

**PLEURANESTEEN VEGF-KONSENTRAATION
KORRELAATIO KUOLLEISUUTEEN JA
PLEURAFUUSION ONNISTUMISEEN
TUNNELOITAVALLA PLEURAKATETRILLA
(PLEUR-X) MALIGNIA PLEURANESTEILYÄ
SAIRASTAVILLA POTILAILLA**

Elina Sutinen
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
VEGF-tutkimus
Tammikuu 2015

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö

SUTINEN ELINA: PLEURANESTEEN VEGF-KONSENTRAATION
KORRELAATIO KUOLLEISUUTEEN JA PLEURAFUUSION
ONNISTUMISEEN TUNNELOITAVALLA PLEURAKATETRILLA
(PLEUR-X) MALIGNIA PLEURANESTEILYÄ SAIRASTAVILLA
POTILAILLA

Kirjallinen työ, 15 sivua

Ohjaajat: LT Thanos Sioris, professori Johanna Mäenpää
Tammikuu 2015

Avainsanat: Palliatiivinen kirurgia, hengenahdistus, kasvutekijät

Malignin pleuranesteilyn hoidossa lyhyen ennusteen potilailla tunneloitava pleurakatetri tulee talkkipleurodeesia edullisemmaksi, ja oireiden lievitykseen se on teholtaan yhdenveroinen.

Verisuonten endoteelikasvutekijä VEGF:n merkitys malignin pleuranesteilyn patogeneesissä ja taudinkulussa on korostumassa. Sen selvittäminen, korreloiko VEGF-määrä pleuranesteessä elinajanennusteeseen ja pleurafuusion todennäköisyyteen tunneloitavalla pleurakatetrilla hoidetuilla potilailla, mahdollistaisi määrittämisen käyttämisen tulevaisuudessa hoitopäätösten tukena.

Tutkimuksessamme on mukana 40 Tampereen yliopistollisessa sairaalassa hoidettua, malignia pleuranesteilyä sairastavaa potilasta, joita on hoidettu tunneloitavalla pleurakatetrilla (PleurX, CareFusion, USA). Pleuranesteestä mitattiin katetrin asennusvaiheessa VEGF-pitoisuus ELISA-menetelmällä ja tätä verrattiin elossaoloon ja pleurafuusioon kolmen kuukauden seuranta-ajalla.

Pleurafuusioon päässeillä potilailla havaittiin 1.46-kertaisia VEGF-konsentraatioita muihin verrattuna ($P=0.022$). Taipumus korkeampiin VEGF-pitoisuuksiin havaittiin myös seuranta-aikana kuolleiden potilaiden joukossa verrattuna eloon jääneisiin potilaisiin, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevää.

Tutkimustulokset antavat aihetta lisätutkimuksiin pleuranestein VEGF-määrittämisen potentiaalista yhtenä ohjaavana tekijänä malignin pleuranesteilyn hoidosta päätettäessä.

SISÄLLYSLUETTELO

1. Taustat	1
1.1. Syöpätauteihin liittyvä pleuranesteily	1
1.2. Hoito	1
1.3. VEGF	3
1.4. Tutkimuksen merkitys	4
2. Aineistot ja menetelmät	4
3. Tulokset	7
3.1. Pleurafuusio	8
3.2. Muut tulokset	10
4. Pohdinta	12
5. Kirjallisuusviitteet	15

1 TAUSTAT

Lyhenteiden määritelmät:

IPC (Indwelling Pleural Catheter) Tunneloitava pleurakatetri.

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Verisuonten endoteelikasvutekijä

1.1 Syöpätauteihin liittyvä pleuranesteily

Pleuraneste on oire pitkälle edenneestä taudista useissa eri syövässä ja johtaa huomattavaan elämälaadun heikkenemiseen, toistuviin sairaalahoitoihin ja yleistilan heikentymiseen. Noin 50%:lle metastaattista syöpää sairastavista potilaista kehittyy maligni pleuranesteily taudinkulkunsa aikana; elossaoloajan mediaani malignin pleuranesteilyn havaitsemisen jälkeen vaihtelee eri lähteiden välillä riippuen tarkastellusta syöpätaudista kolmesta kahteentoista kuukauteen. (1,2)

Syöpätaudin yhteydessä esiintyvistä pleuranesteilyistä osa on malignia pleuranesteilyä jossa syöpäsoluja voidaan osoittaa pleuranesteestä tai pleuran biopsiasta. Tämän lisäksi esiintyy paramalignia pleuranesteilyä jonka yhteydessä ei syöpäsoluja voida pleuratilasta osoittaa. Tällainen nesteily johtuu esim. imuteiden tukkeutumisesta, atalektaasista, pneumoniasta, syöpätaudin yhteydessä esiintyvistä sydämen vajaatoiminnasta, tai keuhkoemboliasta, (2, 3)

1.2 Hoito

Ensisijaiseksi hoitovaihtoehdoksi toistuvan malignin pleuraesteilyn hoidossa on muodostunut talkkiplurodeesi rintaontelon

tähystyksessä (torakoskopia) talkkipuuterilla tai pleuradreenin kautta talkkisuuspeniolla. Pienimolekyyliseen talkkihoitoon on liitetty systeemisiä haittoja ja ARDS:aa (Acute Respiratory Distress Syndrome, äkillinen hengitysvaikeusoireyhtymä), mutta näitä haittoja ei ole yhdistetty nykyään käytössä oleviin suurimolekyylisiin talkkihoitoihin (steriili Luzenac-talkki). (1, 4) Ohimenevä, mutta joskus voimakaskin, kipu- tai kuumereaktio on tavallista. Talkin aiheuttama ärsytys aikaansaa rintaonteloa verhoavan torakaalipleuran sekä keuhkoa peittävän viskeraalipleuran pysyvän liimaantumisen toisiinsa (pleurafuusio). Kookkaita nesteonteloita ei tuolloin pääse muodostumaan, eikä keuhko pääse painumaan kasaan nesteen vaikutuksesta. Talkkipleurodeesi on tehokas hoito maligneissa, paramaligneissa ja benigneissä pleuranesteilytapauksissa samoin kuin toistuvan spontaanin pneumothoraxin hoidossa valikoiduissa tapauksissa. (5) Potilaat, joilla yleistila on huono, hyötyvät torakoskooppisesta talkkipleurodeesistä muita vähemmän, sillä he joutuvat viettämään sairaalassa suuremman osan jäljellä olevasta elinajastaan ja myös heidän kykynsä kestää nukutuksen vaativia toimenpiteitä on heikompi. (6)

Potilaille, joilla yleistila on huono tai odotettu elossaoloaika lyhyt (alle 14 viikkoa), samoin kuin potilaille, joille talkkipleurodeesi ei tule kysymykseen poikkeuksellisen runsaan pleuranesteilyn, punktion tai pleuradreenin asennuksen yhteydessä laajentumatta jäävän keuhkon (trapped lung) tai aiemmin jo epäonnistuneen talkkipleurodeesin vuoksi, suositellaan pleuranesteilyn hoidoksi pitkäaikaista tunnelloitavaa pleurakatetria (IPC). On jopa esitetty talkkipleurodeesin rajaamista niiden potilaiden hoitoon, joiden yleistila on hyvä ja odotettu elossaoloaika pitkä. Tämä johtuu talkkipleurodeesin toteuttamisen korkeammista kertakustannuksista, toimenpiteen suuremmasta fyysisestä kuormittavuudesta, sekä IPC-hoidon vähintäänkin yhtä hyvästä tehosta hengenahdistusoireen lievittämisessä. (1, 7, 8)

IPC on osoitettu tehokkaaksi ja turvalliseksi hoidoksi. Potilaiden elämänlaadun on osoitettu paranevan IPC-hoidosta (9), ja osa

potilaista saavuttaa pleurafuusion IPC-hoidon aikana. Suomalaisessa tutkimuksessa 21% potilaista oli saavuttanut pleurafuusion IPC-hoidon aikana (10), ja myös yli 40%:n yltäviä pleurafuusion osuuksia on saatu rajaamattomissa potilasaineistoissa.(7)

1.3 VEGF

Syöpäkasvaimen kasvu ja leviäminen on riippuvaista verisuonten kasvua kiihdyttävistä (proangiogeenisistä) kasvutekijöistä, joiden avulla se voi saavuttaa riittävän verenkierron menestyäkseen. Antiangiogeenisillä hoitomuodoilla pyritään huonontamaan kasvaimen vitaliteettia näiden kasvutekijöiden kautta. Verisuonten endoteelikasvutekijä (VEGF) on kuuden proangiogeenisen kasvutekijän ryhmä, joka on saanut osakseen paljon huomiota viime vuosina johtuen sen roolista syövän patogeneesissä. (11, 12) Useat syövät tuottavat kohonneita VEGF-määriä, ja kohonneet pitoisuudet ovat huonon ennusteen merkki. Esimerkiksi maksasyövässä kohonneiden VEGF-määrien seerumissa ennen ja jälkeen sädehoidon on todettu yhdessä matriksin metalloproteaasi 2:n pitoisuuksien kanssa ennustavan huonoa hoitotulosta ja kohonnutta syövän uusiutumisen riskiä hoidon jälkeen (13). Malignista pleuranesteestä on löydetty korkeampia, jopa monikymmenkertaisia VEGF-konsentraatioita kuin muuntyyppisistä pleuranesteistä. On myös osoitettu, että malignissa pleuranesteilyssä pleuranesteen VEGF tuotetaan pleuraontelon sisällä paikallisesti, sillä syövän yhteydessä kohonneet pitoisuudet pleuranesteessä eivät korreloi plasmapitoisuuksien kanssa, ja pleuranesteen VEGF-määrät ovat plasman määriä korkeampia.(11, 12) VEGF toimii tärkeässä osassa myös pleurodeesille välttämättömässä pleuralehtien välisten kiinnikkeiden synnyssä: eläinmalleissa on pleuraontelon sisäisellä anti-VEGF-lääkehoidolla nähty heikentymistä

kokeellisen talkilla tai hopeanitratilla aikaansaadun pleurodeesin onnistumisessa (14, 15, 16).

1.4 Tutkimuksen merkitys

Massarelli et al tutkivat VEGF-reseptori-inhibiittori vandetanibin vaikutusta pleurafuusion onnistumiseen kuluneeseen aikaan IPC-hoidon aikana ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla vuonna 2014. VEGF-määrät näiden potilaiden pleuranesteestä mitattiin ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana. Kuitenkin näytemäärät olivat vähäisiä eikä päätelmiin kasvutekijämäärien merkityksestä päädytty (17). Pleuranesteen VEGF-määrien yhteys pleurafuusion onnistumiseen tai potilaan elossaoloaikaan on tähän mennessä tutkimuksin selvittämättä. Tässä tutkimuksessa tarkastelemme pleuranesteen VEGF-määrityksen potentiaalia kliinisen päätöksenteon tukena tehtäessä valintaa IPC-hoidon ja talkkipleurodeesin tai muun pleuranesteen hoitovaihtoehdon välillä. Lähtökohtana on löytää VEGF-määrityksellä lyhyen prognoosin potilaat sekä he, joilla IPC-hoito todennäköisimmin johtaa pleurafuusioon ja katetrin vierottautumiseen lyhyellä aikavälillä.

2 AINEISTOT JA MENETELMÄT

Tutkimukseen valittiin syyskuun 2012 ja huhtikuun 2014 välillä Tampereen yliopistollisen sairaalan syöpätautien palliatiivisella poliklinikalla sekä naistentautien vuodeosastolla hoidettuja potilaita, joille asetettiin Pleur-X katetri vieritoimenpiteenä tai polikliinisenä toimenpiteenä. Kaikilla potilailla oli tutkimuksen alkaessa varmistettu levinnyt maligniteetti ja sen aiheuttamaa malignia pleuranesteilyä.

Potilailla ei ollut muuta, mahdollisesti pleuranesteilyä aiheuttavaa ja ennusteeseen vaikuttavaa sairautta (kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, maksakirroosi, tuberkuloottinen pleuriitti ym). Potilaiden hoidoksi valikoitui Pleur-X-katetrisaatio tavallista runsaamman (yli 250 ml vuorokaudessa) pleuranesteilyn perusteella jolloin talkkiplouredeesi katsottiin todennäköisesti teholtaan riittämättömäksi, tai kun potilaan yleistila ei sallinut talkkiplouredeesiä nukutuksessa.

Tutkimuksen aluksi potilaat täyttivät esitietokaavakkeen, johon merkittiin diagnoosi, annetut syöpähoidot, VEGF-estäjän käyttö ja pleuranesteilyn hoidot ennen Pleur-X:n asennusta. Samalla merkittiin ylös Pleur-X:n asennuspuoli ja primaaripoistossa saatu nestemäärä. Potilaille määritettiin seuranta-aika kolme kuukautta asennushetkestä, ja sairaanhoitaja opasti potilaita tyhjiöpullojen tyhjennyksessä sekä seurannan suorittamisessa. Seuranta-aikana potilaat tai heitä avustavat henkilöt merkitsivät erilliseen vihkoon joka poistossa saadun nestemäärän millilitroina. Seurannan loppuessa potilaita, omaisia tai hoidosta vastaavia henkilöitä pyydettiin lähettämään tutkimusryhmälle kyselylomake, jossa tiedusteltiin, onko Pleur-X-katetri seurannan loppuessa paikallaan ja jos ei, poiston syy ja päivämäärä. Samalla pyydettiin ilmoittamaan, jos potilas on menehtynyt seuranta-aikana.

Potilaita kertyi 40, joista 11 miehiä ja 29 naisia. Ikämediaani oli 62 vuotta, keskiarvo 61.55 vuotta ja ikähaarukka 22 -86 vuotta. Potilaista oli käytettävissä tieto aikaisemmista käytössä olleista VEGF-täsmälääkkeistä sekä pleuranesteen aiemmista hoitokeinoista. Kymmenellä potilaalla oli ollut käytössä täsmälääkkeitä ennen tutkimuksen alkua. Viidellä potilaalla pleuranesteilyn hallintaan ei aiempia hoitomuotoja oltu kokeiltu, vaan Pleur-X valikoitui pleuranesteilyn hoitomuodoksi primaaristi. Kahdella potilaalla oli ollut aiemmin käytössä Pleur-X-katetri ja kolmella pleuradreeni. Kahden potilaan kohdalla Pleur-X-katetrin

asennukseen päädyttiin yksittäisen pleuranestepunktion jälkeen. Lopuilla kahdellakymmenelläkahdeksalla potilaalla hoitomuotona oli ollut toistetut pleurapunktiot. Tutkimukseen ei valikoitunut yhtäkään potilasta, jolle olisi edeltävästi tehty talkkipleurodeesikoikeilu.

Asennuksen yhteydessä primaaripoistossa saatu pleuraneste pakastettiin ja sulatettiin analysoitavaksi. Sameat, veriset tai hyytymiä sisältävät näytteet sentrifugoitiin viiden minuutin ajan. Näytteet analysoitiin VEGF-alfa-verisuonikasvutekijän suhteen ELISA (Enzyme Linked-Immunosorbent Assay) -menetelmällä. Mikäli näytteiden VEGF-pitoisuus ylitti 4000 pg/ml, otettiin näytteet uuteen ajoon laimennoksina ja saatiin näin laskennallisina tarkemmat pitoisuudet. Yli 40 000 pg/ml pitoisuuksia ei tarkennettu. Kolme näytettä samalta poistokerralta analysoitiin kustakin potilaasta, ja näiden näytteiden VEGF-pitoisuuden keskiarvo otettiin mukaan tutkimukseen. VEGF-määritysten arvot pikogrammoina millilitrassa sekä potilailta seurannassa poistettu pleuranesteen kokonaismäärä millilitroina analysoitiin jatkuvina muuttujina. Testattuna kumpikaan muuttujista ei toteuttanut normaalijakaumaa, joten tilastollisissa analyyseissa käytettiin nonparametrisia testejä. Mann-Whitneyn U-testin avulla testattiin VEGF-määrän korrelaatio kuolleisuuteen kolmen kuukauden seurannassa sekä seuranta-aikana saavutettuun pleurafuusioon mitattuna joko onnistuneena katetrin vieroittautumisena (joka edellyttää kahden viikon ajaksi loppunutta nesteen kertymistä ja thorax-röntgenkuvalla todennettua merkittävän effuusion poissaoloa) tai nesteilyn loppumisena kahden viikon ajaksi tapauksissa, joissa potilas ei ole toivonut katetrin poistoa nesteilyn loppumisesta huolimatta. Tulosten analysointiin käytettiin SPSS-tilasto-ohjelmaa.

3 TULOKSET

Kahdestatoista rintasyöpäpotilaasta kaksi kuoli seuranta-aikana ja yhdellä päästiin tiedetysti onnistuneeseen pleurafuusioon. Kuolleista potilaista seurantatieto puuttui pleurafuusion osalta. VEGF-keskiarvo rintasyöpäpotilailla oli 1056 pg/ml (83.9- 4480.5).

Ovariokarsinoomapotilaita tuli tutkimukseen viisi. Heistä neljä kuoli seuranta-aikana. Yhdellä kuolleista potilaista ei päästy pleurafuusioon. Hänellä VEGF-pitoisuus oli 548 pg/ml.

Eloonjääneellä potilaalla pleurafuusioon päästiin. Hänellä VEGF-pitoisuus oli 3384 pg/ml. Lopuilta kolmelta potilaalta puuttui tieto pleurafuusiosta. VEGF-keskiarvo ovariokarsinoomapotilailla oli 1215 pg/ml (378-3384).

Keuhkosityöpiä sairasti neljä potilasta. Tässä ryhmässä ei kuolleita ollut. Ryhmään osui yksi onnistunut pleurafuusio ja yksi katetrin poisto haitan vuoksi. VEGF-keskiarvo oli 6552 pg/ml (794-18 800). Kolme potilasta sairasti haiman karsinoomaa. Kukaan heistä ei päässyt pleurafuusioon, 2 potilasta kuoli seuranta-aikana. VEGF-keskiarvo oli 15 997 pg/ml (3190- 23 700).

Kahdella potilaalla oli munuaiskarsinooma. Yksi heistä kuoli mutta ehti päästä pleurafuusioon ennen menehtymistään VEGF-arvolla 9920 pg/ml ja toinen oli elossa nesteillen seuranta-ajan loppuessa VEGF-arvolla 35 600 pg/ml.

Kahdella potilaalla oli invasiivinen peräsuolen karsinooma. Molemmat pääsivät fuusioon ja pysyivät elossa seuranta-ajan loppuun saakka. Heidän VEGF-pitoisuutensa olivat 3269 ja 10 400 pg/ml.

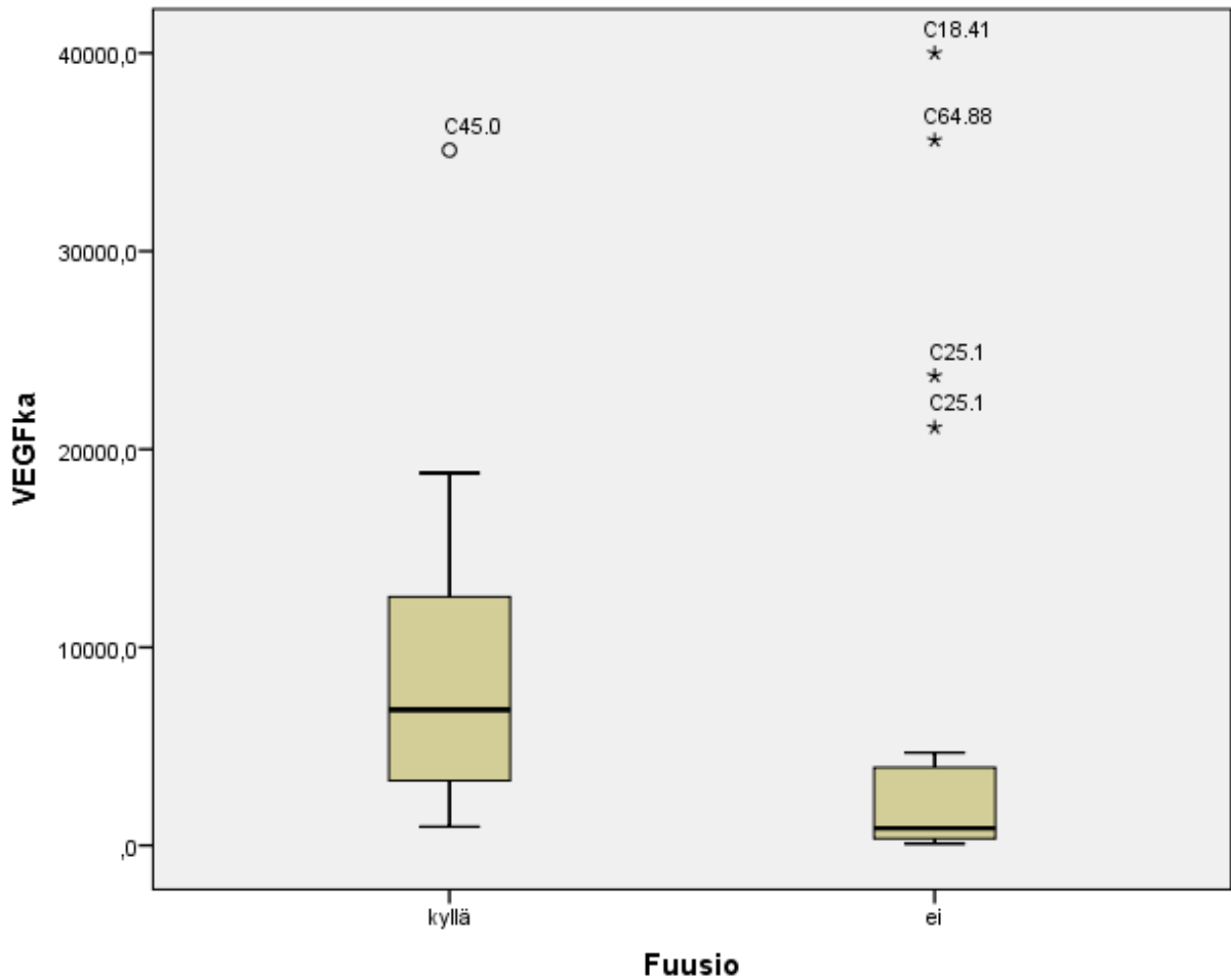
Loput diagnoosit olivat yksittäistapauksia. Yli 10 000 pg/ml VEGF-pitoisuutta löytyi 11 potilaalta, joissa kolme oli yli 40 000 pitoisuutta. Pienimpiä, alle 1000 pg/ml pitoisuuksia löytyi 16 kpl.

3.1 Pleurafuusio

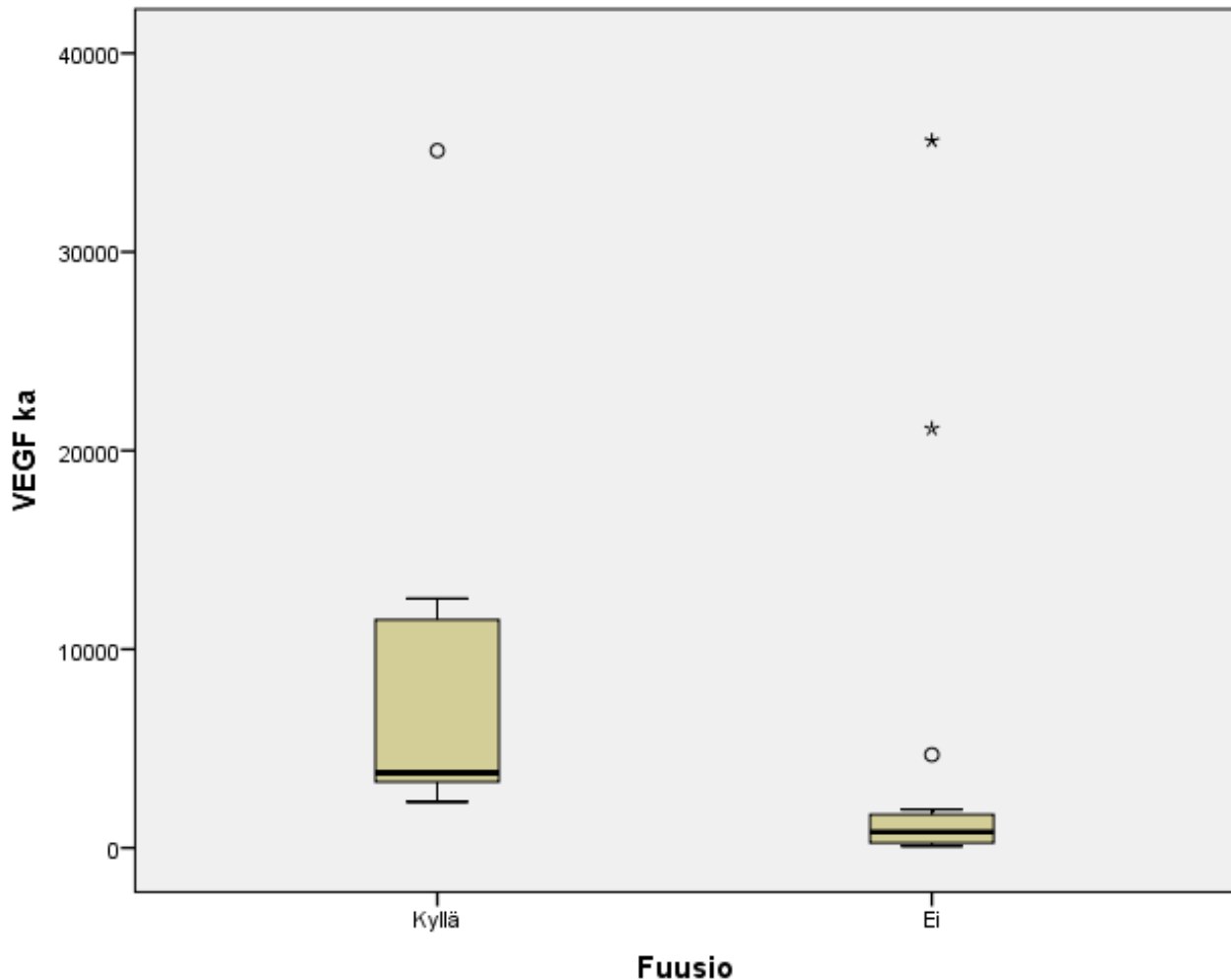
Kymmenen potilasta 40:sta sai onnistuneen pleurafuusion, näistä kahdeksalla PleurX poistettiin tarpeettomana, ja kahdella potilaalla nesteily oli loppunut vähintään kahden viikon ajaksi mutta poistoon ei oltu päädytty. Näillä potilailla VEGF-keskiarvo oli 10046 pg/ml, välillä 938-35100 pg/ml, mediaani 6853 pg/ml. Kaksikymmentä potilasta neljästäkymmenestä ei saanut pleurafuusiota, heistä kahdeksallatoista nesteily yhä jatkui seuranta-ajan loppuessa ja kahdella jouduttiin seuranta-aikana poistamaan dreeni komplikaation vuoksi nesteilyn yhä jatkuessa. Heillä VEGF-keskiarvo oli 6899 pg/ml välillä 84-40 000 pg/ml, mediaani 868 pg/ml. Vielä 10 potilasta 40:sta kuoli seuranta-aikana siten, ettei heistä laadittuja seurantatietoja palautettu tutkimusryhmälle. Näiden potilaiden mahdollisesta pleurafuusiosta ei ole tietoa. Heillä VEGF-keskiarvo oli 11963 pg/ml, välillä 378-40 000 pg/ml, mediaani 1545.9 pg/ml.

Taulukko 1. Pleurafuusio diagnoosiryhmittäin.

	Fuusio	Ei fuusiota	Ei tietoa
Rintasyöpä	1	9	2
Ruoansulatuskanavan syövät	3	1	
Gynekologiset syövät	2	1	3
Keuhkosyövät	1	3	
Pleuran syövät	1		1
Munuaissyöpä	1	1	
Haimasyöpä		3	
Muut	1	2	4



Kuva 1. VEGF-keskiarvo ja pleurafuusio niillä potilailla, joiden seurantalomake palautettiin seuranta-ajan jälkeen (30 potilasta). 10 potilasta jäi näin ollen tämän analyysin ulkopuolelle. Fuusioon päätyneillä potilailla pleuranesteen VEGF-keskiarvo oli 1.46-kertainen verrattuna potilaisiin, joilla fuusiota ei tapahtunut ($P=0.022$). Poikkeavat tapaukset on nimetty ICD-10 diagnoosikoodilla.



Kuva 2. Ero VEGF-konsentraatiossa fuusioon päätyneiden ja ilman fuusiota jääneiden potilaiden välillä kasvaa 2.29-kertaiseksi, kun analyysistä suljetaan pois seuranta-aikana kuolleet ja komplikaation vuoksi katetrin poistoon päätyneet potilaat. (P=0.008)

3.2 Muut tulokset

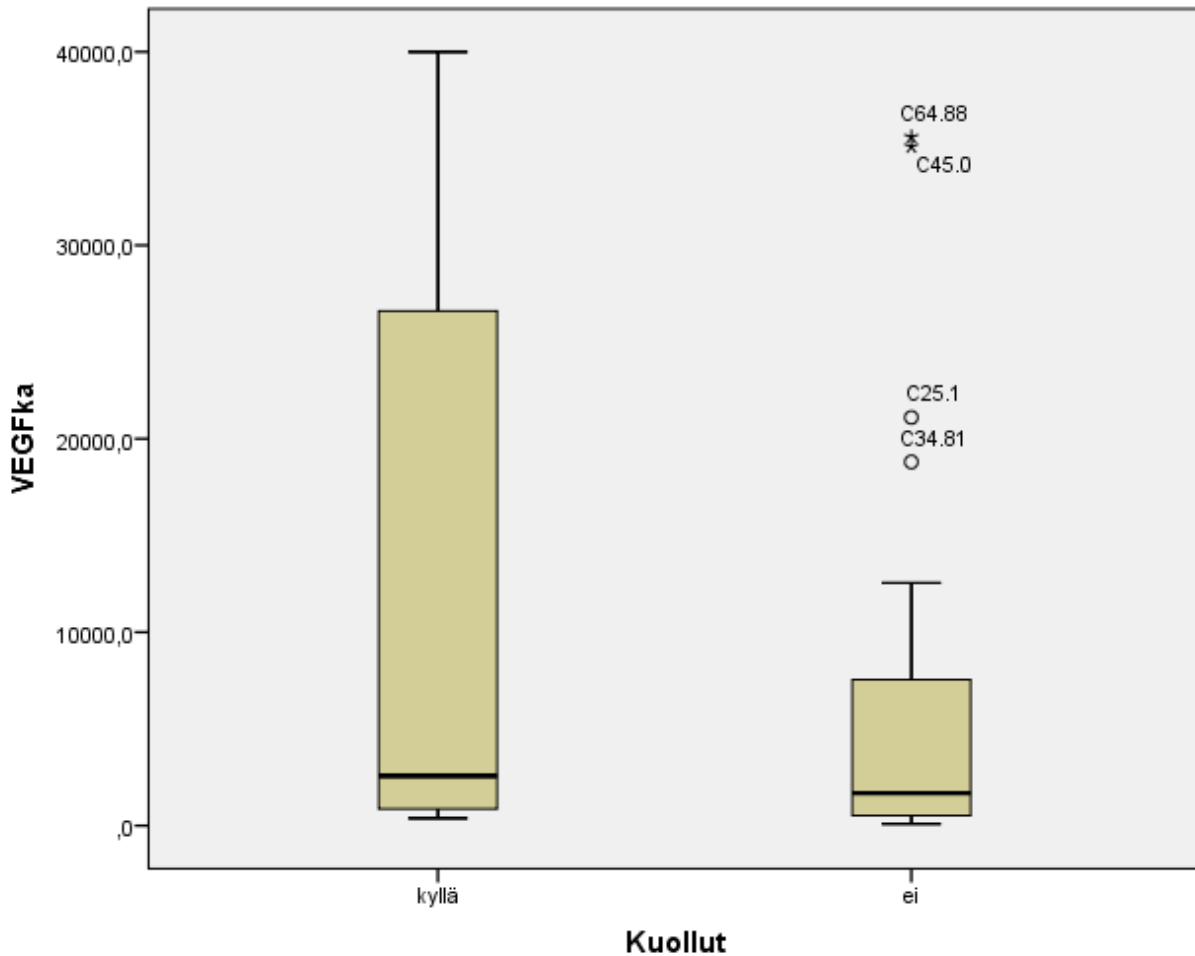
Potilaista 16 oli kuollut seuranta-ajan loppuun mennessä. Heidän keskuudessaan VEGF-keskiarvo oli 12370 pg/ml, mediaani 2574 pg/ml ja vaihteluväli 378-40 000 pg/ml. Elossa potilaista oli seuranta-ajan lopussa 24. Heillä VEGF-keskiarvo oli 6672 pg/ml, mediaani 1683 pg/ml ja vaihteluväli 84-35600 pg/ml. Ero ei ole tilastollisesti merkitsevä (P=0.279).

Täsmälääkkeitä oli VEGF-tulosta mitattaessa eli seuranta-ajan aluksi käytössä 10 potilaalla. Heillä VEGF-keskiarvo oli 8344 pg/ml välillä 83.9-40 000, mediaani 944 pg/ml. Ilman täsmälääkettä seurantaan lähti 30 potilasta. Heillä VEGF-keskiarvo oli 9154 pg/ml välillä 138.4-40 000, mediaani 2753 pg/ml. Ero ei ole tilastollisesti merkitsevä (P=0.301).

24 potilasta 40:stä palautti seurantavihkon, johon oli merkitty PleurX:n kautta poistetut nestemäärät päivämäärineen. Nestemääriin ei laskettu katetria asennettaessa otettua primaaripoiston määrää. Keskiarvo nestemäärissä oli 11.24 litraa ja mediaani 10.76 litraa, vaihteluväli 0.02- 31.50 litraa. Tilastollisesti merkitsevää eroa ei tullut nestemäärien suhteessa pleurafuusion todennäköisyyteen (P=0.318) eikä kuolleisuuteen seuranta-aikana (P=0.537).

Taulukko 2. Kuolleisuus diagnoosiryhmittäin. Vasemmassa pystyrivissä syöpädiagnoosi kohde-elimittäin, keskellä seuranta-aikana kuolleet ja oikeassa reunassa seuranta-ajan lopussa elossa olleet potilaat.

	Kuolleet	Elossa
Rintasyöpä	2	10
Ruoansulatuskanavan syövät	2	2
Gynekologiset syövät	4	2
Keuhkosityövät	-	4
Pleuran syövät	1	1
Munuaissyöpä	1	1
Haimasyöpä	2	1
Muut	4	3



Kuva 3. VEGF-keskiarvoa on verrattu elossaoloon seuranta-ajan loppuessa. Tilastollisesti merkitsevää eroa ei ole.

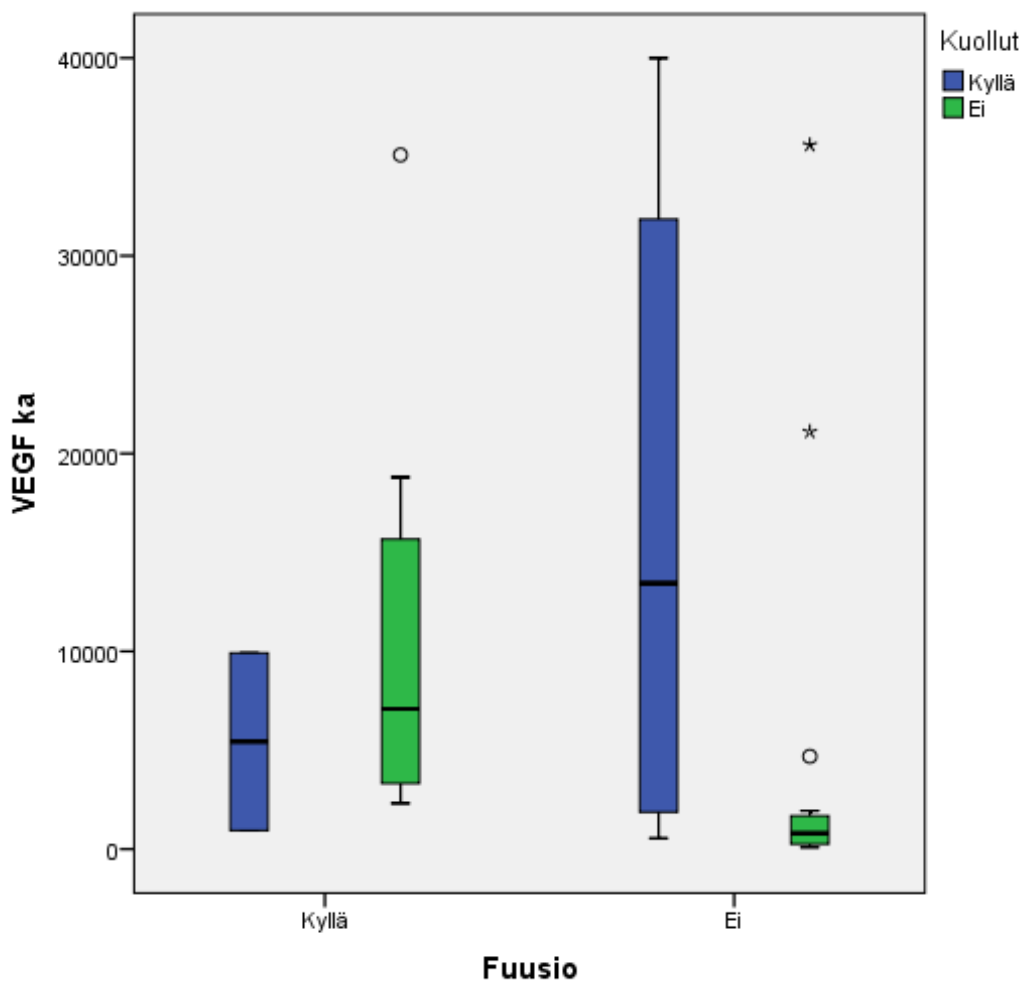
4 POHDINTA

Tutkimuksessa mukana olevien potilaiden edustamat syöpäsairaudet olivat moninaisia, ja tutkimusjoukko oli liian pieni luotettavan alaryhmäanalyysin suorittamista ajatellen. Näin ollen eri syöpäsairauksiin mahdollisesti ominaisena kuuluvat poikkeavan korkeat verisuonikasvutekijätasot on otettava huomioon tämän tutkimuksen onnistumista arvioitaessa sekoittavina tekijöinä. Trendi kohti suurempia VEGF-määriä lyhyemmän ennusteen potilailla tuli

esiin kaikissa tarkastelluissa joukoissa, vaikkakaan tilastollista merkitsevyyttä ei erolle tullut. Pleurafuusioon VEGF-pitoisuus korreloi positiivisesti siten, että pleurafuusioon päätyneiltä potilailta mitattiin keskimäärin 1.46-kertaisia VEGF-konsentraatioita verrattuna potilaisiin, joilla fuusiota ei tapahtunut ($P=0.022$). Ero kasvoi huomattavasti, kun analyysistä jätettiin pois seuranta-aikana kuolleet potilaat sekä he, joiden kohdalla katettrin poistoon päädyttiin komplikaation vuoksi (jäljelle jää 31 potilasta, karsittu 9). Näin tulkittuna pleuranesteen VEGF:n keskiarvo on 2.29 kertainen fuusioon päätyneillä potilailla ($P=0.008$). Tälle eron kasvulle luontevana selityksenä näyttäytyy se, että tieto mahdollisesta pleurafuusiosta on jäänyt kuolleilta potilailta saamatta, sillä viimeisten elinpäivien aikana ei katetripoistoon hakeutuminen ole tuonut potilaalle lisähyötyä eikä tietoa pleurafuusiosta myöskään lähdetty tämän tutkimuksen nimissä hakemaan ruumiinavauksen kautta.

Tunneloitavat pleurakatetrit ovat viime vuosina lähteneet nousemaan alkuperäisestä toisen linjan hoitovaihtoehdon asemastaan enemmän etulinjan asemaan pleuranesteilyn hoidossa. Vuonna 2013 Britanniassa suoritettussa kustannusanalyysissä verrattiin talkkipleurodeesin ja IPC-hoidon kustannusvaikuttavuutta ja huomattiin, että alle 14 viikon hoidossa IPC oli hoitovaihtoehdoista edullisempi johtuen lyhyemmistä sairaalassaoloajoista sekä vähäisemmästä toimenpiteen kustannuksesta ja leikkaussalitarpeesta. Yli 14 viikon hoitoajalla kustannukset tasoittuvat ja hoitoajan venyessä IPC käy hoitovaihtoehdoista kokonaisuudessaan kalliimmaksi johtuen jatkuvasta materiaalikustanteesta sekä lisääntyneestä kotisairaanhoidon ja hoivan tarpeesta hoidon aikana (8). Näin ollen potilaat, joilla odotettavissa oleva elinikä on lyhyt, kuulunevat IPC-hoidon piiriin. Voidaan toisaalta myös ajatella, että hyväkuntoisemmatkin potilaat, joilla voitaisiin pleuran fuusiota odottaa alle 14 viikon IPC-hoidossa, kuuluisivat ensisijaisesti IPC-hoitoon.

Pleuranesteen korkeampi VEGF korreloi tässä tutkimuksessa onnistuneeseen pleurafuusioon ja viitteitä on myös siitä, että korrelaatio todennäköisesti tulisi myös VEGF:n ja lyhyen elinajanennusteen välille. Tämän selvittämiseen tarvitaan suurempaa potilasjoukkoa jolloin diagnosoisryhmittäiset alaryhmäanalyysit mahdollistuvat. Näin ollen saatiin tässä tutkimuksessa viitteitä siitä, että VEGF-konsentraatio pleuranesteessä olisi hyödyllinen työkalu ensilinjan IPC-hoidosta hyötyvien potilaiden valikoinnissa, sillä sen avulla ilmeisesti voidaan löytää kaiken kaikkiaan lyhyemmällä IPC-hoitoajalla hoidettavat potilaat joko lyhyessä hoidossa onnistuvan pleurafuusion tai mahdollisesti myös lyhyen elinajanennusteen vuoksi.



Kuva 4. Pleurafuusioon päässeet ja ilman fuusiota jääneet potilaat ryhmiteltynä elossaolon mukaan. X-akselilla VEGF-konsentraatio. Tilastollista merkitsevyyttä ei ryhmien välille tullut.

5 KIRJALLISUUSVIITTEET

1. Egan AM, McPhillips D, Sarkar S, Breen DP. Malignant pleural effusion. *Q J Med* 2014; 107: 179-184
2. Hamm H, Light RW. Pleural diseases related to metastatic malignancies. *Eur Respir J* 1997; 10: 1907-1913
3. Dietrich D, Jung M, Puetzer S et al. Diagnostic and prognostic value of SHOX2 and SEPT9 DNA methylation and cytology in benign, paramalignant and malignant pleural effusions. *PLoS ONE* 2013; 8(12): e84225.
4. Bhatnagar R, Laskawiec-Szkonter M, Piotrowska HEG, et al. Evaluating the efficacy of thoracoscopy and talc poudrage versus pleurodesis using talc slurry (TAPPS trial): protocol of an open-label randomised controlled trial. *BMJ Open* 2014; 4(11): e007045.
5. Jacobi CA, Wenger FA, Schmitz-Rixen T, Müller JM. Talc pleurodesis in recurrent pleural effusions. *Langenbecks Arch Surg* 1998;383(2):156-159.
6. Wajda A, Engström H, Persson HL. Medical talc pleurodesis: which patient with cancer benefits least? *J Palliat Med* 2014; 17(7): 822-828
7. Thomas R, Francis R, Davies HE, Lee YC. Interventional therapies for malignant pleural effusion: the present and the future. *Respirology* 2014; 19(6): 809-822
8. Penz ED, Mishra EK, Davies HE, et al. Comparing cost of indwelling pleural catheter vs talc pleurodesis for malignant pleural effusion. *Chest* 2014; 146(4): 991-1000
9. Lorenzo M-J, Modesto M, Pérez J, et al. Quality-of-life assessment in malignant pleural effusion treated with indwelling pleural catheter : a prospective study. *Palliat Med* 2014; 28: 326-335
10. Sioris T, Sihvo E, Salo J, et al. Long-term indwelling pleural catheter (Pleur-X) for malignant pleural effusion unsuitable for talc pleurodesis. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(5):546-551
11. Bradshaw M, Mansfield A, Peikert T. The role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis, diagnosis and treatment of malignant pleural effusion. *Curr Oncol Rep* 2013;15:207-216
12. Lieser EAT, Croghan GA, Nevala WK, et al. Up-regulation of pro-angiogenic factors and establishment of tolerance in malignant pleural effusions. *Lung Cancer* 2013;82(1):63-8
13. Suh Y-G, Lee E-J, Cha H, et al. Prognostic values of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-2 in hepatocellular carcinoma after radiotherapy. *Dig Dis* 2014;32:725-732
14. Teixeira LR, Vargas FS, Acencio MMP, et al. Blockage of vascular endothelial growth factor (VEGF) reduces experimental pleurodesis. *Lung Cancer* 2011; 74(3): 392-395
15. Marchi E, Vargas FS, Takemura RL, et al. Monoclonal antibodies anti-TGFB1 and anti-VEGF inhibit the experimental pleurodesis induced by silver nitrate. *Growth Factors* 2012; 30(5):304-309
16. Ribeiro SCC, Vargas FS, Antonangelo L. Monoclonal anti-vascular endothelial growth factor antibody reduces fluid volume in an experimental model of inflammatory pleural effusion. *Respirology* 2009; 14:1188-1193
17. Massarelli E, Onn A, Marom EM, et al. Vandetanib and indwelling pleural catheter for non-small-cell lung cancer with recurrent malignant pleural effusion. *Clin Lung Cancer* 2014;15(5): 379-386