

EFUSI PLEURA MALIGNA: DIAGNOSIS DAN PENATALAKSANAAN TERKINI

I B Ngurah Rai

Divisi Pulmonologi Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar

Email: ibnraisp1958@yahoo.com

ABSTRACT

Malignant pleural effusions (MPE) are an important complication for patients with intra and extrathoracic malignancies. MPE are also a complication of far advanced malignancies or as the initial manifestations of an underlying malignancy, with more than 150.000 cases/year in America. Median survival after diagnosis of an MPE is about 4 months. Although almost every tumor can cause it, more than 75% of MPE caused by malignancies at lung, breast, ovaries, mesotheliomas and lymphomas. The standard management approach begins with a diagnostic and or therapeutic thoracentesis. New imaging modalities help us to diagnose MPE, however positive cytologic confirmation is necessary to establish a diagnosis. But, there are difficulties to find the etiology and deal with rapid recurrences of MPE. It is where several biomarkers took place in diagnosing MPE. Managements of an MPE remain palliative. Several options include thoracenteses, pleurodesis, continuous outpatient drainage with indwelling catheter, and pleuroperitoneal shunting. Recent studies focused on molecular marker and inflammatory cytokine as a diagnostic tool and target therapy for MPE. Many studies look for the role of EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), VEGF (vascular endothelial growth factor), and TNF- α in diagnosing and possibly treat MPE.

Keywords: malignant pleural effusion, etiology diagnostic, definitive treatment

PENDAHULUAN

Efusi pleura maligna (EPM) merupakan komplikasi penting pada pasien dengan keganasan intratorakal dan ekstratorakal. Efusi pleura maligna ini juga merupakan komplikasi keganasan stadium lanjut yang sangat menyulitkan, dengan lebih dari 150.000 kasus per tahun di Amerika Serikat. Beberapa penelitian mendapatkan *median survival* setelah penderita didiagnosis EPM adalah 4 bulan.¹

Efusi pleura maligna pada seorang penderita dapat berupa penyebaran dari keganasan yang *far-advanced* atau merupakan manifestasi awal dari keganasan intra atau ekstratoraks yang mendasarinya. Walaupun semua sel ganas dapat menyebabkan EPM,

tetapi lebih dari 75% EPM disebabkan oleh keganasan di paru, payudara, atau ovarium, serta limfoma. Banyak ahli mengelompokkan penyebab EPM ini menjadi keganasan primer di paru, payudara, ovarium, mesothelioma, dan penyebab lain. Adenokarsinoma metastatik adalah tipe histopatologis tumor yang paling sering menyebabkan EPM.²

Efusi pleura maligna merupakan masalah kesehatan yang kompleks bagi para klinisi. Diagnosis etiologi merupakan permasalahan utama dan sulit untuk ditentukan mengingat banyaknya kemungkinan etiologi tumor primer dari EPM tersebut. *Median survival* yang pendek, tingkat kekambuhan efusi pleura maligna yang tinggi dan sangat cepat terjadi merupakan masalah-masalah lain yang semakin mempersulit manajemen efusi pleura maligna.

PATOGENESIS

Efusi pleura maligna dipastikan dengan adanya sel-sel kanker pada ruang pleura. Efusi pleura maligna metastatik berasal dari penyebaran langsung sel-sel ganas dari tempat sekitar (seperti pada keganasan paru, payudara, dan dinding dada), invasi dari vaskularisasi paru dengan embolisasi dari sel-sel tumor ke pleura viseralis, atau metastasis jauh hematogen dari tumor ke pleura parietalis. Begitu didapatkan pada ruangan pleura, deposit tumor menyebar di sepanjang membran pleura parietalis dan menyumbat stomata limfatik yang akan mengalirkan cairan intraleural.¹

Penelitian-penelitian terakhir berusaha untuk mengungkapkan patogenesis EPM pada tingkat molekuler untuk dapat menjawab tantangan dalam hal diagnosis dan penatalaksanaannya yang sangat kompleks. Penelitian-penelitian tersebut banyak melihat peranan protein inflamasi dan penanda tumor lainnya dalam hubungannya dengan EPM.

Tumor pleura juga akan menstimulasi pelepasan kemokin yang akan meningkatkan permeabilitas vaskuler dan membrane pleura, sehingga akan memicu efusi pleura. Qin dkk melakukan penelitian yang mencoba melihat keberadaan beberapa kemokin seperti CCL22 dan CCL17 pada EPM dan aktivitas *chemoattractant* dari kedua kemokin tadi. Penelitian yang dilakukan oleh Qin dkk.³ ini membuktikan bahwa suatu kemokin CCL22 dikatakan meningkat pada pasien dengan EPM dan secara langsung akan menginduksi infiltrasi sel T menuju ke ruang pleura.

Penelitian lain mengenai peranan *chemoattractant* dilakukan oleh Stathopoulos dkk. Penelitian ini dilakukan berdasarkan fakta bahwa sel-sel tumor pada EPM adalah sumber yang penting dari *monocyte chemoattractantprotein-1* (MCP-1). Pada penelitian yang menggunakan tikus yang diinjeksi dengan sel melanoma, ditemukan overekspresi MCP-1 intrapleura yang selanjutnya meningkatkan EPM serta memperburuk survival. Pada penelitian ini juga ditemukan bahwa MCP-1 merupakan pemicu poten

untuk terjadinya perubahan permeabilitas vaskuler, penarikan sel-sel mononuklear ke ruang pleura, dan angiogenesis pada tumor-tumor pleura.⁴

Pasien dengan kanker juga dapat menyebabkan terjadinya efusi pleura sebagai efek tidak langsung dari kanker, walaupun tanpa ditemukannya sel-sel kanker pada ruangan pleura. Efusi jenis ini dikenal dengan nama efusi paraneoplastik atau paramaligna, yang dapat terjadi dari infiltrasi tumor kelenjar getah bening mediastinum, emboli paru, sindrom vena cava superior, atau penurunan tekanan onkotik.¹

Sekitar 20% – 30% pasien dengan limfoma non-hodgkin dan penyakit Hodgkin akan mengalami efusi pleura. Sebagian besar efusi pada pasien dengan penyakit Hodgkin adalah paraneoplastik dan merupakan hasil dari obstruksi duktus toraksikus. Sedangkan pada sebagian besar pasien dengan efusi karena limfoma non-hodgkin akan terdapat limfoma tipe sel T dan infiltrasi pleura langsung. Limfoma non-hodgkin merupakan penyebab terbanyak dari efusi pleura *chylous* yang berhubungan dengan keganasan.¹

Pasien-pasien dengan limfoma tidak datang dengan keluhan efusi pleura yang terisolasi tanpa adanya tanda limfoma lainnya. Sebuah pengecualian di sini adalah pada limfoma efusi primer, yang biasanya ditandai oleh limfoma sel besar (*large-cell lymphoma*) secara eksklusif dan melibatkan rongga kavitas serus tanpa penampakan klinis dari massa padat di tempat lain (*body cavity lymphoma*). Limfoma jenis ini terutama dilaporkan pada pasien AIDS dengan infeksi oleh virus herpes/human herpes virus 8. Pasien-pasien ini biasanya juga dilaporkan dengan sarkoma Kaposi. Pembentukan efusi pleura pada efusi pleura primer tampaknya dimediasi oleh *vaskuler endothelial growth factor* (VEGF) atau *vascular permeability factor*, yang akan mengganggu permeabilitas membran pembuluh darah dan pleura. Pasien dengan infeksi intrapleura kronik dapat menjadi piotoraks yang berhubungan limfoma sebagai ekspresi unik dari limfoma non-hodgkin.¹

DIAGNOSIS

Diagnosis efusi pleura maligna dibuat berdasarkan pada temuan klinis, penunjang radiologis, serta pemeriksaan cairan pleura, baik analisis maupun sitologi. Masalah utama pada penegakan diagnosis EPM tersebut adalah untuk menjawab pertanyaan mengenai penentuan etiologi dan tumor primer apakah yang mendasari kondisi ini.

Pasien dengan EPM memberikan riwayat keluhan dan pemeriksaan yang tidak spesifik dan memerlukan analisis sitopatologi cairan pleura atau jaringan pleura untuk menegakkan diagnosis. Keluhan pasien dengan EPM biasanya dengan sesak nafas, batuk, dan penurunan toleransi fisik terhadap latihan, atau dapat juga asimtomatik, yang diketahui berdasarkan pemeriksaan imaging. Beberapa hal khusus yang ditemukan pada pasien berhubungan dengan penyebab efusi pleuranya antara lain nyeri dada. Pasien EPM karena adenokarsinoma biasanya tanpa nyeri dada, sedangkan 60% pasien dengan mesotelioma sering datang dengan nyeri dada pleuritik terlokalisasi. Pneumotoraks sering ditemukan pada pasien EPM karena sarkoma.^{1,5}

Pada pemeriksaan fisik dada akan menunjukkan efusi pleura tipikal. Beberapa tanda fisik efusi pleura seperti asimetris saat ekspansi dada, asimetris dari fremitus taktil, perkusi yang dullness pada area efusi, menghilangnya suara nafas, serta *pleural rub* akan ditemukan juga pada EPM. Penekanan penting pada pemeriksaan fisik adalah dalam melihat tanda keganasan ekstrapleura yang mendasari.⁵

Pemeriksaan radiologis dengan foto dada standar dapat mendeteksi efusi pleura dengan volume minimal 50 cc pada pandangan lateral, tetapi pemeriksaan ini hanya bersifat sugestif untuk diagnosis EPM. Efusi pleura yang massif meningkatkan kemungkinan terbentuknya meniscus sign dengan cairan yang terlihat memanjat pada dinding dada lateral, pergeseran mediastinum ke sisi kontralateral, dan inverse dari diafragma. Tanda radiografi dari suatu EPM termasuk penebalan

pleura terlobulasi yang sirkumferensial, penuhnya iga (*crowded ribs*), dan peninggian hemidiafragma atau pergeseran mediastinum ipsilateral konsisten dengan atelektasis karena obstruksi oleh tumor.^{1,6}

Pemeriksaan ultrasonografi dada belakang ini makin luas penggunaannya untuk mengevaluasi pasien-pasien dengan efusi pleura karena kemampuannya untuk mendeteksi cairan dengan volume yang sedikit (5 cc), mengidentifikasi gambaran sugestif dari EPM, dan menuntun thoracentesis dan pemasangan kateter thoraks. Temuan sugestif EPM antara lain densitas pleural solid, penebalan pleura yang hypoechoic dengan batas yang ireguler atau tidak jelas, invasi massa *pleural-based* ke jaringan sekitar, serta pola melingkar dalam cairan pleura yang menunjukkan debris seluler.^{1,7}

Contrast-enhanced chest computed tomography/CT dada dengan kontras memberikan informasi imaging yang paling bermanfaat untuk mengevaluasi pasien dengan kecurigaan EPM. Hasil pencitraan di sini akan dapat melihat sampai ke abdomen atas (untuk metastasis adrenal dan hepar). Selain itu, tumor primer yang tersembunyi dapat diidentifikasi seperti pada kanker payudara, kanker paru, thymoma (tumor mediastinum), atau konsolidasi pada rongga (limfoma). Temuan CT dada yang mengarah pada diagnosis EPM antara lain penebalan pleura sirkumferensial, penebalan pleura nodular, penebalan pleura parietal yang lebih dari 1 cm, dan keterlibatan pleura mediastinal atau bukti adanya tumor primer. Semua temuan sugestif tersebut memiliki sensitivitas antara 88% sampai 100% dengan spesifisitas 22% hingga 56%.¹

Beberapa metode imaging terkini seperti *magnetic resonance imaging* (MRI) atau *positron emission tomography* (PET) dengan *fluorine 18-labeled fluorodeoxyglucose* (FDG) memberikan angka sensitivitas dan spesifisitas yang lebih baik dibandingkan CT dada dengan kontras. Tetapi cara pemeriksaan ini biasanya digunakan sebagai tambahan dan dikombinasikan dengan CT dada.¹

Pemeriksaan penunjang lain yang tidak kalah pentingnya dalam menegakkan diagnosis EPM adalah

analisis cairan pleura serta pemeriksaan sitologi dan biopsi jaringan. Beberapa karakteristik dari cairan pleura dapat memberikan petunjuk untuk diagnosis EPM dan penting untuk menentukan jenis pemeriksaan diagnostik selanjutnya. Seperti misalnya, efusi eksudatif memiliki kemungkinan yang lebih tinggi mengalami keganasan daripada transudat, tetapi temuan ini sifatnya nonspesifik karena banyaknya penyebab inflamasi dari efusi pleura eksudatif. Selain itu sekitar 3% – 10% EPM dikatakan merupakan efusi pleura yang bersifat transudat. Hal ini terjadi karena beberapa sebab, seperti tidak baiknya prosedur pemeriksaan cairan efusi atau karena kondisi komorbid yang berhubungan dengan transudat, seperti hipoalbuminemia, sirosis dengan ascites, atau gagal jantung kongestif.

Efusi pleura secara umum dikategorikan sebagai transudat dan eksudat dengan kriteria Light. Menurut kriteria ini, cairan efusi pleura dikategorikan eksudat apabila ditemukan satu dari tiga kriteria (rasio LDH cairan pleura/serum > 0,6; rasio protein cairan pleura/serum > 0,5; atau LDH cairan pleura > dua per tiga batas atas normal LDH serum). Beberapa kriteria lain memakai juga kadar kolesterol cairan pleura (> 45 mg/dl) serta kadar protein cairan pleura (>3 g/dl) sebagai tambahan untuk lebih menunjang kategori efusi pleura eksudat.

Pemeriksaan lain pada cairan pleura adalah sitologi cairan pleura, yang dapat memberikan konfirmasi suatu EPM dengan kemungkinan penemuan sel rata-rata sekitar 64% (berkisar antara 50% sampai 90%) pada kategori umum dari semua pasien dengan EPM. Kemungkinan mendapatkan diagnosis yang tepat dengan metode sitologi standar ini dapat meningkat dengan dilakukannya thorakosentesis berulang. Abouzgheib, dkk.⁸ melakukan penelitian mengenai jumlah cairan pleura yang diperlukan untuk melakukan diagnosis EPM secara akurat dari pemeriksaan sitologi. Ternyata pada penelitian ini didapatkan suatu konsep bahwa jumlah cairan pleura yang dikeluarkan > 50 cc tidak akan meningkatkan akurasi diagnosis.

Beberapa penelitian terbaru melakukan penelitian dalam mengembangkan metode pemeriksaan yang dapat digunakan untuk menentukan etiologi dan tumor primer dari efusi pleura maligna. Banyak peneliti mengarahkan fokus penelitian mereka pada penanda tumor untuk mengatasi masalah tersebut.

Electrochemiluminescence dan *microparticle enzyme immunoassays* dari cairan pleura dapat mendeteksi penanda tumor, seperti carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 15 – 3, cytokeratin 19, dan cancer antigen 125. Tetapi tidak ada satupun penanda tumor tadi yang memiliki kekuatan diagnostik yang memadai untuk dapat dipakai sebagai standar pada praktek klinik rutin.⁹

Wu, dkk.¹⁰ mencoba menghubungkan kejadian EPM yang sering terjadi pada kanker paru, terutama adenokarsinoma dengan keberadaan mutasi gen *epidermal growth factor receptor* (EGFR) yang biasanya ditemukan pada kasus adenokarsinoma paru. Pada penelitian dengan 136 pasien dengan EPM, didapatkan kesimpulan bahwa pasien dengan EPM yang berhubungan dengan adenokarsinoma paru memiliki angka mutasi gen EGFR yang lebih tinggi daripada kontrol.

Holloway dkk mengungkapkannya dari penelitiannya bahwa pemeriksaan ekspresi gen cairan pleura dapat menegakkan tipe sel kanker dan memperkirakan responnya terhadap terapi kanker. Pada penelitian ini mereka mengelompokkan pasien berdasarkan hasil biopsi yang menunjukkan adenokarsinoma paru dan mesothelioma ganas. Temuan mutasi gen *epidermal growth factor receptor* (EGFR) pada cairan pleura dan *serum mesothelin-related protein* (SMRP) akan dapat meningkatkan akurasi diagnostik tipe sel kanker/sitologi.

Davies, dkk.¹¹ mencoba melihat EPM dari sudut pandang mesothelioma sebagai salah satu penyebab tersering dari EPM. Mereka mencoba mencari peranan klinis mesothelin, yang merupakan biomarker untuk diagnosis mesothelioma pada

cairan efusi pleura. Mereka mendapatkan mesothelin lebih superior daripada pemeriksaan sitologi cairan pleura dalam mendiagnosis mesothelioma. Mereka merekomendasikan bahwa pemeriksaan mesothelin cairan pleura akan memberikan tambahan diagnosis terhadap pemeriksaan sitologi dan pemeriksaan ini tidak dipengaruhi oleh proses inflamasi yang terjadi pada pleura.

Banyak ahli mencoba mencari manfaat pemeriksaan kombinasi dari beberapa penanda tumor untuk meningkatkan sensitifitasnya dalam mendiagnosis EPM. Diaz dan Diez melihat bahwa kombinasi carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigens (CA 125, CA 15-3, CA 19-9), serta *tumor-associated glycoprotein 72* (TAG 72) merupakan pemeriksaan komplementari yang berguna untuk menjelaskan asal dari EPM. Sedangkan Topolcan, dkk.⁹ mendapatkan bahwa hasil positif dari procalcitonin (PCT) dan *carbohydrate antigens* (CA 15-3) pada cairan pleura menunjukkan kecurigaan ke arah inflamasi, sedangkan hasil positif pada thymidin kinase (TK) dan CA 15-3 lebih mengarah pada kecurigaan keganasan eksudat. Sebuah metaanalisis mengenai akurasi penanda tumor juga dilakukan oleh Liang, dkk.¹² Mereka melakukan review penelitian-penelitian yang mencari sensitifitas, spesifisitas, dan hal lain yang berhubungan dengan akurasi konsentrasi penanda tumor pada pleura (CA 125, CA 15-3, CA 19-9, dan CYFRA 21-1) untuk menegakkan diagnosis EPM. Metaanalisis ini menyimpulkan bahwa belum ada bukti yang dapat merekomendasikan penggunaan salah satu penanda tumor untuk diagnosis EPM, tetapi kombinasi dua atau lebih penanda tumor akan memberi hasil lebih sensitif.

Penentuan satu biomarker untuk penegakkan diagnosis EPM masih belum bisa dilakukan. Kebanyakan penelitian yang dilakukan tidak memberikan hasil yang mendukung dalam menentukan jenis tumor primer dari EPM. Hasil-hasil penelitian tersebut sejauh ini hanya dapat menyimpulkan bahwa pemeriksaan kombinasi penanda tumor akan lebih meningkatkan

sensitivitasnya, sedangkan untuk rekomendasi penanda tumor khusus bagi EPM belum didapatkan.

MANAJEMEN

Manajemen EPM pada prinsipnya adalah paliatif. Sampai saat ini beberapa penatalaksanaan yang sering dilakukan pada kasus EPM adalah torakosentesis terapeutik, pleurodesis, drainase yang dengan kateter *indwelling* jangka panjang, serta pembuatan *shunt* pleuroperitoneal.

Beberapa senter menyarankan untuk melakukan intervensi awal sejak didiagnosis suatu EPM untuk mencegah lokulasi pleural yang akan mempersulit manajemen selanjutnya.¹ Intervensi ditujukan pada pengeluaran cairan pleura misalnya dengan thorakosentesis, dan apabila memungkinkan melakukan pleurodesis atau membuat suatu sistem drainase jangka panjang untuk mencegah reakupulasi dari cairan pleura.

Torakosentesis terapeutik

Awal manajemen untuk EPM yang simtomatik adalah torakosentesis terapeutik. Dengan pendekatan ini akan dapat dinilai respon sesak nafas terhadap pengeluaran cairan. Walaupun keluhan dapat membaik setelah torakosentesis, sekitar 98% – 100% pasien dengan EPM akan mengalami reakupulasi cairan dan sesak nafas yang berulang dalam 30 hari.¹⁴ Apabila setelah dilakukan torakosentesis volume besar sesak nafas tidak membaik, maka diperlukan evaluasi untuk mencari penyebab lain seperti emboli mikrotumor, kanker limfangitik, atau efek dari kemoterapi atau radioterapi. Beberapa penyebab sesak nafas selain EPM dapat dilihat pada Tabel 1.

Torakosentesis berulang dengan anestesi topikal dapat dilakukan pada pasien EPM. Metode ini juga akan meningkatkan resiko pneumothoraks, efusi terlokulasi, dan empyema. Teknik torakosentesis dengan *guiding ultrasound* dikatakan lebih aman dan mengurangi resiko pneumothoraks. Volume cairan

yang dikeluarkan berkisar antara 1 sampai 1,5 liter. Pengeluaran cairan yang lebih banyak akan berakibat terjadinya oedem paru re-ekspansi, apalagi bila sebelumnya sudah terdapat obstruksi endobronchial. Bronkioskopi intervensional untuk membuka jalan nafas yang mengalami obstruksi sebelum dilakukan torakosentesis dikatakan dapat mengurangi resiko terjadinya oedem paru tadi. Torakosentesis terapeutik berulang adalah pilihan terapi untuk pasien dengan *performance status* yang buruk atau dengan penyakit tahap lanjut, dan dengan harapan hidup yang sangat pendek.¹⁴

Tabel 1. Penyebab sesak nafas pada pasien dengan efusi pleura maligna

Pleura	<ul style="list-style-type: none"> • Efusi maligna • Efusi yang disebabkan oleh obat-obatan, pneumonia, gagal jantung, emboli paru
Parenkim paru	<ul style="list-style-type: none"> • Kanker limfangitik • Chemotherapy induced pneumonitis atau fibrosis • Fibrosis atau pneumonitis radiasi • Massa tumor yang ekstensif dengan restriksi paru
Jalan nafas	<ul style="list-style-type: none"> • Obstruksi jalan nafas oleh tumor • Paralisis pita suara bilateral karena putusnya n.laryngeal recurrent
Kardiak dan perikardial	<ul style="list-style-type: none"> • Gagal jantung kronik • Efusi perikardial • Perikarditis restriktif • Kardiomiopati restriktif karena infiltrasi tumor
Pembuluh darah	<ul style="list-style-type: none"> • Pulmonary thromboemboli • Emboli tumor
Lain-lain	<ul style="list-style-type: none"> • Dekondisional • Gizi buruk • Kakheksia yang berhubungan dengan kanker • Miopati • Invasi sel tumor ke dinding dada • Perkembangan dari penyakit paru yang mendasari

Pleurodesis

Pleurodesis adalah pilihan tindakan pada pasien-pasien EPM yang mengalami perbaikan setelah

dilakukan thorakosentesis dan terjadi re-ekspansi paru yang baik pada radiografi dada pasca tindakan. Sampai saat ini kombinasi tindakan drainase dan pleurodesis dengan agen sklerosan merupakan tindakan efektif untuk menangani EPM.

Sebelum merujuk seorang pasien dengan EPM untuk melakukan pleurodesis, klinisi harus melakukan asesment mengenai kecocokan dan komorbid pasien untuk dilakukan pleurodesis. Banyak hal yang harus dipertimbangkan berkenaan dengan hal tersebut, seperti tipe sel ganas dan stadium tumor untuk menilai survival, karakteristik cairan pleura, *performance status*, risiko, biaya, dan ketidaknyamanan. Para ahli mendapatkan median survival setelah pleurodesis sekitar 3 bulan. The American Thoracic Society/European Respiratory Society mengeluarkan suatu panduan mengenai syarat pleurodesis. Pleurodesis disarankan dikerjakan hanya pada pasien EPM dengan pH cairan pleura lebih dari 7,30, karena pH yang rendah berhubungan dengan *short-term survival* yang buruk. Tetapi pendapat ini tidak memiliki bukti pendukung yang cukup kuat. Sebuah meta-analisis menyatakan bahwa pH cairan pleura merupakan prediktor *outcome* yang buruk pada pleurodesis. Akhir-akhir ini, dari beberapa kriteria, performance status dikatakan memiliki nilai tertinggi untuk meramalkan *survival* pasca pleurodesis.¹⁵

Keberhasilan pleurodesis selain dilihat dari perspektif pasien, juga dapat dilihat dari aspek teknik, khususnya agen sklerosan yang digunakan. Agen sklerosan yang dimasukkan ke dalam ruang pleura untuk pleurodesis makin lama makin berkembang serta makin banyak (Tabel 2). Dari sekian banyak agen ini, talc bebas-asbestos dikatakan paling baik untuk pleurodesis. Banyak penelitian klinis yang mendukung efektivitas talc yang lebih superior dibandingkan agen sklerosan lainnya, serta belakangan ini talc telah diterima sebagai agen sklerosan pilihan untuk pleurodesis pada kasus EPM.¹⁵

Penggunaan talc sebagai agen sklerosan dapat melalui dua teknik. *Talc poudrage* dengan memanfaatkan thorakoskopi untuk memasukkan talc serta *talc slurry*

yang memasukkan talc melalui *chest tube* yang lebih sederhana dan simpel merupakan dua rute yang sering digunakan untuk melakukan pleurodesis dengan agen talc. Dari penelitian fase 3 terakhir didapatkan tidak ada perbedaan efikasi antara kedua tehnik ini.¹⁶

Setelah dilakukan drainase cairan pleura dengan menggunakan chest tube (rata-rata dengan ukuran 26F sampai 28F) pada linea aksilaris media dan dengan anestesi, cairan yang keluar diperhatikan, apabila produksi cairan telah berhenti atau produksinya minimal (kurang dari 100 ml/hari) maka penderita dipersiapkan untuk dilakukan pleurodesis. Pleurodesis yang dibahas di sini dengan agen sklerosan talc yang dimasukkan melalui chest tube. Talc sebagai agen sklerosan yang digunakan biasanya sekitar 5 gram yang diencerkan dengan larutan saline menjadi 50 ml. Larutan ini kemudian diinjeksikan melalui chest tube ke ruang pleura. Setelah larutan diinjeksikan seluruhnya, chest tube kemudian diklem selama satu jam dan pasien diposisikan telentang, miring kanan dan ke kiri setiap 15 menit. Klem pada chest tube kemudian dilepaskan dan suction diposisikan pada -20 cm H₂O. Pemeriksaan radiografi dada serial kemudian dilakukan untuk melihat reekspansi paru yang baik mulai 24 jam setelah injeksi sklerosan tadi. Chest tube dicabut bila cairan yang terkumpul dalam 24 jam terakhir kurang dari 100 ml.

Tabel 2. Agen pleurodesis intrapleural dan angka kesuksesannya

Agen pleurodesis	Success rate (%)
Mineral	
• Talc	70 – 100
Antibiotika	
• Doksisisiklin/Tetrasiklin	60 – 81
• Quinacrine	64 – 100
Antseptik	
• Iodopovidone	64 – 96
• Silver Nitrate	96

Obat antikanker	
• Bleomycin	64 – 84
• Mitoxantrome	76 – 88
• Cisplatin	65 – 83
Produk atau komponen bakteri	
• <i>Corynebacterium parvum</i>	65 – 92
• <i>Staphylococcus aureus</i> superantigen	100
• OK432	53 – 79
Sitokin	
• Interferon alpha-2β	62 – 100

Drainase dengan *indwelling catheter*

Pemasangan *indwelling catheter* jangka panjang dapat memberikan drainase intermiten sampai 1000 ml cairan pleura pada 2 sampai 3 kali periode seminggu. Berkurangnya keluhan sesak nafas segera dirasakan pada 94% sampai 100% pasien. Terdapat beberapa jenis kateter yang dapat dipakai pada prosedur ini, yang banyak dipakai belakangan ini adalah kateter pleura Pleurx[®]. Qureshi, dkk.¹⁷ juga mendapatkan hasil yang memuaskan pada pemasangan kateter Pleurx[®] terutama pada pasien EPM dengan *trapped lung syndrome*.

Kateter pleura Pleurx[®] ini terdiri dari kateter silikon 15,5F sepanjang 66 cm, dengan lubang-lubang sepanjang 25,5 cm bagian proksimalnya. Pada bagian distalnya terdapat *polyester cuff* dan di bagian ujungnya dengan mekanisme katup *latex rubber* (Gambar 1). Katup ini didisain untuk mencegah lewatnya cairan atau udara, kecuali bila tersambung dengan *access tip* dari komponen drainase yang terdapat pada paket kateter ini. Setelah dilakukan anestesi, bronkoskopi dilakukan untuk mengeksklusi obstruksi endobronchial. *Video-assisted thoracoscopic surgery* (VATS) dilakukan untuk menilai rongga pleura. Setelah drainase dan diseksi dikerjakan, penilaian ekspansi paru dilakukan sebagai syarat untuk memasang kateter ini. Ujung yang berlubang-lubang tadi dimasukkan ke rongga pleura dengan VATS, kemudian dibuat terowongan subkutan untuk mengeluarkan kateter hingga ujung polyester

terletak 1 cm dari insisi anterior. Ikatan dengan Prolene 2/0 dilakukan pada terowongan, sedangkan insisi kulit ditutup dengan nylon 4/0. Bagian kateter dengan katup tersisa di luar kulit dan dilindungi dengan *cap*. Drainase inisial dilakukan dengan *suction* -10kPa untuk mencegah terperangkapnya udara pada rongga pleura. Drainase dapat dilakukan di rumah, dengan 3 kali seminggu untuk 3 minggu pertama, selanjutnya tergantung keluhan klinis dan produksi cairan pleura.

Pemasangan kateter *indwelling* ini merupakan pilihan manajemen paliatif apabila pasien tidak memenuhi syarat untuk dilakukan pleurodesis. Belakangan jugaditemukan bahwa pemasangan kateter *indwelling* jangka panjang ini memberikan kemungkinan terjadinya pleurodesis spontan berkisar antara 40% sampai 58% dalam 2 sampai 6 minggu drainase. Putnam dkk. juga membuktikan tidak adanya perbedaan dalam keluhan pada pasien dengan drainase jangka panjang dibandingkan pleurodesis dengan agen doksisisiklin.

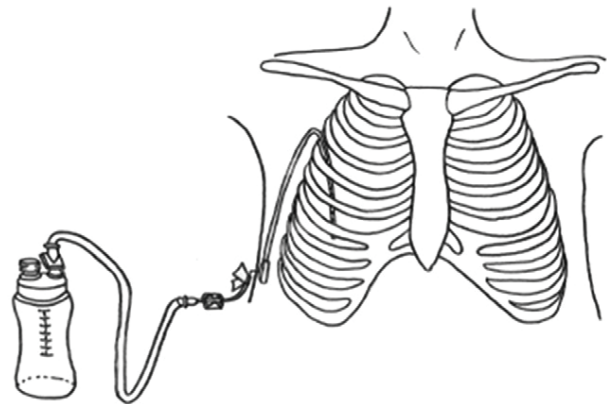
Warren, dkk.¹⁸ juga mendapatkan sekitar 60% kateter jangka panjang ini dapat dilepaskan tanpa diperlukan instilasi agen sklerosan dan dengan angka reakupulasi yang rendah. Pada penelitian ini didapatkan kejadian infeksi pada tempat insersi hanya 2,2%. Selain itu buntunya saluran yang menjadi awalnya dikhawatirkan pada pemasangan kateter seperti ini hanya terjadi pada 4,8%. Dari hasil-hasil yang memuaskan tadi, mereka menyimpulkan bahwa pemasangan kateter Pleurx[®] adalah cara yang efektif untuk mengatasi efusi pleura maligna pada pasien dengan rawat jalan yang memiliki tingkat kepatuhan tinggi.

Pleuroperitoneal shunting

Pleuroperitoneal shunting adalah sebuah tehnik alternatif untuk menangani EPM yang refrakter dengan pleurodesis kimiawi maupun pada pasien dengan trapped lung syndrome. Beberapa kasus serial mengenai shunting pleuroperitoneal mendapatkan perbaikan gejala sekitar 95% dari seluruh kasus

shunting. Pemasangan alat dilakukan dengan bantuan thorakoskopi atau minithorakotomi. Perlengkapan untuk tehnik ini yaitu dua buah katup unidireksional dengan kateter pleural dan peritoneal yang berlubang-lubang pada kedua ujungnya. Kerja alat ini diaktivasi oleh tekanan yang diberikan oleh pasien untuk mengatasi tekanan positif dari rongga peritoneum. Suatu kasus serial dari 160 pasien EPM yang dipasang pleuroperitoneal shunting, didapatkan komplikasi pada 15% pasien. Komplikasi yang terjadi antara lain erosi kulit, infeksi, dan oklusi dari shunt sehingga memerlukan perbaikan atau penggantian.^{1,14}

Pendekatan manajemen yang tampaknya mendapat perhatian besar dan lebih dipilih adalah pemasangan kateter *indwelling* untuk drainase jangka panjang yang bisa dilakukan di rumah atau pada klinik rawat jalan. Selain memberikan kepraktisan dalam penanganan, metode ini dikatakan cukup aman pada pasien dengan tingkat kepatuhan yang baik.



Gambar 1. Skema pemasangan drainase dengan kateter *indwelling*¹⁴

PERKEMBANGAN TERAPI TERBARU

Beberapa penelitian mengenai manajemen efusi pleura maligna didasarkan pada temuan-temuan patogenesis biomarker yang berhubungan terutama dari tumor primernya. Banyak penelitian yang memeriksa hubungan antara EPM dengan penanda tumor dari kanker paru yang merupakan penyebab tersering dari

EPM. Hal ini membuka wawasan kita akan pilihan terapi sistemik dalam menangani efusi pleura maligna.

Penelitian oleh Wu, dkk.¹⁰ mengenai tingkat mutasi EGFR (*epidermal growth factor receptor*) pada kasus efusi pleura maligna yang berhubungan dengan kanker paru membuka suatu aspek baru dalam manajemen efusi pleura maligna. Pada penelitian ini ditemukan angka mutasi EGFR sebesar 68,4% pada pasien adenokarsinoma paru dengan EPM berbanding dengan 50,5% pada kelompok tanpa Efusi pleura maligna. Dengan ditemukannya kondisi tersebut, maka pemberian *epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor* pada kasus EPM dengan adenokarsinoma paru dapat dipertimbangkan sebagai pilihan terapi.

Stathopoulos, dkk.⁴ mencoba meneliti peranan MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) dalam patogenesis dan progresi efusi pleura maligna. Penelitian ini membandingkan tikus yang diinjeksi sel tikus melanoma kulit B16 yang memiliki defisiensi ekspresi MCP-1 dengan kelompok kedua yang diinjeksi sel tikus Lewis lung cancer (LLC) yang memiliki ekspresi MCP-1 tinggi. Penelitian ini mendapatkan bahwa overekspresi dari MCP-1 intrapleura akan memperburuk EPM dan mengurangi survival. Hasil ini memberi harapan untuk manajemen efusi pleura maligna dengan MCP-1 sebagai target terapi.

Cui, dkk.¹⁹ juga melakukan penelitian mengenai EPM ini pada kasus kanker paru stadium lanjut. Cui dkk. melihat peranan vinorelbine (VNR) yang merupakan vinca alkaloid semisintetik dengan aktivitas antitumor yang kuat pada non-small cell lung cancer untuk mengatasi EPM. Penelitian pada tikus percobaan ini mendapatkan terapi VNR berhasil menghambat pertumbuhan tumor dan produksi EPM, serta sebagai tambahan dapat menurunkan neovaskularisasi dan ekspresi VEGF. Temuan ini juga memerlukan penelitian lebih lanjut pada manusia dalam pemanfaatan VNR sebagai terapi efusi pleura maligna.

Penelitian lain mengenai peranan TNF- α dari tumor juga pernah dilakukan oleh Stathopoulos

dkk. Penelitian ini didasari oleh fakta bahwa TNF- α ditemukan pada microenvironment dari tumor pada manusia, termasuk pada efusi pleura maligna. Salah satu temuan penting penelitian ini adalah kenyataan bahwa netralisasi TNF- α akan secara signifikan membatasi diseminasi dari tumor, pembentukan efusi pleura, hiperpermeabilitas vaskuler, ekspresi TNF- α dan VEGF, serta angiogenesis, sehingga akan meningkatkan survival. Penelitian awal pada tikus sebagai hewan coba ini memberikan bukti preklinis yang mendukung efikasi blokade TNF- α dalam manajemen efusi pleura maligna.²⁰

RINGKASAN

Efusi pleura maligna merupakan salah satu masalah yang berhubungan dengan komplikasi keganasan baik intra maupun ekstrapleural. Selain karena median *survival* yang pendek, penentuan diagnosis etiologi dan reakupulasi cairan efusi ikut menambah kompleksitas manajemen efusi pleura maligna. Perkembangan mengenai patogenesis dan diagnosis EPM terutama yang berkaitan dengan penanda tumor dan biologi molekuler terjadi dengan pesat. Manajemen pasien dengan EPM juga mengalami kemajuan dengan pesat. Selain perkembangan teknik mekanik dengan thorakosentesis, pleurodesis, maupun drainase dengan kateter indwelling jangka panjang, perkembangan dalam hal terapi terhadap target sel tumor juga berkembang. Perkembangan terkini dari aspek biomolekuler tersebut baru sebatas pada hewan coba. Penelitian lebih lanjut mengenai topik ini pada manusia perlu ditunggu untuk dapat memberikan hasil yang memuaskan dalam manajemen EPM.

DAFTAR RUJUKAN

1. Heffner JE, Klein JS. Recent advances in the diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Mayo Clin Proc* 2008;83(2):235-50.
2. Haas AR, Serman DH, Musani AI. Malignant pleural effusions: management options with

- consideration of coding, billing, and a decision approach. *Chest* 2007;132:1036-41.
3. Qin X-J, Shi H-Z, Deng J-M, Liang Q-L, Jiang J, Ye Z-J. CCL22 recruits CD4-positive CD25-positive regulatory T cells into malignant pleural effusion. *Critical Cancer Research* 2009;15:2231.
 4. Stathopoulos GT, Psallidas I, Moustaki A, Moschos C, Kollintza A, Karabela S, et al. A central role for tumor-derived monocyte chemoattractant protein-1 in malignant pleural effusion. *JNCI* 2008;100(20):1464-76.
 5. Diaz-Guzman E, Budev MM. Accuracy of the physical examination in evaluating pleural effusion. *Cleveland Clinic Journal* 2008;75:297-303.
 6. Tassi GF, Cardilo G, Marchetti GP, Carleo F, Martelli M. Diagnostic and therapeutical management of malignant pleural effusion. *Annals of Oncology* 2006;17(2):11-2.
 7. Qureshi NR, Rahman NM, Gleeson FV. Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion. *Thorax* 2009;64:139-43.
 8. Abouzgheib W, Bartter T, Dagher H, Pratter M, Klump W. A prospective study of the volume of pleural fluid required for accurate diagnosis of malignant pleural effusion. *Chest* 2009;135(4):999-1001.
 9. Topolcan O, Holubec L, Polivkova V, Svobodova S, Pesek M, Trteska V, et al. Tumor markers in pleural effusions. *Anticancer research* 2007;27:1921-4.
 10. Wu S-G, Gow C-H, Yu C-J, Chang Y-L, Yang C-H, Hsu Y-C, et al. Frequent epidermal growth factor receptor gene mutations in malignant pleural effusion of lung adenocarcinoma. *Eur Respir J* 2008;32:924-30.
 11. Davies HE, Sadler RS, Bielsa S, Maskell NA, Rahman NM, Davies RJO, et al. The clinical impact and reliability of pleural fluid mesothelin in undiagnosed pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;16:87-94.
 12. Liang Q-L, Shi H-Z, Qin X-J, Liang X-D, Jiang J, Yang H-B. Diagnostic accuracy of tumour markers for malignant pleural effusion: a meta-analysis. *Thorax* 2008;63:35-41.
 13. Gaspar MJ, De Miguel J, Garcia Diaz JD, Diez M. Clinical utility of a combination of tumour markers in the diagnosis of malignant pleural effusions. *Anticancer research* 2008;28:2947-52.
 14. Kvale PA, Selecky PA, Prakash UBS. Palliative care in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007;132:368S-403S.
 15. Tan C, Sedrakyan A, Browne J, Swift S, Treasure T. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2006;29:829-38.
 16. Stefani A, Natali P, Casali C, Morandi U. Talc poudrage versus talc slurry in the treatment of malignant pleural effusion: a prospective comparative study. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2006;30:827-32.
 17. Qureshi RA, Collinson SL, Powell RJ, Froeschle PO, Berrisford RG. Management of malignant pleural effusion associated with trapped lung syndrome. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2008;16:120-3.
 18. Warren WH, Kalimi R, Khodadadian LM, Kim AW. Management of malignant pleural effusions using the pleurx catheter. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1049-55.
 19. Cui R, Yoshioka M, Takahashi F, Ishida H, Iwakami S, Takahashi K. Vinorelbine is effective for the malignant pleural effusion associated with lung cancer in mice. *Anticancer research* 2008;28:1633-9.
 20. Stathopoulos GT, Kollintza A, Moschos C, Psallidas I, Sherrill TP, Pitsinos EN, et al. Tumor necrosis factor- α promotes malignant pleural effusion. *Cancer Res* 2007;67:9825-34.