

Perikardiocenteza i aspekty terapii doosierdziowej u chorych onkologicznych – opis przypadku

Pericardiocentesis and pericardial therapy aspects in cancer patients – a case report

*lek. Szymon Darocha¹, lek. Magdalena Zaborowska-Szmit²,
dr n. med. Dariusz M. Kowalski², dr n. med. Sebastian Szmit^{1,3},
lek. Rafał Mańczak¹, prof. nadzw. dr hab. n. med. Marcin Kurzyna¹*

¹ *Klinika Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych CMKP,
Europejskie Centrum Zdrowia Otwock
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Adam Torbicki*

² *Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii
– Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski*

³ *Klinika Onkologii CMKP, Europejskie Centrum Zdrowia Otwock
Kierownik Kliniki: prof. nadzw. dr hab. n. med. Tadeusz Pieńkowski*



STRESZCZENIE

Przebieg procesu nowotworowego z towarzyszącym wysiękiem płynu do worka osierdziowego ma zmienną dynamikę, a obraz kliniczny i nasilenie objawów związane są bezpośrednio ze stopniem zaburzeń hemodynamicznych i szybkością narastania płynu w jamie osierdza. Wysięk nowotworowy do worka osierdziowego prowadzi niejednokrotnie do tamponady serca, przeważnie ma charakter nawracający i może powodować konstrykcję osierdżową, a nierzadko bywa pierwszym objawem samej choroby nowotworowej. Prezentujemy przypadek pacjentki z nowotworowym wysiękiem do osierdza i tamponadą serca, u której współpraca onkologów z kardiologami zaowocowała szybkim ustaleniem wskazań do perikardiocentezy i drenażu cewnikowego osierdza. Chora była leczona doosierdziowo cisplatyną, z dobrym efektem w postaci ustąpienia objawów, braku nawrotów płynu w worku osierdziowym, co umożliwiło kontynuowanie chemioterapii. Dokonano przeglądu aktualnych możliwości farmakoterapii doosierdziowej.

SŁOWA KLUCZOWE: perikardiocenteza, chemioterapia doosierdziowa, nowotworowy płyn w worku osierdziowym

ABSTRACT

The malignancy related pericardial effusion has variable dynamics, and the clinical presentation and severity of symptoms are directly related to the degree of hemodynamic conditions and the rate of fluid accumulation in the pericardial cavity. Neoplastic pericardial effusion often leads to cardiac tamponade, usually is recurrent, may cause constrictive pericarditis, and sometimes is the first symptom of the neoplastic disease. We present a case report of female patient with malignant pericardial effusion, cardiac tamponade, in which oncologists and cardiologists collaboration led to effective pericardiocentesis and catheter drainage of pericardium. The patient was qualified for local chemotherapy with cisplatin. The intrapericardial treatment resulted in relieving symptoms, reducing recurrence of pericardial effusion and allowed to the continuation of systemic chemotherapy. The following sections discuss the current possibilities of intrapericardial pharmacotherapy.

KEY WORDS: pericardiocentesis, malignant pericardial effusion, intrapericardial chemotherapy

WSTĘP

Ważnym wskazaniem do przeprowadzenia perikardiocentezy u chorych z płynem w worku osierdziowym jest narastająca niewydolność mięśnia sercowego i związane z nią objawy kliniczne. Poza ratującym życie odbarczeniem jamy osierdza w przypadku tamponady serca, nakłucie osierdza stwarza możliwość pozostawienia cewnika w worku osierdziowym i wykorzystania go do drenażu oraz podawania środków farmakologicznych i/lub radioizotopów. Ma to szczególne znaczenie w przypadku nawracającego wysięku do worka osierdziowego w przebiegu choroby nowotworowej, kiedy możliwość terapii doosierdziejowej bywa cennym uzupełnieniem leczenia systemowego i istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu płynu w worku osierdziowym.

OPIS PRZYPADKU

64-letnia chora z rozpoznaniem rakiem płaskonabłonkowym o nieznanym punkcie wyjścia zgłosiła się 19 września 2012 r. do Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie na konsultację. W badaniu przedmiotowym stwierdzono duszność spoczynkową, obniżenie stanu sprawności (WHO 2), tachykardię z czynnością komór 110/min, poszerzone żyły szyjne. Wykonano w trybie pilnym badanie echokardiograficzne serca (ECHO), w którym zaobserwowano obecność dużej ilości płynu w osierdziu z cechami zapadania się ściany prawego przedsionka i „wpuklaniem” się prawej komory, kurczliwość ścian lewej komory była prawidłowa (LVEF ok. 60%), a podatność oddechowa żyły głównej dolnej zachowana. Wobec obserwowanych cech tamponady serca zdecydowano o wykonaniu pilnej perikardiocentezy. W znieczuleniu miejscowym wykonano nakłucie osierdza z dostępu z IV przestrzeni międzybrowej w linii środkowo-obojęczykowej. Ewakuowano ok. 60 ml krwistego płynu. Założenie cewnika do osierdza nie powiodło się z powodu obecności twardej litej masy w obszarze ściany klatki piersiowej. Uzyskano niewielkie zmniejszenie duszności, ustąpienie zapadania się prawej komory. Po zabiegu chorą w trybie pilnym przyjęto do Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie.

W wywiadzie choroba rozpoczęła się na przełomie lipca i sierpnia 2012 r. nawracającymi infekcjami dróg oddechowych. W dniach od 30 sierpnia 2012 r. do 07 września 2012 r. chora była hospitalizowana w Oddziale Wewnętrznym Szpitala Kolejowego w Pruszkowie z powodu duszności. W wykonanym badaniu tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej uwidoczniono płyn w worku osierdziowym oraz liczne powiększone węzły chłonne śródpiersia, wnęk okolic,

nad- i podobojczykowych oraz obecność pogrubiałych przegród międzypęcherzykowych, zwłaszcza w płatach dolnych, ślad płynu w szczelinach międzypłatowych mogący wynikać z niewydolności krążenia i niewielkiego zastoj. Na podstawie obrazu TK rozpoznano chorobę rozrostową układu chłonnego o niejasnej etiologii oraz niewydolność krążenia. Wykonano biopsję otwartą węzła chłonnego nadobojczykowego uzyskując rozpoznanie raka płaskonabłonkowego.

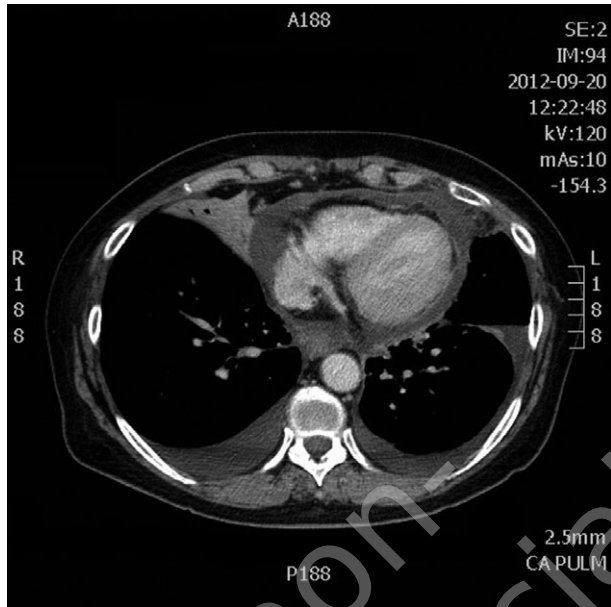
Przy przyjęciu chora zgłaszała duszność spoczynkową (nasilającą się w pozycji leżącej), kaszel z odkrztuszaniem śluzowej wydzieliny. W wywiadzie utrata masy ciała ok. 11 kg w ciągu ostatnich 3 miesięcy oraz nikotynizm (chora paliła 15 papierosów na dobę przez ok. 40 lat). W badaniu przedmiotowym stan ogólny chorej był dość dobry, KPS: 80 pkt (ang. Karnofsky Performance Status Scale, KPS), WHO 1, zaobserwowano miernie poszerzone żyły szyjne, powiększone węzły chłonne – nadobojczykowy prawy (2 × 1,5 cm) oraz nadobojczykowy lewy (0,5 × 0,5 cm). Stwierdzono obecność stłumionego odgłosu opukowego nad polem dolnym płuca lewego, zniesiony szmer pęcherzykowy w zakresie stłumienia oraz świsty i furczenia nad polami płuca lewego, czynność serca miarową 86/min, ciśnienie tętnicze 95/70 mmHg. W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości. W badaniu cytologicznym płynu z osierdza wykryto obecność licznych komórek raka płaskonabłonkowego.

W Klinice Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, uwzględniając brak ustalonego punktu wyjścia nowotworu, zdecydowano o poszerzeniu diagnostyki. Po konsultacji dostarczonych preparatów i wykonaniu badań immunohistochemicznych (p63+; TTF-) potwierdzono rozpoznanie raka płaskonabłonkowego. Wykonano chorej TK klatki piersiowej, w którym uwidoczniono liczne powiększone węzły chłonne śródpiersia, obu wnęk, okolic nad- i podobojczykowych oraz liczne guzki w płatach górnych obydwu płuc, niedodmę płata środkowego lewego płuca, płyn w jamach opłucnowych oraz w worku osierdziowym grubości do 15 mm (ryc. 1). Wykonano bronchofiberoskopię, która wykazała obecność drobnoguzkowego wysiewu w dystalnej części oskrzela głównego lewego – pobrano wycinki do badania histopatologicznego, ale jego wynik był niediagnostyczny.

Na podstawie przeprowadzonych badań i obrazu klinicznego postawiono rozpoznanie raka płaskonabłonkowego płuca w stopniu zaawansowania klinicznego cTxN3M1a (CS IV). Chorą zakwalifikowano do chemioterapii paliatywnej według schematu karboplatyna z winorelbiną. W dniach 20 września 2012 r. oraz 27 września 2012 r., po ocenie badań laboratoryjnych podano chorej I cykl chemioterapii (dni 1.

RYCINA 1.

TK klatki piersiowej. Widoczny płyn w worku osierdziowym oraz płyn w obu jamach opłucnowych.



oraz 8.) w dawkach dla winorelbiny zgodnych z aktualnym BSA, a dla karboplatyny w dawce równej AUC = 6.

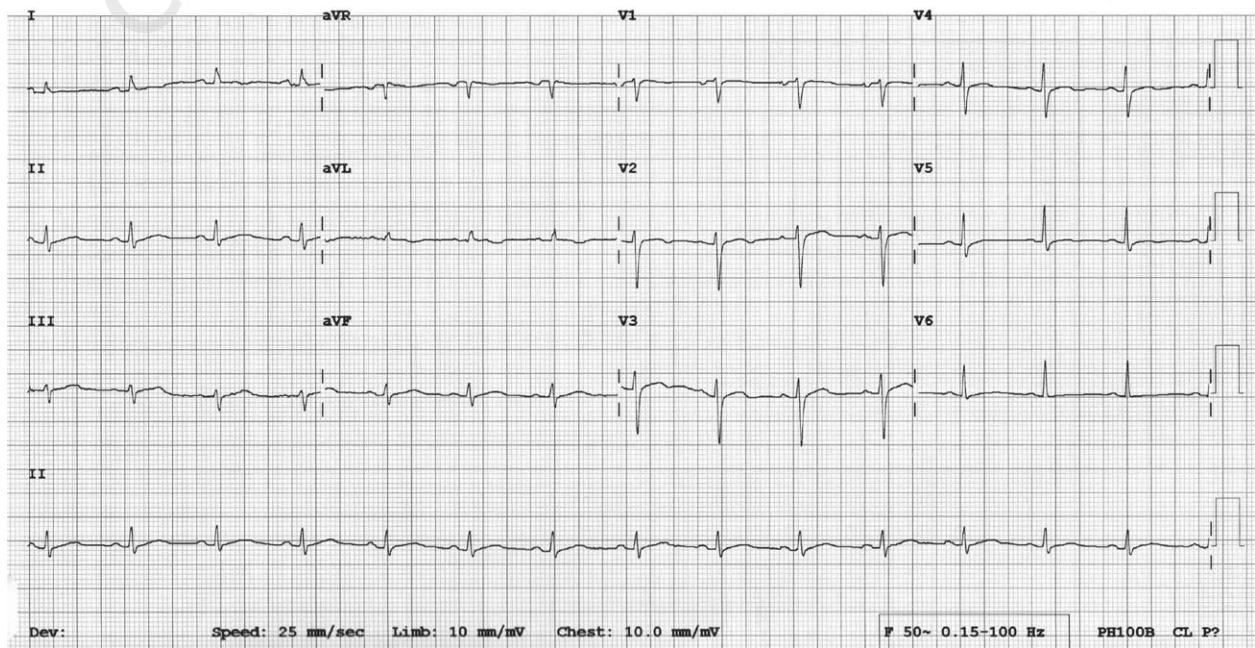
Z uwagi na narastającą duszność spoczynkową typu ortopnoe, uniemożliwiająca przyjęcie pozycji leżącej, utrzymującą się dużą ilość płynu w worku osierdziowym w badaniu echo-

kardiograficznym, chorą przekazano do Kliniki Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych CMKP Europejskiego Centrum Zdrowia w Otwocku.

Przy przyjęciu do Kliniki pacjentka była w stanie ogólnym średnim, ze stałą dusznością spoczynkową. W badaniu fizykalnym stwierdzano ściszenie szmeru pęcherzykowego nad dolnymi polami płucnymi po obu stronach oraz stłumienie wypuku w tej okolicy, przepełnione żyły szyjne, bez hipotensji. W gazometrii obserwowano hipoksemiczną niewydolność oddychania (PaO_2 : 55 mmHg, PaCO_2 : 37 mmHg, satO_2 : 89,4%, pH: 7,44). W badaniach laboratoryjnych stwierdzano niedokrwistość (HGB: 10,1 g/dl) oraz nieznacznie podwyższone stężenie CRP. W badaniu EKG stwierdzono rytm zatokowy, miarowy, o częstości 86/min. Obserwowano niski woltaż zespołów QRS w odprowadzeniach przedsercowych (ryc. 2). W badaniu radiologicznym (RTG) klatki piersiowej nie uwidocznilo zagęszczeń w miąższu płucnym, a jedynie niewielką ilość płynu w obu jamach opłucnowych, sylwetka serca była nieznacznie powiększona (ryc. 3). W ECHO stwierdzono dużą ilość płynu w worku osierdziowym z pogrubieniem jego blaszki trzewnej (do 7–8 mm). Najgrubsza warstwa płynu w okolicy koniuszka wynosiła 15–18 mm (ryc. 4a, 4b) w rozkurczu i 25–28 mm w skurczu, nieco mniej płynu obserwowano za prawą komorę i za lewą komorę. Stwierdzono dużą ilość płynu nad prawym przedsionkiem (do 32 mm). Obserwowano wyraźne zapadanie się prawego przedsion-

RYCINA 2.

EKG u pacjentki z tamponadą serca w przebiegu nowotworowego wysięku do osierdzia. Niski woltaż zespołów QRS w odprowadzeniach kończynowych.



RYCINA 3.

RTG klatki piersiowej. Widoczny poszerzony zarys prawej wnęki płuca, płyn w obu jamach opłucnowych oraz nieznacznie powiększona sylwetka serca.



ka, mniej wyraźne – prawej komory. Zmienność oddechowa prędkości fali E napływu trójdzielnego wynosiła ok. 50%, przepływu przez zastawkę aortalną 30%, a płucną 50%. Z powodu klinicznych i echokardiograficznych cech tamponady serca wykonano pilną perikardiocentezę. W warunkach pracowni hemodynamicznej, pod kontrolą fluoroskopii (ryc. 5a, 5b) i ECHO, z dostępu podmostkowego, w znieczuleniu miejscowym nakłuto jamę osierdza i ewakuowano 650 ml krwistego płynu. W trakcie zabiegu wystąpił przejściowy epizod bradykardii i hipotensji wymagający podania atropiny i krótkotrwałego wlewu amin presyjnych. Poza tym nie obserwowano innych powikłań. Pozostawiono dren w worku osierdziowym. Po konsultacji przez zespół kardiologiczny pacjentka została zakwalifikowana do chemioterapii doosierdziejowej cisplatiną. Między 28 września 2012 r. a 2 października 2012 r. w warunkach pododdziału intensywnego nadzoru kardiologicznego podano doosierdziowo łącznie 50 mg cisplatinę (w dawkach podzielonych 5 × 10 mg), obserwowano stopniowe i powolne zmniejszanie drenażu z worka osierdziowego w kolejnych dobach. W trakcie hospitalizacji wystąpiła neutropenia III stopnia z towarzyszącą gorączką (gorączka neutropeniczna – powikłanie I kursu chemioterapii systemowej). Posiewy płynu osierdziowego były jałowe. W badaniu cytologicznym nie stwierdzono komórek nowotworowych. Zastosowano empiryczną antybiotykoterapię (amoksylicyna + kwas klawulanowy oraz ciprofloksacyna) z flukonazolem. Ze względu na rozpoznanie gorączki neutropenicznej

RYCINA 4.

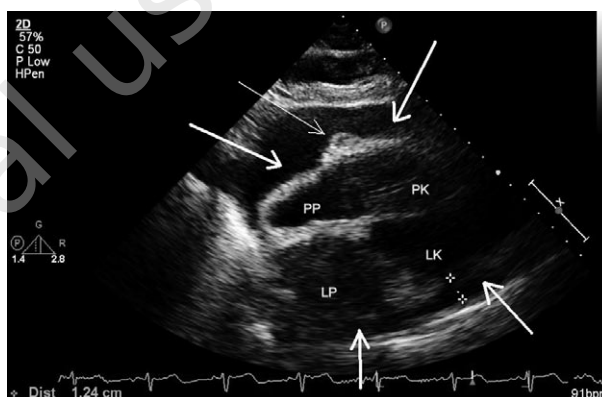
Echokardiografia – projekcje podmostkowe – badanie przed perikardiocentezą.

Rycina 4a. Rozkurcz komór: duża ilość płynu w osierdziu (strzałki grube) przed uciśniętą prawą komorą (PK) i prawym przedsionkiem (PP), nieco mniejsza warstwa płynu za lewą komorą (LK) i lewym przedsionkiem (LK). Cienką strzałką oznaczono dodatkowe, silnie wysyczone echo w jamie osierdza przy wolnej ścianie prawej komory, mogące odpowiadać przerzutom nowotworowym.

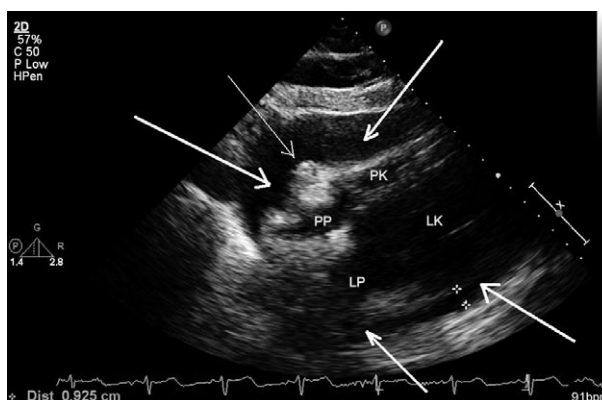
Rycina 4b. Ujęcie jw. w fazie skurczu – wymiar prawej komory paradoksalnie większy niż w fazie rozkurczu, co wynika ze zmniejszenia w fazie skurczu lewej komory ciśnienia w worku osierdziowym i zmniejszenia kompresji jam prawego serca.

Rycina 4c. Zapis z rejestracji doplerem ciągłym przepływu przez zastawkę aortalną z projekcji czterojamowej koniuszkowej. Duża zmienność przepływu przez zastawkę spowodowana spadkiem prędkości przepływu w trakcie wdechu (strzałki).

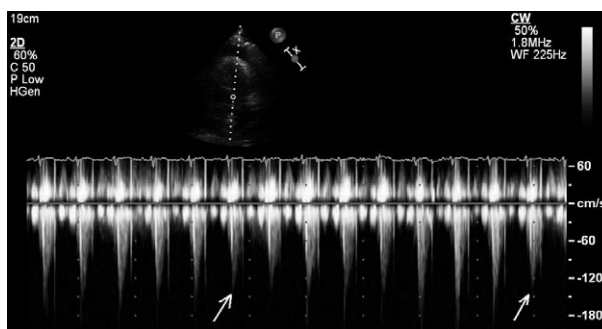
a



b

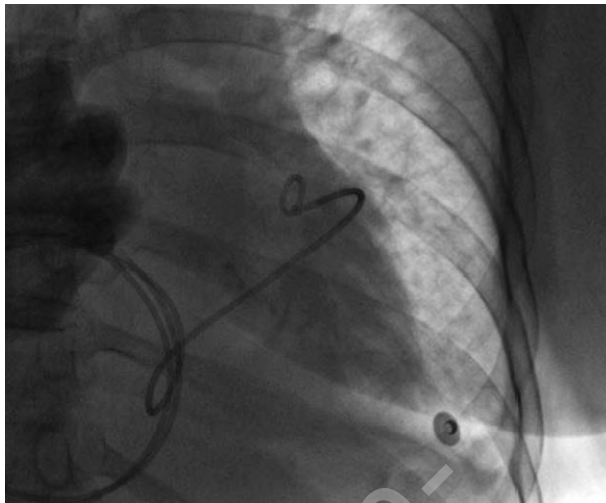


c

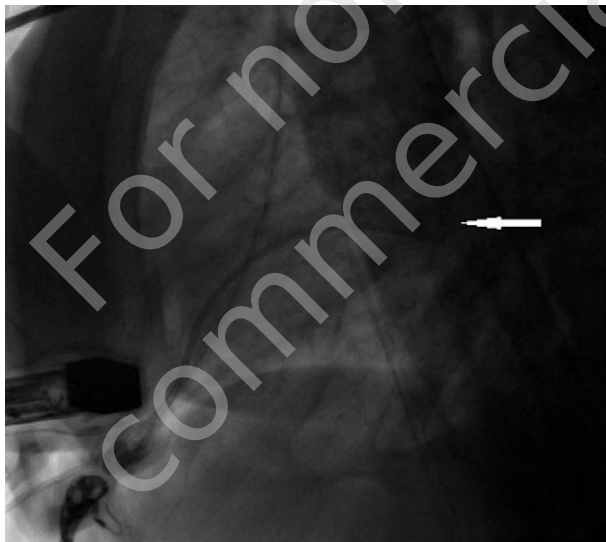


RYCINA 5a, 5b.
Widoczna końcówka cewnika pigtail za tylną ścianą serca.

a



b



ze współistniejącymi czynnikami zwiększającymi ryzyko powikłań (dren w osierdziu, wystąpienie gorączki w trakcie hospitalizacji) podano G-CSF. Uzyskano radykalną poprawę stanu ogólnego z normalizacją parametrów laboratoryjnych. W dniu 9 października 2012 r. usunięto dren z osierdzia. W kontrolnym ECHO stwierdzono śladową ilość płynu w worku osierdziowym. Wobec poprawy stanu ogólnego, ustąpienia duszności spoczynkowej i poprawy parametrów laboratoryjnych pacjentkę wypisano do domu z zaleceniem dalszego leczenia onkologicznego w ośrodku macierzystym.

W dniu 16 października 2012 r. po leczeniu kardiologicznym w Klinice Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-

Zatorowych CMKP chora została ponownie przyjęta do Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii – Instytut w celu kontynuacji chemioterapii. Przy przyjęciu była w stanie ogólnym dobrym, bez duszności. W badaniu przedmiotowym ustąpiły świsty i furczenia stwierdzone osłuchowo nad polami płucnymi, utrzymywały się natomiast powiększone nadobojczykowe węzły chłonne. W dniach 16 października 2012 r. oraz 23 października 2012 r. podano chorej II cykl chemioterapii powikłany objawową niedokrwistością III stopnia wymagającą przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych. W wykonanej po dwóch cyklach chemioterapii TK klatki piersiowej stwierdzono odpowiedź częściową w zakresie zmian mierzalnych oraz całkowitą regresję płynu z jam opłucnowych. Uzyskano zmniejszenie ilości płynu w worku osierdziowym.

Z uwagi na korzystną odpowiedź kliniczną i radiologiczną na dotychczasowe leczenie zdecydowano o kontynuowaniu chemioterapii.

PERIKARDIOCENTEZA I DRENAŻ OSIERDZIA

Pierwotne nowotwory osierdzia występują bardzo rzadko (np. międzybłoniak złośliwy). Przerzuty innych nowotworów do osierdzia stwierdzone były w 15-30% autopsji chorych onkologicznych i w 4% wszystkich badań sekcyjnych [1]. Do najczęstszych zmian wtórnych należą przerzuty raka płuca, raka piersi, czerniaka, chłoniaka, białaczki. Przebieg procesu nowotworowego z towarzyszącym wysiękiem płynu do worka osierdziowego ma zmienną dynamikę, a obraz kliniczny i nasilenie objawów związane są bezpośrednio ze stopniem zaburzeń hemodynamicznych i szybkością narastania płynu w jamie osierdzia. Wysięk nowotworowy do jamy osierdzia przeważnie ma charakter nawracający, niejednokrotnie prowadzi do tamponady serca, może powodować konstrykcję osierdzia, a nie rzadko bywa pierwszym objawem choroby nowotworowej [2]. U około dwóch trzecich chorych z udokumentowaną chorobą nowotworową, płyn w worku osierdziowym może być spowodowany inną przyczyną, np. przebytą radioterapią, zakażeniami oportunistycznymi, hipoalbuminemią, czy zaburzeniami w odpływie chłonki [3, 4].

Celem leczenia nowotworowego wysięku do osierdzia jest poprawa jakości życia chorego poprzez zmniejszenie dolegliwości (duszności), zapobieżenie nawrotowi płynu w worku osierdziowym, leczenie lokalnej choroby nowotworowej (w przypadku bezpośredniego nacieku tkanek osierdzia), wydłużenie przeżycia.

Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. European Society of Cardiology, ESC) w przypadku wystąpienia tamponady serca postępowaniem z wyboru jest perikardiocenteza (klasa zaleceń I) [5]. W przypadku obecności płynu w worku osierdziowym podejrzanego o charakter nowotworowy, bez cech zagrażającej tamponady wytyczne ESC wskazują na konieczność wykonania trzech kroków: (1) wdrożenia systemowego leczenia przeciwnowotworowego w celu zapobieżenia nawrotom wysięku do osierdzia, nawet do 67% przypadków [2] (klasa zaleceń I, poziom B); (2) wykonania perikardiocentezy w celu zmniejszenia objawów wysięku do osierdzia i potwierdzenia diagnozy (klasa zaleceń IIa, poziom B); (3) zastosowania doosierdziejowej terapii cytostatykami lub lekami sklerotyzującymi (klasa zaleceń IIa, poziom B) [5].

Perikardiocenteza pod kontrolą echokardiografii przezklatkowej jest zabiegiem stosunkowo bezpiecznym i skutecznym w leczeniu nowotworowego wysięku do osierdzia [2]. Częstość groźnych powikłań zależy od doświadczenia ośrodka. Do najczęstszych istotnych powikłań perikardiocentezy zalicza się:

zgon, zatrzymanie krążenia, uszkodzenie jam serca wymagające leczenia chirurgicznego, uszkodzenie tętnic wieńcowych wymagające leczenia operacyjnego, uszkodzenie tętnic międzyżebrowych wymagające leczenia operacyjnego, odmę oplucnową wymagającą drenażu, komorowe zaburzenia rytmu serca i sepsę (tab. 1). Wśród mniej istotnych powikłań wymienia się: krwawienie, odmę oplucnową niewymagającą drenażu, pobudzenie nerwu błędnego, nieutralony częstoskurcz komorowy i przetokę osierdziowo-płucną (tab. 2) [6]. Wykorzystując fluoroskopię i ECHO, można zredukować ryzyko powikłań perikardiocentezy do minimum. Bardzo przydatny bywa echokardiograficzny bubble test. Po wprowadzeniu cewnika do osierdzia, podając wstrząśniętą sól fizjologiczną, obserwujemy rozchodzenie się bąbelków powietrza w cieczy, co dodatkowo pozwala na określenie lokalizacji cewnika. W różnicowaniu płynu z jam serca i krwistego płynu z worka osierdziowego przydatne bywa także doraźne badanie hematokrytu i PaO₂. Hematokryt płynu z worka osierdziowego jest niższy niż hematokryt krwi żyłnej. PaO₂ oraz pH są mniejsze, a PaCO₂ większe niż analogiczne parametry krwi.

Wydaje się, że już sam zabieg perikardiocentezy bywa skuteczny w zapobieganiu nawrotom płynu w worku osierdziowym, a stały drenaż cewnikowy osierdzia dodatkowo zmniejsza ryzyko nawrotu tamponady serca i konieczności powtórzenia procedury. Cewniki są w sposób aseptyczny i bardzo ostrożnie zakładane do osierdzia i mogą tam pozostawać przez kilka dni. W jednym z badań na grupie 42 chorych, u których wykonywano drenaż cewnikowy przy użyciu cewnika typu pigtail o różnych rozmiarach (6F – 8F), średni czas pozostawienia cewnika wynosił 3,5 dnia (1–19 dni). Tylko w 3% przypadków doszło do zamknięcia światła cewnika, u 2% wystąpiła infekcja [7].

TABELA 1.
Najczęstsze istotne powikłania perikardiocentezy wg Tsang T. i wsp. [6].

Istotne powikłania perikardiocentezy	
1.	zgon
2.	zatrzymanie krążenia
3.	uszkodzenie jam serca wymagające leczenia operacyjnego
4.	uszkodzenie tętnic wieńcowych wymagające leczenia operacyjnego
5.	uszkodzenie tętnic międzyżebrowych wymagające leczenia operacyjnego
6.	odma oplucnowa wymagająca drenażu
7.	komorowe zaburzenia rytmu
8.	Sepsa

TABELA 2.
Najczęstsze niewielkie powikłania perikardiocentezy wg Tsang T. i wsp. [6].

Niewielkie powikłania perikardiocentezy	
1.	krwawienie
2.	odma oplucnowa niewymagająca drenażu
3.	pobudzenie nerwu błędnego
4.	nieutralony częstoskurcz komorowy
5.	przetoka osierdziowo-płucna

FARMAKOTERAPIA DOOSIERDZIOWA

Drenaż cewnikowy osierdzia, o ile jest technicznie możliwy, ESC zaleca u wszystkich chorych z dużą ilością płynu, głównie z powodu wysokiego ryzyka nawrotu sięgającego 40–70% (klasa zaleceń I, poziom B) [5]. W takim przypadku zastosowanie farmakoterapii doosierdziejowej bywa cennym uzupełnieniem chemioterapii systemowej. Wśród leków podawanych doosierdziowo wyróżnia się: substancje sklerotyzujące, cytotoksyczne i immunomodulujące. Do czynników tzw. czysto sklerotyzujących zalicza się substancje powodujące podrażnienie, odczyn zapalny i następcze włóknienie pomiędzy blaszkami osierdzia – czyli chemiczną perikardiodezę. Tetracyklina jako lek czysto sklerotyzujący wyróżnia się skutecznością w zapobieganiu nawrotom płynu w worku

osierdziowym sięgającą do 80% i jest jedynym lekiem z tej grupy, zalecanym przez ESC w leczeniu nawracającego nowotworowego wysięku do osierdzia. Zwraca się uwagę na liczne działania niepożądane tetracykliny, takie jak: gorączka (19%), ból w klatce piersiowej (20%), arytmie przedsionkowe (klasa zaleceń IIb, poziom B). Pozostałe leki czysto sklerotyzujące, takie jak doksycyklina i minocyklina, również cechują się wysoką skutecznością w zapobieganiu nawrotom nowotworowego wysięku do osierdzia, jednak mogą one wywoływać w odległej obserwacji konstrykcję osierdzia, która jest istotnym problemem u chorych onkologicznych z przewidywanym długim czasem przeżycia [5].

Nie ma jasno określonych schematów dawkowania leków czysto sklerotyzujących i czasu ich stosowania. Jak wynika z piśmiennictwa, zazwyczaj stosowano minocyklinę w dawce 10 mg/kg m.c. w 50 ml 0,9% NaCl podawaną doosierdziowo na 24–48 h. Doksycylinę i tetracyklinę podawano do osierdzia w jednorazowej dawce 5–10 mg/kg m.c. (średnio 500–1000 mg) w 20–50 ml 0,9% NaCl na 1–2 h. Procedurę można powtarzać aż do osiągnięcia drenażu < 25 ml/24 h [8].

Leki czysto sklerotyzujące są obecnie rzadko stosowane w leczeniu nowotworowego wysięku do osierdzia i zostały zastąpione przez substancje, które mają aktywność zarówno sklerotyzującą, jak i cytotoksyczną. Do leków z tej grupy zalicza się bleomycynę i tiotepę (trietyletiofosforamid) [9–12].

W jednym z pierwszych badań, na grupie 5 chorych bleomycynę podawano doosierdziowo w dawce 30–60 mg; uzyskano bardzo dobry efekt we wszystkich przypadkach [13]. W innym, prospektywnym badaniu na grupie 20 pacjentów udowodniono podobną skuteczność bleomycyny i doksycykliny jako substancji sklerotyzujących, jednakże podkreślono znacznie mniej działań niepożądanych po stronie bleomycyny [11].

Wspomniana wcześniej tiotepa w połączeniu z chemioterapią systemową była bardzo skuteczna w zapobieganiu nawrotom wysięku płynu do osierdzia przede wszystkim u chorych z rakiem piersi. Co ważniejsze, całkowite przeżycie chorych z rakiem piersi otrzymujących chemioterapię systemową i tiotepę doosierdziowo było większe niż pacjentów z innymi typami nowotworów [14, 15].

Substancje immunomodulujące, takie jak OK-432, były wykorzystywane w Japonii głównie w zapobieganiu nawrotom wysięku nowotworowego w jamach opłucnowych, przede wszystkim u chorych z rakiem płuca. Próby podawania doosierdziowego skutkowały występowaniem licznych działań niepożądanych (ból, gorączka, gwałtowny reaktywny nawrót płynu) i ostatecznie substancje te nie zostały zaakceptowane

do farmakoterapii doosierdziowej [16, 17]. Podobny los spotkał innesubstancjeimmunomodulujące – cytokiny (INF- α , INF- β , IL-2). Próby podawania doopłucnowego wiązały się z niskim odsetkiem skuteczności. Obecnie leki te nie są powszechnie wykorzystywane w farmakoterapii doosierdziowej [18].

Rodzaj chemioterapii doosierdziowej powinien być dopasowany do rodzaju nowotworu. Aktualne zalecenia ESC rekomendują podawanie doosierdziowo cisplatyny, której działanie jest najbardziej efektywne u chorych z płynem osierdziowym w przebiegu raka płuca, oraz podawanie doosierdziowe tiotepy, u chorych z rakiem piersi (klasa IIa, poziom B). Oba leki obok potwierdzonej skuteczności cechują się bezpieczeństwem – u żadnego z pacjentów leczonych tymi substancjami nie zaobserwowano zaciskającego zapalenia osierdzia [19–21].

Inne leki przeciwnowotworowe, takie jak: tenipozyd, 5-fluorouracyl, karboplatyna, docetaksel, doksorubicyna, paklitaksel, mitomycyna C, mitoksantron, były oceniane na bardzo małej grupie chorych i to głównie pod kątem farmakokinetyki. Dysponujemy jedynie doniesieniami o pojedynczych przypadkach oraz seriach przypadków związanych z wykorzystywaniem tych substancji w terapii doosierdziowej. Brak ewidentnych dowodów potwierdzających ich skuteczność.

Wieloośrodkowa analiza różnych schematów leczenia chorych z płynem w worku osierdziowym w przebiegu raka płuca wykazała, że terapia doosierdziowa zarówno sama, jak i w połączeniu z chemioterapią systemową jest skuteczna w kontroli płynu w worku osierdziowym w 92% przypadków oraz trwale zapobiega nawrotom płynu w 65% przypadków. Tylko terapia kombinowana (leczenie doosierdziowe + chemioterapia systemowa) w tej grupie chorych znamienne statystycznie zmniejsza ryzyko zgonu. Stąd płynie ważny wniosek, że perikardiocenteza i chemioterapia doosierdziowa w połączeniu z chemioterapią systemową jest cenną opcją terapeutyczną u chorych z wysiękiem do osierdzia w przebiegu raka płuca, a nie tylko w przypadku tamponady [22].

PODSUMOWANIE

W prezentowanym przypadku u chorej z rakiem płuca istotnym problemem bezpośrednio zagrażającym życiu była tamponada serca. Pomimo wykonania perikardiocentezy obserwowano nawrót płynu w osierdziu. Zdecydowano się na powtórzenie zabiegu z pozostawieniem drenu w worku osierdziowym. Na podstawie aktualnych wytycznych ESC i danych z piśmiennictwa zespół kardiatoonkologiczny zakwalifikował chorą do chemioterapii doosierdziowej z wykorzystaniem cisplatyny wg schematu 5 × 10 mg. Dzięki współpra-

cy onkologów z kardiologami udało się przeprowadzić optymalne leczenie onkologiczne chorej. Wielodyscyplinarne podejście i leczenie zaowocowało istotną poprawą stanu klinicznego pacjentki, jak również przełożyło się na dobrą obiektywną odpowiedź radiologiczną na leczenie przeciwnowotworowe.

Piśmiennictwo

1. Thurber D.L., Edwards J.E., Achor R.W.P.: Secondary malignant tumors of the pericardium. *Circulation* 1962; 26: 228-241.
2. Vaitkaus P.T., Herrmann H.C., LeWinter M.M.: Treatment of malignant pericardial effusion. *JAMA* 1994; 272: 59-64.
3. Millaire A., Wurtz A., de Groote P. et al.: Malignant pericardial effusions: usefulness of pericardiocopy. *Am. Heart J.* 1992; 124(4): 1030-1034.
4. Porte H.L., Janecki-Delebecq T.J., Finzi L. et al.: Pericardiocopy for primary management of pericardial effusion in cancer patients. *Eur. J. Cardiothoracic Surg.* 1999; 16(3): 287-91.
5. Maisch B., Seferović P.M., Ristić A.D. et al.: Guidelines on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases; The Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 19-20.
6. Tsang T.S., Enriquez-Sarano M., Freeman W.K. et al.: Consecutive 1127 therapeutic echocardiographically guided pericardiocentesis: clinical profile, practice patterns, and outcomes spanning 21 years. *Mayo Clin. Proc.* 2002; 77: 429-461.
7. Kopecky S.L., Callahan J.A., Tajik A.J., Seward J.B.: Percutaneous pericardial catheter drainage: report of 42 consecutive cases. *Am. J. Cardiol.* 1986; 58: 633-635.
8. Maher E.A., Shepherd F.A., Todd T.J.: Pericardial sclerosis as the primary management of malignant pericardial effusion and cardiac tamponade. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1996; 112: 637-643.
9. van der Gaast A., Kok T.C., van der Linden N.H. et al.: Intrapericardial instillation of bleomycin in the management of malignant pericardial effusion. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1989; 25: 1505-1506.
10. Yano T., Yokohama H., Inoue T. et al.: A simple technique to manage malignant pericardial effusion with a local instillation of bleomycin in non-small cell carcinoma of the lung. *Oncology* 1994; 51: 507-509.
11. Liu G., Crump M., Goss P.E. et al.: Prospective comparison of the sclerosing agents doxycycline and bleomycin for the primary management of malignant pericardial effusion and cardiac tamponade. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 3141-3147.
12. Lestuzzi C.: Neoplastic pericardial disease: Old and current strategies for diagnosis and management. *World J. Cardiol.* 2010; 2(9): 270-279.
13. Van Belle S.J., Volckaert A., Taeymans Y. et al.: Treatment of malignant pericardial tamponade with sclerosis induced by instillation of bleomycin. *Int. J. Cardiol.* 1987; 16: 155-160.
14. Martinoni A., Cipolla C.M., Cardinale D. et al.: Long-term results of intrapericardial chemotherapeutic treatment of malignant pericardial effusions with thiotepa. *Chest* 2004; 126: 1412-1416.
15. Lestuzzi C., Viel E., Sorio R. et al.: Local chemotherapy for neoplastic pericardial effusion. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86: 1292.
16. Luk K.T., Yang P.C., Kuo S.H. et al.: Comparison of OK-432 and mitomycin C pleurodesis for malignant pleural effusion caused by lung cancer. A randomized trial. *Cancer* 1992; 69: 674-679.
17. Imamura T., Tamura K., Takenaga M. et al.: Intrapericardial OK-432 instillation for the management of malignant pericardial effusion. *Cancer* 1991; 68: 259-263.
18. Lissoni P., Barni S., Tancini G. et al.: Intracavitary therapy of neoplastic effusions with cytokines: comparisons among interferon alpha, beta and interleukin-2. *Support Care Cancer* 1995; 3: 78-80.
19. Bishiniotis T.S., Antoniadou S., Katseas G. et al.: Malignant cardiac tamponade in women with breast cancer treated by pericardiocentesis and intrapericardial administration of triethylenethiophosphoramide (thiotepa). *Am. J. Cardiol.* 2000; 86(3): 362-4.
20. Colleoni M., Martinelli G., Beretta F. et al.: Intracavitary chemotherapy with thiotepa in malignant pericardial effusion: an active and well tolerated regimen. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 2371-6.
21. Girardi L.N., Ginsberg R.J., Burt M.E.: Pericardiocentesis and intrapericardial sclerosis: effective therapy for malignant pericardial effusion. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 64: 1422-8.
22. Lestuzzi C., Bearz A., Lafaras C. et al.: Neoplastic pericardial disease in lung cancer: Impact on outcomes of different treatment strategies. A multicenter study. *Lung Cancer* 2011; 72(3): 340-7.

Adres do korespondencji:

lek. Szymon Darocha
Klinika Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych CMKP
Europejskie Centrum Zdrowia Otwock
Szpital im. Fryderyka Chopina
ul. Borowa 18/18, 05-400 Otwock
tel.: (22) 710-30-54
e-mail: szymon.darocha@gmail.com