
Malign Plevral Efüzyonlarda Plöredezis İçin Tetrasiklin Kullanımı[#]

Sema ÖNCÜL CANBAKAN*, Atilla PELİT*, Ahmet YURDAKÜL*, Yılmaz BAŞER*

* Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi, ANKARA

ÖZET

Tetrasiklinin plevral sklerozan ajan olarak etkinliğini belirleyebilmek amacıyla Haziran 1996-Haziran 1998 yılları arasında intraplevral tetrasiklin alan ve malign plevral efüzyonu olan 20 hastanın bulgularını değerlendirdik. 15 mg/kg dozunda tetrasiklin, kapalı sualtı drenajı ile günlük mayı 100 cc'nin altına düşünce intraplevral olarak verildi. İki olgu hariç hastaların performans durumu iyi idi. Olguların tümü plevral biyopsi ve/veya sitoloji ile malign plevral efüzyon tanısı almışlardı. Olgudan sadece biri takibe gelmezken, bir diğeri de birinci aydaki kontrole gelemeyen kaybedildi. Birinci ay sonunda değerlendirilen 18 olgudan 15'inde (%83) plöredezis başarılı bulundu. Bunlardan 11'inin üçüncü ay sonunda kontrolü yapıldı. Buna göre de 8 olguda (%73) tam, 2 olguda (%18) kısmi başarı izlendi. Bir olguda sıvı nüks etti. Tetrasiklin uygulamasına ait herhangi bir yan etki izlenmedi.

Anahtar Kelimeler: Plöredezis, tetrasiklin.

SUMMARY

Tetracycline Pleurodesis for the Treatment of Malignant Pleural Effusions

To determine the efficacy of tetracycline as a pleural sclerosing agent, we examined the outcomes of 20 patients receiving intrapleural tetracycline for malignant pleural effusions between June 1996 and June 1998. After the fluid drainage from the chest tube became less than 100 mL/day, 15mg/kg of tetracycline was applied to intrapleural space. Except from two cases, the patients had good performance status. All cases had been the diagnosed to have malignant pleural effusion by pleural biopsy and/or cytology. One of the patients died before his first monthly control and one patients did not come to the follow up control. Pleurodesis was found successful in 15 of the 18 cases (83%) in the first month's control. Eleven of these cases were controlled at the end of the third month; complet success was found in 8 cases (73%) and incomplete improvement achieved in 2 patients (18%) Pleural effusion recurred in one case (9%). No adverse effects related to tetracycline treatment was observed.

Key Words: Pleurodesis, tetracycline.

[#] Daha az sayıda vaka ile Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği XXIV. Ulusal Kongresi'nde (8-11 Haziran 1997, İSTANBUL) poster olarak sunulmuştur.

Plevral efüzyon malign hastalıklarda sık rastlanan komplikasyon olup, tedavide önemli güçlüklerle yol açar. Malign plevral efüzyonun etkili olarak kontrol altına alınması dissemine kanserli hastaların tedavisinde en önemli noktalardan biridir (1). Çünkü efüzyon dispneye yol açar, egzersiz toleransını azaltır ve hastalığın mortalitesini artırır. Bir çalışmada yaygın tümörü olan efüzyonlu hastalarda bir aylık mortalite %25-54 olarak bildirilirken 6 aylık mortalite %84 olarak bildirilmiştir (2).

Malign plevral efüzyon tedavisinde çok çeşitli yöntemler denenmiştir. Performans durumu iyi olan, beklenen yaşam süresi üç ay ya da daha uzun olan, ateletaziye yol açmış endobronşiyal tümörü olmayan ve kısa sürede sıvı toplayan olgular plöredezis için düşünülmelidir (3). Bu amaçla kullanılan ajanlardan biri olan tetrasiklin kimyasal plöredezis için son dekatta oldukça kabul görmüştür (2). Çünkü güvenle ve kolayca uygulanabilen, oldukça etkili, tolere edilmesi kolay, üstelik ucuz bir ajan olarak görülmektedir (2-4).

Biz de bu çalışmada malign plevral efüzyonlu hastalarda tüp drenajı ile intraplevral tetrasiklin uygulayarak, tetrasiklinin plöredezis oluşturmadaki etkinliğini araştırmayı ve sonuçlarımızı literatür bilgileri ile karşılaştırmayı amaçladık..

MATERYAL ve METOD

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi Astım Kliniği'nde Haziran 1996-Haziran 1998 yılları arasında yatan malign plevral efüzyonlu 20 hasta çalışmaya alındı. Olguların 10'u kadın, 10'u erkek olup yaş ortalaması 52.23 ± 14 idi. Sekiz olgu adenokarsinom, 6 olgu mezotelyoma, 2 olgu küçük hücreli, 1 olgu yassı hücreli akciğer kanseri, 2 olgu da inoperabl meme kanseri metastazı, 1 olgu primeri saptanamayan adenokanser metastazı idi. Onbeş olguya kapalı plevra biyopsisi, 1 olguya VATS ile yapılan biyopsiden tanı konmuş olup 4 olguda tanıya plevral sıvının sitolojik incelemesi ile gidilmişti. Tablo 1 ve 2'de olguların tanıları ve tanı konma şekilleri gösterilmiştir.

EGOG performans statusuna göre 2 olgu hariçinde tüm olguların performans statusları 1-2

Tablo 1. Plöredezis yapılan olguların tanıları.

Tanı	Sayı	%
Adenokarsinom	8	40
Mezotelyoma	6	30
Metastatik	3	15
Küçük hücreli	2	10
Yassı hücreli	1	5
Toplam	20	100

Tablo 2. Olgulara tanı konma şekilleri.

Tanı şekli	Sayı	%
Kapalı plevra biyopsisi	15	75
Plevra sitolojisi	4	20
VATS	1	5
Toplam	20	100

idi. Olguların hepsinde dispne yakınması mevcuttu. Sadece 8 olgu dispneye ek olarak göğüs ve omuz ağrılarında yakınuyordu.

Biyopsi ve/veya sitoloji ile malign efüzyon tanısı alan hastaların akciğeri sıvının torasentezle boşaltılmasından sonra reekspanse oluyorsa; torasentezlerle semptomları azaldığı halde tekrar sıvı hızla toplanıyorsa, olguların beklenen yaşam süreleri üç ayın üzerinde ise plöredezis için uygun kabul edildi.

Hastaya göğüs tüpü 8-9. interkostal aralıktan ve arka aksiller çizgiden yerleştirildi. Akciğerler tam ekspanse olduğunda ve günlük sıvı drenajı 100 mL'nin altına düştüğünde plöredezis yapıldı. Bu esnada tüp klempe edildi. 15 ml %1'lik lido-kain 50 mL %0.9 NaCl solüsyonu ile sulandırılıp intraplevral olarak verildi. Daha sonra 15 mg/kg tetrasiklin yine 50 mL serum fizyolojikle sulandırılarak intraplevral boşluğa gönderildi. Tüp bir saat kadar kapalı tutulup tetrasiklinin tüm plevral yüzeye yayılımı beklendi. Daha sonra klemp açılarak günlük sıvı sızıntısı 100 mL'nin altına düşünce tüp çekildi.

Hastalar bu dönemde olası komplikasyonlar açısından izlendi ve günlük PA akciğer grafileri çekildi.

Hastalar tüp çekildikten sonra herhangi bir komplikasyon olmamışsa taburcu edildiler ve birinci ayın sonunda kontrole çağrıldılar. Akciğer grafisi ve göğüs ultrasonografisi ile sıvının tekrar toplanıp toplanmadığı kontrol edilen hastalar yakınmalarında düzelme olup olmadığı yönünden de sorgulandı. Hastaların daha uzun süreli durumlarını görebilmek için plöredezisten 3 ay sonra bir kontrol daha yapıldı. Bu süre içinde hiç sıvı izlenmeyen hastalarda tam başarılı olduğu; göğüs ultrasonografisi veya PA akciğer grafisi ile loküle sıvı olanlarda kısmi başarılı olduğu kabul edildi.

BULGULAR

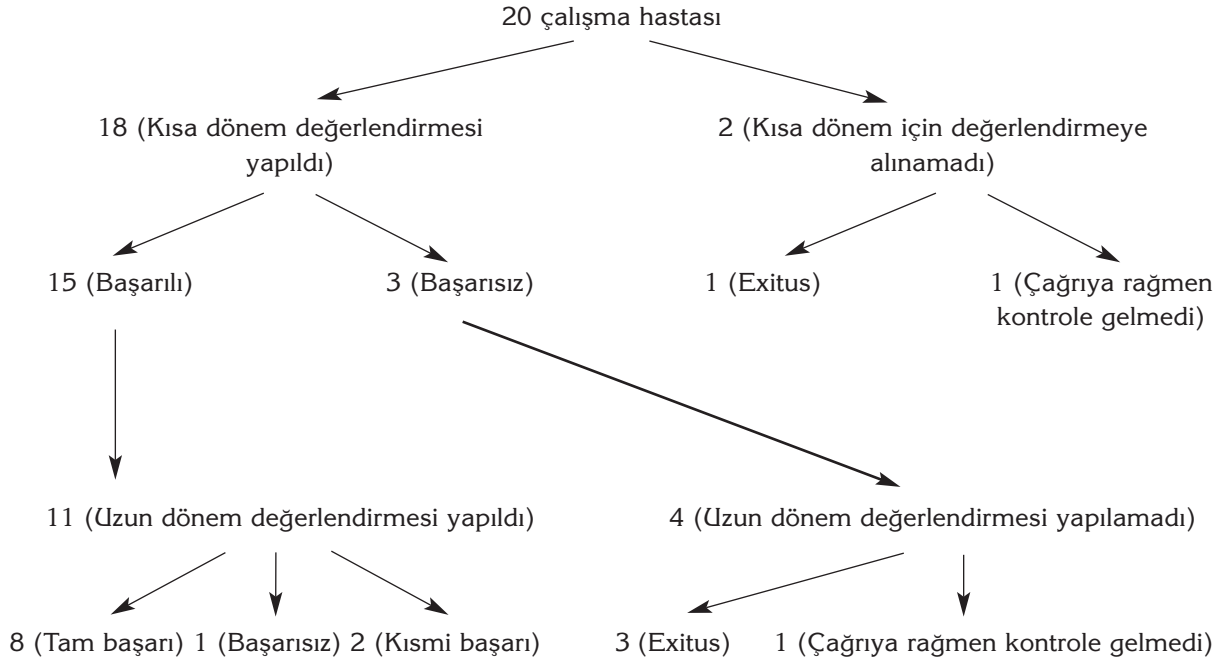
Yirmi malign plevral efüzyonlu olguya tetrasiklin ile plöredezis uygulandı. Birinci ay sonunda kontroller sadece 18 olguda yapılabildi. Bir olgu 1 aylık kontrole gelmezken diğeri eksitus oldu. Bir ay sonunda bulunan erken başarı oranı $15/18 = \%83$ idi. Üç aylık kontrolleri yapılamadan kaybedilen olgu sayısı 3 idi. Böylelikle üç aylık izlem periyodu içinde toplam 4 olgu kaybedilmiş oldu. Mortalite oranımız ise $\%20$ olarak bulundu. Uzun dönem takibi yapılacak olan bir olgu ise kontrole gelmedi. Bu nedenle üç aylık

değerlendirilmesi yapılan olgu sayısı 11 oldu. Bunlar içinden 8 tanesinde akciğer grafisi ve ultrasonografi ile sıvıya rastlanmadı ($8/11 = \%73$). Bu $\%73$ oranı tam başarıyı gösteriyordu. İki olguda ultrason ile masif olmasa da löküle formda sıvı görünümü alınıyordu. Bu olgular kısmi başarı olarak değerlendirildi ($2/11 = \%17$). Sadece 1 olguda ($\%10$) üçüncü ay sonunda sıvı nüks etmişti. Plöredezisi başarılı olan olguların biri hariç tümünde dispne yakınması kısmen geriledi. Çalışma Şekil 1'de kısaca özetlenmiştir.

Tedaviyi tamamlayan olguların tanılarına göre sonuçlara ele alacak olursak, tedaviyi tamamlayan 6 adenokanserli olgunun 5'inde ($\%83$) tam, 1'inde ($\%17$) kısmi yanıt alındı. Malign mezotelyomalı 4 hastanın 2'si ($\%50$) tam, 1'i ($\%25$) kısmi yanıt verirken 1 ($\%25$) olguda plöredezis başarısız oldu. Takibi yapılabilen son olgu küçük hücreli akciğer kanserli olup, bu olguda tedavi başarılı olmuştur (Tablo 3). Hastaların hiçbirinde önemli bir yan etki ya da komplikasyon olmadı.

TARTIŞMA

Plevral sıvı, altta yatan yaygın malignitesi olan olgularda yaşamı kısaltan bir durumdur. Gerçekten plevral hastalık saptanmasından sonraki 1



Şekil 1

Tablo 3. Tedaviyi tamamlayan hastaların tanılara göre dağılımı.

	Toplam hasta	Tedaviyi tamamlayan	Tam yanıt	Kısmi yanıt	Yanıtsız
Adenokarsinom	8	6	5 (%83)	1 (%17)	-
Mezotelyoma	6	4	2 (%50)	1 (%25)	1 (%25)
Metastatik AC CA	3	-	-	-	-
Küçük hücreli CA	2	1	1 (%100)	-	-
Yassı hücreli CA	1	-	-	-	-
Toplam	20	11	8 (%73)	2 (%18)	1 (%9)

ay içerisinde %29-50 gibi oranlarda mortalite bildirilmektedir. Hefner ve arkadaşları plöredezis sonrası 3 aylık mortaliteyi %33 olarak bildirmişlerdir (2). Olgularımızın büyük çoğunluğunda performans statusu iyi olmasına rağmen 3 aylık dönemde 4 olguyu kaybettik. Mortalite oranımız %20 bulundu.

Malign sıvılı hastalarda plöredezisin amacı semptomları azaltmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Ayrıca bu işlemin iyi tolere edilmesi, etkili olması, güvenle kullanılması ve ucuz olması da tercih edilmektedir (2).

Plöredezis için kullanılan pek çok ajan mevcuttur. Nitrojen mustard, bleomisin gibi antineoplastiklerle, talk, corynebacterium parvum, quinacrine bunlar arasında sayılabilir. Ancak son dekatta tetrasiklinin bu ajanlar kadar hatta daha fazla etkili olduğu bildirilmekte, yan etkilerinin azlığı nedeni ile sıkça tercih edilen bir ilaç olarak karşımıza çıkmaktadır (5-7).

Çalışmamızda kullandığımız tetrasiklin ile semptomları büyük oranda kontrol altına almayı başardık. Hastaların dispne yakınmaları azaldı veya kayboldu. Yüksek bir etkinlik elde ettik. Önemli bir yan etki ile karşılaşmadık. Hastaların ilacı rahat temin edebilmelerini de diğer bir kolaylık olarak ele aldık.

Tetrasiklinin plevral yapışıklık yapma nedeni olarak bilinmiyor (4,8). İntraplevral tetrasiklin plevral kapiller permeabiliteyi artırarak pıhtılaşma proteinlerinin plevral boşluğa sızmalarına yol açar ve normal plevral sıvının fibrinolitik aktivitesini ortadan kaldırır (8). Ayrıca son zamanlarda tetrasiklinin mezotel hücrelerinden salınan growth faktör benzeri aktiviteyi stimüle et-

tiği bunun da tetrasiklin ile indüklenen plevral fibroziste rol oynayabileceği düşünülmektedir (4).

Sklerozan ajanların etkinliği değerlendirilirken az sayıda hasta ile çalışılması, cevabı değerlendirirken farklı kriterler alınması, çalışma yöntemlerinin ve seçilen hastaların farklılığı sonuçların değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır (9).

Tetrasiklin ile yapılan plöredezis sonuçları çeşitlidir. %33-100 arasında değişik yanıt oranları bildirilmiştir (2). Rubinson ve Bolooki tetrasiklinle 12 hastanın 10'unda yani %83 oranında başarılı yanıt belirtirken (10), Wallach 7 hastanın hiçbirinde tetrasiklinle plöredezis sonrası rekürrens olmadığını bildirmiştir (11). Bayly ve arkadaşlarının çalışmasında tetrasiklin başarı oranı %67 (8/12) olarak verilirken, olguların %33'ünde ateş, %41'inde ise ağrı yan etkisine rastlanmıştır (12). Zaloznik ve arkadaşları tetrasiklinle başarı oranını %70 (9/13) olarak belirtmişler ve birlikte hiçbir yan etki bildirmemişlerdir (13). Emad ve Rezoian malign efüzyonlarda tek başına tetrasiklin ve bleomisin ile bunların kombinasyonlarının plöredezis açısından etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında başarıyı sırasıyla %35, %25 ve %70 bulmuşlardır (14). Son zamanlarda Prevost ve arkadaşlarının bir tetrasiklin türevi doksisiklinin yüksek dozlarıyla yaptıkları plöredezis çalışmasında %35 olguda tam, %28 olguda kısmi olmak üzere %63'lük bir yanıt oranı bildirmişlerdir (15). Martinez ve arkadaşları ise tetrasiklinle bleomisinin plöredezis etkinliğini karşılaştırmışlar ve bu açıdan iki ilaç arasında anlamlı fark bulamazlarken, 6 aylık takip sonunda tetrasiklinle %52, bleomisinle %64 nüks olduğunu belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamız da birinci ayın sonunda %83, üçüncü ayın sonunda %73'lük tam başarımızın, yine üç ay sonunda %17'lik kısmi başarımızın olması ve yan etkiye rastlamamız tetrasiklin ile plöredezis uygulamasının etkin bir biçimde kullanılabilmesini göstermiştir. Üç ayın sonunda sadece bir olguda (%10) nüks olmuştur. Ancak vakaların daha uzun takipleri yapılamamıştır.

Sonuç olarak bu konuda geniş olgu serilerinde ve uzun süreli takiple yapılacak çalışmalara ihtiyaç olsa da tetrasiklinin plöredezis için uygun vakalarda rahatlıkla kullanılacak bir ajan olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Anderson BC, Philpott GW, Ferguson TB. The treatment of malignant pleural effusions. *Cancer* 1974; 33: 916-22.
2. Heffner JE, Standerfer RJ, Torstveit J, Unruh L. Clinical efficacy of doxycycline for pleurodesis. *Chest* 1994; 105: 1743-7.
3. Ekim NN. Malign pleural efüzyonlarda sklerozan ve biyolojik maddelerle tedavi. In:Baş Yİ (ed). Malign pleural hastalıklar ve pleura hastalıklarında tanı yöntemleri. Ankara: Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı, 1992: 16-22.
4. Hausheer FH, Yarbro JW. Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion. *Semin Oncol* 1985; 12: 54-75.
5. Light RW, Wang N, Sassoon CSH, et al. Comparison of the effectiveness of tetracycline and minocycline as pleural sclerosing agents in rabbits. *Chest* 1994; 106: 577-82.
6. Light RW. Tumors of the pleura. In: Murray JF, Nadel JA (eds). *Textbook of respiratory medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1988: 1777-8.
7. 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.
8. Sahn SA, Good JT. The effect of common sclerosing agents on the rabbit pleural space. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 65-7.
9. Rusch VW. The optimal treatment of malignant pleural effusions: A continuing dilemma. *Chest* 1991; 100: 1483-4.
10. Rubinson R, Bolooki H. Intrapleural tetracycline for control of malignant pleural effusion. *South Med J* 1972; 65: 847-9.
11. Wallach HW. Intrapleural tetracycline for malignant pleural effusions. *Chest* 1975; 68: 510-2.
12. Bayly TC, Kisner D, Sybert A, et al. Tetracycline and quinacrine in the control of malignant pleural effusion. *Cancer* 1978; 41: 1188-92.
13. Zaloznik AJ, Oswald SG, Langin M. Intrapleural tetracycline in malignant pleural effusion. *Cancer* 1983; 51: 752-5.
14. Emad A, Rezaian GR. Treatment of malignant pleural effusions with a combination of bleomycin and tetracycline. A comparison of bleomycin or tetracycline alone versus a combination of bleomycin and tetracycline. *Cancer* 1996 Dec 15; 78: 2498-501.
15. Prevost A, Nazeyrollas P, Milosevic D, Fernandez-Valoni A. Malignant pleural effusions treated with high dose intrapleural doxycycline: Clinical efficacy and tolerance. *Oncol Rep* 1998; 5: 363-6.
16. Martinez-Moragon E, Aparicio J, Rogado MC, et al. Pleurodesis in malignant pleural effusions: A randomized study of tetracycline versus bleomycin. *Eur Respir J* 1997; 10: 2380-3.

Yazışma Adresi:

Dr. Sema ÖNCÜL CANBAKAN
Doğakent Konutları B-21 Blok No: 9
06793, Eryaman, ANKARA