

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

MALİGN PLEVRAL EFFÜZYONLARIN TEDAVİSİNDE PLÖRODEZ

UZMANLIK TEZİ

DR. TUNCAY GÖKSEL

BORNOVA-İZMİR
1995

T. 48297

Tez danışmanım Prof. Dr. Tülin Aysan ile birlikte uzmanlık eğitimimde emeği bulunan tüm hocalarıma ve tezin istatistiksel analizindeki katkılarından dolayı Prof. Dr. Hüseyin Saim Kendir'e teğekkr ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GEREÇ VE YÖNTEM.....	12
SONUÇLAR.....	15
TARTIŞMA.....	21
ÖZET	27
KAYNAKLAR.....	28

GİRİŞ

İki ayrı zardan oluşan plevranın, akciğerlerin yüzeyini kaplayan kısmına visseral, göğüs duvarının iç yüzünü, diafragmayı ve mediasteni örten kısmına parietal plevra denir. Plevral zarların primer görevi solunum sırasında akciğerlerin hareketini kolaylaştırmaktır. Ayrıca visseral plevranın akciğerin şeklini koruma, inspirasyona bir sınır getirme ve ekspirasyona katkıda bulunma gibi mekanik görevleri de vardır (1).

Son yıllarda plevral boşluğun çok önemli bir fonksiyonu olduğu anlaşılmıştır. Hidrostatik basınç ya da permeabilite artışına bağlı oluşan interstisyel akciğer ödeminde, ödem sıvısının plevral boşluğa kaçmasına izin vererek daha tehlikeli olan alveolar ödemin gelişmesini önler (2, 3).

Her iki plevral yüzey tek katlı pleomorfik mezotel hücreler ile örtülüdür. Mezotel hücrelerin plevral biyoloji ile ilgili birçok fonksiyonu vardır. Sekretuar özellikleri sayesinde ekstrasellüler matriksin makromoleküler komponentleri, nötrofil kemotaktik faktörleri, fibrinolitik maddeleri salgılayabilir. Ayrıca aktif transport ve fagositoz yapabilme özellikleri bulunur (4-7).

Her iki plevral yaprağın kanlanması sistemik arterler tarafından gerçekleştirilir. Parietal plevra interkostal arterlerden, visseral plevra bronşiyal arterlerden kanlanır. Parietal plevra sistemik, visseral plevra ise pulmoner venlere drene olur (1).

Her iki plevral yüzeyin lenfatik drenajı birbirinden farklıdır. Parietal plevranın lenfatik sistemi ana rotayı oluşturur. Visseral plevra yaygın lenfatik ağı sahiptir, ancak plevral boşlukla ilişkili değildir. Parietal plevra mezotel hücreleri arasında 8-10 µm çapında stoma adı verilen açıklıklar vardır. Plevral

boşluk ile lenfatik ağı birleştiren bu stomalar direkt olarak submezotelyal alandaki toplayıcı lenfatiklere yani lakunalara açılır. Daha sonra sırasıyla infrakostal lenfatiklere, parasternal ve periaortik lenf bezlerine drene olur. En sonunda duktus torasikus aracılığıyla venöz sisteme dökülür (1, 8).

Her iki plevra ince, yarı geçirgen bir zar olup aralarında potansiyel bir boşluk vardır. Burada ince bir sıvı tabakası şeklinde 5-10 mililitre plazma ultrafiltratı bulunur. Bu sıvı her iki plevradaki sistemik damarlardan sızar ve interstisyel alana göre daha düşük basınçlı olan plevral boşluğa geçer. Plevral boşluktaki sıvı parietal plevradaki lenfatikler aracılığıyla uzaklaştırılır (1).

Çok çeşitli hastalıkların seyrinde gelişebilen plevral effüzyonun oluşması için ya sıvının boşluğa girişinin artması ya da lenfatiklerce boşluktan uzaklaştırılmasının azalması gerekir. Çoğu hastalıkta her iki mekanizma da sıvı gelişimine katkıda bulunur.

Plevral effüzyonlu hastaların %28-61'inde olayın maligniteye bağlı olduğu saptanmaktadır (9). Plevranın primer ve sekonder kanserleri effüzyona neden olabilirler. Herhangi bir organ tümörü plevraya metastaz yapabilir. Akciğer kanserleri plevraya yakınlığı ve vasküler tutulum sıklığı nedeniyle en çok görülen metastazdır (10). İkinci sırada izlenen meme kanserleri bazı serilerde akciğer kanserinden daha sık görülmektedir (11, 12). Üçüncü sıklıkta lenfoma izlenir. Dokuz seriden yapılan ortak değerlendirmede (10) malign plevral effüzyonların %70-75'ini bu üç tümörün oluşturduğu gözlenmektedir (Tablo 1).

Tablo 1: Malign plevral effüzyonların nedenleri.

Tümör	Olgu Sayısı	%
Akciğer	641	36
Meme	449	25
Lenfoma	187	10
Over	88	5
Mide	42	2
Primeri bilinmeyen	129	7

Toplam olgu sayısı: 1783 (Dokuz olgu serisi ortak yorumu)

Primer plevra tümörü malign plevral effüzyon nedenleri arasında oldukça az yer tutmaktadır (10). Yeterli veri bulunmamakla birlikte, ülkemizde çevresel asbest maruziyeti riskinin yüksek olması nedeniyle malign mezotelyomaya daha sık rastlanıldığı düşünülmektedir.

Johnston 167 plevral effüzyonlu primer akciğer kanserini hücre tipine göre değerlendirmiş ve olguların %41.3'ünü adenokarsinom, %24.6'sını küçük hücreli, %20.3'ünü epidermoid tip olarak tespit etmiştir (13). Adenokarsinomlarda daha sık plevral effüzyon görülmesinin nedeni tümörün periferik yerleşim göstermesinden, küçük hücrelide ise tümörün invaziv özelliğinden ileri gelmektedir.

İleri dönem meme kanserli olguların yaklaşık yarısında plevral effüzyon gelişir (14). Effüzyon olguların %60'ında tümörle aynı tarafta, %25'inde karşı

tarafı, %15'inde ise bilateraldir (15). Primer tümörle plevral effüzyonun ortaya çıkışı arasındaki ortalama süre 2 yıl olmakla birlikte bazı olgularda 20 yılı bulabilmektedir (16).

Plevra metastazında tümör hücreleri mezotelyal yüzeye ya da submezotelyal alana yayılırlar. Mezotelyal yüzey tutulduğunda plevral sıvının sitolojik incelemesinde çok sayıda tümör hücresi görülebilir. Submezotelyal alan tutulmuşsa çok az sayıda malign hücre plevral sıvıya dökülür. Tümör infiltrasyonu mezotelde kalınlaşma, fibrozis gibi reaktif değişikliklere neden olur. Tümör invazyonunun daha ileri evrelerinde submezotelyal tabakada kollagen doku artışı görülür ve bu durum bazı malign effüzyonlardaki düşük glukoz ve pH düzeylerinden sorumludur. Bu tür olgulara yapılan plörodez işleminde başarısız sonuçlar alınmaktadır (10).

Malign plevral effüzyon gelişiminden sorumlu en önemli mekanizma; plevral boşluktan protein klirensinin azalmasıdır. Lenfatik drenajdaki bu azalmanın iki nedeni vardır. Birincisi parietal plevradaki metastaz sonucunda stomalardan lenfatik damarlara geçişin durmasıdır. İkincisi ise mediastinal lenf bezlerinin tutulması ile lenfatik drenajın engellenmesidir (15). Ayrıca metastaz nedeniyle plevral yüzeyde permeabilite artar ve fazla miktarda protein plevral boşluğa geçerek effüzyona neden olur (15).

Akciğer kanserine sekonder plevral metastaz genellikle pulmoner veya bronşiyal arterde gelişen tümör embolisine bağlı ortaya çıkmaktadır. Genellikle ipsilateral olarak önce visseral plevra tutulur, daha sonra önceden var olan ya da tümörün oluşturduğu adezyonlar yoluyla parietal plevra invaze olur. Ayrıca hepatik metastazdan karşı akciğere hematojen yayılım ile bilateral malign effüzyon gelişebilir (17).

Malign mezotelyoma tanısı alan olguların yarısından fazlasında plevral effüzyon bulunmaktadır (18). Malign mezotelyomanın epitelyel ve mikst tipinde büyük miktarlarda plevral effüzyon oluşurken, mezenşimal tipinde ya az miktarda sıvı toplanır ya da hiç toplanmaz. Epitelyel tipte lokal ve lenfojen yayılım ön plandayken, mezenşimal tipte hematojen yayılım daha yaygındır (19). Bu bulgular malign effüzyon patogenezinde dolaylı olarak, lenfojen ve direkt yayılımın önemini göstermektedir.

Bazı hastalarda plevral invazyon olmaksızın, altta yatan maligniteye bağlı olarak plevral effüzyon gelişebilir. Malign hücre içermeyen bu sıvıya paramalign plevral effüzyon adı verilir. Bu tablo şu nedenlerle ortaya çıkar.

1. Mediastinal lenf bezi metastazına bağlı lenfatik drenajın bozulması.
2. Obstrüktif atelektazi (transuda).
3. Duktus torasikus invazyonu (şilotoraks, en sık nedeni lenfomadır).
4. Vena kava süperior sendromu (transuda).
5. Pulmoner embolizm (bir paraneoplastik sendrom kapsamındaki pıhtılaşma bozukluklarına bağlı).
6. Obstrüktif pnömoniye sekonder parapnömonik effüzyon.
7. Hipoproteinemi (transuda).
8. Mediastinal radyoterapi sonrası (mediastinal lenf bezi fibrozisine bağlı lenfatik drenajın bozulması).
9. İlaç reaksiyonları (methotrexate, procarbazine, cyclophosphamide) (17, 23).

Malign plevral effüzyon genellikle eksuda karakterindedir. Bununla birlikte olguların %5-15'inde transuda saptanabilir. Bu durum erken dönemdeki plevra tümörlerinde mediastinal lenf bezi metastazına bağlı lenfatik drenajın bozulmasından kaynaklanır. Bir süre sonra eksuda karakterini alır.

Ayrıca plevral maligniteye ek olarak konjestif kalp yetmezliği ya da atelektazi olan olgularda da transuda karakterinde plevral sıvı gelişebilir. Tümörün direkt damar invazyonu ya da venül oklüzyonu yapmasına veya tümöre sekonder permeabilitenin aşırı artmasına bağlı olarak hemorajik sıvıya sık rastlanır (17).

Plevral boşluktaki tümör yükünün arttığı ileri dönemlerde plevral sıvı glukoz ve pH değerleri düşer. Glukozun %60 mg'ın, pH'ın 7.30'un altına düşmesi kötü prognozu işaret eder. Bu durumdaki hastalarda yaşam süresinin 1-2 ay olduğu bildirilmektedir (20, 21).

Malign plevral effüzyonun tanısı torasentez ile alınan sıvıda ya da kapalı biopsi, torakoskopi ve torakotomi ile alınan doku örneğinde malign hücrelerin görülmesiyle konur. Sıvının sitolojik incelemesi ile %40-87, kapalı biopsiyle %40-75 oranında tanı konabilmektedir (15). Sitolojik olarak adenokarsinom tanısı konulduğunda, çok karıştırılması nedeniyle mutlaka epitelyal tipteki mezotelyoma da akla gelmelidir (22). Sitolojik inceleme ve kapalı biopsi ile tanı koyulamayan olgulara önerilen torakoskopi ile %80-97 oranında sonuç alınabilmektedir (10).

Malign plevral effüzyonlu hastaya yaklaşırken özellikle tümörün histolojisini ve hastanın performans durumunu iyi değerlendirmek gerekir.

Akciğer kanserine bağlı malign plevral effüzyonda tedavi küçük hücreli ve küçük hücreli dışı grupta değişmektedir. Küçük hücreli akciğer karsinomu kemoterapiye belirgin yanıt vermektedir. Sistemik kemoterapiyle plevral effüzyonun %36 oranında tamamen kontrol altına alındığı bildirilmiştir (24). Bu bağlamda malign plevral effüzyonu olan küçük hücreli akciğer kanserinde başlangıç tedavisi kemoterapidir. Fazla miktarda effüzyonu ya da nefes darlığı olan olgularda torasentez ile sıvı boşaltılır. Kemoterapiye ve/veya radyoterapiye dirençli ya da kemoterapi programını tamamlamış olgulardaki

malign plevral effüzyonun tedavisi plörodezdır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde kemoterapinin yararı sınırlı kalmaktadır. Bu olgulardaki malign plevral effüzyona yaklaşım; öncelikle sıvının lokal kontrolü, yani plörodezdır. Sistemik kemoterapi ya da radyoterapiye hastanın klinik durumuna ve performansına göre karar verilmelidir.

Opere olan meme kanserli olgularda relaps genellikle plevra metastazı olarak ortaya çıkmaktadır. Malign plevral effüzyonlu çoğu olguda bir yıldan fazla survi elde edilmektedir (23). Meme kanserine sekonder malign plevral effüzyon gelişen olgu, hastalığın başlangıç dönemindeyse (kemoterapi veya hormon tedavisi hiç uygulanmamış ya da adjuvan kemoterapi üzerinden 2 yıl geçmişse) torasentez ile sıvı boşaltılıp sistemik kemoterapi başlanır. Böyle olgularda effüzyonun %40 oranında kontrol altına alındığı bildirilmektedir (25). İleri dönemdeki hastalarda ya da kemoterapiye rağmen ısrar eden malign plevral effüzyonda plörodez tercih edilecek bir tedavi şeklidir.

Lenfomada sistemik kemoterapi temeldir. Kemoterapiye dirençli son dönem lenfoma olgularında ortaya çıkan malign plevral effüzyonda plörodez ön plana çıkmaktadır.

Tüm tedavi seçeneklerine dirençli olan malign mezotelyomada effüzyon gelişimine sık rastlanır. Çoğunlukla fazla miktardadır ve aspirasyon sonrası hızla yeniden toplanır (18). Böyle massif veya semptomatik effüzyonlarda, eğer mediasten lezyon olan tarafa doğru yer değiştirmemişse plörodez gündeme gelir.

Malign plevral effüzyonlu olgulara uygulanan lokal tedavi yöntemleri arasında en az invaziv olan torasentezdir. Tekrarlanan torasentez ile geçici olarak yarar sağlanır. Anderson ve arkadaşları (12) sadece torasentez uygulaması ile malign plevral effüzyonların ortalama 4.2 günde, büyük bir

çoğunluğunun ise 1-3 günde tekrar toplandığı göstermiştir. Tekrarlanan torasentez pnömotoraks, ampiyem, lokulasyon ve protein kaybı gibi komplikasyonlara neden olabilir. Bu nedenle sağaltım amaçlı torasentez kemoterapiden yarar göreceği tahmin edilen hastalara (küçük hücreli akciğer kanseri, meme kanseri, lenfoma, germ hücreli tümör) ya da bir aydan fazla yaşam süresi beklenmeyen ve sıvıya bağlı semptomu olan olgulara önerilir (23).

Malign plevral effüzyonların tedavisinde en invaziv ama en etkili yöntem plörektomidir. Martini ve arkadaşları (26) diğer yöntemlerle kontrol altına alınamayan malign plevral effüzyonlu olgulara plörektomi uygulamışlar ve operasyon sonrası hiçbir olguda yeniden sıvı toplanması gözlememişlerdir. Ancak bu büyük cerrahi girişimine bağlı %23 oranında morbidite, %10 oranında mortalite ortaya çıkmıştır. Başlangıç tedavisi olarak önerilmeyen bu cerrahi yöntemin iki endikasyonu vardır. Birincisi, tanısal amaçlı torakotomi uygulanan ve "frozen section" incelemesinde malign olduğu anlaşılan olgular; ikincisi ise diğer yöntemlerle kontrol altına alınamamış malign plevral effüzyonlu olgulardır (15).

Torasentez ve plörektomi dışındaki diğer lokal tedavi seçenekleri, eksternal radyoterapi, toraks tüpü ile drenaj, plöroperitoneal şant ve nonskleroza veya skleroza ajanlarla intraplevral tedavidir.

Mediastene yönelik eksternal radyoterapi ile lenfomada başarılı bir palyasyon sağlanabilir (12).

Tek başına toraks tüpü ile drenaj malign plevral effüzyonların kontrolünde çok fazla etkili olamamaktadır (12, 27).

Plöroperitoneal şant plevral ve peritoneal boşluklara cilt altından bir kateter sistemi yerleştirilmesidir. Amaç plevral sıvıyı periton boşluğuna drene

etmektedir. Daha çok yeniden ekspanse olamayacak, kalın plevra içinde sıkışmış akciğeri (trapped lung) olan olgulara ve diğer yöntemlere yanıt vermemiş olgulara önerilmektedir (23, 28).

İntraplevral uygulanan nonskleroza ajanlar sitostatikler ve biyolojik maddelerdir. İntraplevral sitostatik uygulamasında antikanser aktivite ile sıvının kontrolü amaçlanır. 5-Fluorouracil (29), cyclophosphamide (29), thio-TEPA (14), doxorubicine (30), mitomycin-C (31) ve cisplatin (32) bu amaçla kullanılan ilaçlardır. Skleroza ilaçlara göre etkinliklerinin oldukça sınırlı kalması nedeniyle pek tercih edilmemektedir.

Malign plevral effüzyonların tedavisinde çeşitli biyolojik ajanlar (OK-432, BCG, beta-interferon, gama-interferon, interlökin-2) kullanılmaktadır (31, 33, 34, 35). Biyolojik ajanların etkilerini, daha çok immunitiyi arttırmak yoluyla ortaya çıkardıkları antitümör aktiviteyle gösterdikleri görüşü ağır basmaktadır. Streptococcus pyogenes kökenli bir biyolojik ajan olan OK-432 ile malign plevral effüzyonların tedavisinde %76 oranında başarı sağlandığı ve skleroza etki de gösterdiği bildirilmektedir (31).

Malign plevral effüzyonların tedavisinde en çok kullanılan yöntem olan plörodez, sıvının drenajını takiben intraplevral skleroza ajan uygulamasıdır. Plörodez sistemik kemoterapiye uygun olmayan ya da yanıt vermeyen olgularda ilk seçenektir. Bu işlemin amacı plevral boşluğu ortadan kaldırarak, tekrar sıvı toplanmasını önlemektir. Tümör yükünü azaltmak söz konusu değildir. Plevral boşluğu ortadan kaldırmak için öncelikle sıvının tamamen boşaltılması gerekir. Toraks tüpü drenajı ya da torasentez ile sıvı boşaltıldıktan sonra plevral boşluğa skleroza ajan enjekte edilir. Sıvının boşalması ile karşı karşıya gelen iki plevral yüzeyde, skleroza ajanın etkisi ile yoğun bir yangısal reaksiyon başlar. Oluşturulan bu kimyasal plörit ile iki plevral yüzeyin

birbirine yapışması amaçlanır. Toraks tüpüyle drenaj sonrası yapılan plörodezin sıvının tamamen boşaltılmasına olanak sağlaması nedeniyle, torasentez ile boşaltma sonrası yapılana göre daha etkili olduğu bildirilmektedir (12, 36).

Yaygın tümörü nedeniyle oldukça düşük durumdaki hastalar plörodez kapsamına alınmamalıdır. Plörodez bir-iki aydan fazla yaşayacağı tahmin edilen olgularda gündeme gelmelidir. Plörodez yapılmadan önce mediasten iyi değerlendirilmelidir. Eğer mediasten sıvı olan hemitoraksa doğru yer değiştirmişse, plörodez kontrendikedir. Mediasten sıvı olan tarafa kayması, o akciğerin ekspanse olamadığını ve plevral basınçların o hemitoraksta daha negatif olduğu gösterir (15, 23). İki plevral yüzeyin karşı karşıya gelememesi nedeniyle plörodez işlemi başarısız kalacağı gibi, sklerozan ajanların visseral plevra üzerinde yaratacağı plevral reaksiyon ile zaten ekspanse olamayan akciğer üzerine ikinci bir yük getirecektir. Ayrıca plevral effüzyon lokule ise sklerozan ajan etkili bir şekilde tüm yüzeye dağılamayacağı için plörodez başarısız olacaktır (23).

Birçok antitümör ilaç sklerozan ajan olarak başarıyla kullanılmıştır. Ancak malign plevral effüzyonun kontrolündeki rollerinin antitümör aktivitelerinden çok kimyasal plörit yaratabilme güçleri ile ilgili olduğu belirtilmektedir (23). Bu gruptan nitrogen mustard (37) ve bleomycin (38) ile birlikte radyokolloid maddeler (9), quinacrine (39), tetracycline ve deriveleri minocycline, doxycycline (40, 41, 42), talk (43) ve Corynebacterium parvum (44) kullanılan başlıca ajanlardır.

Nitrogen mustard (mechlorethamine) alkilleyici ajanlar arasında ilk geliştirilen olup, 1940'lı yılların başından beri kanser kemoterapisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. En sık malign lenfomalarda ve mycosis fungoidesin

topikal tedavisinde kullanılmaktadır. En sık karşılaşılan toksik etkileri myelosupresyon, gastrointestinal semptomlar (bulantı-kusma), kolinerjik yan etkilerdir. Cilt altına kaçtığına tahriş edici etkisi ile ciddi doku hasarı yapar. Bu özelliğinden dolayı malign plevral effüzyonlarda plörodez amacıyla kullanılmaya başlanmıştır (44, 45).

Gram pozitif anaerop bir bakteri olan *Corynebacterium parvum*un öldürülmesi ile elde olunan solüsyonların immunolojik özellikleri ilk kez 1960'lı yıllarda dikkati çekmiştir. Ölü *Corynebacterium parvum* aşısının retiküloendotelyel sistemi uyarak antikanser aktivite gösterdiği bildirilmiştir (46). Malign plevral effüzyonların tedavisinde ilk kez 1978'de Webb ve arkadaşları (47) tarafından kullanılmıştır. *Corynebacterium parvum*'un hem plevral boşlukta tümör hücrelerine karşı immun yanıtı uyardığı hem de şiddetli bir yangı yaratarak fibrotik etki gösterdiği bildirilmiştir (48).

Malign plevral effüzyonların tedavisinde sklerozan ajanların etkinliğini değerlendirmek amacıyla planlanan bu çalışmada, *Corynebacterium parvum* ile nitrogen mustard karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Aralık 1991 ile Temmuz 1995 yılları arasında kliniğimizde yatarak malign plevral effüzyon tanısı alan 50 olgu dahil edilmiştir. Çalışmaya alınma kriterleri:

1. Sıvı sitolojisi ya da plevral biopsi ile kesin malignite tanısı olması.
2. Sıvıya bağlı semptomların olması.
3. Olguların kemoterapi ya da radyoterapiye uygun olmaması ya da bu tedavilerden yanıt alınmamış olması.
4. Beklenen yaşam süresinin bir aydan fazla olması (Plörodez sonrası bir ay içinde eksitus olan olgular çalışmadan çıkarılmıştır).
5. Mediasteninin sıvı olan tarafa doğru yer değiştirmemesi ve sıvı boşaltıldıktan sonra akciğerin ekspanse olması.

Çalışma kapsamına alınan 50 olgunun, 29'una 14 mg Corynebacterium parvum, 21'ine 20 mg nitrogen mustard uygulanmıştır. Olguların 22'sinde devam etmekte olan sistemik kemoterapi programı sürdürülmüştür.

Beşi dışında olguların hepsine toraks tüpü takılıp kapalı su altı drenajı uygulandı. Günde 3000 mililitreyi geçmeyecek şekilde kontrollü olarak sıvı drene edildi. Drenden gelen günlük sıvı miktarı 150 mililitrenin altına indiğinde, çekilen akciğer radyogramında plevral sıvıya ait opasite kaybolduysa, dren klampe edildi. Önce lokal anestezi amacıyla 200 mg (10 ml) lidocain toraks tüpünden plevral boşluğa enjekte edildi. Daha sonra 20 ml serum fizyolojik ile sulandırılmış 14 mg Corynebacterium parvum ya da 20 mg nitrogen mustard enjekte edildi.

Toraks tüpü takılmasını kabul etmeyen beş olguda her gün yapılan torasentez ile sıvı tama yakın boşaltıldıktan sonra, yukarıda belirtildiği gibi 200 mg (10 ml) lidocain ve 14 mg Corynebacterium parvum (20 ml) pleural boşluğa enjekte edildi.

Sklerozan ajan uygulamasından sonraki 2 saatlik süre içinde, solüsyonun tüm pleural yüzeye yayılması için hastaların 10 dakikada bir belli pozisyonları (sırtüstü, her iki yana, yüzükoyun yatma, öne ve arkaya eğilerek oturma) alması sağlandı. İki saat sonunda drendaki klamp açıldı. 24 saatlik izlem sonrası drenden gelen sıvı miktarı 150 mililitreden az ise radyogram kontrolü yapılarak dren çekildi.

Ayrıca plörodez sonrası 24 saatlik süre içinde ateş takibi yapıp, gelişebilecek komplikasyonlar (ağrı, bulantı-kusma vb.) yönünden hastalar izleme alındı.

İki ya da dört haftada bir kontrole gelen olgularda tedavinin etkinliği değerlendirildi. Yeni sıvı toplanması olup olmadığı yönünden fizik muayene, akciğer radyogramı ve gerektiğinde toraks ultrasonografisi ile değerlendirme yapıldı. Hastalar ortalama 4.5 ay (1.5-9 ay) izlenebildi.

Tedavinin etkinliği aşağıdaki kriterlere göre değerlendirildi.

- 1. Tam Yanıt:** Plörodezden sonra, en az 1 ay süresince sıvı toplanmaması.
- 2. Kısmi Yanıt:** Plörodezden sonraki 1 ay içinde boşaltamayı gerektirmeyecek şekilde az miktarda, symptom yaratmayan sıvı toplanması.
- 3. Yanıtsız:** Kısa sürede symptomlara neden olacak miktarda sıvı birikimi.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme ki-kare ve Fisher's exact testi ile yapıldı.
 $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



SONUÇLAR

Corynebacterium parvum ve nitrogen mustard ile tedavi edilen toplam 50 olgunun özellikleri Tablo-2'de özetlenmiştir. Malign plevral effüzyonların nedenleri arasında metastatik plevra tümörlerinin yoğunlukta olduğu (%92) ve primer odak olarak en sık akciğer kanserlerine (%40) rastlandığı dikkati çekmektedir. Bu seride adenokarsinomun malign plevral effüzyona en sık neden olan akciğer kanseri olduğu gözlenmiştir.

Tablo 2: Olguların özellikleri.

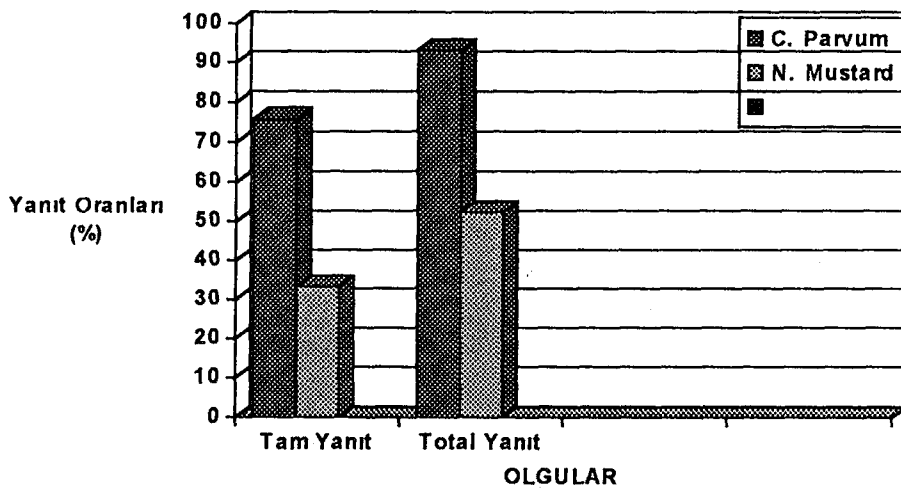
Özellikler	C. Parvum	N. Mustard	Toplam
Sayı	29	21	50
Yaş	57 ± 12	52 ± 12	55 ± 12
Cinsiyet			
Bay	16	9	25
Bayan	13	12	25
Histoloji			
Mezotelyoma	3	1	4
Akciğer (toplam)	(11)	(9)	(20)
Adeno	3	4	7
Epidermoid	4	2	6
Küçük hücreli	3	1	4
Tipi bilinmeyen	1	2	3
Meme	9	4	13
Lenfoma	2	1	3
Over	-	1	1
Serviks	-	1	1
Mide	-	1	1
Nazofarinks	-	1	1
Primeri bilinmeyen	4	2	6

Corynebacterium parvum ile olguların %93.1'inde, nitrogen mustard ile %52.3'ünde sıvı kontrol altına alınmıştır (Tablo-3). *Corynebacterium parvum*un istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha etkin plörodez sağladığı dikkati çekmektedir ($p < 0.01$).

Tablo 3: Plörodez yanıt oranları.

Yanıt	C. Parvum (29)	N. Mustard (21)
Tam	22 (% 75.9)*	7 (% 33.3)
Kısmi	5	4
Yanıtsız	2	10
Total (Tam + Kısmi)	27 (% 93.1)*	11 (% 52.4)

* $p < 0.01$



Akciğer kanserli 20 olgunun 11'inde tanı koyulduğunda var olan malign plevral effüzyonun, kemoterapinin ilk kürleri ile kaybolmadığı ancak primer tümörün gerilediği gözlemlendi. Bu olgularda kemoterapi rejimine devam edildi. Meme kanserli 13 olgunun 7'sinde ve over kanserli bir olguda kemoterapi programı tamamlanmamış olduğu için, kemoterapiye rağmen plevral effüzyon ortaya çıkan lenfomalı üç olgunun ikisinde klinik yarar umulduğundan sistemik sitostatik tedavi sürdürüldü. Primeri bulunmayan bir olgu yaşının genç olması ve klinik durumun çok iyi olması nedeniyle kemoterapi programına alındı (Tablo-4). Plörodez sonrası kemoterapi alan ya da almayan olguların yanıt oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$; Tablo-5 ve 6).

Tablo 4: Sistemik kemoterapiye devam edilen plörodez olguları.

Tipleri	C. Parvum (13)	N. Mustard (9)	Toplam (22)
Akciğer			
Adeno	2	3	5
Epidermoid	3	-	3
Küçük hücreli	1	1	2
Tipi bilinmeyen	1	-	1
Meme	5	2	7
Lenfoma	1	1	2
Over	-	1	1
Primeri bilinmeyen	-	1	1

Tablo 5: Corynebacterium parvum grubunda kemoterapi alan ya da almayan olgulardaki yanıt oranları.

Yanıt	Kemoterapi Alan (n=13)	Kemoterapi Almayan (n=16)
Tam	10*	12
Kısmi	2	3
Yanıtsız	1	1
Total (Tam + Kısmi)	12 (% 92.3)*	15 (% 93.7)

* İstatistiksel olarak anlamlı fark yok ($p > 0.05$).

Tablo 6: Nitrogen mustard grubunda kemoterapi alan ya da almayan olgulardaki yanıt oranları.

Yanıt	Kemoterapi Alan (n=9)	Kemoterapi Almayan (n=12)
Tam	3*	4
Kısmi	3	1
Yanıtsız	3	7
Total (Tam + Kısmi)	6 (% 66.7)*	5 (% 41.7)

* İstatistiksel olarak anlamlı fark yok ($p > 0.05$).

Akciğer kanserleri arasında plörodezden en çok yarar gören tipin küçük hücreli karsinom (%100) olduğu dikkati çekmekle birlikte diğer tiplerle arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Akciğer karsinomu, meme kanseri, lenfoma ve mezotelyoma arasında en iyi yanıt lenfoma ve mezotelyomada alınmıştır. Ancak olgu sayılarının az olması nedeniyle bu başarı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$; Tablo-7).

Tablo 7: Plörezi nedenine göre plörodezin başarısı.

Primer Odak	Başarılı	Başarısız	Toplam
Akciğer (toplam)	15 (% 75))	(5)	(20)
Epidermoid	4 (% 66.7)	2	6
Adeno	5 (% 71.4)	2	7
Küçük hücreli	4 (% 100)	0	4
Tipi bilinmeyen	2 (% 66.7)	1	3
Mezotelyoma	4 (% 100)	0	4
Meme	11 (% 84.6)	2	13
Lenfoma	3 (% 100)	0	3
Over	1	0	1
Serviks	1	0	1
Mide	0	1	1
Nazofarinks	0	1	1
Primeri bilinmeyen	3 (% 50)	3	6
Toplam	38 (% 76)	12	50

Corynebacterium parvum uygulanan olguların 23'ünde (%79.3) yan etki ortaya çıkarken, en sık saptanan yan etkinin göğüs ağrısı olduğu dikkati çekmiştir. Nitrogen mustard uygulanan hastaların 15'inde (%71.4) yan etki ortaya çıkarken en sık saptanan yan etki bulantı-kusma olmuştur (Tablo-8). Her iki grupta ortaya çıkan toplam yan etki sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış ($p>0.05$), tüm yan etkilerin tolere edilebilir düzeyde olduğu gözlenmiştir.

Tablo 8: Plörodeze bağlı yan etkiler.

Yan Etki	<i>Corynebacterium Parvum</i>	Nitrogen Mustard
Ağrı	20 (% 69)	7 (% 33.3)
Ateş	16 (% 55.2)	3 (% 14.3)
Bulantı-Kusma	4 (% 13.8)	13 (% 61.9)
Hipotansiyon	1 (% 3.4)	-

TARTIŞMA

Plörodez işlemindeki temel olay plevra boşluğuna verilen ajanın neden olduğu yoğun yangıdır. Bu amaçla kullanılan tüm ajanlar esas olarak birbirine benzeyen yangısal bir reaksiyona yol açmaktadır (39). Reaksiyonun sonucu ise plevral yüzeylerin birbirine yapışmasına neden olan fibrin oluşumudur (39). Normalde plevral sıvı düşük miktarda fibrinojen içerir ve mezotel hücrelerden köken alan güçlü fibrinolitik aktivite ile pıhtılaşmayı engeller (49). Malign plevral effüzyonlar da güçlü bir fibrinolitik aktiviteye sahiptir (50). Ancak bu aktivite toraks tüpü takılması gibi plevral travmalardan sonra bile belirgin olarak azalmaktadır (39). Sklerozan ajanların uygulanmasından sonra plevral boşluğa fazla miktarda nötrofil içeren proteinden zengin yangısal sıvı (eksuda) sızar. Bu sıvının aynı zamanda yüksek konsantrasyonda fibrinojen içermesi nedeniyle pıhtılaşma kapasitesi çok artmıştır (51). Plevral sıvıdaki var olan fibrinolitik aktivite ile koagulasyon sistemi arasındaki denge bozulduktan sonra yoğun bir fibrin oluşum süreci başlar. Oluşan bu yoğun fibrin formasyonunun heparin ya da ürokinazın intraplevral verilmesiyle engellendiği bildirilmektedir (49).

Sklerozan ajanların başarısı yaptıkları irritasyonun şiddeti ile doğru orantılıdır. Fibrotik yanıtın ilaç dozundan etkilendiği de belirtilmektedir (49).

Potent bir immun uyaran olan *Corynebacterium parvum*un in vitro koşullarda lenfosit proliferasyonuna neden olduğu, makrofaj fonksiyonunu ve fagositozu arttırdığı ve tümör büyümesini önlediği gösterilmiştir (46, 52, 53). Malign plörezi ve assitlerin tedavisinde fibrozise yol açmakla birlikte makrofaj ve natural killer hücrelerin aktivasyonu ile doğrudan antitümör aktivite gösterdiği iddia edilmiştir (47, 52, 54). Rossi ve arkadaşları (48) malign

plörezi olgularında intraplevral verilen *Corynebacterium parvum* sonrası mononükleer hücre ve lenfosit populasyonunda çok belirgin bir artma olmadığını gözlemişlerdir. *Corynebacterium parvum*un plevral makrofajları uyarak, nötrofil kemotaktik faktör salgılamasına neden olduğu ve böylece plevral boşluğa gelen nötrofillerin yoğun bir yangıya yol açtığı bildirilmektedir (48). Bu yoğun enflamasyon sonunda fibrinolitik denge bozularak fibrotik yanıt ortaya çıkmaktadır. Sonuç olarak *Corynebacterium parvum*'un malign plörezilerin tedavisindeki fibrojenik etkisi, immunitiyi uyarıcı etkisine göre çok daha ön plandadır.

Corynebacterium parvum ile nitrogen mustard'ı karşılaştırdığımız bu çalışmada, *Corynebacterium parvum*'un daha etkin bir plörodez gerçekleştirdiği gözlenmiştir.

Corynebacterium parvum ve nitrogen mustard'ın malign plörezilerde etkinliği 1980'de Millar ve arkadaşları (55) tarafından karşılaştırılmıştır. Malign plevral effüzyonlu 21 olgunun 12'sine 20 mg nitrogen mustard, dokuzuna 7 mg *Corynebacterium parvum* vermişlerdir. Sklerozan ajanlar Abrams plevral biopsi iğnesi ile sıvı tam olarak boşaltıldıktan sonra uygulanmıştır. Hastalar ortalama 79 gün izlenmiş ve *Corynebacterium parvum* ile tedavi edilen 7 olguda beş tam, iki kısmi yanıt (total yanıt %100), nitrogen mustard alan 11 olguda beş tam, bir kısmi yanıt (total yanıt %54.5) alınmıştır (*Corynebacterium parvum* grubundan 2, nitrogen mustard grubundan bir olgu erken dönemde ölmesi nedeniyle değerlendirmeye alınmamıştır). Bu çalışmada *Corynebacterium parvum*'un daha etkin plörodez sağlaması yanısıra daha kolay tolere edildiği gözlenmiştir. Zira nitrogen mustard ile tüm olgularda bulantı-kusma olurken, *Corynebacterium parvum* ile bir olguda ateş yüksekliği, bir olguda bulantı-kusma gözlenmiştir. Aynı ekibin olgu sayısını arttırarak 1985'de

yayınladıkları çalışmalarında (56) *Corynebacterium parvum* ile 27 olguda %92, nitrogen mustard ile 26 olguda %65 oranında total yanıt oranı saptamışlardır. Bu çalışmada tam yanıt bir uygulama ile, kısmi yanıt iki uygulama ile sıvı kontrolü şeklinde tarif edilmiştir.

Nitrogen mustard plörodez amacıyla kullanılan en eski ajanlardan biridir. Fracchi ve arkadaşları (14) 128 olguda torasentez ya da toraks tüpü ile malign plevral sıvıyı boşalttıktan sonra nitrogen mustard ile plörodez yapmışlardır. İki aylık izlemde %27.3 tam yanıt, %25 oranında kısmi yanıt almışlardır (total yanıt: %52.3). Anderson ve arkadaşları (12) 60 hastaya toraks tüpü drenajı sonrası 20 mg nitrogen mustard ile plörodez yapmışlar ve %37 oranında tam yanıt sağlamışlardır. Fentiman ve arkadaşları (37) randomize çalışmalarında nitrogen mustard ile %56, talk ile %90 oranında malign plevral effüzyonun kontrol altına alındığını bildirmişlerdir. Nitrogen mustard ile tetracycline'i karşılaştıran randomize bir çalışmada ise 2 ay sonra kontrol yapılmış ve nitrogen mustard ile %60, tetracycline ile %80 oranında total yanıt oranı sağlanmıştır (40). Bu son iki çalışmada nitrogen mustardın talk ve tetracycline'e göre daha az etkili olduğu dikkati çekmektedir.

Corynebacterium parvum 80'li yılların başından itibaren Avrupa'da yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Felletti ve arkadaşları (54) 10 olguda malign plevral effüzyonu tama yakın boşalttıktan sonra 7 mg *Corynebacterium parvum*'u torasentez ile uygulamışlardır. Altı olguda bir kez, bir olguda ise 3 kez daha 7 mg'lık dozu tekrarlamışlar ve %90 oranında (%80 tam, %10 kısmi yanıt) başarı sağlamışlardır. Casali ve arkadaşları (11) 53 olguya torasentezle boşaltma sonrası haftada bir 4 mg *Corynebacterium parvum* uygulamışlar ve 15 olguda 2, 30 olguda 3, 5 olguda 4 uygulama sonrası sıvı kontrol altına alınmıştır.

Corynebacterium parvum'u diğerk ajanlarla karşılaştıran çalışmalarda tetracycline ile arasında etkinlik yönünden bir fark bulunmamıştır. Leahy ve arkadaşları (36) torasentez ile bir veya iki kez 7 mg Corynebacterium parvum ve 500 mg tetracycline uygulayıp, sırasıyla %87.5 ve %68.7 oranında başarı elde etmişlerdir. Corynebacterium parvum'un yan etkilerinin (ateş, ağrı) daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir. Van den Berg ve arkadaşları (57) ise toraks tüpü eşliğinde yaptıkları plörodezde Corynebacterium parvum ile %85, tetracycline ile %82 oranında başarı sağlamışlardır.

Bleomycin ile karşılaştıran randomize çalışmalarda, Hillerdal ve arkadaşları (58) 6 haftalık izlem dönemi sonrası Corynebacterium parvum ile %65, bleomycin ile %13 oranında başarı sağlamışlardır. Ostrowski ve arkadaşları (59) ise bir ay sonraki değerlendirmede bleomycin ile %72, Corynebacterium parvum ile %47 oranında başarı elde etmişlerdir. Yanıt kriterleri farklı olan bu çalışmanın birincisinde torasentez ile tam boşaltma sonrası uygulanan 7 mg Corynebacterium parvum ve 60 mg bleomycin ile 6 haftalık izlem süresinde sıvı toplanmaması tam, aynı dozda ikinci uygulama ile başarı sağlanması da parsiyel yanıt olarak değerlendirilmiştir. Diğerk çalışmada ise bir aylık izlem döneminde hiç sıvı toplanmaması tam, boşaltmayı gerektirmeyecek düzeyde minimal sıvı toplanması parsiyel yanıt olarak belirlenmiştir.

Amerika Birleşik Devletlerinde en çok kullanılan plörodez ajanlarından olan parenteral form tetracycline Türkiye dahil pek çok Avrupa ülkesinde bulunmamaktadır. Walker-Renard ve arkadaşlarının 1966'dan 1992'ye kadarki MEDLINE taramasına göre yaptıkları analizde 500 mg tetracycline ile tam yanıt oranı %45 olurken, 1000 mg yada 20 mg/kg dozda ise %77 olarak hesaplanmıştır. Son yıllarda Amerika Birleşik Devletleri'nde parenteral form

tetracycline üretiminin durdurulması ile onun türevleri olan doxycycline ve minocycline ile plörodez gündeme gelmiştir (17, 60). Toraks tüpü drenajı sonrası intraplevral doxycycline uygulaması ile Mansson ve arkadaşları (61), %83.3 total yanıt oranı bildirmişlerdir. Hatta ve arkadaşları (62) 300 mg minocycline ile malign plörezi tanılı 7 olgunun hepsinde sıvı toplanmasını kontrol altına aldıklarını bildirmişlerdir. Doxycycline ve minocycline'nin etkinliklerinin teyit edilmesi için geniş serilere ihtiyaç olduğu açıktır. Tetracycline ve türevlerinde saptanan en sık yan etkiler ağrı ve ateş yüksekliğidir.

Fibrojenik ve antineoplastik özelliği ile etkili plörodez ajanlarından olan bleomycin 1 U/kg ya da 1 mg/kg dozunda önerilir. Walker-Renard ve arkadaşlarının yaptığı analizde (60) sekiz çalışma (toplam 199 hasta) değerlendirilmiş ve ortalama tam yanıt oranı %54 olarak hesaplanmıştır. Ağrı, ateş, bulantı-kusma, pnömonitis karşılaşılan yan etkilerdir.

Hausheer ve Yarbrow'nun yaptığı literatür analizinde (63) antimalaryal bir ilaç olan quinacrine ile malign plevral effüzyonların %64-100 arasında kontrol altına alındığı bildirilmiştir. Ancak ciddi yan etkilere yol açması nedeniyle popüler bir ilaç olmamıştır.

En etkili ajan olarak kabul edilen talk şiddetli bir reaktif plörit oluşturarak iki plevral yüzeyi birbirine yapıştırır. Walker-Renard ve arkadaşlarının analizinde (60) farklı çalışmalarda toplam 165 hastada ortalama %93 tam yanıt oranı verilmektedir. Ancak torakoskopi ve genel anestezi gerektirmesi (toraks tüpü ve lokal anestezi ile uygulayanlar da vardır); başta ateş, ağrı olmak üzere ARDS, ampiyem gibi ciddi yan etkilere neden olabilmesi en önemli dezavantajlarıdır (17, 23, 60).

Corynebacterium parvum yukarıda belirtildiği gibi genelde 7 mg uygulanmıştır. Ancak bazı çalışmalarda (36, 54, 58) 7 mg'lık doz tekrarlanmıştır. Hatta Felletti ve arkadaşları (54) bir hastada 7 mg'lık dozu dört kez, Casali ve arkadaşları ise 4 mg'lık dozu 2, 3 yada 4 kez tekrarlamıştır. Bizim çalışmamızda toraks tüpü eşliğinde (beş olguda torasentez ile) 14 mg Corynebacterium parvum bir kez uygulanmıştır. %93.1 gibi oldukça yüksek bir başarı sağlanırken, tolere edilebilir düzeyde yan etkiler gözlenmiştir.

Toraks tüpü uygulamasını kabul etmemesi nedeniyle torasentez ile 14 mg Corynebacterium parvum uygulanan beş olgunun hepsinde başarı sağlanmıştır (dört tam, bir kısmi yanıt). Olgu sayısı az olmakla birlikte, toraks tüpü uygulanmadan torasentez ile 14 mg Corynebacterium parvum verilmesinin de oldukça başarılı olduğu dikkati çekmektedir. Toraks tüpü ya da torasentez ile 14 mg Corynebacterium parvum uygulamalarının etkinlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Çalışmamızda intraplevral uygulama sonrası sistemik kemoterapi programına devam edilmesinin plörodezin başarısına ek bir katkı sağlamadığı dikkati çekmektedir. Bu durum kemoterapi programı devam ederken, ona rağmen ortaya çıkan ya da ısrar eden malign effüzyonun sistemik tedaviye zaten dirençli olduğu şeklinde açıklanabilir. Kemoterapiye rağmen ortaya çıkan ya da ona dirençli malign plevral effüzyonlarda sistemik tedaviye devam etme kararını primer tümörün özelliği ve yanıtı belirlerken; lokal palyasyonda plörodezin etkinliği göz önünde tutulmalıdır.

Sonuç olarak malign plevral effüzyonların tedavisinde Corynebacterium parvum'un etkinliği ve kabul edilebilir düzeydeki yan etkileri ile tercih edilecek sklerozan ajanlardan biri olduğunu söyleyebiliriz.

ÖZET

Aralık 1991 ile Temmuz 1995 yılları arasında, malign plevral effüzyon tanısı ile kliniğimize yatan ve sistemik tedaviye uygun olmayan ya da yarar görmeyen ve beklenen yaşam süresi bir aydan fazla olan 50 olguda; intraplevral *Corynebacterium parvum* ve nitrogen mustard uygulamalarının etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Olguların 29'una 14 mg *Corynebacterium parvum*, 21'ine 20 mg nitrogen mustard verilmiştir. Beşi dışında tüm olgulara toraks tüpü eşliğinde kapalı su altı drenajı uygulanmış, günde 150 ml'den az sıvı drene edilmeye başlandığında sklerozan ajanlar plevra boşluğuna enjekte edilmiştir. Beş olguda tekrarlanan torasentezlerle sıvı boşaltılmış ve aynı doz *Corynebacterium parvum* intraplevral uygulanmıştır. 22 olguda devam etmekte olan sistemik kemoterapi programı sürdürülmüştür. *Corynebacterium parvum* uygulanan 29 olgunun 27'sinde (%93.1) tam (22) ya da kısmi (5); nitrogen mustard uygulanan 21 olgunun 11'inde (%52.3) tam (7) ya da kısmi (4) yanıt alınmıştır ($p<0.01$). Her iki grupta da plörodez sonrası sistemik kemoterapi alan ya da almayan olguların yanıt oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). *Corynebacterium parvum* uygulanan olgularda en sık saptanan yan etki göğüs ağrısı olurken, diğer grupta bulantı-kusma olmuştur. Her iki ilacın da tolere edilebilir düzeyde yan etkilere sahip olduğu gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Broaddus VC, Light RW: Disorders of the pleura: general principles and diagnostic approach. In: Murray JF, Nadel JA: Respiratory Medicine. Philadelphia, W.B. Saunders, 1994; p: 2145-63.
2. Broaddus VC, Light RW: What is the origin of transudates and exudates? Chest 1992; 102: 658-9.
3. Wiener-Kronish JP, Broaddus VC, Albertine KH et al. : Relationship of pleural effusions to increased permeability pulmonary edema in anesthetized sheep. J Clin Invest 1988; 82: 1422-29.
4. Rennard SI, Jaurand MC, Bignon J et al. : Role of pleural mesothelial cells in the production of the submesothelial connective tissue matrix of lung. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 267-74.
5. Jaurand MC, Kaplan H, Thiollot J et al. : Phagocytosis of chrysotile fibers by pleural mesothelial cells in culture. Am J Pathol 1979; 94: 529-38.
6. Donaldson K, Brown GM, Bolton RE et al. : Fibrinolysis by rat mesothelial cells in vitro: The effect of mineral dusts at non-toxic doses. Br J Exp Pathol 1988; 69: 487-94.
7. Antony VB; Owen CL, Hadley KJ: Pleural mesothelial cells stimulated by asbestos release chemotactic activity for neutrophils in vitro. Am Rev Respir Dis 1989; 139: 199-206.
8. Wang N: The peritoneal stomas connecting the pleural cavity and the lymphatics in the parietal pleura. Am Rev Respir Dis 1975; 111: 12-20.
9. Tattersall MHN: Management of malignant pleural effusions. Thorax 1990; 45: 81-82.

10. Sahn SA: Malignant pleural effusions. In: Fishman PA: Pulmonary Diseases and Disorders. New York, McGraw-Hill Book Company, 1988; p: 2159-70.
11. Casali A, Gionfra T, Rinaldi M: Treatment of malignant pleural effusions with intracavitary *Corynebacterium parvum*. Cancer 1988; 62: 806-11.
12. Anderson C, Philpott GW, Ferguson T: The treatment of malignant pleural effusions. Cancer 1974; 33: 916-22.
13. Johnston WW: The malignant pleural effusion. A review of cytopathologic diagnosis of 584 specimens from 472 consecutive patients. Cancer 1985; 56: 905-9.
14. Fracchiola AA, Knapper WH, Carey JT et al.: Intrapleural chemotherapy for effusion from metastatic breast carcinoma. Cancer 1970; 26: 626-29.
15. Light RW: Tumors of the pleura. Murray JF, Nadel JA: Respiratory Medicine. Philadelphia, W.B. Saunders, 1994; p: 2222-34.
16. Van de Molengraft FJ, Vooijs GP: The interval between the diagnosis of malignancy and the development of effusions with reference to the role of cytologic diagnosis, Acta Cytol 1988; 32: 183-87.
17. Sahn SA: Pleural effusion in lung cancer. Clin Chest Med 1993; 14: 189-200.
18. Law MR, Hodson ME, Turner-Warwick M: Malignant mesothelioma of the pleura: Clinical aspects and symptomatic treatment. Eur J Respir Dis 1984; 65: 162-8.
19. Law MR, Hodson ME, Heard BE: Malignant mesothelioma of the pleura: Relation between histological type and clinical behaviour. Thorax 1982; 37: 810-5.

20. Rodriguez-Panadero F, Lopez-Mejias L: Low glucose and pH levels in malignant pleural effusions. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 663-7.
21. Rodriguez-Panadero F, Lopez-Mejias L: Survival time of patients with pleural metastatic carcinoma predicted by glucose and pH studies. *Chest* 1989; 95: 320-4.
22. Mc Caughey VTE: Malignant neoplasms of the pleura. In: *Marchevsky AM: Surgical pathology of lung neoplasms*. New York, Marcel Dekker Inc, 1990; p: 531-67.
23. Lynch TJ: Management of malignant pleural effusions. *Chest* 1993; 103: 385s-9s.
24. Livingston RB, Mc Cracken JD, Trauth CJ et al. : Isolated pleural effusions in small cell lung carcinoma: Favorable prognosis. *Chest* 1982; 81: 208-11.
25. Fentiman IS, Millis R, Sexton S et al. : Pleural effusions in breast cancer: A review of 105 cases. *Cancer* 1981; 47: 2087-92.
26. Martini N, Bains MS, Beattie EJ: Indications for pleurectomy in malignant effusion. *Cancer* 1975; 35: 734-8.
27. Groth G, Gatzemeier U, Haunbingen K et al. : Intrapleural palliative treatment of malignant pleural effusions with mitoxantrone versus placebo (pleural tube alone). *Ann Oncol* 1991; 2: 213-5.
28. Keller SM. Current and future therapy for malignant pleural effusion. *Chest* 1993; 103: 63s-7s.
29. Aysan T, Gürel E: Malign plevra sıvılarında intraplevral sitostatik sağaltımı. *Ege Üni Tıp Fak Dergisi* 1980; 19-1: 49-53.

30. Musuno T, Kishimoto S, Ogura T et al. : A comparative trial of LC 9018 plus doxorubicin and doxorubicin alone for the treatment of malignant pleural effusion to lung cancer. *Cancer* 1991; 68: 1495-1500.
31. Luh KT, Yang PC, Kuo SH, et al. : Comparison of OK-432 and mitomycin-C pleurodesis for malignant pleural effusion caused by lung cancer. *Cancer* 1992; 69: 674-9.
32. Rusch V, Figlin R, Goodwin D, et al. : Intrapleural cisplatin and cytarabine in the management of malignant pleural effusions: a lung cancer study group trial. *J Clin Oncol* 1991; 9: 313-9.
33. Fentiman IS: Diagnosis and treatment of malignant pleural effusions. *Cancer Treat Rev* 1987; 14: 107-18.
34. Rosso R, Rimoldi R, Salvati F, et al. : Intrapleural natural beta interferon in the treatment of malignant pleural effusions, *Oncology* 1988; 45: 253-6.
35. Sone S, Nakanishi M, Ohmoto Y, et al. : Macrophage colony-stimulating factor activity in malignant pleural effusions: its augmentations by intrapleural IL-2 infusions, *Chest* 1991; 99: 377-81.
36. Leahy BC, Honeybourne D, Brear SG, et al. : Treatment of malignant of effusions with intrapleural *Corynebacterium parvum* or tetracycline, *Eur J Respir Dis* 1985; 66: 50-4.
37. Fentiman IS, Rubens RD, Hayward JL, et al. : Control of pleural effusions in patients with breast cancer. A randomized trial. *Cancer* 1983; 57: 737-9.
38. Ruckdeschel JC, Moores D, Lee JY, et al. : Intrapleural therapy for malignant pleural effusions. A randomized comparison of bleomycin and tetracycline. *Chest* 1991; 100: 1528-35.

39. Agrenius V, Chmielewska J, Widström O, et al. : Increased coagulation activity of the pleura after tube drainage and quinacrine instillation in malignant pleural effusion. *Eur Respir J* 1991; 4: 1135-39.
40. Loutsidis A, Bellenis I, Argiriou M, et al. : Tetracycline compared with mechlorethamine in the treatment of malignant pleural effusions. A randomized trial. *Respir Med* 1994; 88: 523-6.
41. Light RW, Sasso CSH, Vargas FS, et al. : Comparison of the effectiveness of tetracycline and minocycline as pleural sclerosing agents in rabbits (abstract). *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: A 868.
42. Salomaa ER, Pulkki K, Helenius H. Pleurodesis with doxycycline or corynebacterium parvum in malignant pleural effusion. *Acta Oncol* 1995; 34 (1): 117.
43. Weissberg D, Ben-Zeev I: Talc pleurodesis. Experience with 360 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 689-95.
44. Cummings J, Maclellan a, Langdon SJ et al. : The long term stability of mechlorethamine hydrochloride (nitrogen mustard) ointment measured by HPLC. *J Pharm Pharmacol* 1993; 45: 6-9.
45. Chabner BA: Principles of cancer therapy. In: Wyngaarden JB, Smith LH: Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia, W. B. Saunders, 1988: p: 1113-29.
46. Scott MT: Corynebacterium parvum as an immunotherapeutic anticancer agent. *Semin Oncol* 1974; 1: 367-78.
47. Webb HE, Oaten SW, Pike CP: Treatment of malignant ascitic and pleural effusions with Corynebacterium parvum. *Br Med J* 1978; 1: 338-40.

48. Rossi GA, Felletti R, Balbi B, et al. : Symptomatic treatment of recurrent malignant pleural effusions with intrapleurally administered *Corynebacterium parvum*. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 885-90.
49. Sahn SA, Good JT: The effect of common sclerosing agents on the rabbit pleural space. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 65-7.
50. Agrenius V, Chmielewska J, Widström O et al. : Pleural fibrinolytic activity is decreased in inflammation as demonstrated in quinacrine pleurodesis treatment in malignant pleural effusion. *Am Rev Respir Dis* 1989, 140: 1381-5.
51. Good JT, Taryle DA, Hyers TM, et al. : Clotting and fibrinolytic activity of pleural fluid in a model of pleural adhesions. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 903-8.
52. Hammerstrom J: In vitro response to *Corynebacterium parvum* of human effusion lymphocytes isolated from patients with malignant and benign disease. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1980; 88: 211-8.
53. Gauthier-Rahman S: Immunomodulation by *Corynebacterium parvum* in two strains of guinea-pigs and the effect of cyclophosphamide. *Immunology* 1981; 42: 99-109.
54. Felletti R, Ravazzoni C: Intrapleural *Corynebacterium parvum* for malignant pleural effusions. *Thorax* 1983; 38: 22-4.
55. Millar JW, Hunter AM, Horne NW: Intrapleural immunotherapy with *Corynebacterium parvum* in recurrent malignant pleural effusions. *Thorax* 1980; 35: 856-8.
56. McLeod DT, Calverley PMA, Millar JW, et al. : Further experience of *Corynebacterium parvum* in malignant pleural effusion. *Thorax* 1985; 40: 515-18.

57. Van den Berg W, van der Ven AJAM, van Turnhout JMMPM, et al. : Chemical pleurodesis in malignant pleural effusions (Abstract). *Eur Respir J* 1992; 5 (suppl 15): 435.
58. Hillerdal G, Kiviloog J, Nöu E, et al.: *Corynebacterium parvum* in malignant pleural effusion. A randomized prospective study, *Eur J Respir Dis* 1986; 69: 204-6.
59. Ostrowski MJ, Priestman TJ, Houston RF, et al. : A randomized trial of intracavitary bleomycin and *Corynebacterium parvum* in the control of malignant pleural effusions. *Radiother Oncol* 1989; 14: 19-26.
60. Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA: Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 1994; 120: 56-64.
61. Mansson T: Treatment of malignant pleural effusion with doxycycline. *Scand J Infect Dis* 1988; 53 (s): 29.
62. Hatta T, Tsubota N, Yoshimura M, et al. : Intrapleural minocycline for postoperative air leakage and control of malignant pleural effusion. *Kyobu Geka* 1990; 43: 283.
63. Hausheer FH, Yarbrow JW: Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion. *Semin Oncol* 1985; 12: 54-75.