

Akciğer Kanserlerinde Plevral Sıvı

PLEVRAL EFFUSION İN LUNG CANCER

Akın KAYA*, Selda Uğur KAYA", Doğanay ALPER***

Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ABD,

** Dr.Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Merkezi,

*** Prof.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ABD, ANKARA

Çeşitli serilerde akciğer kanseri malign plevral sıvıların en sık nedenidir. Akciğer kanserli hastalarda %15 oranında ilk bulgu plevral sıvıdır, ilerlemiş akciğer kanserli hastaların ise en az %50'sinde plevral sıvı gelişir. Akciğer kanserinin tüm tiplerinde plevral sıvı gelişirse de en sık adenokarsinomada görülür (1). Tüm Akciğer kanserli hastaların %10'unda plevral sıvı gelişir (2,3). Malign plevral sıvı inoperabilite kriteridir, mutlaka histopatolojik tanıya gidilmelidir.

Patofizyoloji

Akciğer kanseri direkt veya indirekt değişik yollarla plevral sıvıya neden olur (Tablo 1). Plevra metastazlı hastaların çoğunda plevral yüzeyde permeabilitenin arttığı ve plevral aralıkta protein miktarının fazlaştığı gösterilmiştir. Bu mekanizma plevral sıvının en sık nedenidir. Lenfatik drenajdaki azalma iki ayrı mekanizmayla olur. Birincisi pariyetal plevraya metastaz burdaki lenfatik damarlarda obstrüksiyona neden olarak plevral aralıkta protein artışına yol açar. ikincisi pariyetal plevradaki lenfatik damarlar esas olarak mediastinal lenf nodlarına drene olduğundan, medistinal lenf nodlarının neoplastik invazyonu plevral aralığın lenfatik klerensini azaltacaktır (1,4).

Diğer bir mekanizma bronşiyal obstrüksiyondur. Bu durum plevral aralık basıncında azalmaya yol açar. İndirekt nedenler tabloda özetlenmiştir (Tablo 1).

KLİNİK BULGULAR

En sık rastlanan semptom dispnedir ve %50'den daha fazla oluşur. Ayrıca tümöre bağlı kilo kaybı (%32), halsizlik (%21) ve iştahsızlık (%14) oluşabilir. Yaklaşık %25 olguda göğüs ağrısı olabilir, genellikle plörötik değildir; sıkıştırıcı ve acı verici niteliktedir (1).

Akciğer Grafisi

Malign plevral sıvı hacmi birkaç milimetreuen litreleri bulabilir, sıvı tüm hemitoraksı doldurup karşı tarafa

Geliş Tarihi: 10.11.1995

Yazışma Adresi: Dr.Akın KAYA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları ABD, ANKARA

T Klin Tıp Bilimleri 1995, 15

mediastinal şifte neden olabilir. Akciğer kanserine bağlı gelişen plevral efüzyonların tümünde sıvıya ek olarak pulmoner anormallikler görülür.

Plevral Sıvı

Eksüda özelliğinde sıvı toplanır. LDH oranı eksüstasyon kriteri için daha anlamlıdır (plevral sıvı/serum LDH 0.60 tan yüksektir).

Sıvıda belirgin eritrosit (100000/mm³ ten fazla) malign plevral sıvıyı düşündürür. Lökosit dağılımı farklı olabilir, lenfosit ön plandadır. Plevral sıvı eozinofili sık bulgu değildir. Plevral sıvı glukoz 60 mg/dl altındadır. Düşük plevral glukoz düzeyi plevraya yüksek oranda metastazla koreledir, bu nedenle kötü prognoza işaret eder. Malign plevral sıvı hastaların üçte birinde plevral sıvı pH 7.30'un altındadır. Böyle hastaların plevral glukoz değerleride düşüktür (Tablo 2) (5).

TANI!

Malign plevral sıvı tanısı plevra sıvısında veya plevra biyopsisinde malign hücrelerin gösterilmesi ile konur.

Sitolojik İnceleme

Malign plevral sıvıda sitolojik çalışmalarla tanı konma oranı %40 ile %80 arasındadır. Sitolojik tanı yüksek spesifite taşır ve yalnız pozitiflik nadirdir, ilk sitolojik inceleme negatifse ikinci sitolojik incelemede %17-22 arasında pozitiflik bildirilmiştir. Eğer malignité şüphesi varsa ilk torasentezde birkaç yüz ml sıvı boşaltılmalıdır. Bu ilk tanının pozitiflik şansını artırmaz ancak sonuç negatifse birkaç gün sonra tekrarlanacak sitolojide yeni eksüdye olmuş malign hücreler görülür, tanı şansı artar. Yassı hücreli akciğer kanserinde bronşial obstrüksiyon veya lenfatik blokajdan dolayı plevral sıvı oluştuğundan pozitif sonuçlar daha nadirdir.

İmmunohistokimyasal testler daha çok malign ve benign sıvı ayırımında kullanılır. Flow sitometriyle malign hücrelerde anormal kromozomlar gösterilebilir. (6).

Plevral Biopsi!

Malign plevral sıvı hastaların %39 ile %75'inde plevral biopsileri pozitif çıkar. Genellikle plevral sıvının sitolojik incelemesi plevral biopsiden daha değerlidir.

Tablo 1. Akciğer kanserlerinde plevral efüzyon.

Malign
Plevral tumoral tutulum
Sitolojide veya plevral biyopside malign hücre
Paramalign
Direkt plevral tumoral tutulum yok
Negatif sitoloji ve plevral biyopsi
Mediastinal lenf bezi tutulumu
Obstruktif bronşiyal lezyon - parapnömonik sıvı
Obstruktif bronşiyal lezyon - atelektazi nedeniyle transüda niteliğinde sıvı
Superior Vena Kava Sendromu - transüda
Pulmoner Embolizm
Hipoalbuminemi - transüda
Mediastinal radyasyon - radyasyon plöritis, mediastinal fibrozis
konstriktif perikardit
Akciğer Kanseri ile ilişkili olmayan diğer sebepler
Konjestif kalp yetmezliği
Nonobstruktif pnömoni

Tablo 2. Akciğer kanserinde plevral sıvı bulguları

Klinik bulgular
En sık semptom: dispne
Torasentezi takiben progresif rekürrens
Akciğer kanserinin ilk teşhis yöntemi olabilir
Primer lezyonla aynı tarafta oluşur
Akciğer Grafisi
Orta veya masif sıvı olabilir
Tümör ana bronşu tıkanmışsa ipsilateral mediastinal şift olacağından hemitoraks tam opasifiye olabilir
Normal kardiyak gölgeli bilateral sıvılarda mediastinal tutulum olabilir
Genişlemiş kardiyak gölge varsa perikardiyal metastaz düşünülür
Plevral sıvı bulguları
Seröz paramalign etioloji düşündürür, malign olabilir
Fazla kanlı sıvı tümörün plevral tutulumunu düşündürür
Plevral sıvı hücreleri
>100000 eritrosit travma yoksa kanserli düşündürür
Lökosit genellikle <4000
Lenfosit predominanttır
Mesotel hücreleri olabilir
plevral sıvı eozinofilisi nadirdir

Çünkü malign plevral sıvili hastaların %50'de kostal parietal plevra tutulmamıştır. Gerektiğinde torakoskopi veya açık torakotomi tanı için kullanılabilir. Komplikasyonları az mortalite oranı sıfır olan torakoskopi tanı için etkili ve güvenilir bir yöntemdir (2,7).

Tedavi

Primer bronş kanserli hastada plevral sıvı da ve biyopside malign hücreler gösterilemezse hala operasyon şansı olabilir (Tablo 3) (8).

Sistemik Kemoterapi

Livingston ve arkadaşları 53 vakalılık küçük hücreli akciğer kanserli olguda kemoterapi ile tam olarak %36 oranında plevral sıvının kaybolduğunu göstermişlerdir (1).

Mediastinal Radyoterapi

Radyoterapi genellikle kontrendikedir, çünkü radyasyon pnömonisi sık oluşur.

Kimyasal Plöredesis

Kimyasal plöredesis (plevral aralığın sklerozu veya obliterasyonu) torasentezi rahatlatan ancak tekrarlayan plevral sıvı nedeniyle semptomatik olan hastalarda düşünülmelidir. Intrabronşiyal obstrüksiyon bulgusu olmamalıdır. Torasentezi takiben tam akciğer ekspansiyonu sağlanmalıdır (9,10).

Kimyasal Ajanlar

Tetrasiklin Hidroklorit

Tetrasiklin güvenli, etkili, pahalı olmayan, kolay uygulanabilir bir ajandır. Ağrı (%14), ateş (%10) gibi sınırlı yan etkiler bildirilmiştir. Etkisini fibroblastları aktive ederek, direkt ve indirekt mesotel hücreli uyararak gösterir. Renard ve arkadaşlarının yaptıkları metaanalizde 20 mg/kg (1g) kullanıldığında cevap oranı %77 olarak bildirilmiştir (Tablo 4) (11).

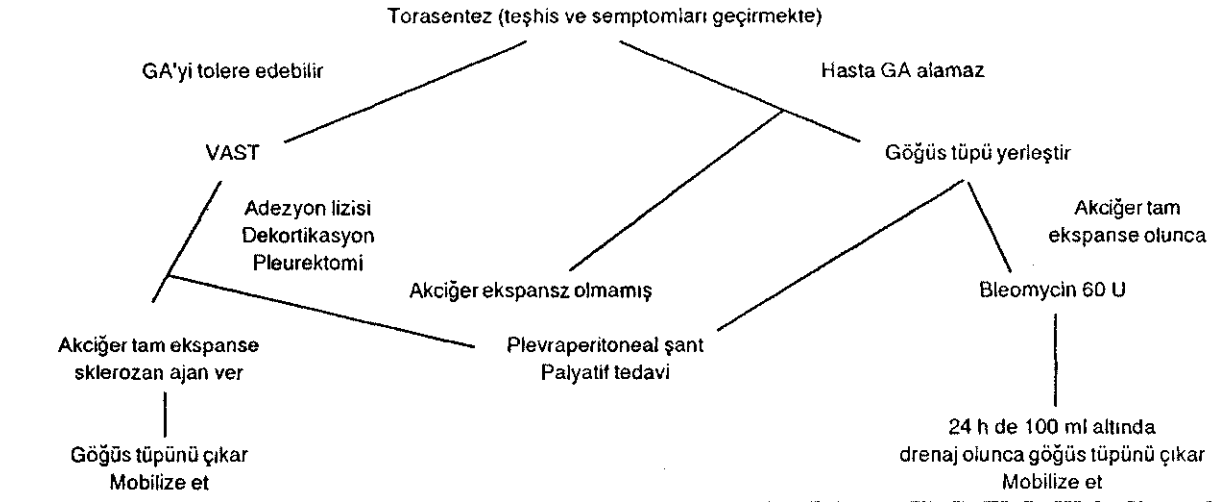
Doksisiklin

intraplevral doksisiklinle başarı oranı çalışmalarda %72 olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte tekrarlayan uygulamalara ihtiyaç duyulmuştur. "Ağrı" en sık yan etkidir (5).

Tablo 3. Akciğer kanserine bağlı plevral sıvılarda tedavi.

Yaklaşım	Açıklama
İzleme	asemptomatik hasta
Terapötik torasentez	Semptomları geçirir, rekürrens olur
Sistemik kemoterapi	Küçük hücreli kanser dışında etkili olmaz
Hemitoraksa radyoterapi	Radyasyon pnömonitisi oluşacağından ve kötü cevap alınacağından kontrendikedir
Sadece göğüs tüpü drenajı	Kötü sonuç verdiği için pek önerilmez
C Parvum: göğüs tüpü takılmadan intraplevral enjeksiyon	Multipl enjeksiyonlarla iyi sonuçlar bildirilmiş
Antineoplastik ilaç ve immünoterapötik ajanların lokal kullanımı	Ümit verici sınırlı çalışmalar
Sklerozan ajanların göğüs tüpünden verilmesi	Bleomycin, doxyciline ve minocyclin ile iyi sonuçlar
Torakoskopi ile talc verilmesi	Minimal morbité ile yüksek başarı oranı
Pleuroperitoneal şant	Plöredesis yetersiz kalırsa yapılır
Abrazyon ve plörektomi	Torakotomi ile %100 başarı şimdilerde torakoskopi tercih ediliyor

Tablo 4. Malign plevral sıvılara yaklaşım.



GA: Genel Anestezi, VAST: Video-asisted thoracoscopy.

Tablo 5. Nonantineoplastik ajanların tedavi oranları ve yan etkileri.

Tedavi	Hasta sayısı	Başarı oranı (BO)	Yan etkiler	Açıklama
Minocycline 300 mg	7	6/7 (86)	Ağrı: 1/7 (14)	Sadece bir doz minocycline verildi
Tetracycline 500 mg 20mg/kg	359	240/359 (67)	Ağrı: 51/359 (14) Ateş: 36/359 (10)	500 mg.BO:45 %4 1 g-20 mg/kg BO:%77
Doxyclyline 500 mg	60	43/60(72)	Ağrı: 24/60 (40)	6 hastada tek dozda sonra tam yanıt 6 hastada 2 dozdan sonra 14 hastada 3 dozda 6 hastada 4 dozdan sonra ABD'de bulunmuyor
Corynebacterium parvum 3.5-14 mg	169	129/169 (76)	Ağrı: 73/169 (43) Ateş: 100/169 (59) Bulantı: 5/169 (3) Öksürük: 10/169 (6)	
Methylprednizolone acatate 160-820 mg	10	6/10(60)	-	Ortalama 3 doz verildi
Tale 2.5-10 mg	165	153/165(93)	Ağrı: 9/131 Ateş: 21/131 (16)	ARDS benzeri sendrom bildirilmiş

Minosiklin

İntraplevral minosiklin lidokain ilavesiyle 300 mg verilir. Bildirilen yedi olguda 6'sında tam cevap alınmıştır (11).

Bleomisin

İntraplevral bleomisin 1 mg/kg verildiğinde tam cevap oranı %54 bulunmuştur. Ağrı, ateş, bulantı en sık yan etkileridir. Ayrıca hemoptizi, septik iok, döküntü, diare bildirilmiştir. Sistemik dolaşıma %45 oranında absorbe olabilir, bununla birlikte alopesi, pulmoner fibrosis oldukça nadirdir. İlk önce göğüs tüpü ile plevra sıvısı direne edilir, tüpten bleomisin verilir, tüp 2 ile 6 saat arasında klempe edilir, sonra tüp çekilir. Bleomisin ve diğer sitotoksik antineoplastik ajanların etki mekanizması bilinmiyor. Antineoplastik ve fibrojenik özellikte olmaları kombine etki yaptıklarını düşündürmektedir (11,12).

Ruckdesschel ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada bleomisin ve tetrasiklinin toksisite oranları benzer çıkmıştır. İntraplevral uygulamaları karşılaştırılmış ve 115 malign plevral sıvılı olguda yapılan çalışmada 30 gün içinde rekürrens oranı bleomisin verilen grupta %36, tetrasiklin alan grupta %67 bulunmuştur (Tablo 5) (13).

Diğer antineoplastik ilaçlarla yapılan çalışma sonuçları Tablo 6'da özetlenmiştir.

Corinebakterium Parvum (CP)

CP intraplevral verildiğinde nötrofil birikimi yapmaktadır, bu nedenle daha çok fibrojenik bir ajan olarak kabul edilmektedir.

Tam cevap oranı %76 olarak bildirilmiştir. Ateş, ağrı, öksürük, bulantı en sık yan etkilerdir. İntraplevral

Tablo 6. Neoplastik ilaçlarla yapılan tedavilerde başarı oranı ve yan etkiler.

Tedavi Rejim	Hasta	Başarı oranı (BO) (%)	Yan etkiler (%)	Açıklama
p-interferon 5-35 milyon ünite	29	8/29(41)	Kaşıntı:2/29 (7)	Flu-like semptomları bildirilmemiş
Bleomycin 15-240 ünite	199	108/199(54)	Ağrı: 56/199(28) Ateş: 48/199 (24) Bulantı:21/199 (11)	Başlangıçtan 90 gün sonra (BO) Bleomycin: %70 Tetracycline: %47
Cisplatin 100 mg/m ² + Cytarabine 600 ny/m ² veya 1200 mg	44 (etkilli) 50 (toksik)	12/44(27)	Ağrı: 33/50 (51) Bulantı ve kusma 38/50 (76) Kemik iliği supresyonu 26/50(54) Kardiyo pulmoner semptomlar 27/50(54)	Sadece bir yaşlı hastada renal yetmezlik gelişti ve kısa süreli diyaliz yapıldı
Doxorubcin 10-40 mg	55	13/55 (24)	Renal toksisite: 17/50(34) Ağrı: 16/55 (29) Ateş: 9/55 (15) Bulantı ve kusma 16/55 (29) İştahsızlık: 13/55 (24)	Kardiyomyopati veya kemik iliği supresyonu bildirilmemiştir
Etoposid 100 mg/m ² X Haftada 3 doz tekrarlı	9	0	İlerleyici alopesia, bulantı kemik iliği supresyonu	kemik iliği supresyonu 22-30 gün sonraya kadar sürüyor
Fluorouracil 2-3 g	35	23/35 (66)	Tedaviden 7-10 gün sonra lökopeni	Ağrı, ateş, stomatit, bulantı bildirilmemiş
Mitomycin C 8 mg	27	11/27 (41)	Ağrı: 2/27(7) Ateş: 3/27 (11) Lökopeni: 21/27(4)	-

CP verilmesinden sonra bir hastada bronkopnömoni ve ampiyem geliştiği bildirilmiştir (11).

Hillerdal ve arkadaşları 60 mg bleomisin ile 7 mg CP tedavisini 32 hastada randomize çalışmışlar ve bleomisin de (%13), CP de (%65) tam cevap oranları bildirmişlerdir. Ostrowski ve arkadaşlarının 58 hasta üzerinde yaptığı çalışmada tam cevap oranları belomisinde %48, CP de %32 bulunmuştur.

Talk

Çeşitli çalışmalarda toz talk genel anestezi altında torakoskopi yoluyla verilirken sıvı talk lokal anestezi ile göğüs tüpü yoluyla verilmiştir. Talk reaktif plörit oluşturarak direkt olarak plevrar yapışıklık yapar.

Talk ile yapılan çalışmalarda tam cevap oranı %93 bulunmuştur. Hartman ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada torakoskopi yardımıyla talk uygulaması standart tetrasiklin ve belomisin uygulamaları ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta talk alan grupta 30 günlük başarı oranı %97, bleomisin verilen grupta %64, tetrasiklin alan grupta %33 bulunmuş ve torakoskopi yardımıyla talk uygulamasının malign plevrar sıvı kontrolünde güvenilir ve etkili bir yöntem olduğu vurgulanmıştır (14). Talk ile plöredesiste ağrı en sık yan etkidir. Talk verilmesinden sonra oluşan, ARDS, granülatöz pnömonitis, pulmoner ödem, beyin mikroembolizmi olguları rapor edilmiştir.

Tablo 7. Kimyasal plörisde uygulama şekli için prosedür

1. Göğüs tüpü yerleştir.
(diyafragma üstünden midaxiller hattan)
2. Sıvıyı boşalt
3. Göğüs filmi ile göğüs tüpünün yerini kontrol et, drenajı izle
4. Akciğerin ekspansiyonunu, minimal veya kaybolmuş plevrar sıvı görünümünü radyolojik olarak gör.
5. İV morfin veya midazolam ver
6. Minocycline (300 mg) veya doksisisiklin (500 mg) 50 cc SF içinde plevrar aralığa ver
7. 1 saat göğüs tüpüne klemp
8. Hastaya rotasyon yaptırma
9. Günlük 150 cc altında sıvı gelinceye kadar tüp drenajına devam et
10. 72 saat sonra 150 cc üstünde drenaj varsa ikinci dozu ver.

intraplevrar tedavide etkinlik kriteri radyolojik tabiiğe göre iki şekilde değerlendirilmiştir. Birincisinde a) Tam cevap; tedaviden ölüme kadar yada son kontrole kadar sıvı toplanmaması, b) kısmi cevap semptomatik olarak ve tedavi gerektirmeyecek kadar sıvının tekrar birikmesi, c) cevapsızlık, semptomatik sıvı birikimi. İkincisinde a) Tam cevap; en az bir ay süresince sıvının birikmemesi, b) kısmi cevap; bir ay içinde ilk toplanan miktarın %50'si kadar asemptomatik sıvı toplanması. Daha çok literatürlerde ikinci yöntem kullanılmıştır (15).

PLEURO-PERİTONEAL ŞANT

Yukarıda anlatılan tedavi yöntemlerine rağmen malign plevral sıvısı olan hastalarda geriye kalan iki yöntem plörektomi ve pleuro-peritoneal şanttır. Plörektomi major operasyon olmasına bağlı uzun anestezi süresi, yüksek morbitide ve mortalite oranı ve uzun hastane kalış süresiyle bu tür patolojiye sahip hastalarda uygulanması öngörülmeleyen bir yöntemdir. İlk defa 1975'de Pollock tarafından Holter valvi ile uygulanan peritonoarterial şanttan sonra 1982 de ilk pleuroperitoneal şant uygulanmıştır. Genellikle Denver tipi şant kullanılmaktadır. Normal bir inspiyumda 4 cmH2 veya daha fazla positif basınca ulaşabilen intraplevral boşluğa yerleştirilen bu şant normalde 1 cmH20 basınç farklılığı ile pleuroperitoneal drenajı gerçekleştirebilecek özelliktedir (16).

Petrou ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada 180 malign plevral sıvili hastada tedavi yaklaşımları değerlendirilmiş, 63 hastaya şant uygulanmıştır. Özellikle malign tümör korteksi ve fibrosis nedeniyle ekpanse olamayan akciğer varlığında (trapped lung) şantın plörektominin yerini alabileceği vurgulanmıştır (17).

Şant tedavisinde komplikasyon olarak en sık enfeksiyon görülür. Şantın fonksiyon bozukluğu ve ateşte görülebilir. Peritoneal tümör inokülasyonu ise daha çok teorik kalmakta ve kontrendikasyon oluşturmamaktadır.

Güngör ve arkadaşlarının yayınladığı 5 olguluk sınırlı çalışmada basit drenaj ve sklerozan madde ile çözüm sağlanamayan olgularda bazı komplikasyonların önlenmesi ile yaşam süresini uzatabilmek için pleuroperitoneal şant önerilmiştir (18).

KAYNAKLAR

1. Light RW. Plevral diseases. 2nd ed. Philadelphia. Lea Febiger 1990.
2. Sahn A. Steven. Plevral effusion In lung Cancer Clinics In chest medicine 1993; 14(1):189-200.
3. Charnow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura. An Analysis of 96 patientb. Am J Med 1977; 63:695.
4. Andrews CD, Gora ML Plevral Effusions: Pathophysiology and management The Annals of Pharmacotherapy 1994; 28:894-903.
5. Alper D. Malign Plevral Effüzyonlar. Malign Plevral Hastalıklar ve Plevra Hastalıklarında Tanı Yöntemler. Ed. Barış Yİ. Ankara 1992.
6. Unger KM, Råber M, Bedrossion CW, Stein DA. Analysis of plevral effusion using automated flow cytometry. Cancer 1983; 52:873-7.
7. Lo Cicero J. Thoracoscope Management of Malignant Plevral Effusion. Ann Thorac Surg 1993; 56:641-3.
8. Reit PT, Rudd RM. Management of malignant plevral effusion. Thorax 1993; 48:779-80.
9. Keller SM. Current and Futures Therapy for Malignant Plevral Effusion Chest 1993; 103:635-75.
10. McAlpine LG, Hulko G, Thomoon NG. management of recurrent malignant plevral effusion in the United Kingdom: Survey of clinical practice. Thorax 1990; 695:701.
11. Renard PW, Vaughan ML, Sahn AS. Chemical Pleurodesis for Malignant Plevral Effusions. Ann Intern Med 1994; 120:56-64.
12. Moffett M, Ruckdeschel JC. Bleomycin and Tetracycline in Malignant Plevral Effusions. Seminars in Oncology 1992; Suppl 5, 59-63.
13. Ruckdeschel JC, Moores D, Lee J and et al. Intraplevral Therapy for Malignant Plevral Effusions. Chest 1991; 100:1528-35.
14. Hartman DL, Garther MI, Keşler KA and et al. Comparison of insufflated talc under thoracoscopic guidance with standard tetracycline and bleomycin pleurodesis for control of malignant plevral effusions. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 1993; 105(41):743-8.
15. Ekim NN. Malign Plevral Efüzyonlarda Sklerozan ve Biyolojik Maddelerle Tedavi Malign Plevral Hastalıklar ve Plevra Hastalıklarında Tanı Yöntemler. Ed. Barış Yİ. Ankara 1992.
16. Bilgiç H. Pleuro-peritoneal şant. Malign Plevral Hastalıklar ve Plevra Hastalıklarında Tanı Yöntemler. Ed. Barış Yİ. Ankara 1992.
17. Petrou M, Kaplan D, Goldstraw P. Management of Recurrent malignant Plevral Effusions. Cancer 1995; 75:801-5.
18. Güngör A, Çakmak H, Dikmen E, İçöz V, Ökten I, Yavuzer Ş. Rekurrent Malign Efüzyonlarda Plevra Peritoneal Şant Uygulaması. Tüberküloz ve Torak, 1995; 43(2):82-5.