

MALİGN PLEVRAL EFÜZYONLARIN TEDAVİSİ: BRİTANYA TORAKS DERNEĞİ PLEVRAL HASTALIKLAR REHBERİ 2010

Mark E. Roberts¹, Edmund Neville², Richard G. Berrisford³, George Antunes⁴, Nabeel J. Ali¹

¹Sherwood Forest Hospitals NHS Foundation Trust, UK

²Portsmouth Hospitals NHS Trust, UK

³Royal Devon and Exeter NHS Trust, UK

⁴South Tees NHS Foundation Trust, UK

e-posta: nabeel.ali@sfh-tr.nhs.uk

doi:10.5152/pb.2011.04

Giriş

Plevral sıvıda ve/yada parietal plevrada malign hücrelerin saptanması kanserli hastalarda hastalığın yaygın veya ilerlemiş olduğunu ve azalmış bir yaşam beklentisini belirtir (1). Tanıyı izleyen medyan sağ kalım 3 ila 12 ay arasında değişir ve altta yatan malignitenin evresine ve tipine bağlıdır. En kısa sağ kalım süresi akciğer kanserine sekonder malign efüzyonlarda, en uzununu ise over kanserlerinde gözlemlenirken, primeri bilinmeyen malign efüzyonlar ikisi arasında bir sağ kalım süresine sahiptir.(2-6). Tarihsel olarak, çalışmalar meme karsinomuna bağlı efüzyonlarda medyan sağ kalım süresinin 5-6 ay olduğunu gösterdi. Ancak, daha yakın zamanda yapılan çalışmalar 15 aya dek varabilen daha uzun sağ kalım sürelerinden bahsetmekteydi (7-10). 1994'e kadar yayınlanmış çalışmalarda yer alan meme kanseri efüzyonlarındaki sağ kalım sürelerinin karşılaştırılması ile 11 aylık bir medyan sağ kalım zamanı hesaplandı (9).

Günümüzde plevradaki en yaygın metastatik tümör erkeklerde akciğer kadınlarda da meme kanseridir (4, 11). İki malignite birlikte tüm malign efüzyonların %50-65'inden sorumludur (Tablo 1). Lenfomalar, genitoüriner sistem ve gastrointestinal sistem tümörleri de %25'inden sorumludur (2, 12-14). Primeri bilinmeyen plevral efüzyonlar bütün malign plevral efüzyonların %7-15'inden sorumludur (3, 13, 14). Birkaç çalışmada mezotelyomaya bağlı plevral efüzyonların oranı hesaplanmıştır: 1975, 1985 ve 1987 çalışmalarında sırasıyla

hastaların 1/271, 3/472 ve 22/592'sinde mezotelyoma saptanmıştır; ancak giderek artan mezotelyoma insidansı ışığında bunları güncelleyecek yeni veriler bulunmamaktadır (4, 13, 14).

Plevra sıvısının özelliklerine dayanılarak sağ kalım süresi tahmin edilmeye çalışılmıştır. Bu girişimlerden hiç biri kesin bir korelasyon göstermemiştir: pH'ın prediktif değerini araştıran ve 433 hastayı kapsayan çalışmaların sistematik bir derlemesi düşük pH'ın <3ay sağ kalım süresini güvenilir bir şekilde önceden saptayamadığı sonucuna ulaşmıştır (15, 16). Malign mezotelyomada, bir çalışma artan pH ile artan sağ kalım süresi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (17). Burrows ve arkadaşları yalnızca performans durumunun mortalite ile anlamlı bir ilişkisi olduğunu gösterdiler: Kamofsky skoru<30 olduğunda medyan sağ kalım 1.1 ay ve >70 olduğunda 13.2 aydı (18). Malign plevral efüzyonların tedavisine yönelik algoritma Şekil 1'de gösterilmektedir.

Klinik Tablo

- ** Malign efüzyonların büyük çoğunluğu semptomatiktir. (C)
- ** Masif plevral efüzyonlar en sık olarak maligniteye bağlıdır. (C)

Malign plevral efüzyon gösteren hastaların büyük çoğunluğu semptomatiktir; ancak olguların %25'e dek varan bir bölümü asemptomatiktir ve fizik muayenede

veya göğüs radyografisinde tesadüfi olarak saptanırlar (1). En sık rastlanan semptom dispnedir ve göğüs duvarı kompliyansının azalmasını, aynı taraftaki diyafragmanın depresyonunu, mediastinal yer değiştirmeyi ve akciğer hacminin azalmasını yansıtır (19). Göğüs ağrısı daha az görülür ve parietal plevra, kostaların veya diğer interkostal yapıların malign tutuluşuna bağlıdır. Kilo kaybı, halsizlik ve iştahsızlık gibi yapısal (konstitüsyonel) semptomlar genellikle solunum semptomlarına eşlik eder.

Masif plevral efüzyon göğüs radyografisinde bir hemitoraksın tam veya tama yakın opaklaşması olarak tanımlanır. Genellikle semptomatiktir ve çoğunlukla malign nedenlerle ilişkilidir (20). Malign plevral efüzyonun tanısı tek taraflı plevral efüzyonların incelenmesi kılavuzunda tartışılmaktadır.

Tedavi Seçenekleri

Malign plevral efüzyonların tedavi seçenekleri çeşitli faktörler tarafından belirlenir: hastanın semptomları ve performans durumu, primer tümör tipi ve onun sistemik tedaviye yanıtı, plevral sıvının boşaltılmasından sonra akciğer re-ekspansiyonunun derecesi. Her ne kadar küçük hücreli akciğer kanseri, lenfoma ve meme

kanseri genellikle kemoterapiye yanıt vermekteyse de, bunlarla bağlantılı sekonder plevral efüzyonlar tedavinin seyri esnasında bir girişim yapılmasını gerektirebilirler (Şekil 1). Malign plevral efüzyonlar sıklıkla en etkin olarak efüzyonun tam olarak boşaltılması ve plöredez oluşturmak ve böylece efüzyonun tekrarlamasını önlemek için içeriye bir sklerozan madde verilmesiyle tedavi edilir. Tedavi seçenekleri gözlemlenmeyi, tedavi amaçlı plevra aspirasyonlarını, interkostal tüp drenajı ve sklerozan madde instilasyonunu, torakoskopi ve plöredezi veya kalıcı plevral kateter yerleştirilmesini kapsamaktadır.

Gözlemlenme

- ** Eğer hasta asemptomatik ise ve tümör tipi biliniyorsa hastanın gözlemlenmesi önerilir. (C)
- ** Semptomatik malign efüzyonlarda solunum ekibinden ve/yada multidisipliner solunum ekibinden tavsiye alınmalıdır. ✓

Bu hastaların çoğu hastalığın seyri esnasında semptomatik hale gelecek ve daha ileri girişimler gerektirecektir. Standart yöntemlere göre yapılan ilk torasentezlerin tüp drenajından sonra yapılacak etkili plöredez şansını azaltacağına dair bir kanıt bulunma-

Kutu 1. Sıvı talk ile kimyasal plöredez nasıl uygulanır

- Küçük kalibreli (10-14 F) interkostal tüp yerleştirin
- Plevral sıvıyı kontrollü olarak boşaltın
- Akciğerin tam olarak re-ekspanse olduğunu ve interkostal tüpün pozisyonunu göğüs grafisi ile kontrol edin. Tam ekspansiyonun olmadığı durumlarda hapsolmuş akciğerle ilgili metni okuyun.
- Plöredezdence önce premedikasyon verin (metne bakınız)
- Lidokain solüsyonunu (3mg/kg, maksimum 250mg) plevral boşluğa verin. Arkasından 50 ml %9'luk serum fizyolojik içerisinde 4-5 gr sterilize granüle talk verin
- Tüpü 1-2 saat klempleyin.
- 24-48 saat içerisinde interkostal tüpü çıkarın.

Tablo 1. Malign plevral efüzyonlu hastalarda primer tümör yeri

Primer tümör yeri	Salzer (14) N=95	Chernow (1) N=96	Johnston (13) N=472	Sears (4) N=592	Hsu (12) N=785	Toplam %
Akciğer	42	32	168	112	410	764 (37.5)
Meme	11	20	70	141	101	343 (16.8)
Lenfoma	11	-	75	92	56	234 (11.5)
Gastrointestinal	-	13	28	32	68	141 (6.9)
Genitoüriner	-	13	57	51	70	191 (9.4)
Diğer	14	5	26	88	15	148 (7.8)
Primeri bilinmeyen	17	13	48	76	65	219 (10.7)

maktadır. Ancak, tekrarlayan torasentezler sıklıkla parietal ve viseral plevra arasında yapışıklıkların oluşmasına neden oldukları için torakoskopik girişimlerin alanını sınırlandırabilirler.

Tedavi amaçlı plevral aspirasyon

- ** **Tek başına aspirasyon ile tedavi edilen plevral efüzyonlarda, 1 ay sonraki efüzyon nüks oranları yüksektir ve bu nedenle yaşam beklentisi >1 ay olan hastalar için önerilmemektedir. (A)**
- ** **Bir seferde >1.5 l sıvı alınıyorsa dikkatli olunmalıdır. (C)**

Tekrarlayan tedavi amaçlı plevral aspirasyonlar semptomlarda geçici bir rahatlama oluşturur ve sağ kalım süresi beklentileri sınırlı ve performans durumu kötü olan hastaların hastaneye yatmaktan kaçınmasını sağlar. Güçsüz ve terminal dönemdeki hasta kişiler için uygundur. Ancak, küçük kalibreli göğüs tüpleri yaygın olarak bulunabildiği, etkili olduğu ve çok az bir rahatsızlık verilerek takılabileceği için (21-26) tercih edilebilirler. Plevral aspirasyon ile boşaltılacak sıvının miktarını hastanın semptomları (öksürük, göğüste rahatsızlık hissi) yönlendirir (27) ve bir seferde 1.5 l ile sınırlandırılmalıdır. Tek başına plevral aspirasyon ve sklerozan instilasyonunun yapılmadığı interkostal tüp drenajında nüks oranları yüksektir, ayrıca düşük bir iyatrojenik pnömotoraks ve ampiyem riski de taşırlar (28-36). Tedavi amaçlı plevral aspirasyon ultrason kılavuzluğunda yapılmalıdır (plevral işlemler kılavuzuna bakınız).

İnterkostal tüp drenajı ve intraplevral sklerozan madde instilasyonu

- ** **Çok kısa yaşam beklentisi olan hastalar dışında tekrarlayan aspirasyonlardansa küçük kalibreli bir göğüs tüpü takılması ve daha sonra plöredez uygulanması tercih edilmelidir.√**
- ** **Akciğer önemli ölçüde hapsolmuş olmadığı sürece nüksleri önlemek için interkostal drenajı plöredez izlemelidir. (A)**

Plöredez yaygın enflamatuar reaksiyon ve fibrin birikintileri ile koagülasyon sisteminin bölgesel aktivasyonu aracılığıyla oluştuğu düşünülmektedir (37, 38). Artmış plevral fibrinolitik aktivite ve çok yaygın plevra tümör tutulumu plöredez başarısız olması ile ilişkilidir (39, 40). Plöredez yapılmadan interkostal drenajda efüzyonun nüks oranı yüksektir ve bu nedenle kaçınılmalıdır (www.brit-thoracic.org.uk adresindeki BTS web sitesinde yer alan kanıt tablosuna bakınız). Plöredez için önerilen yöntemler Kutu 1'de gösterilmektedir.

Eş zamanlı olarak kortikosteroid kullanılması hayvanlarda plöredez etkinliğini azaltabilir. Tavşanlardan elde edilen en yeni kanıtlar, talk plöredezi ile aynı anda kortikosteroid verildiğinde plevral enflamatuar reaksiyonun azaldığını ve bazı olgularda plöredez engellenmediğini göstermektedir (41). Randomize olmayan bir şekilde oral kortikosteroid kullanan ve kullanmayan hastalarda plöredez etkili olup olmadığını karşılaştıran bir alt grup analizi de kortikosteroidlerin etkinlik üzerinde olumsuz bir etkisi olduğunu düşündürmektedir (42). Plöredez sırasında non-steroid anti-enflamatuar ilaçların (NSAİD) verilmesi daha da tartışmalı bir konudur. Hayvan çalışmaları NSAİD'lerin kullanılmasının plöredez ajanlarının etkisini bozabileceğini düşündürmektedir, ama insan çalışmalarında böyle bir kanıt bulunmamaktadır (43).

İnterkostal tüplerin boyutu

- ** **Efüzyonun drene edilmesi ve plöredez için başlangıçta küçük kalibreli (10-14F) interkostal kateterler seçilmelidir. (A)**

Sklerozan ajan verilmesi ile ilişkili çalışmaların çoğunda geleneksel büyük kalibreli (24-32 F) interkostal tüpler kullanılmıştır (44). Onlar geleneksel olarak kullanılmaktadır çünkü onların fibrin tıkaçlarla tıkanma olasılıklarının daha az olduğu düşünülmektedir, ancak bunu doğrulayacak yayınlanmış pek az kanıt bulunmaktadır. Büyük kalibreli bir tüpün yerleştirilmesinin belirgin bir rahatsızlık verdiği anlaşılmış (45) ve bu da drenaj ve sklerozan ajan verilmesi için daha küçük kalibreli (10-14 F) tüp kullanımının değerlendirilmesine yol açmıştır (22, 46, 47). Büyük ve küçük kalibreli tüplerin etkililikleri arasındaki farkları araştıran üç randomize çalışmanın hepsi bunların eş değer olduğu sonucuna varmıştır (www.brit-thoracic.org.uk adresindeki BTS web sitesinde yer alan kanıt tablosuna bakınız) (21-23). Sık kullanılan sklerozanlarla birlikte küçük kalibreli interkostal tüpleri kullanan çalışmalar büyük kalibreli tüplerle aynı başarı oranlarını bildirmiş ve bunlar daha az rahatsızlığa neden olmuştur (24-26, 48). Bu çalışmalarda küçük kalibreli tüpler ya bir hekim tarafında hasta yatağında ya da radyolojik kılavuzluk altında yerleştirilmiştir.

Küçük kalibreli tüpler ambulatuvar veya ayaktan hasta plöredezlerinde kullanılmıştır. Patz ve arkadaşları bu amaçla kapalı yer çekimli (gravity) drenaj torba sistemlerine bağlanan flouroskopik olarak yerleştirilmiş tüp (10F) kullanmıştır (49). Tercih edilen sklerozan ajan bleomisin idi ve plöredez başarı oranı %80'lere ulaştı. Ambulatuvar drenaj daha sonra kalıcı plevral kateter bölümünde tartışılacaktır.

Sıvı drenajı, plöredez ve hapsolmuş akciğer

- ** **Büyük plevral sıvılar re-ekspansiyon pulmoner ödemi riskini azaltmak için kontrollü bir şekilde boşaltılmalıdır. (C)**
- ** **Yalnızca kısmi plevral temas elde edilebilecek hastalarda bile kimyasal plöredez yapılmasına kalkışılabilir ve bu semptomatik rahatlama sağlayabilir. (B)**
- ** **Plevral temasın elde edilemediği semptomatik hastalarda (hapsolmuş akciğer) kalıcı plevra kateterleri tekrarlayan aspirasyonlardan daha çekici bir tedavi yaklaşımı sunmaktadır.√**
- ** **Efüzyonun boşaltıldığı ve akciğerin re-ekspansiyon olduğu radyolojik olarak doğrulandığında plöredez geciktirilmemelidir. (B)**
- ** **Plöredez öncesi ve sonrasında plevra drenajına yardımcı olmak için aspiratör ile aspirasyon genellikle gereksizdir, ama eğer uygulanırsa yüksek hacimli düşük basınçlı bir sistemin kullanılması önerilmektedir. (C)**

Büyük plevral efüzyonlar aşamalı olarak boşaltılmalı, ilk seferde maksimum 1.5 l sıvı alınmalıdır. Geri kalan sıvı her seferinde 1.5 l olmak üzere 2 saatlik aralıklarla boşaltılmalıdır, hastada göğüste rahatsızlık hissi, ısrarlı öksürük veya vasovagal semptomlar ortaya çıkarsa durdurulmalıdır. Re-ekspansiyon pulmoner ödemi tek seferde büyük miktarlarda plevral sıvı boşaltılmasını ve erken ve aşırı plevral aspirasyon uygulanmasının sonucunda kollabe olmuş akciğerin hızlı re-ekspansiyonunu takiben ortaya çıkan çok iyi bilinen, ciddi ama nadir görülen bir komplikasyondur (50, 51) Varsayılan fizyopatolojik mekanizmalar altta yatan hipoksik akciğerin reperfüzyon hasarını, artmış kapiller permeabiliteyi ve interlökin-8 gibi nötrofil kemotaksik faktörlerinin lokal olarak üretilmesini içermektedir (52, 53).

Başarılı bir plöredez için en önemli gereklilik parietal ve viseral plevranın yeterli bir şekilde temas etmesi ve bunun radyolojik olarak kanıtlanmasıdır (44, 54, 55). Akciğer re-ekspansiyonunun tam olmaması kalınlaşmış bir viseral plevraya (hapsolmuş akciğer), plevra lokülasyonlarına, proksimal büyük hava yolu obstrüksiyonuna veya kalıcı hava kaçağına bağlı olabilir. Pek çok çalışma bir sklerozan instilasyonundan sonra yanıt alınamamasının akciğer ekspansiyonunun tam olmaması ile ilişkili olduğunu göstermektedir (56). Tam akciğer re-ekspansiyonunun veya plevral temasın elde edilemediği durumlarda yine de plöredez yapılmalı veya kalıcı plevra kateteri yerleştirilmelidir. Robinson ve arkadaşları sklerozan ajan olarak doksisisilin kullanıldığı bir çalışmada akciğerlerin kısmen re-ekspansiyon olduğu 10 hastadan 9'unda iyi bir yanıt alındığını bildirdi (57).

Başarılı plöredezle bağdaşan hapsolmuş akciğer miktarı bilinmemektedir. Plevral temasın hiç olmaması plöredezi engelleyecektir; bu durumda kalıcı bir plevra kateterinin düşünülmesi önerilmektedir. Viseral ve parietal plevraların yarıdan fazlasının temas ettiği durumlarda her ne kadar bu öneriyi destekleyen çalışmalar bulunmasa da plöredez denenmelidir. Başarılı bir plöredez, sklerozan verilmeden önce her gün boşaltılan plevral sıvı miktarından (<150ml/gün) çok sıvı boşaltılmasının ve akciğer re-ekspansiyonunun radyolojik olarak doğrulanması ile bağlantılıdır. Randomize bir çalışmada tam akciğer re-ekspansiyonu belgelenir belgelenmez skleroterapi uygulanan hastalardaki (çoğunlukla <24 saat) interkostal tüp drenajı ve hastanede kalış süresinin, sıvı drenajı <150ml/gün olduğunda plöredez yapılan hastalara kıyasla daha kısa olduğu görüldü. Her iki gruptaki başarı oranları %80'lere ulaştı (55). Sklerozan instilasyonundan sonra interkostal drenin kalış süresi başarılı plöredez şansını etkiliyor gibi görünmemektedir, ancak bu konuyu sorgulayan tek randomize çalışma yeterli güce sahip değildi (58). Aspiratör ile aspire etme akciğer ekspansiyonunun tam olmadığı durumlarda ve kalıcı hava kaçaklarında nadiren gerekir. Uygulandığında yüksek hacimli düşük basınçlı bir sistemin kullanılması ve basıncın -20cm H₂O'ya kadar yavaş yavaş çıkarılması önerilmektedir.

Analjezi ve premedikasyon

- ** **Sklerozan verilmesinden hemen önce plevra içine lidokain (3mg/kg, maksimum 250 mg) verilmelidir. (B)**
- ** **Pöredezle ilişkili anksiyete ve ağrıyı azaltmak için premedikasyon yapılması düşünülmelidir. (C)**

Sklerozan ajanların plevra içine verilmesi ağrılı olabilir; Talk kullanılan hastaların %70'inde ve doksisisilin gibi tarihi bir ajan kullanılanların ise %60'a dek varan bölümünde şiddetli ağrı bildirilmiştir (57, 59). Rahatsızlık plöredezden önce dren yoluyla lokal anesteziğin verilmesi ile azaltılabilir. Lidokain intraplevral kullanımı en fazla araştırılan lokal anesteziğdir. Lidokainin etkisi neredeyse derhal başlar ve bu nedenle sklerozandan hemen önce verilmelidir. Maksimum lidokain dozu tavanı 250 mg olmak üzere 3mg/kg'dır (70kg'lık bir erkek için %1 lidokain solüsyonundan 21ml). Güvenilirlik konusu iki çalışmada aydınlatılmıştır. Wooten ve arkadaşları (60) intraplevral olarak 150mg lidokain verilmesini takiben lidokainin ortalama doruk serum konsantrasyonunu 1.3 mg/ml olarak bulmuştur ve bu santral sinir sistemi yan etkileri ile bağlantılı serum konsantrasyonunun (yani >3 mg/ml) çok altın-

dadır. 20 hastayı kapsayan daha eski bir çalışmada kabul edilebilir lokal anestezi düzeyinin elde edilebilmesi için daha büyük lidokain dozları gerekmişti. 250 mg lidokain alan hastaların ağrısız dönemleri 200 mg verilenlere göre daha fazlaydı ve serum düzeyleri terapötik sınırlar içerisinde kalmaktaydı. Yan etkiler 1 hastada görülen geçici parestezi ile sınırlıydı (61). Lidokain dozunda küçük bir artışa karşın iki gruptaki analjeziler arasındaki belirgin farkın nedeni bilinmiyordu.

Torakoskopik olmayan plöredezlerde premedikasyon ve sedasyon kullanımını konusunda bir öneri sunan her hangi bir çalışma bulunmamaktadır. Plöredez rahatsızlık veren bir durumdur ve hastada anksiyete oluşturur. Sedasyon kullanılması bu tür korkulardan kurtulmaya ve amneziyi tetiklemeye yardımcı olabilir. Sedasyon düzeyi anksiyetiyi gidermeye uygun ama aynı zamanda hastanın etkileşimini sürdürmesine yetecek düzeyde olmalıdır. Plöredezden önce sedasyon uygulaması puls oksimetre ile sürekli izlenerek ve resüsitasyon araçlarının hazır bulunduğu bir yerde yapılmalıdır (62). Bu konuyu inceleyecek daha ileri çalışmalar yoldadır.

Sklerozanlar ve komplikasyonları

- ** **Talk plöredez için mevcut en etkili sklerozandır (A).**
- ** **Granülasyon halinde olmayan talka kıyasla her zaman granüle talk tercih edilmelidir, çünkü talk plöredezini komplike hale getiren arteriyel hipoksemi riskini azaltır (B).**
- ** **Talk plöredezinin etkisi ister sıvı isterse içeriye püskürtülerek verilsin aynıdır (B).**
- ** **Belomisin ılımlı bir etkililik oranına sahip olan alternatif bir sklerozandır (B).**
- ** **Sklerozan verilisinde en sık karşılaşılan yan etkiler plöretik göğüs ağrısı ve ateştir (B).**

İdeal bir sklerozan ajan pek çok önemli niteliğe sahip olmalıdır: yüksek molekül ağırlığı ve kimyasal polarlık, düşük bölgesel klirens, hızlı sistemik klirens, dik bir doz-yanıt eğrisi, ve iyi tolere edilebilmeli ve yan etkileri çok az olmalı ya da hiç olmamalıdır. Bir sklerozan ajanın seçimini etkililik veya başarı oranı, ulaşılabilirliği, güvenli oluşu, verilmiş kolaylığı, tam bir yanıt elde etmek için kaç kez verilmesi gerektiği ve maliyeti belirleyecektir. Bu güne dek pek çok sklerozan ajan geliştirilmesine karşın ideal bir sklerozan ajan bulunmamaktadır.

Sklerozan ajanların karşılaştırılması karşılaştırmalı randomize çalışmaların bulunmaması, seçilebilirlik kriterlerinin farklı olması ve yanıt ve sonlanım noktalarının

ölçen kriterlerin apayrı olması tarafından engellenmektedir. Tam yanıt çoğunlukla ölünceye kadar tekrar plevral sıvı toplanmaması ve kısmi yanıt plevral sıvının radyolojik olarak görülebilecek ancak daha fazla plevral girişim gerektirmeyecek şekilde kısmen toplanması olarak tanımlanmaktadır. ancak bazı çalışmalar 30 günlük bir eşik süresini kullanmaktadır. Yeni bir cochrane derlemesi torakoskopik talk plöredezinin plöredez için belki de en uygun yöntem olduğu sonucuna ulaşmıştır (63). Bu görüş sistematik bir derleme tarafından da desteklenmektedir (64). Profibrotik sitokin dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF β) da dahil diğer ajanları araştıran çalışmalar şu anda devam etmektedir.

Tetrasiklin

Yakın zamana dek tetrasiklin BK'da en popüler ve yaygın olarak kullanılan sklerozan ajandı. Ne yazık ki üretimi durdurulduğu için pek çok ülkede bu amaçla kullanılacak parenteral tetrasiklin artık bulunamamaktadır (65).

Steril talk

Talk ($Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$) inert, üç katmalı bir magnezyum slika tabakasıdır ve ilk kez 1935'te bir sklerozan ajan olarak kullanılmıştır (66). Plevra içine verilmek üzere kullanılan talk asbestten arındırılmıştır ve kuru sığağa, etilen okside ve gamma ışınlarına maruz bırakılarak etkili bir şekilde sterilize edilmiştir. İki yolla verilebilir: "Talk pudrajı" denilen yöntemle bir atomizer kullanılarak torakoskopide veya 'sıvı talk' denilen bir suspansiyon formunda interkostal tüp yoluyla verilebilir. Sıvı talk için başarı oranları (tam veya kısmi yanıt) %81 ile %100 arasında değişmektedir (30, 54, 56, 67-70). Çalışmaların çoğunda tek başına sıvı talk kullanılmıştır ve yalnızca sınırlı sayıda karşılaştırmalı çalışma yayınlanmıştır (www.brit-thoracic.org.uk adresindeki BTS web sitesinde yer alan kanıt tablosuna bakınız). Lynch ve arkadaşlarının yaptığı kesikli (truncated) randomize çalışma (71) sıvı talk uygulamasını (5 gr) bleomisin (60.000 ünite) ve tetrasiklin (750 mg) ile karşılaştırdı. Her ne kadar çalışma tetrasiklinin ABD pazarından kaldırılması nedeniyle zamanından önce sonlandırılmışsa da, o zamana kadar olan verilerin analizi plöredezden 1 ay sonra bu üç grup arasında bir fark olmadığını ortaya çıkarmıştır. Sıvı talk (5 gr) ve bleomisin (60 000 ünite) arasında yapılan randomize bir çalışmada talk grubunun %90'ı 2 hafta sonra tam yanıt ulaştırırken bu oran bleomisin grubunda %79 idi; bu fark istatistik olarak anlamlı değildi (72). Üç çalışma sıvı talk ile talk pudrajını doğrudan karşılaştırmıştır (www.brit-thoracic.

org.uk adresindeki BTS web sitesinde yer alan kanıt tablosuna bakınız) (73-75). Bir randomize çalışma için veriler yalnızca özet formunda bulunmaktaydı (73). Pudrajın sıvı talktan daha üstün olduğu ileri sürmekteydi, ancak bu sonucu doğrulayacak sınırlı veri bulunmaktaydı. Diğer iki çalışmadan birinde Stefani ve arkadaşları medikal torakoskopi ve talk pudrajını sıvı talk ile randomize olmayan bir yolla karşılaştırdılar (75). Onların sonuçları pudrajın sıvı talktan üstün olduğunu düşündürüyordu ama iki grup performans durumları açısından birbirine denk değildi. En büyük çalışmada Dresler ve arkadaşları talk pudrajına cerrahi yaklaşım ile sıvı talkı karşılaştırdılar (74). Eşdeğer olduğu sonucuna vardılar, ancak hastaların %44'ü ölüm nedeni ile 30 günlük sonlanım noktasına ulaşmadan çalışmadan çıkarıldı ve girişimden sonra akciğer ekspansiyonunun radyolojik olarak %90 olması gerekliliği analize eklendi.

Üç çalışma talk pudrajını interkostal tüp yoluyla verilen diğer ajanlarla karşılaştırdı. Bir bleomisin (aşağıya bakınız) diğer ikisi de tetrasiklini kıyasladı (www.brit-thoracic.org.uk adresindeki BTS web sitesinde yer alan kanıt tablosuna bakınız) (76-78). Diacon ve arkadaşları medikal torakoskopide talkın içeriye püskürtülmesinin etkililik ve maliyet açısından bleomisin instilasyonundan daha üstün olduğu sonucuna vardılar (76). Kuzdzal ve arkadaşları ve Fentiman ve arkadaşlarının her ikisi de talk püskürtülmesinin tetrasiklinin üstün olduğunu gösterdiler (77, 78). Bu üç çalışmadan her birinde 40'tan az hasta analiz edildi. Sıvı talk genellikle iyi tolere edilir ve plöretik göğüs ağrısı ve hafif bir ateş en sık karşılaşılan yan etkilerdir. Talk kullanımında karşılaşılan ciddi bir komplikasyon erişkin solunum zorluğu sendromu veya akut solunum yetmezliğine neden olan akut pnömonitistir. Talk plöredezi ile ilişkili pek çok pnömonitis raporu bulunmaktadır, ama çoğu tarihsel olarak granüle olmayan talkın kullanıldığı BK ve ABD'den gelmektedir (56, 79-87). Akut talk pnömonitisinin mekanizması belirsizdir ve talk pudrajında hem de sıvı talk kullanımında bildirilmiştir (56, 80). Bu komplikasyon kullanılan talkın granül derecesi ile bağlantılıdır. Maskell ve arkadaşları bu ilişkiyi belirlemek için iki çalışma yapmıştır. İlk çalışmada 20 hastayı karışık talk veya tetrasiklin kullanarak plöredez yapmak için randomize ettiler ve plöredezden 48 saat sonra plöredezin karşı tarafındaki akciğerde DTPa klirensini karşılaştırdılar (88). DTPa klirensi talk grubunda yarı yarıya düşmüştü ve bu artmış akciğer enflamasyonunun bir göstergesi idi. Ayrıca talka maruz kalan hastalarda arteriyel desatürasyon da daha büyüktü. Çalışmanın ikinci bölümünde granüle (partikül boyutu >15 mm) ve gra-

nüle olmayan (%50sinin partikül boyutu <15 mm) talk karşılaştırıldı. Plöredezden 48 saat sonra granüle olmayan talka maruz kalan hastalarda daha büyük bir alveolo-arteriyel oksijen gradienti bulunmaktaydı. Granüle talk kullanılarak torakoskopik plöredez yapılan 558 hastayı kapsayan bir kohort çalışmasında pnömonitis olgusu görülmedi (89).

İki çalışma talk plöredezinden sonra farelerdeki sistemik talk dağılımını araştırdı. Kalibre edilmemiş talk kullanılan ilk çalışmada 48 saat sonunda akciğerlerde, kalpte, beyinde, dalak ve böbreklerde talk partiküllerinin yaygın organ depolanması gösterdikleri saptandı. İkinci çalışmada kalibre edilmiş talk kullanıldı ve 72 saat sonunda karaciğer ve dalakta birikim olduğu (ama akciğerde birikim olmadığı) ama tedavi edilen akciğerlerde plöredez kanıtı olmadığı saptandı (90, 91). Tavşanlarda yapılan daha sonraki bir çalışmada 'normal' (küçük talk partikülleri) talk ile daha fazla sistemik yayılım olduğu saptandı (92). Bu büyük partiküllü talkın küçük partiküllü talka tercih edilmesi gerektiğini belirten klinik çalışma kanıtlarını desteklemektedir.

Bleomisin

Bleomisin malign plevral efüzyonların tedavisinde en yaygın şekilde kullanılan anti-neoplastik ajandır. Esas olarak talk ve tetrasiklin gibi bir kimyasal sklerozan olarak etki eder. Her ne kadar verilen bleomisin'in %45'i sistematik olarak absorbe edilmekteyse de myelosupresyona minimal düzeyde neden olduğu ya da hiç olmadığı gösterilmiştir (93). Bleomisin etkili bir sklerozandır; tek bir dozdan sonra elde edilen başarı oranları %58 ile %85 arasında değişmektedir ve ortalama %61'dir. Talka üstünlüğünü gösteren bir çalışma yoktur (42, 71, 72, 94-102). Kabul edilebilir bir yan etki profiline sahiptir, ateş, göğüs ağrısı ve öksürük en sık karşılaşılan advers etkilerdir (99, 102). Önerilen doz normal tuzlu su ile karıştırılmış 60.000 ünitedir. Bleomisin aynı zamanda radyolojik kılavuzluk altında takılan küçük kalibreli göğüs tüplerini değerlendiren çalışmalarda da incelenmiş ve benzer etkililik oranları saptanmıştır (46, 48, 49, 103). ABD'de bleomisin talktan daha pahalı bir sklerozandır, ama kar amaçlı olmayan formüllerin bulunabildiği Avrupa'da durum böyle değildir (42, 72, 104).

Plöredezi takiben hastanın çevrilmesi

**** İntraplevral olarak sklerozanın verilmesinden sonra hastanın çevrilmesi gerekli değildir (A).**

Sklerozan ajanın plevra yüzeyinde yeterince dağılabilmesini sağlamak için hastanın çevrilmesi pek çok

çalışmada betimlenmiştir. Ancak, Hastanın çevrilmesi zaman alıcıdır, zordur ve rahatsızlık vericidir. Radyoaktif olarak işaretlenmiş tetrasiklin kullanılan bir çalışma tetrasiklinin saniyeler içerisinde plevral boşluğa yayıldığını ve hastanın çevrilmesinin bu dağılımı etkilemediğini göstermiştir (105). Tetrasiklin, minosiklin ve doksisi-lin kullanılan daha sonraki bir randomize çalışma çevirme uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında işlemin başarı oranı veya sıvı drenajının süresi açısından anlamlı bir fark olmadığını ortaya çıkarmıştır (106). Talk kullanılarak yapılan benzer bir çalışma talkın dağılımında 1 dakika veya 1 saat sonra bir fark olmadığını ve 1 ay sonraki plöredez başarı oranlarında da bir fark bulunmadığını göstermiştir (107).

Klemlenme ve interkostal tüpün çıkarılması

- ** **İnterkostal tüp sklerozan verilmesinden sonra 1 saat süreyle klemlenmelidir (C).**
- ** **Aşırı sıvı drenajı (>250ml/gün) olmadığında interkostal tüp sklerozan veriliminden sonra 24 ila 48 saat içerisinde çıkarılmalıdır (C).**

Bir sklerozanın intraplevral olarak verilmesinden sonra, sklerozanın hemen plevral boşluktan dışarıya akmasını önlemek için kısa bir süre (1 saat) için interkostal tüp klemlenmelidir, ancak bunun gerekli olduğunu kanıtlayan bir çalışma bulunmamaktadır (105). İnterkostal tüpü sıvı drenajının <150ml/gün olduğunda çıkarılması tavsiye edilmektedir, ancak bu eylemi destekleyen pek az kanıt bulunmaktadır (58, 68, 108, 109). Bu konuyu ele alan tek randomize çalışmada, Goodman ve Davies drene edilen sıvı miktarına bakılmaksızın sıvı talk plöredezinden sonra hastaları 24 saatlik ve 72 saatlik drenaj gruplarına randomize etmiştir. Plöredez başarısında bir fark bulmamış ama güç hesaplamasının dayanacağı hasta kabul sayısına da ulaşamamışlardır. Uzatılmış drenajın yararlı olduğuna dair bir kanıt bulunmadığından ve uzamış drenajın verdiği rahatsızlık göz önüne alındığında, akciğerlerin tam olarak re-ekspanse olması ve göğüs grafisinde yeterli miktarda sıvı boşaltılmış olduğunun görülmesi şartıyla, biz interkostal tüpün sklerozan verilmesinden sonra 24 ila 48 saat içerisinde çıkarılmasını öneriyoruz.

Plöredez başarısız olması

Plöredez başarısız olmasının en olası nedeni hapsömetik akciğerin bulunmasıdır. Pöredez başarısızlığını önceden belirleyebilecek güvenilir bir yol yoktur: Yakın zamanda yapılan sistematik bir derleme keyfi olarak belirlenen pH<7.20 eşik değerinin plöredez başarısızlığını önceden tahmin ettiremediğini saptadı (15). Plöredez başarısız olduğunda, en etkili ikinci işlemin ne

olacağına dair bir kanıt bulunmamaktadır. Biz plevral sıvının tekrar boşaltılmasını ve hapsömetik akciğerin var olup olmamasına bağlı olarak plöredez tekrarlanmasını veya kalıcı plevra kateteri yerleştirilmesini öneriyoruz. Mezotelyomalı hastalarda cerrahi plörektominin alternatif bir seçenek olduğu belirtilmektedir (daha sonraki bölümlere bakınız).

- ** **İnterkostal tüpte veya giriş yerinde malign yayılma kanıtlanmış veya kuşku mezotelyoması olan hastalar torakoskopi, operasyon veya büyük kalibreli göğüs tüpü giriş yerlerine profilaktik radyoterapi almalıdır, ancak plevral aspirasyon veya plevra biyopsisi için bunun gerekliliğini destekleyen pek az kanıt bulunmaktadır (B).**

Tanısal veya tedavi amaçlı plevral aspirasyonları, plevra biyopsisini, interkostal tüp yerleştirilmesini ve torakoskopiye takiben lokal tümör nüksü veya yayılması mezotelyoma dışındaki malign efüzyonlarda yaygın değildir (110-113). Buna karşın, mezotelyomalı hastalarda hastaların %40'a dek varabilen bölümünde plevral işlemlerin uygulandığı yerde malign hücre yayılması oluşabilir. Üç randomize çalışma işlem yerine uygulanan radyoterapinin ekim metastazlarını engellemede etkili olup olmadığını araştırmıştır (www.brit-thoracic.org.uk adresindeki BTS web sitesinde yer alan kanıt tablosuna bakınız) (114-116). Boutin ve arkadaşları (114) torakoskopi yerine radyoterapi (3 fraksiyon halinde 21 Gy) uygulanan hastalarda lokal metastazların önlendiğini saptadılar. Bütün hastalar torakoskopiden sonraki 2 hafta içerisinde radyoterapi almıştı. Bu çalışmada kontrol grubundaki ekim metastazlarının insidansı %40 idi. Bu çalışmayı onun sonuçlarını destekleyen boylamsal bir çalışma izledi (117). Daha sonra yapılan ve iğne biyopsisi, göğüs dreni gibi daha geniş işlem alanlarını kapsayan iki çalışmada ekim metastazlarının insidansları anlamlı bir farklılık göstermiyordu. Bydder ve arkadaşları girişim yerine tek bir 10 Gy radyoterapi frekansının uygulanmasının nüksleri önlemekte yararlı olmadığını gösterdi (116). Bütün hastalar işlemden sonraki 15 gün içerisinde radyoterapi almıştı, ama işlemlerin %46'sı ince iğne aspirasyonu idi. O'Rourke ve arkadaşları Boutin ile aynı radyoterapi dozunu kullandılar ama daha küçük alanlara uyguladılar. Radyoterapinin bir yararı olmadığını saptadılar, ama yine işlemler iğne biyopsilerini de kapsamaktaydı. Çalışma 60 hastayı kapsıyordu, ama yalnızca 16'sı torakoskopi idi; bunlardan 7'si radyoterapi grubunda ve 9'u da en iyi destek tedavisi grubunda yer alıyordu. Ekim metastazları en iyi destek tedavisi grubunda olan

4 hastada görüldü (oran %44) ve radyoterapi grubundaki hiçbir hastada gözlemlenmedi (115). Bu Boutin ve arkadaşlarının çalışmasında saptanan ekim metastazları oranına çok yakındır (%40). Diğer işlemler plevra biyopsileri (%45) ve göğüs tüpü yerleştirilmesi (%25) idi. Agarwal ve arkadaşlarının yaptığı bir boylamsal çalışmada en yüksek plevral ekim metastazı oranı torakoskopi (%16), torakotomi (%24) ve göğüs tüpü yerleştirilmesi (%9) ile ilişkiliydi, ama plevral aspirasyonlarla (%3.6) ve görüntü kılavuzluğunda biyopsi ile (%4.5) ilişkili oranlar çok daha düşüktü (118). Bu nedenle mevcut verilerin dikkatli bir şekilde analizi önemli plevral girişimlerden (torakoskopi, ameliyat veya büyük kalibreli göğüs tüpü) sonra ekim metastazlarını azaltmak amacıyla radyoterapi uygulanmasını desteklemekte, ama plevral biyopsi veya plevral aspirasyon gibi daha az invaziv girişimlerden sonra uygulanmasını desteklememektedir. Özel olarak bu konuyu araştıran daha kapsamlı bir çalışma yararlı olacaktır.

West ve arkadaşları tarafından betimlenen 38 hastalık bir kohort radyoterapiden sonra ekim metastazı insidansını %5 olarak bildirmiştir, ancak bu olgularda metastazlar radyoterapi alanının kenarında ortaya çıkmıştır. Kalıcı plevra kateteri takıldıktan sonra radyoterapi alan altı hastada birinde bunu takiben plevral ekim metastazı gelişmiştir (119). Halen kalıcı plevra kateterlerinin varlığında radyoterapi kullanılmasını önermeye yetecek kadar veri bulunmamaktadır. Mezotelyoma dışındaki malign plevral efüzyonlarında plevral işlemlerden sonra profilaktik radyoterapi uygulanmasının rolü tam olarak kesinleşmemiştir ve bu nedenle bir öneride bulunulamamaktadır.

Intraplevral fibrinolitikler

**** Basit drenaja dirençli çok lokülasyonlu malign efüzyonlara bağlı rahatsızlık verici dispnenin giderilmesi için, fibrinolitik ilaçların intraplevral olarak instilasyonu önerilmektedir.(C)**

Komplike plevral efüzyonlarla ilişkili semptomları azaltmak amacıyla fibrinolitik ajanların kullanılması pek çok çalışmada betimlenmiştir, ancak randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

Davies ve arkadaşları çok loküle veya septasyonlu malign efüzyonları olan 10 hastada intraplevral streptokinaz verilmesinin plevra sıvısının drenajını arttırdığını ve radyolojik düzelme sağladığını ve semptomları azalttığını göstermiştir. Intraplevral streptokinaz iyi tolere edilmiştir ve hiçbir alerjik ya da hemorajik komplikasyon bildirilmemiştir (120). Gilkeson ve arkadaşları (121) prospektif ama randomize olmayan çalışmaların-

da ürokinazı tercih etmiştir. Yirmi iki malign efüzyon ürokinaz ile tedavi edilmiş, radyolojik lokülasyon kanıtı olan ve olmayan hastalarda plevral sıvı drenajında önemli bir artış sağlanmıştır. Daha sonra büyük çoğunluğuna doksisisiklin ile plöredez uygulanmış ve tam yanıt oranı %56 olmuştur. Benzer şekilde hiçbir alerjik ya da hemorajik komplikasyona rastlanmamıştır. En büyük serilerde, tüp drenajını takiben akciğer re-ekspansiyonu tam olmayan ve hapsolmuş akciğerin cerrahi olarak kurtarılması için fiziksel durumları uygun olmayan 48 hastaya intraplevral ürokinaz verildi (122). 29 hastada nefes darlığı düzeldi, bunlardan 27'sinde daha sonra başarılı bir plöredez elde edildi. Bu çalışma olguları yalnızca serum fizyolojik irrigasyonu ile tedavi edilen ve nefes darlığının değerlendirilmemiş olduğu tarihsel kontrollerle karşılaştırdı.

Bu çalışmalardan hiç biri bu grupta fibrinolitik ilaçların güvenlik profilini tam olarak betimleyebilecek yeterli büyüklüğe sahip değildi. Bu ajanların sistemik olarak verililerinin aksine intraplevral fibrinolitik verilmesi ile immün-aracılıklı veya hemorajik komplikasyonlar nadir olarak ortaya çıkmıştır (123, 124). Bu tedaviyi alan tüm hastaların bakımında bir göğüs hastalıkları uzmanı yer almalıdır.

Torakoskopi

- ** Performans durumları iyi olan hastalarda kuşku- lu malign efüzyonların tanısında ve bilinen malign plevral efüzyonların drenajında ve plöre- dezinde torakoskopi önerilmektedir. (B)**
- ** Tekrarlayan malign efüzyonların kontrol altına alınmasında torakoskopik talk pudrağı düşünül- melidir. (B)**
- ** Torakoskopi komplikasyon oranı düşük olan güvenli bir işlemdir. (B)**

Torakoskopi (sedasyon veya genel anestezi altında) malign efüzyonlarda tanı ve tedavi aracı olarak popüla- rite kazanmaktadır. Şimdi sedasyon altında göğüs hastalıkları uzmanları tarafından performans durumları iyi olan hastalarda plevral efüzyonların tanı ve tedavi- sinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (125-128). İşlemin invaziv yapısı ve maliyeti nedeniyle torakoskopi ve talk pudrağı için hasta seçimi önemlidir (129). Torakoskopinin önemli avantajları bir tanı elde edilebil- mesi, efüzyonun drene edilebilmesi ve aynı işlem esna- sında plöredez uygulanabilmesidir.

Torakoskopinin malign efüzyonlar için tanı verimi ve doğruluğu >%90'dır (99, 125, 127, 130, 131). Torakoskopi esnasında uygulanan talk pudrağı %77- 100 arasında değişen plöredez başarı oranları ile

malign efüzyonların kontrol altına alınmasında etkili bir yöntemdir (6, 68, 97, 132-138) Randomize çalışmalar talk pudrajının hem bleomisin hem de tetrasiklinlerden daha üstün olduğunu göstermiştir (www.brit-thoracic.org.uk adresindeki BTS web sitesinde yer alan kanıt tablosuna bakınız) (73, 76-78). Talk pudrağı ile sıvı talkı karşılaştıran büyük randomize bir çalışma bu iki teknik arasında etkilik açısından bir fark gösterememiştir (74). Bu iki tekniği karşılaştıran bir diğer randomize olmayan küçük çalışmada da etkinliğin eş değer olduğu gösterilmiştir (133). Büyük bir çalışmada büyük partiküllü talk kullanılarak yapılan talk pudrajının güvenli olduğu saptanmıştır; 558 hastadan oluşan bu kohortta hiçbir solunum yetmezliği olgusu saptanmamıştır (89). Talk pudrajının özellikle meme karsinomuna bağlı efüzyonların varlığında etkili olduğu bilinmektedir (139).

Bilinen malign bir efüzyonu ve göğüs grafisinde açık bir şekilde görülen hapsolmuş akciğeri bulunan hastalarda torakoskopinin sunabileceği pek bir şey yoktur. Bununla birlikte, genel anestezi altında yapılan torakoskopik inceleme sırasında akciğerin re-ekspansiyonu akciğerin gerçekten hapsolmuş durumda mı olduğu konusunda bilgi verecek ve böylece talk pudrağı uygulama ya da kalıcı plevra kateteri yerleştirme kararını yönlendirecektir. İşlem lokülasyonların veya hemorajik malign plörezilerde kan pıhtılarının parçalanmasını kolaylaştıracak ve yapışıklıkların açılmasına izin verecek ve böylece akciğerin re-ekspansiyonuna ve talk pudrağı için plevra yapraklarının karşı karşıya gelmesine yardımcı olacaktır (140, 141). Torakoskopi güvenli ve iyi tolere edilebilen bir işlemdir, perioperatif mortalite oranı düşüktür (<%5) (6, 126, 129, 142). En sık görülen majör komplikasyonlar ampiyem ve enfeksiyona ya da re-ekspansiyon pulmoner ödemine sekonder olarak gelişen akut solunum yetmezliğidir; re-ekspansiyon pulmoner ödemine gelişmesinde plevral sıvının aşamalı olarak boşaltılması ile ve havanın sıvının yerini almasına izin verilerek kaçınılabılır (127, 129, 143).

Uzun süreli ambulatuvar kalıcı plevral kateter drenajı

**** Ambulatuvar kalıcı plevral kateterler seçilmiş hastalarda tekrarlayıcı ve semptomatik malign efüzyonların kontrol altına alınmasında etkilidir. (B)**

Tünelli plevra kateterlerinin takılması hapsolmuş akciğeri olan hastalarda dahil olmak üzere tekrarlayan ve semptomatik malign efüzyonları kontrol altına almak için alternatif bir yöntemdir. Bu amaçla çeşitli kateterler geliştirilmiş ve bunları araştıran yayınlanmış makaleler

özendirici sonuçlar bildirmiştir (140, 144-147). Plevral boşlukta yabancı bir materyalin (silastik kateter) bulunması enflamatuvar bir reaksiyonu uyarır ve birkaç günde bir katetere bağlanan vakumlu drenaj şişeleri re-ekspansiyonu ve plevral boşluğun obliterasyonunu teşvik eder. Kateterlerin çoğu oldukça kısa bir süre sonra çıkarılabilirler. Bu güne kadar yapılmış tek randomize ve kontrollü çalışmada Putnam ve arkadaşları (145) uzun süreli kalıcı plevra kateterini interkostal tüp aracılığıyla yapılan doksisisilin plöredesi ile karşılaştırdı. Hastanede kalış süresi kalıcı kateter grubunda (1 gün) doksisisilin plöredes grubuna (6 gün) göre anlamlı derecede daha kısaydı. Kalıcı kateter takılan gruptaki 91 hastadan 42'sinde spontan plöredes elde edildi. Bildirilen geç başarısızlık oranı (başlangıçtaki başarılı kontrolden sonra plevra sıvısının yeniden birikmesi olarak tanımlanmaktadır) %13 iken doksisisilin plöredes grubunda bu oran %21 idi. Her iki grupta da yaşam kalitesinde ve dispne skorlarında ılımlı bir düzelme vardı. Komplikasyon oranı kalıcı kateter grubunda daha fazlaydı (%14) ve lokal selülit (en yaygın) ve nadiren de kateter yolu üzerinde tümörün yayılmasını kapsamaktaydı.

250 hastayı kapsayan bugüne kadar ki en büyük seride hastaların %88.8'inde en azından kısmi semptom kontrolü elde edildiği bildirilmişti. Spontan plöredes %42.9'unda meydana gelirken, %45.8'inde kateterler ölene dek kalmıştı (148). Plevral efüzyonu drene etmek için kalıcı bir kateter ile tedavi edilen 231 hastayı kapsayan daha yeni bir çalışmada drenajın spontan olarak kesilmesinden sonra %58'lik bir kateter çıkarma oranı ve yalnızca %3.8'lik yeniden sıvı toplanması ve %2.2'lik enfeksiyon oranları bildirilmiştir (147) bu grup hapsolmuş akciğeri olan hastaları (tüm hastaların %12.5'i) veya diğer tedavilere yanıt vermeyen hastaları kapsamaktaydı. 48 hastayı kapsayan bir başka seri %48'lik bir spontan plöredes oranı bildirdi (149). Pien ve arkadaşları hapsolmuş akciğer varlığında malign efüzyonların tedavisi için spesifik olarak kalıcı kateter yerleştirilmiş 11 hastadan oluşan bir grubu incelediler: 10 hasta semptomatik düzelme bildirilmişti (144).

Janes ve arkadaşları tarafından bildirilen 45 hastalık yeni bir seride kalıcı plevral kateter ile bağlantılı olan ve kateterin yerleştirilmesinde 3 hafta ila 9 ay sonra ortaya çıkan kateter yolu metastazı görülen 3 hasta bildirmişlerdir. Metastazlar mezotelyomalı 15 hastadan 2'sinde ve başka metastatik maligniteleri olan 30 hastadan yalnızca 1'inde ortaya çıkmıştır (150).

Bu nedenle kalıcı plevra kateter tekrarlayan malign efüzyonların kontrol altına alınmasında, özellikle hastanede yatış süresi asgari düzeyde tutulmak istendiğinde

(azalmış yaşam beklentisi) veya hastaların hapsolmuş akciğere sahip olduğu bilindiğinde ya da bundan kuşulanıldığı ve bu kateterlerin ayaktan tedavide kullanılması için gereken uzmanlık ve olanaklar var olduğunda etkili bir seçenektir. Her ne kadar kalıcı plevral kateterlere bağlanan tek kullanımlık vakum drenaj şişelerinin maliyeti oldukça yüksekse de, hastanede yatış süresinin kısaltılması veya hastaneye yatılmaması maliyeti azaltabilir.

Plörektomi

Plörektomi malign plevral efüzyonlar için bir tedavi olarak tanımlanmıştır. Açık plörektomi önemli bir morbiditeye sahip invaziv bir işlemdir. Komplikasyonları arasında ampiyem, hemoraji ve kardiyorespiratuar yetmezlik bulunabilir (%10-19 arasında operatif mortalite oranları belirtilmiştir) (151-153). Mezotelyomalı hastalardan oluşan küçük serilerde video-yardımlı torakoskopik cerrahi ile yapılan plörektomiler tanımlanmıştır. Tekrarlayan efüzyonlarda veya hapsolmuş akciğer varlığında plöredez veya kalıcı plevral kateterlere alternatif olarak önerilmesini sağlayacak yeterli kanıt bulunmamaktadır (154).

Çıkar çatışması

Rehber Grubunun hiçbir üyesi bilinçli olarak herhangi bir çıkar çatışmasında değildir

Kaynaklar ve yayın öncesi gözden geçirme

Taslak kılavuz online olarak kamuoyu görüşlerine açılmıştır (Temmuz/Ağustos 2009) ve BTS kış toplantısında sunulmuştur (Aralık 2009). Çeşitli hak sahibi kurumlardan geri bildirim istenmiştir (giriş bölümüne bakınız). Taslak kılavuz BTA Tedavi Standartları Komitesi tarafından gözden geçirilmiştir (Eylül 2009)

Kaynaklar

- Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977; 63: 695-702.
- Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, Raber MN, Lenzi R, Frost P. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1272-80.
- van de Molengraft FJ, Vooijs GP. Survival of patients with malignancy-associated effusions. *Acta Cytol* 1989; 33: 911-6.
- Sears D, Hajdu SI. The cytologic diagnosis of malignant neoplasms in pleural and peritoneal effusions. *Acta Cytol* 1987; 31: 85-97.
- Bonnefoi H, Smith IE. How should cancer presenting as a malignant pleural effusion be managed? *Br J Cancer* 1996; 74: 832-5.
- Kolschmann S, Ballin A, Gillissen A. Clinical efficacy and safety of thoracoscopic talc pleurodesis in malignant pleural effusions. *Chest* 2005; 128: 1431-5.
- Raju RN, Kardinal CG. Pleural effusion in breast carcinoma: analysis of 122 cases. *Cancer* 1981; 48: 2524-7.
- Fentiman IS, Millis R, Sexton S, Hayward JL. Pleural effusion in breast cancer: a review of 105 cases. *Cancer* 1981; 47: 2087-92.
- Banerjee AK, Willetts I, Robertson JF, Blamey RW. Pleural effusion in breast cancer: a review of the Nottingham experience. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20: 33-6.
- Dieterich M, Goodman SN, Rojas-Corona RR, Emralino AB, Jimenez-Joseph D, Sherman ME. Multivariate analysis of prognostic features in malignant pleural effusions from breast cancer patients. *Acta Cytol* 1994; 38: 945-52.
- DiBonito L, Falconieri G, Colautti I, Bonifacio D, Dudine S. The positive pleural effusion. A retrospective study of cytopathologic diagnoses with autopsy confirmation. *Acta Cytol* 1992; 36: 329-32.
- Hsu C. Cytologic detection of malignancy in pleural effusion: a review of 5,255 samples from 3,811 patients. *Diagn Cytopathol* 1987; 3: 8-12.
- Johnston WW. The malignant pleural effusion. A review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer* 1985; 56: 905-9.
- Salzer WR, Eggleston JC, Erozan YS. Efficacy of pleural needle biopsy and pleural fluid cytopathology in the diagnosis of malignant neoplasm involving the pleura. *Chest* 1975; 67: 536-9.
- Heffner JE, Heffner JN, Brown LK. Multilevel and continuous pleural fluid pH likelihood ratios for evaluating malignant pleural effusions. *Chest* 2003; 123: 1887-94.
- Rodriguez-Panadero F, Lopez Mejias J. Low glucose and pH levels in malignant pleural effusions. Diagnostic significance and prognostic value in respect to pleurodesis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 663-7.
- Gottehrer A, Taryle DA, Reed CE, Sahn SA. Pleural fluid analysis in malignant mesothelioma. Prognostic implications. *Chest* 1991; 100: 1003-6.
- Burrows CM, Mathews WC, Colt HG. Predicting survival in patients with recurrent symptomatic malignant pleural effusions: an assessment of the prognostic values of physiologic, morphologic, and quality of life measures of extent of disease. *Chest* 2000; 117: 73-8.
- Judson M, Sahn S. Pulmonary physiologic abnormalities caused by pleural disease. *Semin Respir Crit Care Med* 1995; 16: 346-53.
- Maher GG, Berger HW. Massive pleural effusion: malignant and nonmalignant causes in 46 patients. *Am Rev Respir Dis* 1972; 105: 458-60.
- Parulekar W, Di Primio G, Matzinger F, Dennie C, Bociek G. Use of small-bore vs large-bore chest tubes for treatment of malignant pleural effusions. *Chest* 2001; 120: 19-25.
- Clements P, Evald T, Grode G, Hansen M, Krag Jacobsen G, Faurschou P. Treatment of malignant pleural effusion: pleurodesis using a small percutaneous catheter. A prospective randomized study. *Respir Med* 1998; 92: 593-6.
- Caglayan B, Torun E, Turan D, et al. Efficacy of iodopovidone pleurodesis and comparison of small-bore catheter versus large-bore chest tube. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2594-9.

24. Seaton KG, Patz EF Jr, Goodman PC. Palliative treatment of malignant pleural effusions: value of small-bore catheter thoracostomy and doxycycline sclerotherapy. *AJR* 1995; 164: 589-91.
25. Morrison MC, Mueller PR, Lee MJ, et al. Sclerotherapy of malignant pleural effusion through sonographically placed small-bore catheters. *AJR* 1992; 158: 41-3.
26. Parker LA, Charnock GC, Delany DJ. Small bore catheter drainage and sclerotherapy for malignant pleural effusions. *Cancer* 1989; 64: 1218-21.
27. Feller-Kopman D, Walkey A, Berkowitz D, Ernst A. The relationship of pleural pressure to symptom development during therapeutic thoracentesis. *Chest* 2006; 129: 1556-60.
28. Sorensen PG, Svendsen TL, Enk B. Treatment of malignant pleural effusion with drainage, with and without instillation of talc. *Eur J Respir Dis* 1984; 65: 131-5.
29. Zaloznik AJ, Oswald SG, Langin M. Intrapleural tetracycline in malignant pleural effusions. A randomized study. *Cancer* 1983; 51: 752-5.
30. Leverenz A, Heckmayr M, Tischer-Neuhaus R, et al. Intrapleural palliative treatment of malignant pleural effusions with talcum versus placebo (pleural tube alone) [abstract]. *Lung Cancer* 2000; 29A274.
31. Groth G, Gatzemeier U, Haussingen K, et al. Intrapleural palliative treatment of malignant pleural effusions with mitoxantrone versus placebo (pleural tube alone). *Ann Oncol* 1991; 2: 213-5.
32. O'Neill W, Spurr C, Moss H, et al. A prospective study of chest tube drainage and tetracycline sclerosis versus chest tube drainage alone in the treatment of malignant pleural effusions [abstract]. *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res* 1980; 21: 349.
33. Lambert CJ, Shah HH, Urshel HC Jr, Paulson DL. The treatment of malignant pleural effusions by closed trocar tube drainage. *Ann Thorac Surg* 1967; 3: 1-5.
34. Anderson CB, Philpott GW, Ferguson TB. The treatment of malignant pleural effusions. *Cancer* 1974; 33: 916-22.
35. Izbicki R, Weyhing BT 3rd, Baker L, Caoili EM, Vaitkevicius VK. Pleural effusion in cancer patients. A prospective randomized study of pleural drainage with the addition of radioactive phosphorous to the pleural space vs. pleural drainage alone. *Cancer* 1975; 36: 1511-8.
36. Boland GW, Gazelle GS, Girard MJ, Mueller PR. Asymptomatic hydropneumothorax after therapeutic thoracentesis for malignant pleural effusions. *AJR* 1998; 170: 943-6.
37. Antony VB. Pathogenesis of malignant pleural effusions and talc pleurodesis. *Pneumologie* 1999; 53: 493-8.
38. Antony VB, Rothfuss KJ, Godbey SW, Sparks JA, Hott JW. Mechanism of tetracyclinehydrochloride- induced pleurodesis. Tetracycline-hydrochloride-stimulated mesothelial cells produce a growth-factor-like activity for fibroblasts. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1009-13.
39. Antony VB, Nasreen N, Mohammed KA, et al. Talc pleurodesis: basic fibroblast growth factor mediates pleural fibrosis. *Chest* 2004; 126: 1522-8.
40. Rodriguez-Panadero F, Segado A, Martin Juan J, Ayerbe R, Torres Garcia I, Castillo J. Failure of talc pleurodesis is associated with increased pleural fibrinolysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 785-90.
41. Xie C, Teixeira LR, McGovern JP, Light RW. Systemic corticosteroids decrease the effectiveness of talc pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1441-4.
42. Haddad FJ, Younes RN, Gross JL, Deheinzelin D. Pleurodesis in patients with malignant pleural effusions: talc slurry or bleomycin? Results of a prospective randomized trial. *World J Surg* 2004; 28: 749-54.
43. Hunt I, Teh E, Southon R, Treasure T. Using non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) following pleurodesis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6: 102-4.
44. Hausheer FH, Yarbro JW. Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion. *Semin Oncol* 1985; 12: 54-75.
45. Owen S, Gould D. Underwater seal chest drains: the patient's experience. *J Clin Nurs* 1997; 6: 215-25.
46. Goff BA, Mueller PR, Muntz HG, Rice LW. Small chest-tube drainage followed by bleomycin sclerosis for malignant pleural effusions. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 993-6.
47. Chen YM, Shih JF, Yang KY, Lee YC, Perng RP. Usefulness of pig-tail catheter for palliative drainage of malignant pleural effusions in cancer patients. *Support Care Cancer* 2000; 8: 423-6.
48. Patz EF Jr, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Sclerotherapy for malignant pleural effusions: a prospective randomized trial of bleomycin vs doxycycline with smallbore catheter drainage. *Chest* 1998; 113: 1305-11.
49. Patz EF Jr, McAdams HP, Goodman PC, Blackwell S, Crawford J. Ambulatory sclerotherapy for malignant pleural effusions. *Radiology* 1996; 199: 133-5.
50. Tarver RD, Broderick LS, Conces DJ Jr. Reexpansion pulmonary edema. *J Thorac Imaging* 1996; 11: 198-209.
51. Mahfood S, Hix WR, Aaron BL, Blaes P, Watson DC. Reexpansion pulmonary edema. *Ann Thorac Surg* 1988; 45: 340-5.
52. Nakamura H, Ishizaka A, Sawafuji M, et al. Elevated levels of interleukin-8 and leukotriene B4 in pulmonary edema fluid of a patient with reexpansion pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1037-40.
53. Trachiotis GD, Vricella LA, Aaron BL, Hix WR. As originally published in 1988: Reexpansion pulmonary edema. Updated in 1997. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1206-7.
54. Adler RH, Sayek I. Treatment of malignant pleural effusion: a method using tube thoracostomy and talc. *Ann Thorac Surg* 1976; 22: 8-15.
55. Villanueva AG, Gray AW Jr, Shahian DM, Williamson WA, Beamis JF Jr. Efficacy of short term versus long term tube thoracostomy drainage before tetracycline pleurodesis in the treatment of malignant pleural effusions. *Thorax* 1994; 49: 23-5.
56. Kennedy L, Rusch WW, Strange C, Ginsberg RJ, Sahn SA. Pleurodesis using talc slurry. *Chest* 1994; 106: 342-6.
57. Robinson LA, Fleming WH, Galbraith TA. Intrapleural doxycycline control of malignant pleural effusions. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1115-22.
58. Goodman A, Davies CWH. Efficacy of short-term versus long-term chest tube drainage following talc slurry pleurodesis in patients with malignant pleural effusions: a randomized trial. *Lung Cancer* 2006; 54: 51-5.
59. Pulsiripunya C, Youngchaiyud P, Pushpakom R, et al. The efficacy of doxycycline as a pleural sclerosing agent in malignant pleural effusion: a prospective study. *Respirology* 1996; 1:69-72.

60. Wooten SA, Barbarash RA, Strange C, Sahn SA. Systemic absorption of tetracycline and lidocaine following intrapleural instillation. *Chest* 1988; 94: 960-3.
61. Sherman S, Grady KJ, Seidman JC. Clinical experience with tetracycline pleurodesis of malignant pleural effusions. *South Med J* 1987; 80: 716-9.
62. Whitwam J, C W. Sedation and sedoanalgesia. In: Whitwam J, editor. *Day-case anaesthesia and sedation*. London: Blackwell Scientific Publications; 1994; 262-74.
63. Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 002916.
64. Tan C, Sedrakyan A, Browne J, Swift S, Treasure T. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 829-38.
65. Heffner JE, Unruh LC. Tetracycline pleurodesis. Adios, farewell, adieu. *Chest* 1992; 101: 5-7.
66. Bethune N. Pleural poudrage: new technique for deliberate production of pleural adhesions as preliminary to lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1935; 4: 251-61.
67. Webb WR, Ozmen V, Moulder PV, Shabahang B, Breaux J. Iodized talc pleurodesis for the treatment of pleural effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 881-6.
68. Yim AP, Chan AT, Lee TW, Wan IY, Ho JK. Thoracoscopic talc insufflation versus talc slurry for symptomatic malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1655-8.
69. Marom EM, Patz EF Jr, Erasmus JJ, McAdams HP, Goodman PC, Herndon JE. Malignant pleural effusions: treatment with small-bore-catheter thoracostomy and talc pleurodesis. *Radiology* 1999; 210: 277-81.
70. Thompson RL, Yau JC, Donnelly RF, et al. Pleurodesis with iodized talc for malignant effusions using pigtail catheters. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 739-42.
71. Lynch TJ Jr. Optimal therapy of malignant pleural effusions: Report of a randomized trial of bleomycin, tetracycline, and talc and a meta-analysis. *Int J Oncol* 1996; 8: 183-90.
72. Zimmer PW, Hill M, Casey K, Harvey E, Low DE. Prospective randomized trial of talc slurry vs bleomycin in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. *Chest* 1997; 112: 430-4.
73. Manes N, Rodriguez-Panadero F, Bravo J, et al. Talc pleurodesis. Prospective and randomized study clinical follow up [abstract]. *Chest* 2000; 118: 131S.
74. Dresler CM, Olak J, Herndon JE 2nd et al. Phase 3 intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest* 2005; 127: 909-15.
75. Stefani A, Natali P, Casali C, Morandi U. Talc poudrage versus talc slurry in the treatment of malignant pleural effusion. A prospective comparative study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 827-32.
76. Diacon AH, Wyser C, Bolliger CT, et al. Prospective randomized comparison of thoracoscopic talc poudrage under local anesthesia versus bleomycin instillation for pleurodesis in malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1445-9.
77. Kuzdzal J, Sladek K, Wasowski D et al. Talc powder vs doxycycline in the control of malignant pleural effusion: a prospective, randomized trial. *Med Sci Monitor* 2003; 9: PI54-9.
78. Fentiman IS, Rubens RD, Hayward JL. A comparison of intracavitary talc and tetracycline for the control of pleural effusions secondary to breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22:1079-81. (1L)
79. Brant A, Eaton T. Serious complications with talc slurry pleurodesis. *Respirology* 2001;6:181-5. (2L).
80. Rinaldo JE, Owens GR, Rogers RM. Adult respiratory distress syndrome following intrapleural instillation of talc. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;85:523-6. (3).
81. Bouchama A, Chastre J, Gaudichet A, et al. Acute pneumonitis with bilateral pleural effusion after talc pleurodesis. *Chest* 1984;86:795-7. (3).
82. Rehse DH, Aye RW, Florence MG. Respiratory failure following talc pleurodesis. *Am J Surg* 1999;177:437-40. (2L).
83. Campos JRM, Werebe EC, Vargas FS, et al. Respiratory failure due to insufflated talc. *Lancet* 1997;349:251-2. (3).
84. Nandi P. Recurrent spontaneous pneumothorax; an effective method of talc poudrage. *Chest* 1980;77:493-5. (4).
85. Ferrer J, Villarino MA, Tura JM, et al. Talc preparations used for pleurodesis vary markedly from one preparation to another. *Chest* 2001;119:1901-5. (2++).
86. Kuzniar T, Mutlu GM. Post-talc pleurodesis acute lung injury: case report and review of literature. *Adv Clin Exp Med* 2004;13:367-70. (3).
87. Bondoc AY, Bach PB, Sklarin NT, et al. Arterial desaturation syndrome following pleurodesis with talc slurry: incidence, clinical features, and outcome. *Cancer Invest* 2003;21:848-54. (2L).
88. Maskell NA, Lee YC, Gleeson FV, et al. Randomized trials describing lung inflammation after pleurodesis with talc of varying particle size. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:377-82. (1+).
89. Janssen JP, Collier G, Astoul P, et al. Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study. *Lancet* 2007;369:1535-9. (2++).
90. Werebe EC, Pazetti R, Milanez de Campos JR, et al. Systemic distribution of talc after intrapleural administration in rats. *Chest* 1999;115:190-3. (2+).
91. Fraticelli A, Robaglia-Schlupp A, Riera H, et al. Distribution of calibrated talc after intrapleural administration: an experimental study in rats. *Chest* 2002;122:1737-41. (2+).
92. Ferrer J, Montes JF, Villarino MA, et al. Influence of particle size on extrapleural talc dissemination after talc slurry pleurodesis. *Chest* 2002;122:1018-27. (2+).
93. Alberts DS, Chen HS, Mayersohn M, et al. Bleomycin pharmacokinetics in man. 2. Intracavitary administration. *Cancer Chemother Pharmacol* 1979;2:127-32. (3).
94. Bitran JD, Brown C, Desser RK, et al. Intracavitary bleomycin for the control of malignant effusions. *J Surg Oncol* 1981;16:273-7. (3).
95. 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;78:2498-501. (1L).
96. Hamed H, Fentiman IS, Chaudary MA, et al. Comparison of intracavitary bleomycin and talc for control of pleural effusions secondary to carcinoma of the breast. *Br J Surg* 1989;76:1266-7. (1+).
97. Hartman DL, Gaither JM, Kesler KA, et al. Comparison of insufflated talc under thoracoscopic guidance with stan-

- dard tetracycline and bleomycin pleurodesis for control of malignant pleural effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:743-8. (2L).
98. Kessinger A, Wigton RS. Intracavitary bleomycin and tetracycline in the management of malignant pleural effusions: a randomized study. *J Surg Oncol* 1987;36:81-3. (1L).
 99. 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. (1+).
 100. Noppen M, Degreve J, Mignolet M, et al. A prospective, randomised study comparing the efficacy of talc slurry and bleomycin in the treatment of malignant pleural effusions. *Acta Clin Belg* 1997;52:258-62. (1+).
 101. Ong KC, Indumathi V, Raghuram J, et al. A comparative study of pleurodesis using talc slurry and bleomycin in the management of malignant pleural effusions. *Respirology* 2000;5:99-103. (1L).
 102. Ruckdeschel JC, Moores D, Lee JY, et al. Intrapleural therapy for malignant pleural effusions. a randomized comparison of bleomycin and tetracycline [erratum appears in *Chest* 1993;103:1640]. *Chest* 1991;100:1528-35. (1++).
 103. Hsu WH, Chiang CD, Chen CY, et al. Ultrasound-guided small-bore Elecath tube insertion for the rapid sclerotherapy of malignant pleural effusion. *Jpn J Clin Oncol* 1998;28:187-91. (3).
 104. Kilic D, Akay H, Kavukcu S, et al. Management of recurrent malignant pleural effusion with chemical pleurodesis. *Surg Today* 2005;35:634-8. (3).
 105. Lorch DG, Gordon L, Wooten S, et al. Effect of patient positioning on distribution of tetracycline in the pleural space during pleurodesis. *Chest* 1988;93:527-9. (3).
 106. Dryzer SR, Allen ML, Strange C, et al. A comparison of rotation and nonrotation in tetracycline pleurodesis. *Chest* 1993;104:1763-6. (1L).
 107. Mager HJ, Maesen B, Verzijlbergen F, et al. Distribution of talc suspension during treatment of malignant pleural effusion with talc pleurodesis. *Lung Cancer* 2002;36:77-81. (1+).
 108. Sahn SA. Pleural diseases related to metastatic malignancies. *Eur Respir J* 1997;10:1907-13. (4).
 109. Lynch TJ Jr. Management of malignant pleural effusions. *Chest* 1993; 103(4 Suppl):385-9S. (4).
 110. Jones FL Jr. Subcutaneous implantation of cancer: a rare complication of pleural biopsy. *Chest* 1970;57:189-90. (3).
 111. Berger RL, Dargan EL, Huang BL. Dissemination of cancer cells by needle biopsy of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972;63:430-2. (3).
 112. Kumar UN, Varkey B. Case report: subcutaneous metastasis. Rare complication of drainage of malignant pleural fluid. *Postgrad Med* 1976;60:253-5. (3).
 113. Chen TP, Liu HP, Lu HI, et al. Incidence of incisional recurrence after thoracoscopy. *Surg Endosc* 2004;18:540-2. (2L).
 114. Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 1995;108:754-8. (1+).
 115. O'Rourke N, Garcia JC, Paul J, et al. A randomised controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol* 2007;84:18-22. (1+).
 116. Bydder S, Phillips M, Joseph DJ, et al. A randomised trial of single-dose radiotherapy to prevent procedure tract metastasis by malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2004;91:9-10. (1+).
 117. Low EM, Khoury GG, Matthews AW, et al. Prevention of tumour seeding following thoracoscopy in mesothelioma by prophylactic radiotherapy. *Clin Oncol* 1995;7:317-18. (3).
 118. Agarwal PP, Seely JM, Matzinger FR, et al. Pleural mesothelioma: sensitivity and incidence of needle track seeding after image-guided biopsy versus surgical biopsy. *Radiology* 2006;241:589-94. (2L).
 119. West SD, Foord T, Davies RJ. Needle-track metastases and prophylactic radiotherapy for mesothelioma. *Respir Med* 2006;100:1037-40. (2L).
 120. Davies CW, Traill ZC, Gleeson FV, et al. Intrapleural streptokinase in the management of malignant multiloculated pleural effusions. *Chest* 1999;115:729-33. (3).
 121. Gilkeson RC, Silverman P, Haaga JR. Using urokinase to treat malignant pleural effusions. *AJR* 1999;173:781-3. (3).
 122. Hsu L-H, Soong TC, Feng A-C, et al. Intrapleural urokinase for the treatment of loculated malignant pleural effusions and trapped lungs in medically inoperable cancer patients. *J Thorac Oncol* 2006;1:460-7. (2L).
 123. Tillett WS, Sherry S. The effect in patients of streptococcal fibrinolysin and streptococcal desoxyribonuclease on fibrinous, purulent, and sanguinous pleural exudations. *J Clin Invest* 1949;28:173-90. (3).
 124. Godley PJ, Bell RC. Major hemorrhage following administration of intrapleural streptokinase. *Chest* 1984;86:486-7. (3).
 125. Loddenkemper R. Thoracoscopy: state of the art. *Eur Respir J* 1998;11:213e21. (4).
 126. Harris RJ, Kavuru MS, Rice TW, et al. The diagnostic and therapeutic utility of thoracoscopy. A review. *Chest* 1995;108:828-41. (4).
 127. Menzies R, Charbonneau M. Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease. *Ann Intern Med* 1991;114:271-6. (3).
 128. Danby CA, Adebajo SA, Moritz DM. Video-assisted talc pleurodesis for malignant pleural effusions utilizing local anesthesia and I.V. sedation. *Chest* 1998;113:739-42. (3).
 129. Arapis K, Caliandro R, Stern JB, et al. Thoracoscopic palliative treatment of malignant pleural effusions: results in 273 patients. *Surg Endosc* 2006;20:919-23.
 130. Canto A, Blasco E, Casillas M, et al. Thoracoscopy in the diagnosis of pleural effusion. *Thorax* 1977;32:550-4. (3).
 131. Ferrer J, Roldan J, Teixidor J, et al. Predictors of pleural malignancy in patients with pleural effusion undergoing thoracoscopy. *Chest* 2005;127:1017-22. (2+).
 132. Aelony Y, King RR, Boutin C. Thoracoscopic talc poudrage in malignant pleural effusions: effective pleurodesis despite low pleural pH. *Chest* 1998;113:1007-12. (2L).
 133. Debeljak A, Kecelj P, Triller N, et al. Talc pleurodesis: comparison of talc slurry instillation with thoracoscopic talc insufflation for malignant pleural effusions. *J BUON* 2006;11:463-7. (2L).
 134. Foroulis CN, Kotoulas C, Konstantinou M, et al. The management of malignant pleural effusions: talc pleurodesis versus bleomycin pleurodesis. *J BUON* 2001;6:397-400. (3).
 135. Harley HR. Malignant pleural effusions and their treatment by intercostal talc pleurodesis. *Br J Dis Chest* 1979;73:173-7. (3).

136. Jones GR. Treatment of recurrent malignant pleural effusion by iodized talc pleurodesis. *Thorax* 1969;24:69-73. (3).
137. Viallat JR, Rey F, Astoul P, et al. Thoracoscopic talc poudrage pleurodesis for malignant effusions. A review of 360 cases. *Chest* 1996;110:1387-93. (2L).
138. Weissberg D, Ben-Zeev I. Talc pleurodesis. Experience with 360 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:689-95. (2L).
139. Gasparri R, Leo F, Veronesi G, et al. Video-assisted management of malignant pleural effusion in breast carcinoma. *Cancer* 2006;106:271-6. (2L).
140. Qureshi RA, Collinson SL, Powell RJ, et al. Management of malignant pleural effusion associated with trapped lung syndrome. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2008;16:120-3. (2L).
141. Colt HG. Therapeutic thoracoscopy. *Clin Chest Med* 1998;19:383-94. (4).
142. Cardillo G, Facciolo F, Carbone L, et al. Long-term follow-up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:302-6. (2+).
143. de Campos JR, Vargas FS, de Campos Werebe E, et al. Thoracoscopy talc poudrage: a 15-year experience. *Chest* 2001;119:801-6. (2+).
144. PienGW, GantMJ, WashamCL, et al. Use of an implantable pleural catheter for trapped lung syndrome in patients with malignant pleural effusion. *Chest* 2001;119:1641-6. (3).
145. Putnam JB Jr, Walsh GL, Swisher SG, et al. Outpatient management of malignant pleural effusion by a chronic indwelling pleural catheter. *Ann Thorac Surg* 2000;69:369-75. (2+).
146. Warren W, Faber L. Clinical experience with Pleurx catheters for malignant pleural effusions. *Chest* 2000;118 (Suppl):130S. (3).
147. Warren WH, Kalimi R, Khodadadian LM, et al. Management of malignant pleural effusions using the Pleur(x) catheter. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1049-55. (2L).
148. Tremblay A, Michaud G. Single-center experience with 250 tunneled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion. *Chest* 2006;129:362-8. (2L).
149. Bertolaccini L, Zamprogna C, Barberis L, et al. Malignant pleural effusions: review of treatment and our experience. *Rev Recent Clinical Trials* 2007;2:21-5. (2L).
150. Janes SM, Rahman NM, Davies RJO, et al. Catheter-tract metastases associated with chronic indwelling pleural catheters. *Chest* 2007;131:1232-4. (3).
151. Martini N, Bains MS, Beattie EJ Jr. Indications for pleurectomy in malignant effusion. *Cancer* 1975;35:734-8. (3).
152. Fry WA, Khandekar JD. Parietal pleurectomy for malignant pleural effusion. *Ann Surg Oncol* 1995;2:160-4. (2L).
153. Bernard A, de Dompure RB, Hagry O, et al. Early and late mortality after pleurodesis for malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg* 2002;74:213-17. (2L).
154. Waller DA, Morrith GN, Forty J. Video-assisted thoracoscopic pleurectomy in the management of malignant pleural effusion. *Chest* 1995;107:1454-6. (3).