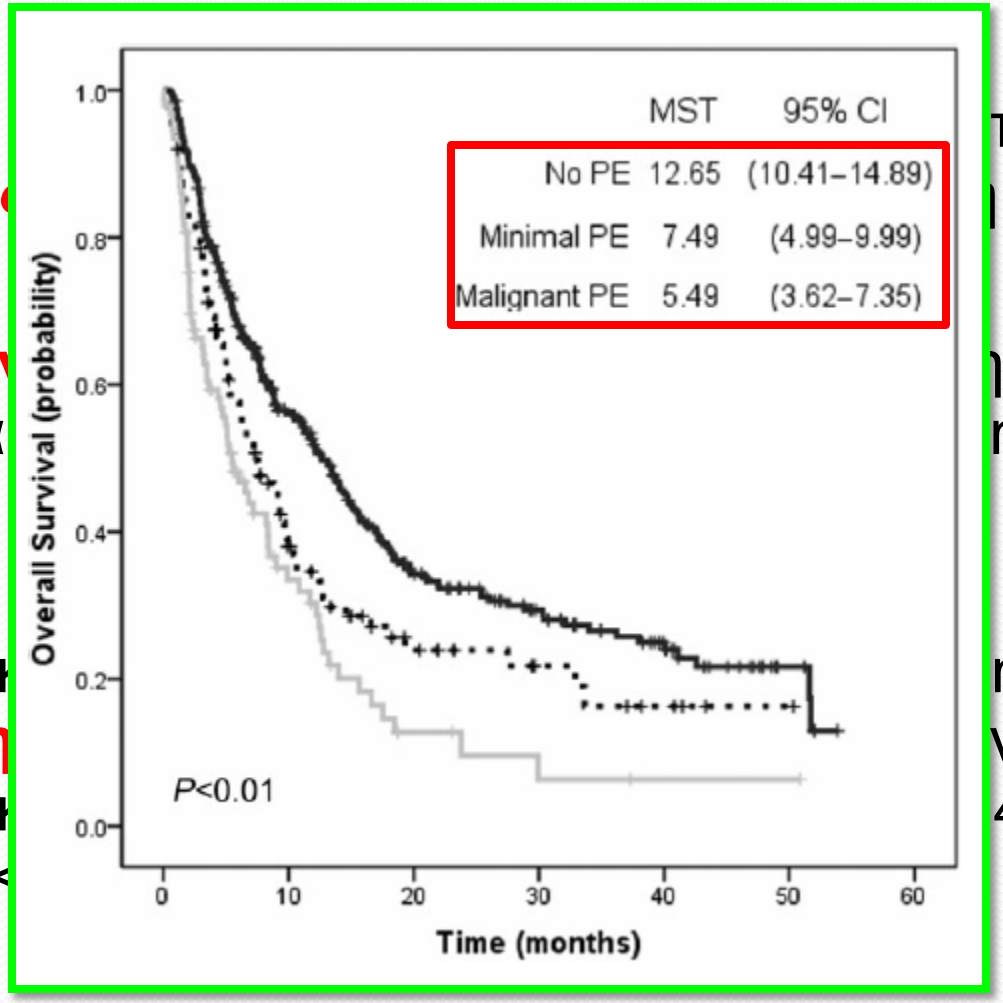
Αλγόριθμος αντιμετώπισης κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής BTS guidelines 2010

Thorax 2010;65(Suppl 2):ii32eii40



Πρόγνωση

- Η διάμεση ποικίλει από **3-12 μήνε** η κακοήθεια
- Ο **καρκίν** η επιβίωση συγκριτικά ηλίωμα
- Ασθενείς **ελάχιστη** υπεζωκοτι ησης) είχαν **μικρότερη** νους χωρίς υπεζωκοτι 49 vs 12.65 months, p<



Roberts ME et al. Thorax 2010;65(Suppl 2):32-40
Porcel JM et al. Respirology. 2015 Feb 23. doi: 10.1111/resp.12496. [Epub ahead of print]

Προγνωστικοί δείκτες σε ασθενή με ΚΥΣ

- Μαζική υπεζωκοτική συλλογή
- pH υγρού ≤7,28 (σχετίστηκε με την πρόγνωση όχι όμως με την επιβίωση στους 3 μήνες), LDH υγρού, EGFR μεταλλάξεις
- **Αίμα:** CRP, αλβουμίνη, λόγος ουδετερόφιλων: λεμφοκύτταρα
- **Κατάσταση υγείας:** κλίμακα ECOG, καχεξία
- **Στάδιο νόσου:** IVA ή IVB

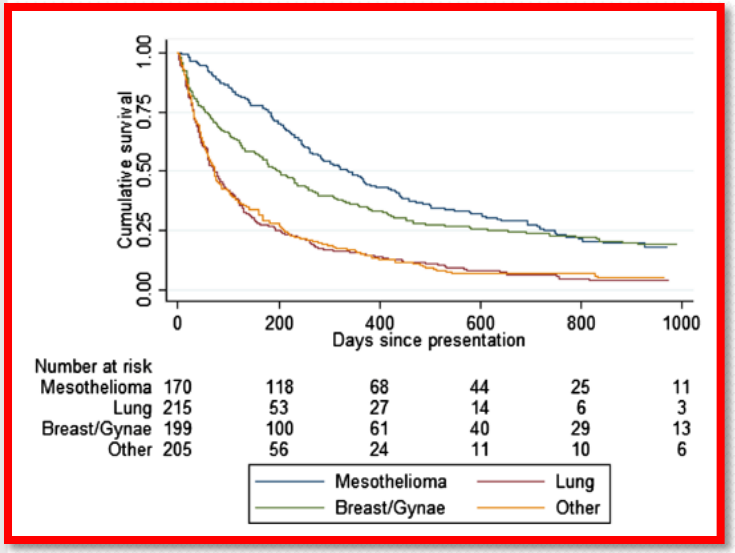
Eur Respir J 2018; 52: 1800349

The LENT prognostic score for MPE

	Variable	Score
L	LDH level in pleural fluid (IU/L)	
	<1500	0
	>1500	1
E	ECOG PS	
	0	0
	1	1
	2	2
	3–4	3
N	NLR	
	<9	0
	>9	1
T	Tumour type	
	Lowest risk tumour types	0
	► Mesothelioma	
	► Haematological malignancy	
	Moderate risk tumour types	1
	► Breast cancer	
	► Gynaecological cancer	
	► Renal cell carcinoma	
	Highest risk tumour types	2
	► Lung cancer	
	► Other tumour types	

Risk categories	Total score	Median survival (days)
Low risk	0–1	319
Moderate risk	2–4	130
High risk	5–7	44

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance score; LDH, lactate dehydrogenase; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio.



Clive AO, et al. Thorax 2014;69:1098–1104.

Καταληκτικά σημεία μελετών

Παλαιότερες μελέτες

Στις 30 ή 90 ημέρες:

- Μη υποτροπή του υγρού ακτινολογικά
- Μερική υποτροπή χωρίς ανάγκη παροχέτευσης
- Αποτυχία

Πρόσφατες μελέτες

- Συμπτώματα
- Ποιότητα ζωής
- Μέρες στο νοσοκομείο
- Σχέση κόστους-οφέλους

Dresler CM et al. Chest 2005; 127:909-15.
Davies HE et al. JAMA.2012;307(22):2383-9

Βασικές ενδείξεις των δύο επιλογών

Πλευρόδεση

- Ακτινολογική έκπτυξη του πνεύμονα
- Εμφανής κακοήθεια στη διάρκεια διαγνωστικής θωρακοσκόπησης
- Επιθυμία του ασθενούς ως αρχική θεραπευτική επιλογή

Μόνιμοι θωρακικοί σωλήνες

- “Παγιδευμένος” πνεύμονας
- Αποτυχία πλευρόδεσης
- Επιθυμία του ασθενούς ως αρχική θεραπευτική επιλογή

Δυστυχώς…

- **Πλευρόδεση:** πρωτοεφαρμόστηκε πριν από 80 χρόνια και αποτελεί ακόμη και σήμερα το βασικό τρόπο αντιμετώπισης της MPE
- Η δοσολογία και η μεθοδολογία είναι **ίδιες** ανεξάρτητα από το υποκείμενο νεόπλασμα

- **Μόνιμοι θωρακικοί σωλήνες:** εφαρμόζονται την τελευταία δεκαετία περίπου, μηχανιστικός τρόπος αντιμετώπισης

- **Αιτιολογική αντιμετώπιση:** εξάλειψη υπεζωκοτικού καρκινικού φορτίου, παρέμβαση στο μονοπάτι της καρκινικής φλεγμονής-αγγειογένεσης

ΠΛΕΥΡΟΔΕΣΗ

Πρακτικά θέματα σχετικά με την πλευρόδεση

- Ποια είναι η σκληρυντική ουσία 1ης επιλογής;
- Talc poudrage ή talc slurry;
- Προτεινόμενο μέγεθος θωρακοσωλήνα;
- Αναλγησία;
- Αλλαγή θέσεων του ασθενούς;

Προγνωστικοί δείκτες σχετιζόμενοι με την επιτυχία της πλευρόδεσης

- **Πλήρης έκπτυξη του πνεύμονα**
- Πτώση της ΥΠ>19 cmH_2O μετά παροχέτευσης 500 ml υγρού: πλήρης αποτυχία (0/14) **Lan RS et al. Ann Intern Med. 1997;126:768-74**

- Μεγαλύτερη πιθανότητα αποτυχίας:

✓ **pH<7.2 (43% vs 9%) και μειωμένη επιβίωση**

Angeles Sanchez-Annengol et al. Chest 1993; 104:1482-5, Heffner JE et al. Chest 2000;117:87-95

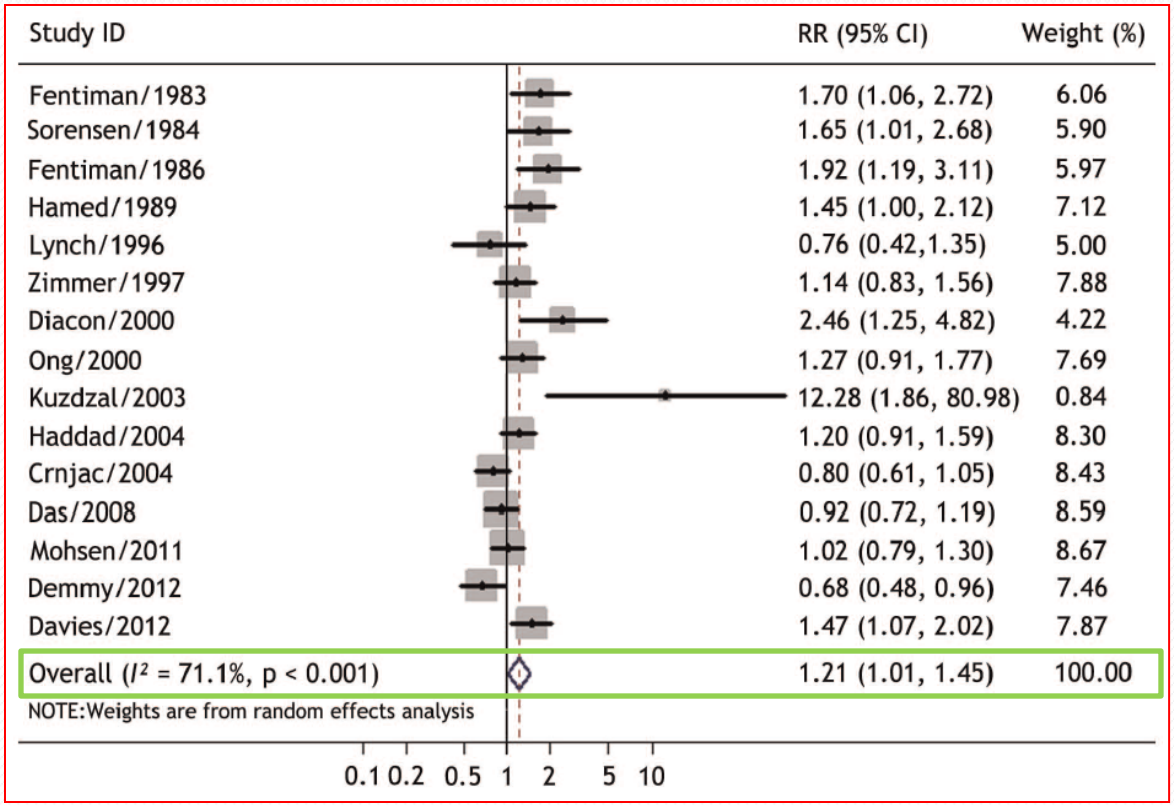
✓ **Πρωτοπαθής όγκος:** πνεύμονας (63%) ή μεσοθηλίωμα (61%) vs μαστό (77%) ή άλλους μεταστατικούς όγκους (74%) καθώς και το καρκινικό υπεζωκοτικό φορτίο

Bielsa S et al. Lung 2011;189:151-5

Agent	Comments
Talc (4 gr)	Inexpensive, widely available, high success rate, much more studies, graded type (French talc), “gold” standard
Tetracycline (1.5 gr) doxycycline (500 mgr) minocycline (400 mgr)	The second most usually used, complete success rate: 60-65%, severe chest pain (lorazepam, midazolam)
Bleomycin (0.75 mgr/kg)	Success rate: 50-54%, expensive
Mitoxantrone (40 mgr)	A few studies, cardiotoxicity, very expensive
Silver nitrate (20 ml, 0.5%)	The first agent that was used, a few clinical studies with small number of patients
Iodopovidone (100 ml, 2%)	Promising agent with high success rate (>80%), inexpensive, widely available, a few clinical studies

Efficacy and Safety of Talc Pleurodesis for Malignant Pleural Effusion: A Meta-Analysis

- 18 RCTs and 2 non-RCTs
- **1,525 patients** with MPE who underwent pleurodesis



Xia H et al. PLoS ONE 2014;9(1):e87060.

Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study

Multicentre (13 European hospitals, and one in South Africa), open-label, prospective cohort study of **558 patients** with malignant pleural effusion who underwent thoracoscopy and talc poudrage with **4 g of calibrated French large-particle talc**

	Number of patients
Acute respiratory distress syndrome	0 (0%; 0–0·54*)
Death within 30 days	11 (1·97%; 0·8–3·1)
Respiratory failure not due to acute respiratory distress syndrome	1 (0·17%; 0–0·53)
Other serious adverse event	6 (1·07%; 0·24–1·9)

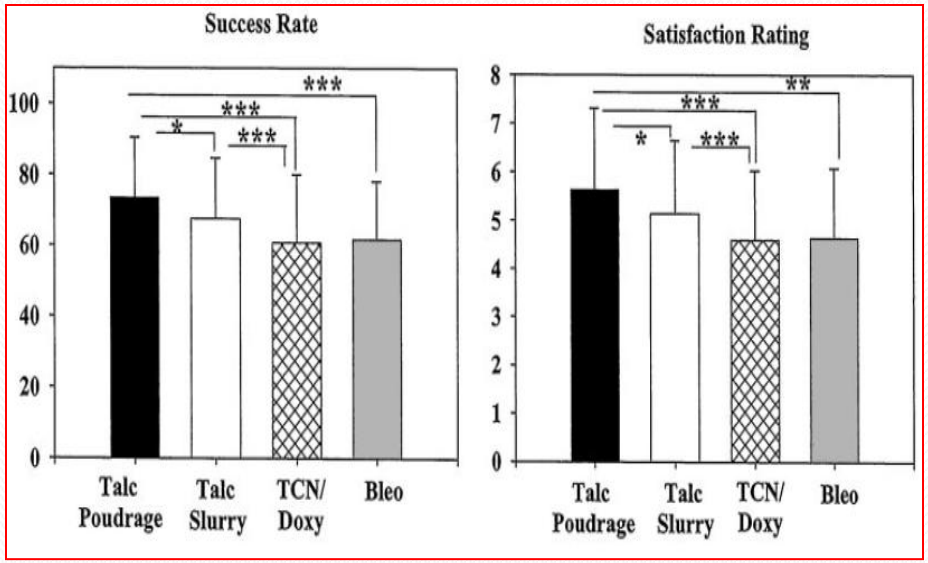
Data are n (%; 95% CI). *One-sided 95% CI.

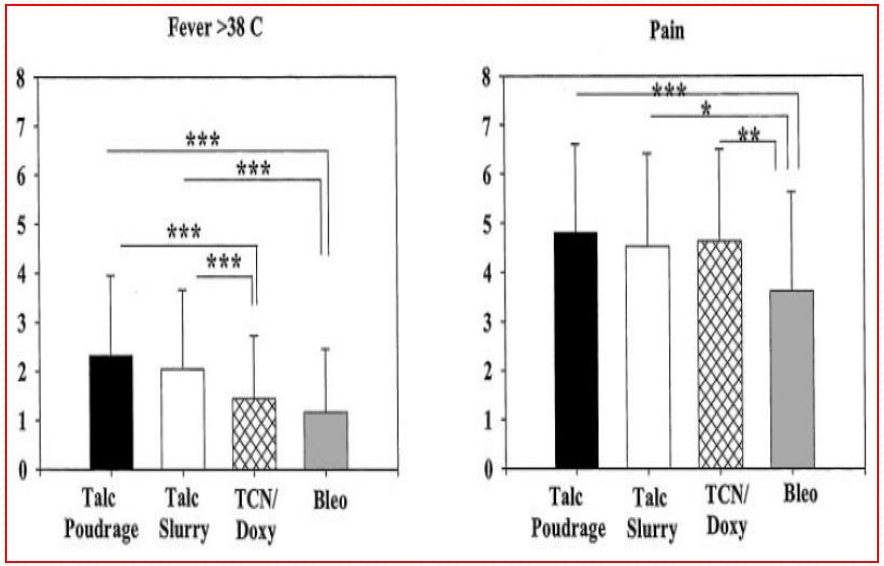
Janssen JP et al. Lancet 2007; 369: 1535-9

Pleurodesis Practice for Malignant Pleural Effusions in Five English-Speaking Countries*

Survey of Pulmonologists

Variables	Talc Poudrage	Talc Slurry	Tetracycline/ Doxycycline	Bleomycin	Total
Respondents, % (n = 841)	12.2	55.6*	25.8	6.5	100





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

Phase III Intergroup Study of Talc Poudrage vs Talc Slurry Sclerosis for Malignant Pleural Effusion*

	TS				TTI				
Denominator	No.	Alive Without Recurrence, No.	%	CI	No.	Alive Without Recurrence, No.	%	CI	p Value
All malignancies									
All eligible patients	240	126	53	46–59	242	145	60	53–66	0.119
Eligible, treated	221	126	57	50–64	228	145	64	57–70	0.177
> 90%, treated	163	92	56	50–64	177	119	67	65–77	0.045
> 90%, alive	130	92	71	62–78	152	119	78	71–85	0.169
Lung or breast cancer									
All eligible patients	149	75	50		148	96	65		0.014
Eligible, treated	136	75	55		140	96	69		0.026
> 90%, treated	98	52	53		108	78	72		0.006
> 90%, alive	78	52	67		95	78	82		0.022
Other cancers									
All eligible patients	91	51	56		94	49	51		0.659
Eligible, treated	85	51	60		88	49	56		0.645
> 90%, treated	65	40	62		69	41	59		0.861
> 90%, alive	52	40	77		57	41	72		0.662

Both methods of talc delivery are similar in efficacy; TTI may be better for patients with either a **lung or breast primary**

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

Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis

- Of the 1888 records identified, 62 randomised trials, including a total of 3428 patients, were eligible for inclusion.
- **AUTHORS' CONCLUSIONS:**

Based on the available evidence, **talc poudrage** is a more effective pleurodesis method in MPE than a number of other frequently used methods, including tetracycline and bleomycin. However further data are required to definitively confirm whether it is more effective than certain other commonly used interventions such as talc slurry and doxycycline.

Cochrane Database Syst Rev. 2016 May 8;(5):CD010529.

Efficacy of **thoracoscopy and talc poudrage** versus **pleurodesis using talc slurry** (TAPPS trial)

SYMPTOMATIC PLEURAL EFFUSION

Inclusion criteria

1. Clinically confident diagnosis of malignant pleural effusion requiring pleurodesis, defined as:
   a. Pleural effusion with histocytologically proven pleural malignancy
   OR
   b. Pleural effusion in the context of histocytologically proven malignancy elsewhere, without a clear alternative cause for fluid.
   OR
   c. Pleural effusion with typical features of malignancy with pleural involvement on cross-sectional imaging (CT/MRI)
2. Fit enough to undergo local anaesthetic thoracoscopy, as per BTS guidelines
3. Expected survival >3 months
4. Written, informed consent to trial participation.

Exclusion criteria

1. Patients in whom thoracoscopy is the only reasonable approach to making a diagnosis, and in whom such a diagnosis would significantly influence further management.
2. Age < 18 years
3. Females who are pregnant or lactating
4. Evidence of extensive lung entrapment on CXR or CT, or significant fluid loculation on ultrasound scan, to a level which would normally be a contraindication to attempted talc pleurodesis
5. Insufficient volume or position of pleural fluid on lateral decubitus thoracic ultrasound to safely perform local anaesthetic thoracoscopy without further intervention being necessary
6. Previously documented adverse reaction to talc
7. Clear contraindication to thoracoscopy or chest tube insertion

TRIAL CONSENT

Baseline assessment performed, VAS scores recorded, QoLs, recent CXR and bloods checked

RANDOMISATION

Minimisation by malignancy (breast; lung; mesothelioma; other) and WHO performance status (0 or 1; 2 or 3)

CONTROL ARM

- 12-14F Seldinger chest drain insertion
- 4g talc slurry once evidence of adequate lung expansion
- Pleural suction if possible for at least 24 hours
- Drain out at least 24 hours post talc, and once fluid output is <250 ml/24hrs
- Chest x-ray then home
- VAS score for thoracic pain and SOB for first 7 days post randomisation, and then weekly

INTERVENTION ARM

- Medical thoracoscopy
- 4g talc poudrage at end of procedure
- 16-24F chest drain insertion
- Pleural suction if possible for at least 24 hours
- Drain out at least 24 hours post procedure, and once fluid output is <250ml/24hrs
- Chest x-ray then home
- VAS score for thoracic pain and SOB for first 7 days post randomisation, and then weekly

6 month follow-up period

Standard follow-up to continue at clinicians' discretion

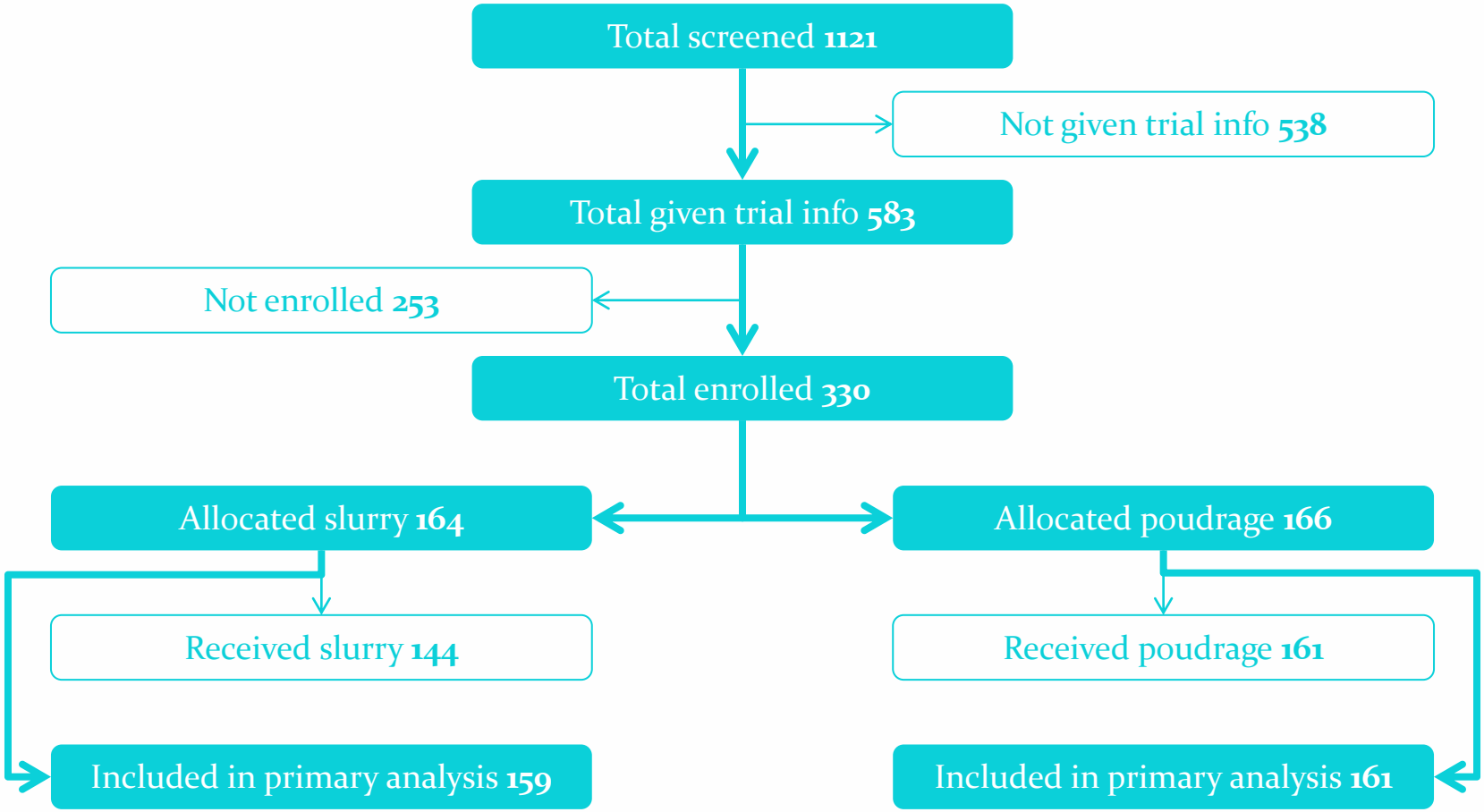
Trial assessments at months 1, 3 and 6 post randomisation at trial centre

Each assessment to be preceded by PA chest x-ray, and to then include QoL and resource use questionnaires, and breathlessness assessment.

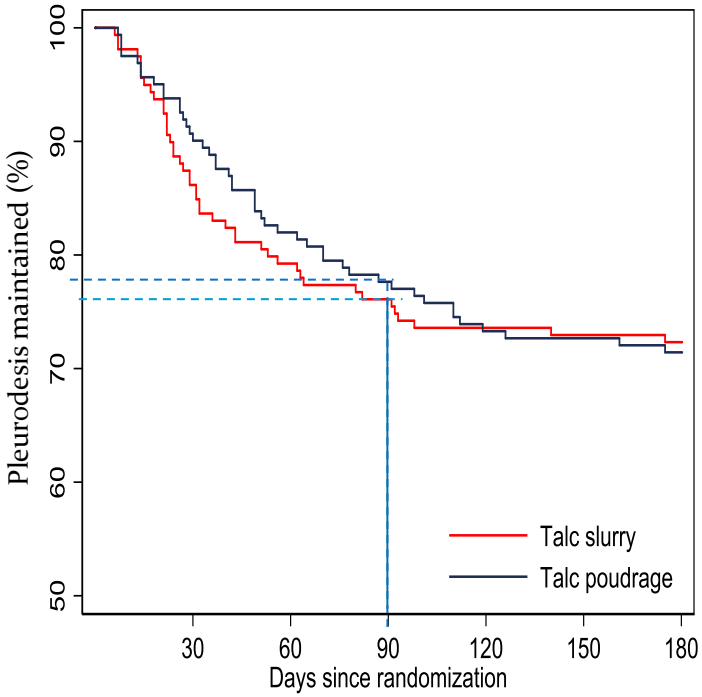
Breathlessness during follow-up to be investigated and managed by primary clinician. In the event of small-volume fluid recurrence, decisions regarding treatment should be discussed with another (blinded) clinician, or the CI.

Primary endpoint: Pleurodesis failure at 3 months

CONSORT diagram



Pleurodesis outcomes



Number at risk						
Talc slurry	137	126	121	117	116	115
Talc poudrage	146	132	125	118	117	115

Pleurodesis failure time point	Slurry N (%)	Poudrage N (%)	Odds ratio (95% CI)	P-value
90 days PRIMARY OUTCOME	**38 (24)**	**36 (22)**	**0.91 (0.54-1.55)**	**0.74**
30 days	22 (14)	16 (10)	0.69 (0.34-1.37)	0.29
180 days	44 (28)	46 (29)	1.05 (0.63-1.73)	0.86

Εύρος σωλήνα και χρήση αναλγητικών

TIME1 Randomized Clinical Trial

- Εντάχθηκαν στη μελέτη 320 ασθενείς από 16 νοσοκομεία της Μ. Βρετανίας (2007-13)
- 206 υποβλήθηκαν σε θωρακοσκόπηση και τοποθετήθηκε σωλήνας 24 F ενώ 114 υποβλήθηκαν σε πλευρόδεση μέσω θωρακοσωλήνα (57 με 12 F και 57 24 F)

- Η πιθανότητα αποτυχίας της πλευρόδεσης ήταν **παρόμοια** μεταξύ **ΜΣΑΦ και οπιοειδών** (23 vs 20%)
- Η πιθανότητα αποτυχίας της πλευρόδεσης ήταν **μεγαλύτερη** στους ασθενείς με σωλήνα **12 F** (30 vs 24%, μη στατιστικά σημαντική)

Rahman NM et al. JAMA. 2015;314(24):2641-53

Πλευρόδεση: πρακτικά θέματα

1. **Αρνητική πίεση** θα πρέπει να εφαρμόζεται μετά τις 24 h αν δεν υπάρχει πλήρης έκπτυξη του πνεύμονα
2. Δεν είναι αναγκαίο να περιμένουμε για παραγωγή <150 ml/24h αν υπάρχει **πλήρης (ή >50%, BTS 2010) έκπτυξη του πνεύμονα**
3. Δεν υπάρχουν RCTs για την αποτελεσματικότητα της ενδοϋπεζωκοτικής έγχυσης **λιδοκαΐνης ως αναλγητικού**
4. Η **αλλαγή θέσεων** του ασθενούς μετά τη χορήγηση του ταλκ δεν αυξάνει το ποσοστό επιτυχίας (ίσως μειώνει τον πόνο)
5. Δεν υπάρχουν RCTs για το **χρόνο παραμονής** του σωλήνα μετά τη χορήγηση του ταλκ (24-48 ώρες και <150 ml/24h)

Hsu LH et al. J Thorac Oncol 2006;1:460-7, Lorch DG et al. Chest 1988;93:527-9, Dryser SR et al. Chest 1993;104:1763-6, Caglayan B et al. Ann Surg Oncol 2008;15:2594-9, Teixeira LR et al. Chest 2002;121:216-9, Lardinois D et al. Eur J Cardiothorac Surg 2004;25:865-71, Villanueva AG et al. Thorax 1994;49:23-5

Πλευρόδεση με χειρουργικές μεθόδους

- Χημική ή μηχανική πλευρόδεση με VATS
- Μερική ή ολική πλευρεκτομή
- Μικρές μελέτες, συχνά μη τυχαιοποιημένες, αντικρουόμενα αποτελέσματα, δεν υπάρχει RCT που να συγκρίνει τη medical thoracoscopy έναντι VATS

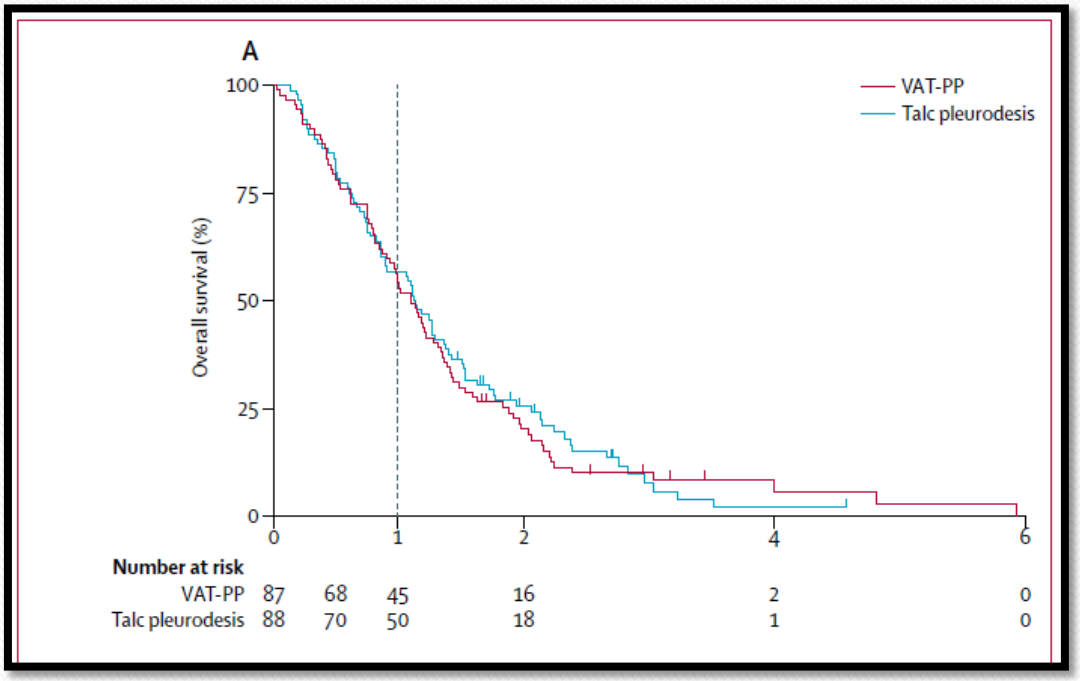
Eur J Cardiothorac Surg 2004; 26: 432–436, Radiol Oncol 2015; 49: 386–394, Ann Thorac Surg 2002; 74: 213–217, J Palliat Med 2014; 17: 761–768

VATS partial pleurectomy vs talc pleurodesis (MesoVATS trial)

- 12 νοσοκομεία σε UK
- 10/2003-1/2012
- 88 talc pleurodesis
- 87 VAT-PP
- Επιβίωση στο 1 έτος:

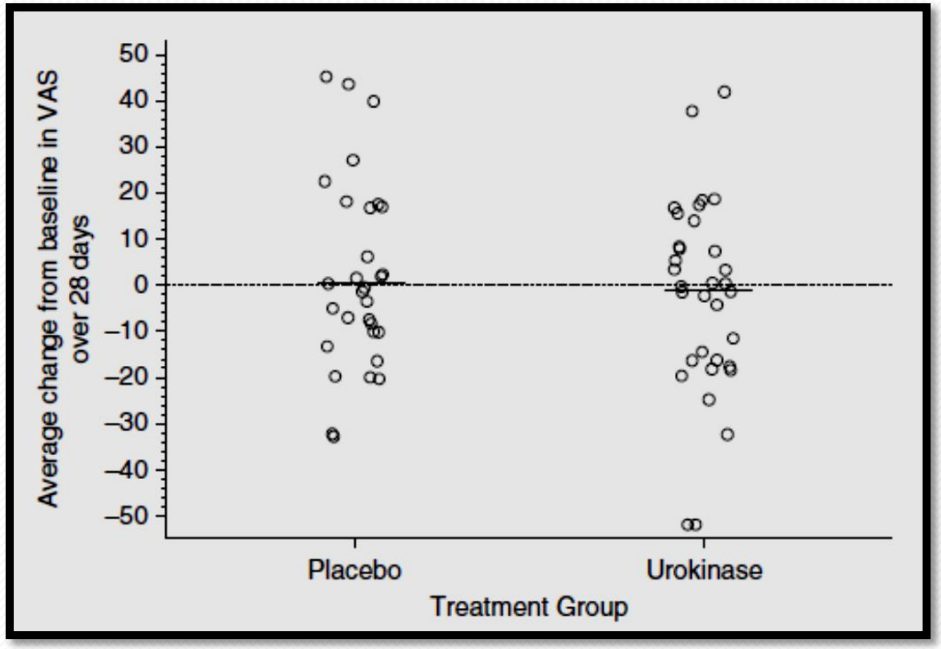
52% VAT-PP vs 57% talc

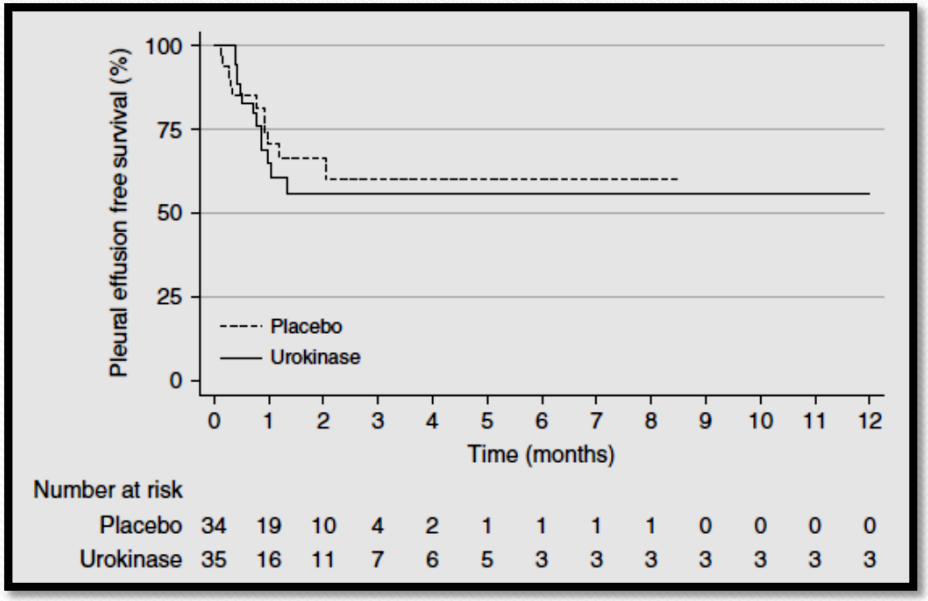
- Παρόμοια ποσοστά επιτυχίας πλευρόδεσης στους 3 και 12 μήνες



Lancet 2014;384(9948):1118-27

Ουροκινάση για εγκυστωμένες ΚΥΣ
TIME 3 trial





Αποτυχία πλευρόδεσης:
37% urokinase vs 32% placebo, (HR:1.2, p=0.65)

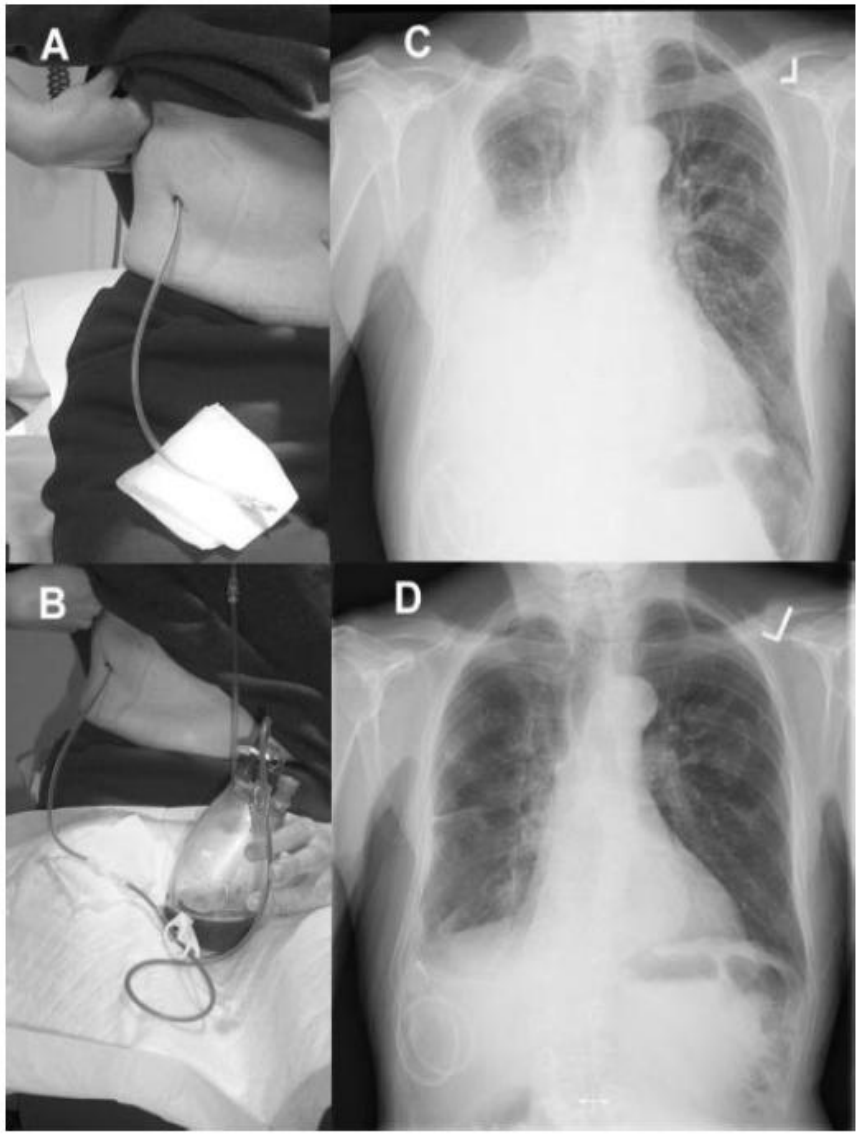
- 34/71 ασθενείς (**48%**) **κατέληξαν εντός 28 ημερών** από την τυχαιοποίηση
- Μόλις 5/71 ασθενείς ήταν εν ζωή στους 12 μήνες από την έναρξη της μελέτης

Am J Respir Crit Care Med 2018;197:502–508

ΜΟΝΙΜΟΙ

ΘΩΡΑΚΙΚΟΙ

ΣΩΛΗΝΕΣ


A
C
B
D

1
2
3
4
5
1. Vacuum bottle
Active vacuum technology drains quickly and comfortably without the need for gravity. Bottles are available in 500 mL and 1,000 mL sizes.
2. Patented safety valve
Helps prevent inadvertent passage of air or fluid through the catheter.
3. Polyester cuff
Promotes tissue ingrowth to help reduce infection risk and hold the catheter securely in place.
4. 15.5 Fr silicone catheter
Soft and flexible, conforms to the pleural or peritoneal space and minimizes insertion-site discomfort.
5. Beveled fenestrations
Large, smooth fenestrations with beveled edges promote drainage and help avoid occlusions.

ΓΕΝΙΚΑ

- Τοποθέτηση σε αίθουσα ενδοσκοπικού, υποδόριο κανάλι
- Χωρίς ανάγκη για παραμονή στο νοσοκομείο
- Αυτόματη πλευρόδεση στο ~50% σε 1-3 μήνες περίπου
- 10-20% των ασθενών παρουσιάζουν επιπλοκές
- Φροντίδα κατ' οίκον, παραμονή IPC μέχρι τον θάνατο σε αρκετούς
- Η σχέση κόστους-οφέλους είναι συγκρίσιμη με την πλευρόδεση και σαφώς καλύτερη για ασθενείς με προσδόκιμο ζωής <3 μήνες

Single-Center Experience With 250 Tunnelled Pleural Catheter Insertions for Malignant Pleural Effusion*

- Αναδρομική μελέτη **250 τοποθετήσεων** σε 223 συνεχόμενους ασθενείς με MPE σε διάστημα 3 ετών (Calgary, Καναδάς)
- **Βελτίωση συμπτωμάτων** στις 2 εβδ.: πλήρης (39%), μερική (50%)
- Αυτόματη πλευρόδεση επιτεύχθηκε στο 42.9% των περιπτώσεων
- 110 (45.8%) των TPCs παρέμειναν στους ασθενείς μέχρι να καταλήξουν

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

Single-Center Experience With 250 Tunnelled Pleural Catheter Insertions for Malignant Pleural Effusion*

Σε **15 περιπτώσεις (6,3%)** χρειάστηκε να **αφαιρεθεί** ο καθετήρας για διάφορους λόγους

Complication	Cases No.	Cases %
Unsuccessful insertion	10	4.0
Symptomatic loculation	21	8.4
Asymptomatic loculation	10	4.0
Empyema	8	3.2
PTX/SQ Air/BPF	6	2.4
Cellulitis	4	1.6
Recurrent fluid	4	1.6
Dislodged	3	1.2
Bleeding	2	0.8
Tumor seeding	1	0.4
Pain requiring removal	1	0.4
Extrapleural catheter	1	0.4

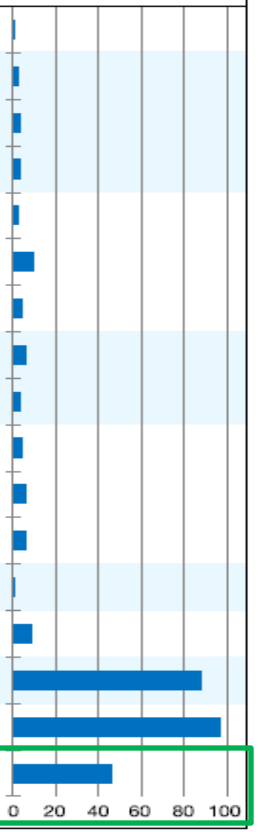
*PTX = pneumothorax; SQ = subcutaneous; BPF = bronchopleural fistula.

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

Efficacy and Safety of Tunneled Pleural Catheters in Adults with Malignant Pleural Effusions: A Systematic Review

- 19 observational studies
- 1,370 patients
- Median catheter permanence time: 44-60 days

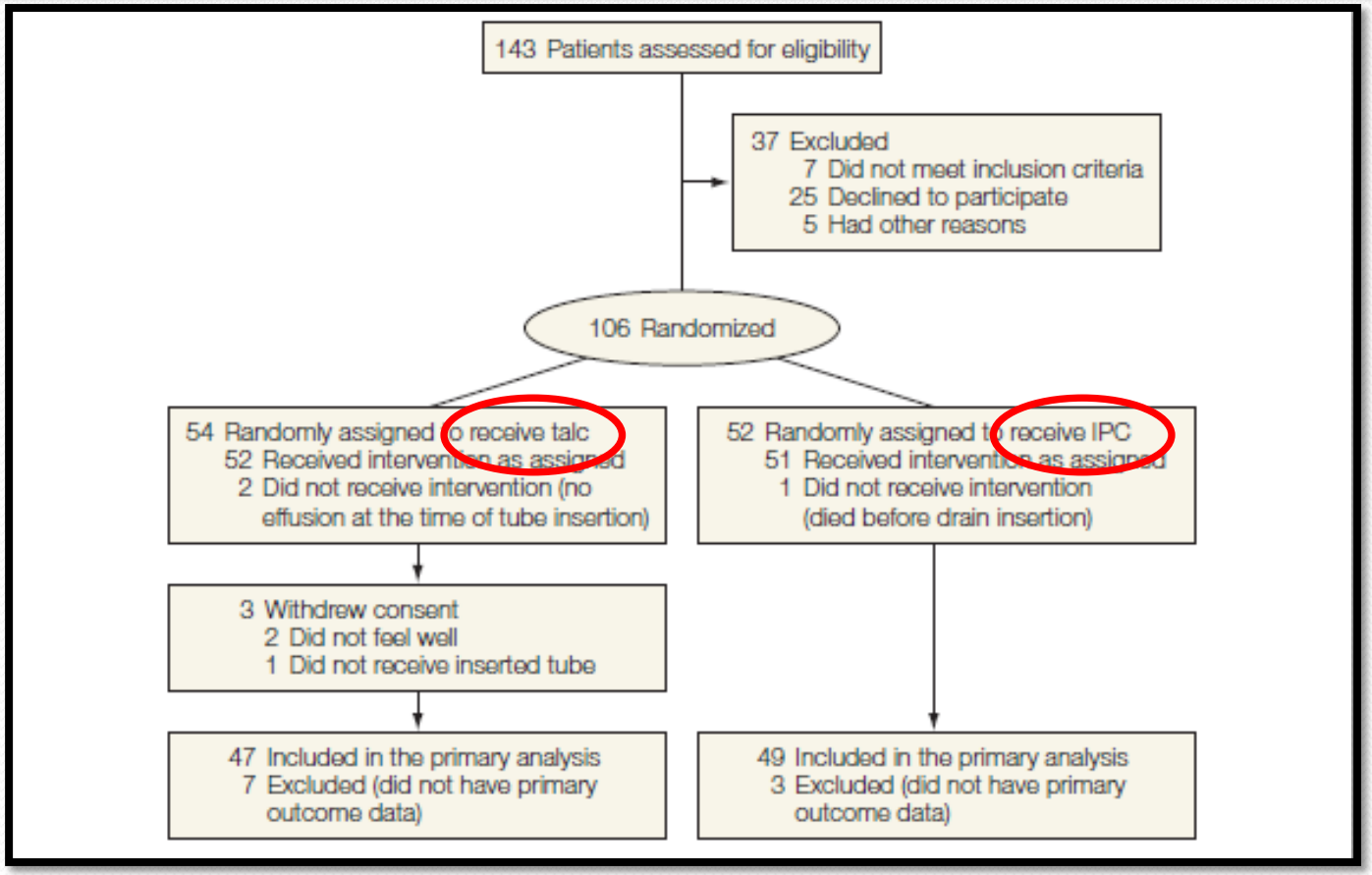
Outcome	Number of Studies	Percent with Outcome: *Combined Results*	*Single Study Minimum*	*Single Study Maximum*
Bleeding	6	**0.4** (4/903)	0 (0/295)	0.9 (1/109)
Infection, unspecified	3	**2.0** (7/346)	1.7 (5/295)	5.9 (1/17)
Cellulitis	10	**3.4** (32/935)	1.3 (1/77)	25 (3/12)
Empyema	13	**2.8** (33/1168)	0 (0/12)	16.7 (2/12)
Dislocated catheter	7	**2.2** (14/648)	1.3 (3/240)	17.7 (3/17)
Malfunction of catheter	2	**9.1** (11/121)	0.0 (0/12)	10.1 (11/109)
Obstructed / clogged catheter	10	**3.7** (33/895)	0.9 (1/107)	17.6 (6/34)
Pain, unspecified	2	**5.6** (8/142)	2.0 (1/51)	7.7 (7/91)
Pain, beyond immediate post-procedure	5	**3.2** (18/558)	0.4 (1/240)	14.3 (4/28)
Pneumothorax, unspecified	5	**3.9** (17/439)	0 (0/27)	38.9 (7/18)
Pneumothorax, asymptomatic	3	**5.4** (9/168)	2.4 (3/125)	25 (3/12)
Pneumothorax requiring chest tube	1	**5.9** (3/51)	5.9 (3/51)	5.9 (3/51)
Tract metastasis	10	**0.8** (9/1093)	0 (0/107)	3.7 (1/27)
Catheter removed due to complication	8	**8.5** (54/633)	1.6 (1/63)	20.6 (7/34)
Without complication	10	**87.5** (517/591)	54.5 (6/11)	100 (55/55)
Symptomatic improvement	12	**95.6** (628/657)	86.2 (50/58)	100 (100/100)
Spontaneous pleurodesis	12	**45.6** (430/943)	11.8 (4/34)	76.4 (42/55)



Van Meter M et al. J Gen Intern Med 2010;26(1):70–6

Effect of an Indwelling Pleural Catheter vs Chest Tube and Talc Pleurodesis for Relieving Dyspnea in Patients With Malignant Pleural Effusion

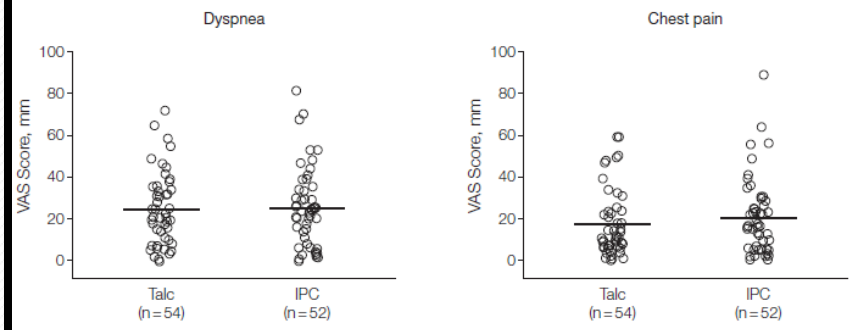
The TIME2 Randomized Controlled Trial



Davies HE et al. JAMA.2012;307(22):2383-9

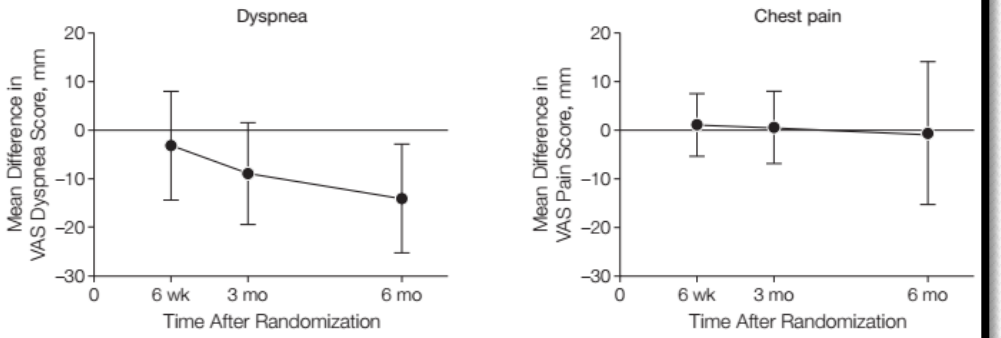
Second Therapeutic Intervention in Malignant Effusion Trial [TIME2]

Figure 2. Comparison of Dyspnea and Chest Pain Among Patients Treated With Indwelling Pleural Catheters (IPCs) vs Patients Treated With Chest Tube and Talc Slurry Pleurodesis (Talc) at 42 Days



The bars represent the mean visual analog scale (VAS) score for dyspnea and pain.

Figure 3. Mean Difference in Visual Analog Scale (VAS) Score for Dyspnea and Chest Pain



No. of patients			
Talc	32	26	21
IPC	30	31	22

No. of patients			
Talc	32	26	21
IPC	30	31	22

Davies HE et al. JAMA.2012;307(22):2383-9

Second Therapeutic Intervention in Malignant Effusion Trial [TIME2]

Over 12 months, the **IPC group** spent a median of **1 day** (IQR, 0-3 days) in the hospital for drainage or drain related complications, whereas the **talc group** spent a median of **4.5 days** (IQR, 2.5-7.5 days; p<0.001).

Table 2. Summary of Adverse Events by Treatment Group[a]

	IPC		Talc	
Type of Adverse Event	Serious	Nonserious	Serious	Nonserious
Pleural infection	5	2	1	0
Cellulitis	1	5	0	1
Symptomatic fluid loculation requiring fibrinolytics	1	2	1	0
Catheter site metastases	0	1	0	0
Catheter blockage	1	9	1	0
Other[b]	1	0	2	3
Total	9	19	5	4

Davies HE et al. JAMA.2012;307(22):2383-9

From: **Effect of an Indwelling Pleural Catheter vs Talc Pleurodesis on Hospitalization Days in Patients With Malignant Pleural EffusionThe AMPLE Randomized Clinical Trial**

JAMA. 2017;318(19):1903-1912. doi:10.1001/jama.2017.17426

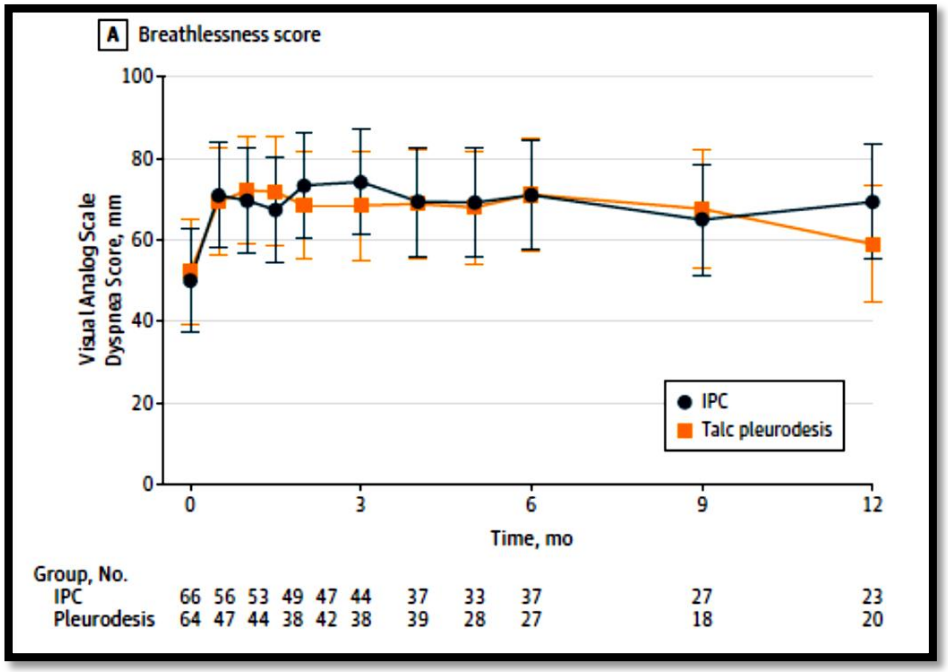
	Indwelling Pleural Catheter (n = 73)	Talc Pleurodesis (n = 71)	Estimated Difference in Location or Proportions (95% CI)	*P* Value
Primary Outcome				
Total all-cause hospital stay, median (IQR), d	10 (3-17)	12 (7-21)	2.92 (0.43-5.84)	.03
Secondary Outcomes				
Effusion-related hospital stay, median (IQR), d	1 (1-3)	4 (3-6)	2.06 (1.53-2.58)	<.001
Further ipsilateral invasive pleural procedures required, No. (%)	3 (4)	16 (22)	0.18 (0.08-0.29)	.001

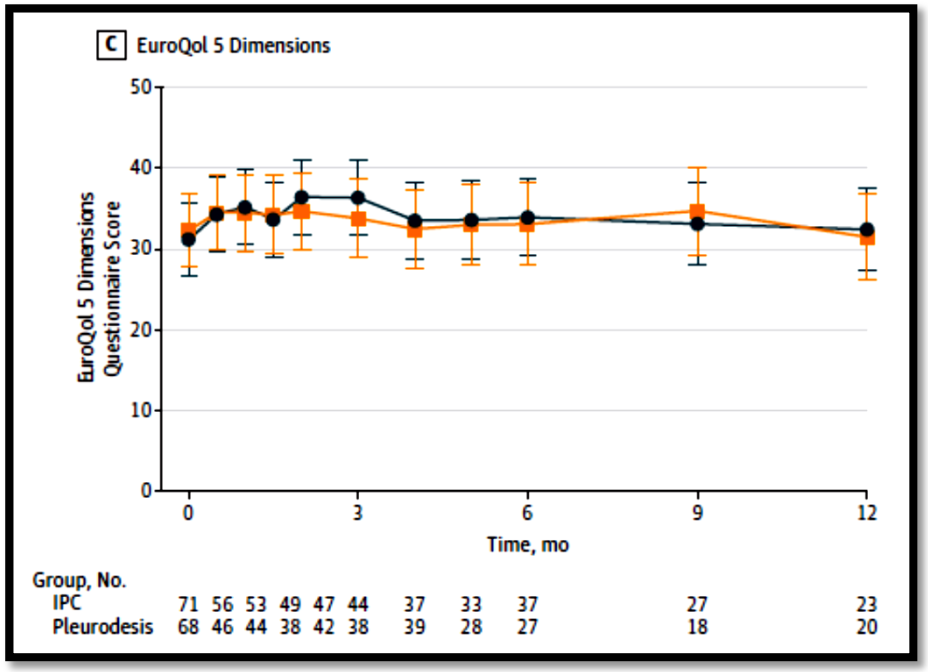
Date of download: 5/6/2018

Copyright 2017 American Medical Association.
All Rights Reserved.

From: **Effect of an Indwelling Pleural Catheter vs Talc Pleurodesis on Hospitalization Days in Patients With Malignant Pleural EffusionThe AMPLE Randomized Clinical Trial**

JAMA. 2017;318(19):1903-1912. doi:10.1001/jama.2017.17426





Date of download: 5/6/2018

Copyright 2017 American Medical Association.
All Rights Reserved.

Καθημερινή vs παρ' ημέρα παροχέτευση μέσω IPC: the ASAP trial

Variable	Study Arm		Difference in Proportions (95% CI)*	Chi-Square *P* Value
	Aggressive (*n* = 73)	Standard (*n* = 76)		
Complete or partial response, n (%)	34 (47)	18 (24)	0.23 (0.08–0.38)	0.003
Complete response, n (%)	22 (30)	12 (16)	0.14 (0.01–0.28)	0.037
Final outcome, n (%)				
Complete response	22 (30)	12 (16)		
Partial response	12 (16)	6 (8)		
No response by end of study (12 wk)	12 (16)	10 (13)		
Inability to complete study (12 wk)	9 (12)	22 (29)		
Death before end of study (12 wk)	18 (25)	26 (34)		

Am J Respir Crit Care Med 2017;195:1050-7

Συνδυασμός των δύο μεθόδων

1. **Θωρακοσκόπηση υπό τοπική αναισθησία** – Πλευρόδεση – Τοποθέτηση IPC και εξιτήριο την ίδια μέρα – Αφαίρεση IPC

2. **Τοποθέτηση IPC** – Καθημερινή εκκένωση του υγρού – Ακτινολογική έκπτυξη – Πλευρόδεση – Καθημερινή εκκένωση του υγρού – Αφαίρεση του IPC

Θωρακοσκόπηση + IPC

- Δύο μελέτες από 30 ασθενείς με **θωρακοσκόπηση υπό τοπική αναισθησία + IPC**
- Ποσοστά επιτυχίας >90% στους 6 μήνες
- Μέσος χρόνος παραμονής του IPC: 6-7 ημέρες
- Μία προοπτική μελέτη παρατήρησης με 88 ασθενείς με ΚΥΠ που υποβλήθηκαν σε **VATS + IPC**
- Ευνοήθηκαν περισσότερο οι ασθενείς με παγιδευμένο πνεύμονα, εκείνοι με ιστορικό πολλαπλών θωρακοκεντήσεων, αποτυχία πλευρόδεσης και όσοι είχαν κακή γενική κατάσταση

Reddy C et al. Chest 2011; 139(6):1419-23, J Bronchology Interv Pulmonol 2015; 22: 237–243, Thorac Cardiovasc Surg 2009; 57: 42–46.

IPC και ταλκ slurry

1. Τοποθέτηση του IPC
2. Παροχέτευση καθημερινά για 3 ημ.
3. Πλευρόδεση
4. Παροχέτευση καθημερινά για 3 ημ.
5. Έλεγχος συμφύσεων
6. Μη παροχέτευση για 2 εβδ.
7. Αφαίρεση IPC

Outcomes	No.	All Procedures, %
Successful pleurodesis	22	92
Total complications	5	21
Major	3	13
Hydropneumothorax	1	4
Empyema	1	4
Recurrent effusion	1	4
Minor	2	8
Drain site wound infection	1	4
Chest pain	1	4

CHEST 2014; 146 (6): e190 - e194

Outpatient Talc Administration by Indwelling Pleural Catheter for Malignant Effusion

- 154 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν από 18 κέντρα (UK)
- Τοποθέτηση IPC
- Εκτίμηση για έκπτυξη (>75%) μετά από **10 ημέρες**
- Τυχαιοποίηση σε 4 gr talc slurry ή placebo

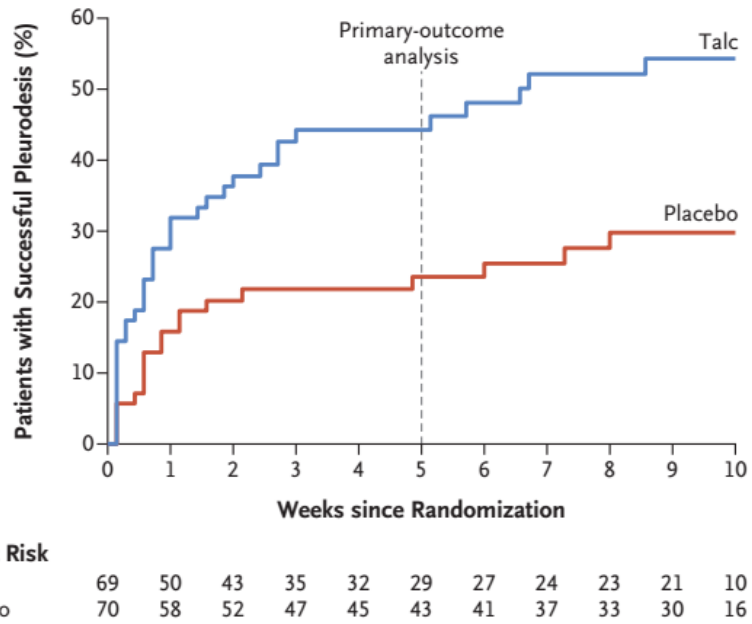


Figure 2. Survival Curve for Primary-Outcome Results and Rates of Successful Pleurodesis at Day 70 after Randomization.

A total of 30 of 69 patients (43%) in the talc group had successful pleurodesis by day 35 (primary-outcome analysis), as compared with 16 of 70 (23%) in the placebo group (hazard ratio, 2.20; 95% CI, 1.23 to 3.92; P=0.008). At day 70, successful pleurodesis occurred in 35 of 69 patients (51%) in the talc group, as compared with 19 of 70 (27%) in the placebo group (hazard ratio, 2.24; 95% CI, 1.31 to 3.85; P=0.003).

N Engl J Med 2018;378:1313-22.

Thoracoscopic pleurodesis	Indwelling pleural catheters
Περισσότερες μέρες παραμονής στο **νοσοκομείο**	Τοποθέτηση σε **εξωτερική βάση**
Εξέταση επιλογής σε ασθενείς με **αδιάγνωστη** υπεζωκοτική συλλογή	Πολλοί ασθενείς προτιμούν την παραμονή στο **σπίτι**
Μεγαλύτερο **κόστος** (σε επιβίωση <3 μήνες)	Το κόστος **σταδιακά αυξάνει** όσο παρατείνεται η επιβίωση
Υψηλότερο ποσοστό επιτυχίας	**Νοσηλευτική υποστήριξη** κατ' οίκον, αρκετοί πεθαίνουν με τον καθετήρα

Κλινικό σενάριο 1

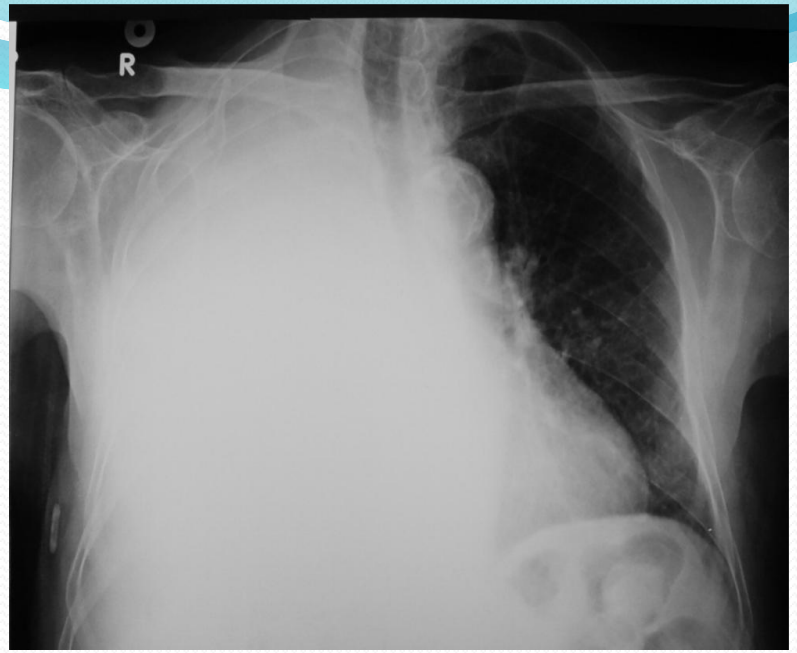
- Ασθενής με αδιάγνωστη εξιδρωματική πλευρίτιδα, αναπαραγώμενη και 2 δείγματα για κυτταρολογική εξέταση (-) για κακοήθεια
- Επιλογές:

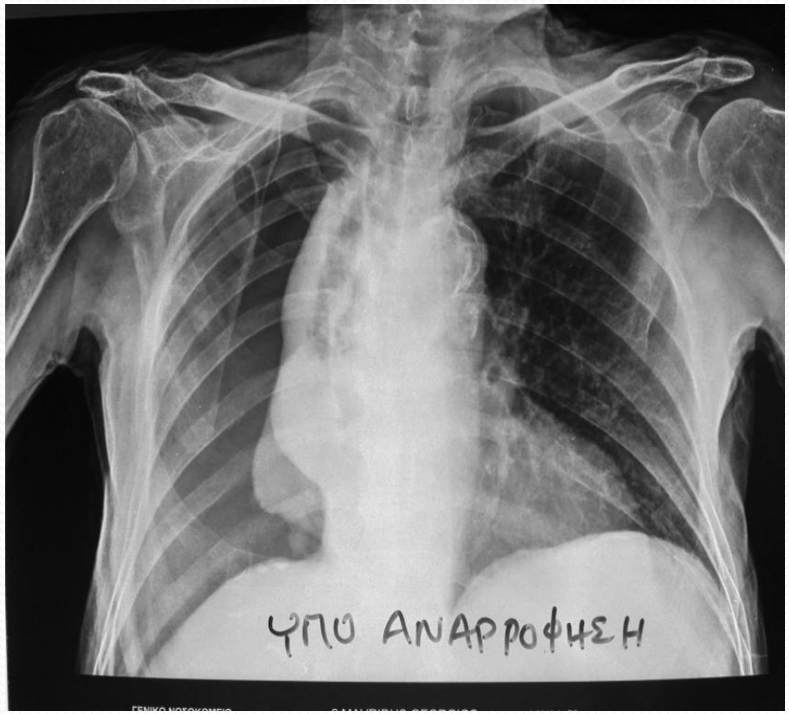
1. **Θωρακοσκόπηση** – ΚΥΣ (οπτικά) – Talc poudrage – Παραμονή στο νοσοκομείο μέχρι την αφαίρεση του σωλήνα
2. **Θωρακοσκόπηση** – ΚΥΣ (οπτικά) – Talc poudrage – Τοποθέτηση IPC – Εξιτήριο την ίδια ημέρα – Επανεκτίμηση σε μερικές ημέρες

Κλινικό σενάριο 2

- Ασθενής με ΚΥΣ προσέρχεται με έντονη δύσπνοια και μαζική υπεζωκοτική συλλογή
- Ο ασθενής αισθάνεται σαφώς βελτιωμένος μετά την αφαίρεση του υγρού

- Επιλογή: **τοποθέτηση ΙΡC** σε περίπτωση υποτροπής του υγρού και των συμπτωμάτων





ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions

Anna C. Bibby[1,2], Patrick Dorn[3], Ioannis Psallidas[4], Jose M. Porcel[5], Julius Janssen[6], Marios Froudarakis[7], Dragan Subotic[8], Phillippe Astoul[9], Peter Licht[10], Ralph Schmid[3], Arnaud Scherpereel[11], Najib M. Rahman[4,12], Giuseppe Cardillo[13,14] and Nick A. Maskell[1,2,14]

@ERSpublications

Management options for malignant pleural effusions have advanced over the past decade, with high-quality randomised trial evidence informing practice in many areas. However, uncertainties remain and further research is required http://ow.ly/rNt730jOxOS

Cite this article as: Bibby AC, Dorn P, Psallidas I, *et al.* ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J* 2018; 52: 1800349 [https://doi.org/10.1183/13993003.00349-2018].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΧΟΛΙΑ

- **Επιλογή 1:** πλευρόδεση μέσω θωρακοσωλήνα, με θωρακοσκόπηση υπό τοπική αναισθησία, με VATS (χημική ή μηχανική). Μελέτη **TAPPS**
- **Επιλογή 2:** μόνιμος θωρακικός σωλήνας. Μελέτες **TIME 2, AMPLE** και **ASAP**
- **Επιλογή 3:** μόνιμος θωρακικός σωλήνας + talc slurry. Μελέτη **IPC-Plus**. Συνδυάζει τα πλεονεκτήματα των δύο παραπάνω επιλογών

- **Μελλοντική σύγκριση:** Medical thoracoscopy (poudrage) + IPC vs IPC + slurry (???)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΧΟΛΙΑ

- Πλήρης ακτινολογική έκπτυξη και καλή πρόγνωση: **αυξημένη πιθανότητα επιτυχίας πλευρόδεσης**
- Εγκυστωμένη ΚΥΣ και παγιδευμένος πνεύμονας: οι **δυσκολότερες** περιπτώσεις στην κλινική πράξη
- **Μελλοντικές μελέτες:** συγκεκριμένος ιστολογικός τύπος, τυχαιοποίηση με βάση το LENT score