

MALIGN PLEVRALE EFÜZYONLARDA YÖNETİM

Dr. Bekir Sami Karapolat

Malign plevral efüzyon (MPE)

- Plevral sıvı içerisinde malign hücre bulunması veya plevral dokuda biyopsi ile malign hücrelerin tespit edilmesi
- 750.000/yıl Avrupa, 150.000/yıl Amerika
- Tüm plevral efüzyonların %15-35' i dir.
- Bütün kanser olgularının %15, metastatik kanserlerin %50' sinde (+).
- Küratif tedaviyi imkansızlaştıran kötü prognostik faktör.
- Ciddi bir morbidite ve maliyet artışı sebebi.
- Ortalama sağkalım 5 (3-12) ay.

M0		Uzak metastaz yok
M1		Uzak metastaz var
	M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül-nodüller, plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon ¹
	M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz ²
	M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

¹Akciğer kanseriyle birlikte olan plevral-perikardiyal efüzyonlar genellikle tümöre bağlı gelişir. Ancak bazen patolojik incelemelerde plevral-perikardiyal sıvıda tümör görülmemektedir. Bu bulgular varsa ve klinik değerlendirme efüzyonun tümörle ilgili olmadığı yönündeyse efüzyon evreleme belirleyicisi olarak kullanılmamalıdır

²Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını da kapsamaktadır

Stage	2-Year Survival Rate (%)	5-Year Survival Rate (%)
IA1	97	92
IA2	94	83
IA3	90	77
IB	87	68
IIA	79	60
IIB	72	53
IIIA	55	36
IIIB	44	26
IIIC	24	13
IVA	23	10
IVB	10	0

Modified from Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The eighth edition lung cancer stage classification. Chest 2017;151:193-203.

Paramalign plevral efüzyon

- Olgularda malignite mevcut olsa dahi sıvı içerisinde malign hücre bulunmaması veya plevral yüzeylerde tümör olmaması
- Tümör hücreleri plevral membranı invaze edememiştir.
- Postobstrüktif atelektazi, pnömoni
- Lenfatik obstrüksiyona bağlı emilim azalması
- Kompresif torasik duktus obstrüksiyonu
- Pulmoner emboli, VCSS
- Kanser tedavisinin yan etkileri

Etiyoloji

- Erkeklerde en sık akciğer ca, kadınlarda meme ca
- Lenfoma, over ve genitoüriner ca
- GIS maligniteleri
- Sarkomlar
- Mezotelyoma
- Akciğer kanserinde tanıda %15, ileri evrelerde %50
- KHAK' de nadir.
- %7 primer tümör bulunamaz.

Patogenez

- Daima plevral sıvı yapımı ve emilimi arası dengede bozulma (+).
- Parietal plevra lenfatik stomatasının tümör implantlarıyla tıkanması ve buna bağlı bozulmuş lenfatik drenaj (+).
- Tümörün indüklediği lokal inflamasyon ve kapiller permeabilite artışı ve **anormal anjiogenesisine bağlı artmış plevral sıvı oluşumu (+)**.
- Plevral efüzyona malign hücrelerin ulaşması
- Viseral plevradaki tümör embolileri
- Akciğer kanserinde viseral plevraya hematojen yayılım ve buradan komşu parietal plevraya ekim.

- Tümörlü komşu dokulardan direkt invazyon
- Parietal plevraya hematojen metastaz
- Mediastinal metastatik LAP' lar ve lenfatik blokaj
- Parietal plevra mediastinal lenf nodları arası lenfatik damarların tıkanması
- Neden transuda değil?
- Sitokinler, TNF, IL, VEGF
- Plevral metastazlı olguların %60 kadarında MPE
- Patogeneizde ?

Immunoregulatory factors

Immune system

Inflammatory mediators
Released from tumor cells
(CCL2, SPP1)

Inflammatory signaling
(IL-6, TNF- α)

Infiltration of host cells
(macrophages, mast cells,
mononuclear cells)

Immunoregulatory
mediators (IL-2, TNF, IFN)

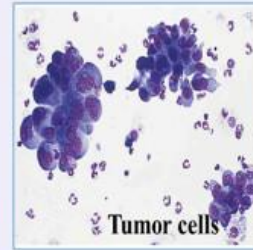
Transcription factors
(NF- κ B)



Tumor

MPE

Host



Modulators that increase Vascular permeability

Vascular activation
mediators released from
tumors (VEGF, MMPs)

Driving mediators
(VEGFR, KRAS)

Tumor invasion

Block of lymphatic reflux

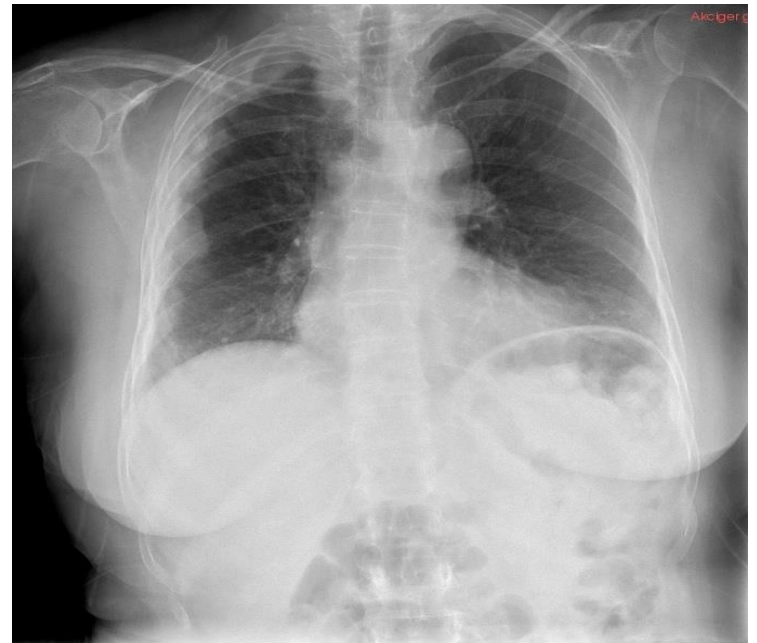
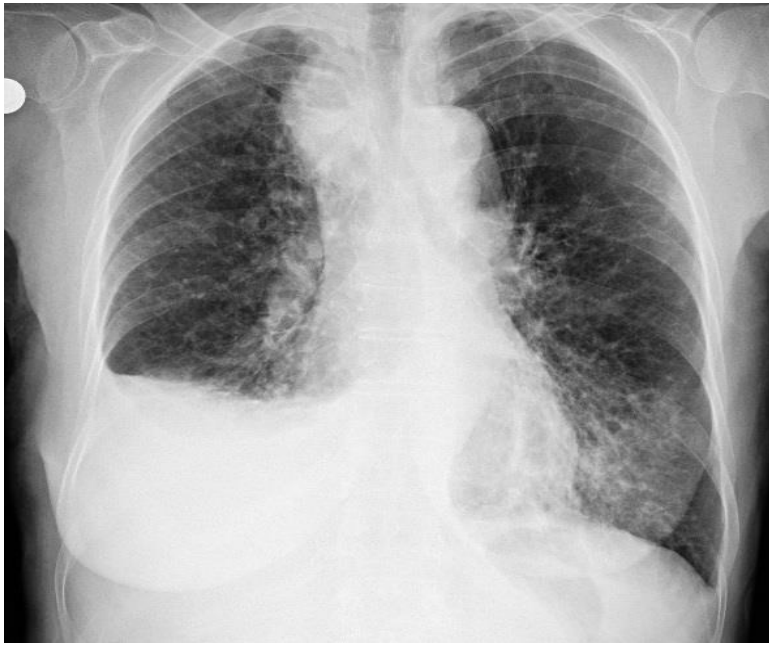
Angiogenesis

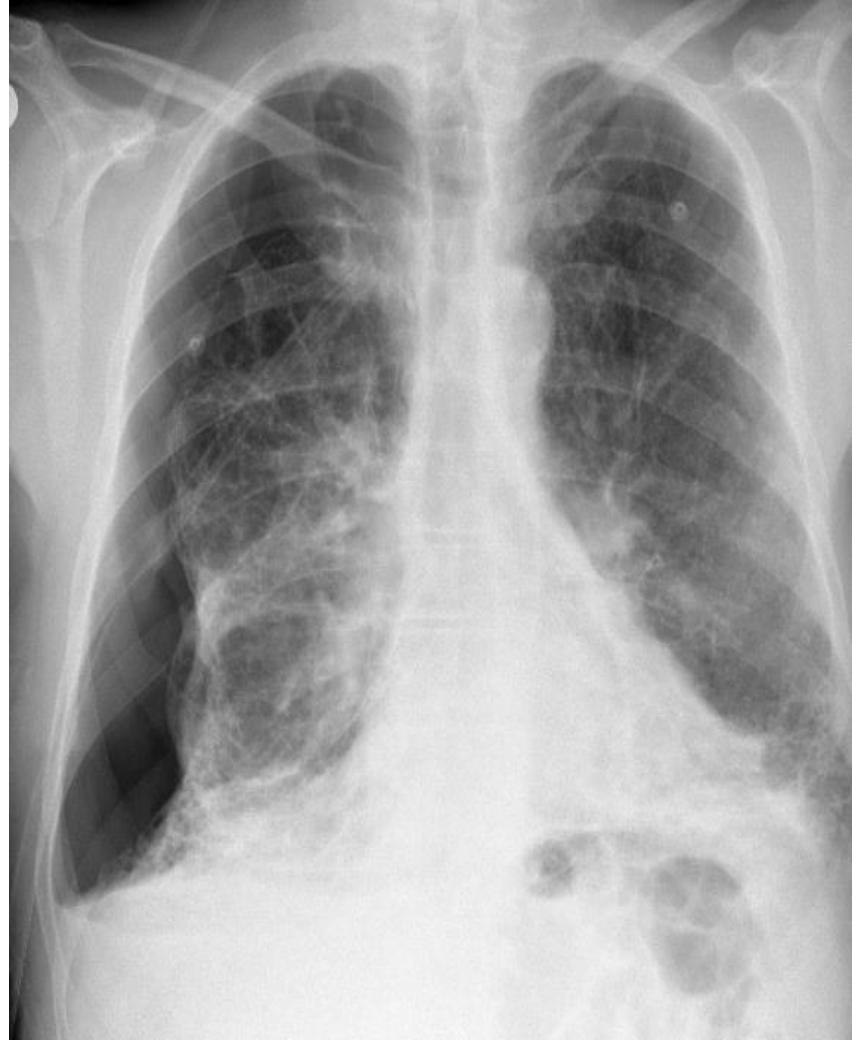
Increase of vascular
permeability

- **Semptomlar**
- **%75 ve üstü semptom (+).**
- Pasif atelektazi nedenli **dispne (En sık).**
- Kuru öksürük
- Göğüs ağrısı
- Nonspesifik semptomlar

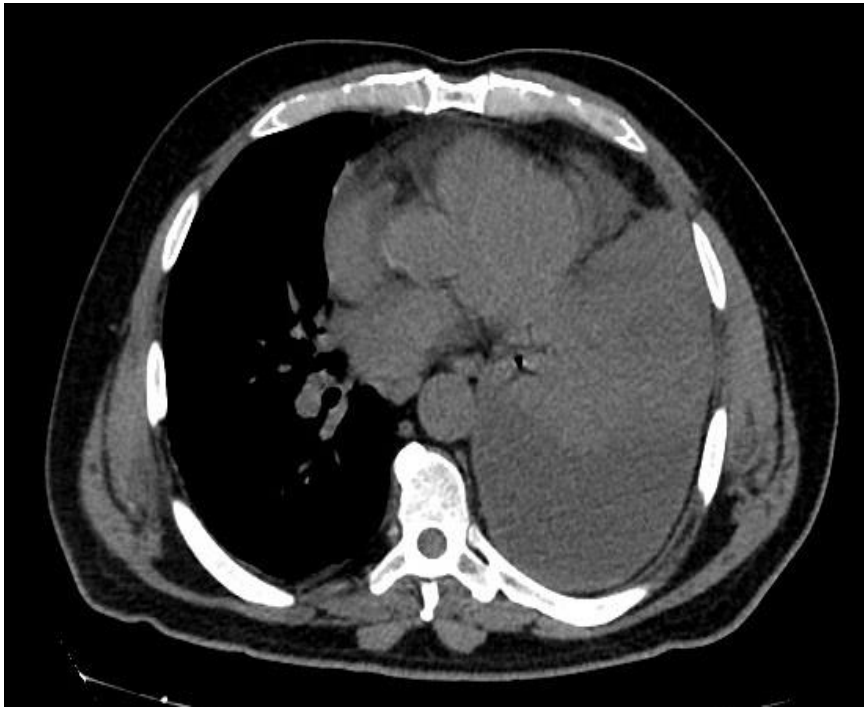
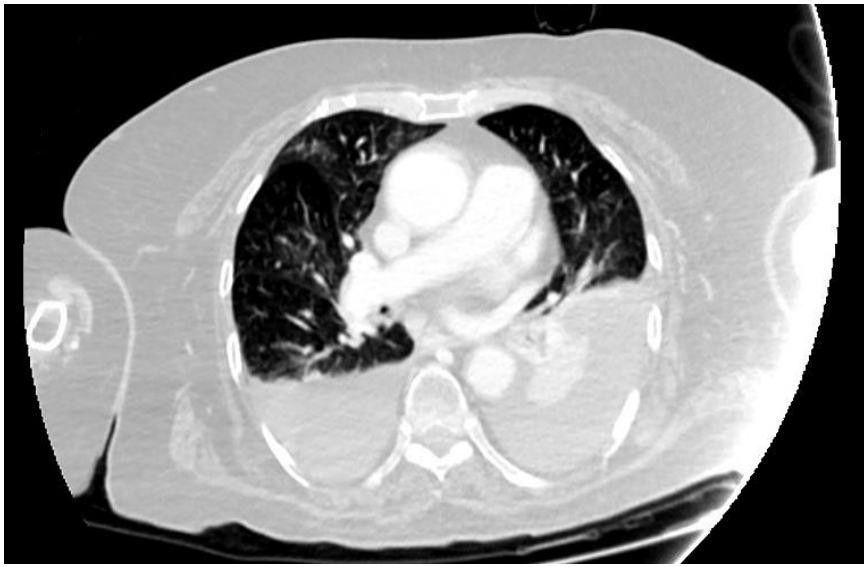
- **Fizik muayene**
- Artmış solunum hızı
- Oskültasyonda solunum seslerinde azalma
- Perküsyonda matite
- Vibrasyon torasikte azalma
- Egofoni

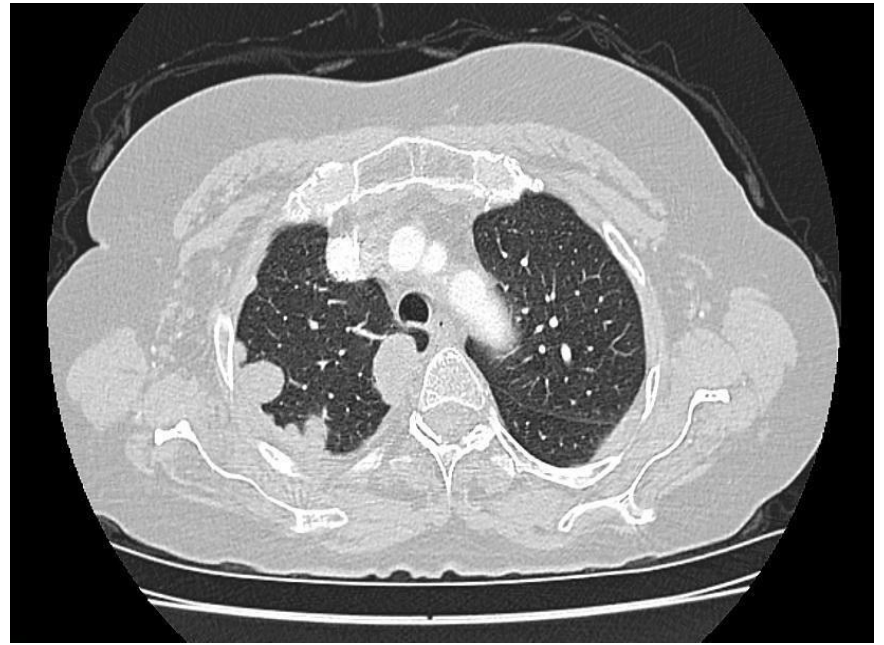
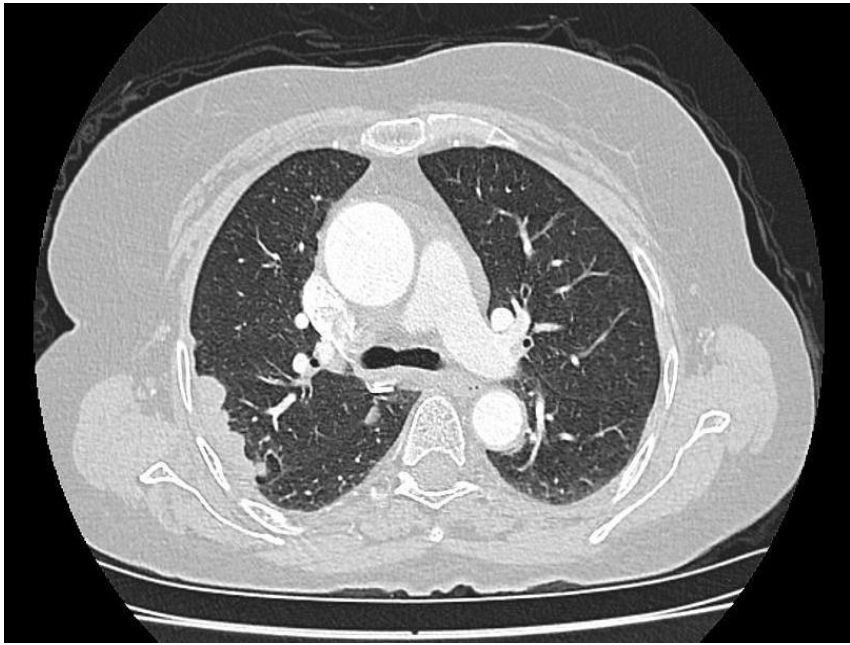
- Radyolojik tetkikler
- PA akciğer grafisi (En sık).
- Lateral dekübit grafiler
- USG
- CT
- MR
- PET-BT



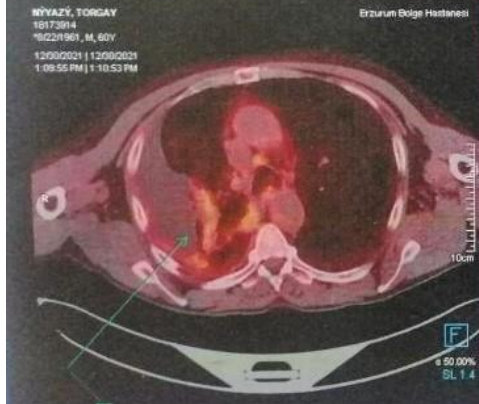


- **CT**
- Efüzyonun boyutu
- Lokülasyon varlığı
- Plevral kalınlaşmalar (1 cm üstü)
- Plevranın çepeçevre ring şeklinde görüntüsü
- Plevral metastatik tümör odakları, nodüller
- Mediastinal plevrada tutulum ve kalınlaşma
- Fissürlerde düzensiz nodüller
- Primer malignitenin varlığı
- **Spesifite yüksek**
- **Sensitivite %36-68**
- **1/3 olguda maligniteyi düşündürecek bulgu olmayabilir.**





- PET-CT
- İnflamasyonda false (+) sonuç.
- Benign ve MPE ayrımında
- Sensitivite %83.3 ve spesifite %92.2



- Tanı
- Malign sitoloji veya histoloji (+).
- Sıklıkla unilateral masif efüzyon (500-2000 ml)
- Tüm masif efüzyonların %67' si MPE
- Mayinin makroskopisi nonspesifik (seröz, sanginöz)
- Direk plevral tutulumda hemorajik mayi
- Eksuda (%5 transuda)
- İdeal sitoloji için en az 50-75 mL sıvı gerekli.
- Yüksek LDH, protein, amilaz (özellikle adeno ca.)
- Düşük glukoz
- Lenfosit oranı %50-70 arası
- pH 7.3 altında ise daha geniş plevral yüzey tutulumu, plevral sıvıda yoğun malign hücre ve daha kötü survey.

- **Tanı değerleri (Sensitiviteler)**
- Plevral sıvı sitolojisi %66
- 3 kez tekrarlarla %90
- 3. sonrası aşağıdaki ileri işlemler önerilir (+).
- Kapalı plevra biyopsisi %46
- Her ikisi %73-90
- Tru-cut perkütan iğne biyopsi %83-88
- **VATS %95**

Loddenkemper R, Boutin C. Thoracoscopy: present diagnostic and therapeutic indications. Eur Respir J. 1993 Nov;6(10):1544-55. PMID: 8112449.

- Fibrinöz plörit
- Nonspesifik, idiyopatik plörit
- Plevral doku, sıvı var ancak tümör hücresi, mikroorganizma veya granülom içermiyor.
- Kesin tanı yok.
- Bunların %5-15' inde ileride MPE gelişebilir.
- Özellikle MPM.
- Yakın takip önerilir.

- **Masif efüzyona rağmen**
- Mediastinal shift (-)
- Bronşiyal obstrüksiyon
- Aynı taraf akciğerde volüm kaybı ve atelektazi (+)
- Parankim lezyonu (+)
- Hemoptizi (+)
- **FOB yapılmalıdır.**

- **Prognoz**
- Belirteçler
- Yaş, kalıcı nefes darlığı, performans durumu, tümör tipi, tümör evresi, eşlik eden hastalıklar, plevral sıvının bileşimi ve altta yatan kanserin antitümör tedaviye yanıt vermesi
- Mortalite malign efüzyonu olmayan metastatik kanserli hastalarla karşılaştırılınca MPE' larda daha yüksek.
- **Akciğer, mide ve over ca. larda survey genellikle birkaç ay**
- **KT cevaplı lenfoma ve meme ca. da survey uzun.**
- **En iyi prognoz meme ca. (Ortalama 1 yıl)**

- 417 MPE olgusu
- Ortalama sağkalım 4 ay
- 6 aylık sağkalım %31
- 1 yıllık %18
- PH ve glikoz düşükse survey kısa

Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of survival for patients with malignant pleural effusions. *Chest*. 2000;117(1):79-86

- 277 NSCLC olgusu
- 29 skuamoz hücreli ve 248 adenokarsinom MPE.
- Plevral sıvı sitolojisinin skuamoz hücreli karsinom MPE' de tanısal verimi düşüktür ve bu hastaların sağ kalımı akciğer adeno ca. ile karşılaştırıldığında daha kötüdür.

Dorry M, Davidson K, Dash R, Jug R, Clarke JM, Nixon AB, Mahmood K. Pleural effusions associated with squamous cell lung carcinoma have a low diagnostic yield and a poor prognosis. *Transl Lung Cancer Res.* 2021 Jun;10(6):2500-2508.

Survival with malignant pleural effusions according to cancer type

Cell type	Median survival in days (95% CI)	n
Mesothelioma	339 (267 to 422)	170
Hematological malignancy	218 (160 to 484)	35
Gynecological malignancy	230 (97 to 279)	59
Breast cancer	192 (133 to 271)	140
Renal cell carcinoma	114 (33 to 334)	22
Adenocarcinoma of unknown primary	87 (13 to 286)	11
Lung cancer	74 (60 to 92)	215
Other	71 (46 to 102)	33
Gastrointestinal cancer	61 (44 to 73)	61
Sarcoma	44 (19 to 76)	12
Melanoma	43 (23 to 72)	23
Urological cancer (bladder, prostate, testis, penile)	33 (22 to 168)	8
Overall	136 (119 to 167)	789

Reproduced with permission from: Clive AO, Kahan BC, Hooper CE, et al. Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the LENT prognostic score. *Thorax* 2014; 69:1098-1104. Copyright © 2014 BMJ Publishing Group Ltd.



OPEN ACCESS

Open Access
Scan to access more
free content

ORIGINAL ARTICLE

Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the LENT prognostic score

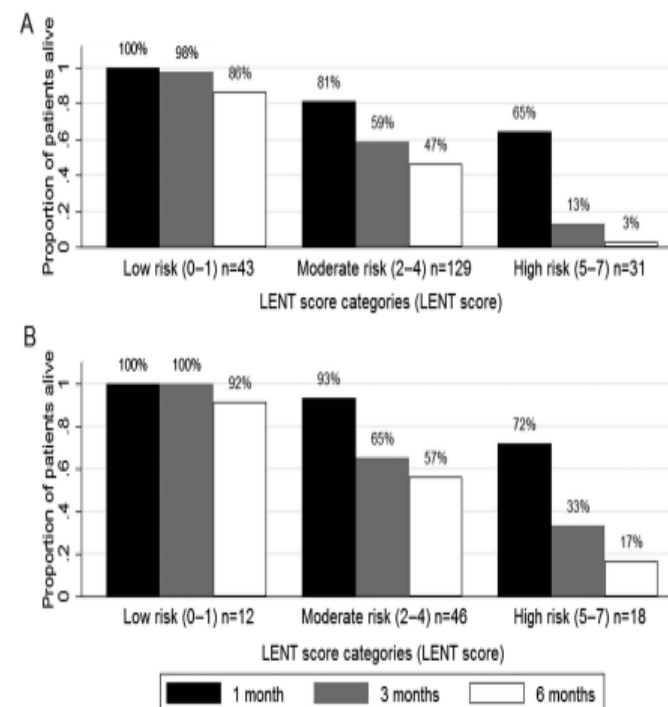
Amelia O Clive,^{1,2} Brennan C Kahan,³ Clare E Hooper,^{1,2} Rahul Bhatnagar,^{1,2} Anna J Morley,² Natalie Zahan-Evans,² Oliver J Bintcliffe,² Rogier C Boshuizen,⁴ Edward T H Fysh,^{5,6} Claire L Tobin,⁵ Andrew R L Medford,² John E Harvey,² Michel M van den Heuvel,⁴ Y C Gary Lee,^{5,6} Nick A Maskell^{1,2}

Table 3 The LENT score calculation

	Variable	Score
L	LDH level in pleural fluid (IU/L)	
	<1500	0
	>1500	1
E	ECOG PS	
	0	0
	1	1
	2	2
	3–4	3
N	NLR	
	<9	0
	>9	1
T	Tumour type	
	Lowest risk tumour types	0
	▶ Mesothelioma	
	▶ Haematological malignancy	
	Moderate risk tumour types	1
	▶ Breast cancer	
	▶ Gynaecological cancer	
▶ Renal cell carcinoma		
Highest risk tumour types	2	
▶ Lung cancer		
▶ Other tumour types		
Risk categories	Total score	
Low risk	0–1	
Moderate risk	2–4	
High risk	5–7	

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance score; LDH, lactate dehydrogenase; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio.

Figure 3 Proportion of patients surviving to 1, 3 and 6 months according to low-risk, moderate-risk and high-risk LENT scores. (A) 'UK Cohort 1' and (B) 'UK Cohort 2'.



- **Tedavi**
- Semptomlar, etiyoloji, prognoz, genel durum, komorbiditeler, beklenen survey
- Primer tümörün yeri ve histolojisi
- Sıvının nüks riski, akciğerin ekspansiyonu ?
- **KT duyarlı etiyolojide dahi lokal palyatif işlemler (+).**
- **Palyasyon=Palliare=Örtmek, kapatmak**
- **Drenaj ve nüksün önlenmesi, survey katkısı yok.**
- **Amaç efüzyonun komplet ve kalıcı kontrolü**
- **Semptomların giderilmesi**
- Minimum morbidite ile semptomlarda kalıcı iyileşme sağlanarak yaşam kalitesinin artırılması
- Hastane yatış süresi kısa, günlük aktiviteler kısıtlanmamalı, ileride işlem ihtiyacı yok, kontrol ve takip zahmetsiz (+).

- Takip (Asemptomatik)
- Torasentez
- Drenaj kateterleri
- Tüp torakostomi
- VATS
- Plörodezis
- Plöroperitoneal şant
- RT/KT
- Plörektomi
- Dekortikasyon
- Plevral kateter/Açık drenaj

- **Torasentez**
- **Tanımsız tüm semptomatik efüzyonlarda ilk işlem (+).**
- İdeali ultrasonografi veya CT eşliğinde
- Girişim yeri sıvının serbest, loküle veya komplike olmasına bağlı
- Sıklıkla posterior da skapula alt ucunda 7. İCA (+).
- Başlangıçta 50 ml. örneklemede yeterli.
- **İlk torasentez sonraki tedavide belirleyici**
- Umut edilen dispnede düzelme ve akciğer ekspansiyonu (+).
- Dispne düzelmezse MPE dışı sorumlu neden? Akciğer parankim hastalığı?
- Sonradan sıvının birikme hızı ?

- Tedavide sadece sık torasentez uygulanması; çok yavaş biriken MPE' lar, genel durumu bozuk ve beklenen yaşam süresi 1-2 ay olanlarda (+). Bunlarda plörodezis (-).
- Çoğu MPE mutlaka tekrarlar.
- Genellikle 20 gün civarında nüks (+).
- Nüks erkeklerde ve önceden sistemik tedavi öyküsü olanlarda daha sık (+).

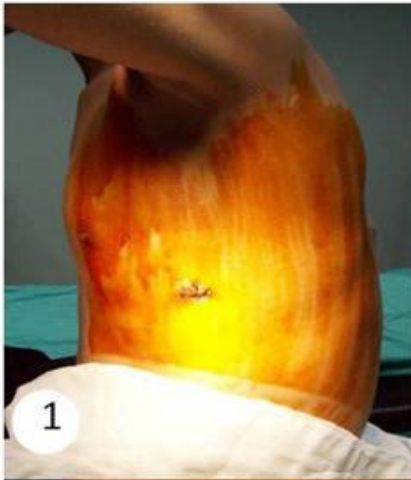
- Drenaj sonrası
- Ekspandable akciğer: Torasentez sonrası grafide akciğer tam ekspansiyon.
- Klinik rahatlama (+), ağrı (-).
- Non-ekspandable akciğer: Torasentez sonrası grafide akciğer inkomplet ekspansiyon veya ekspansiyon değil.
- Olguların yaklaşık $\frac{1}{2}$ ' si
- PA grafide hava sıvı seviyesi (+) ve dispne azalmaz.
- Göğüs ağrısı ve baskı hissi (+).
- Tek seferde olguların tolere edebildiği kadar (en fazla 1500 ml) sıvı boşaltılmalı
- İşlem esnasında öksürük, göğüste sıkışma hissi ve nefes darlığı oluşması halinde torasentez sonlandırılmalı.



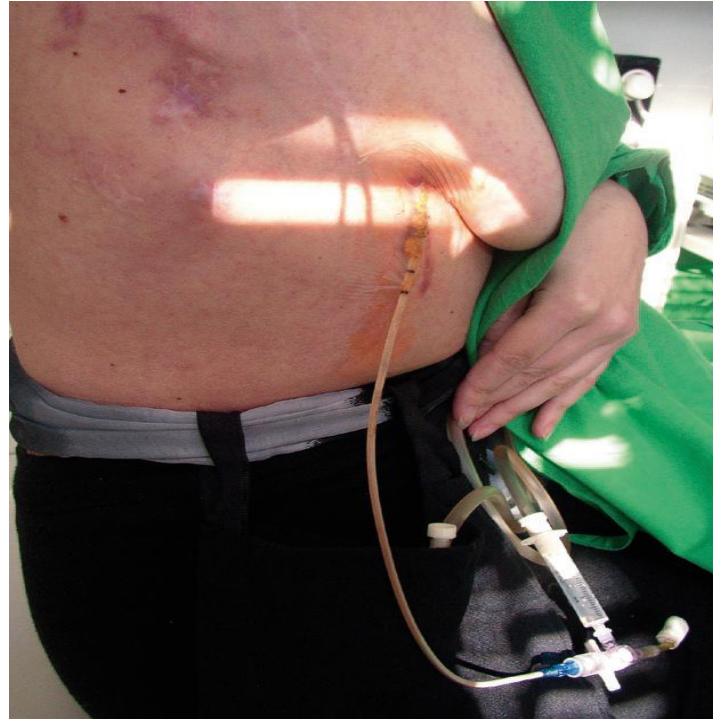
- **Komplikasyonlar**
- Pnömotoraks %12, ultrason eşliğinde %3
- Sıklıkla torasentez sonrası 1-4 saat içinde. Gözlem (+).
- 1/3 olguda tüp torakostomi
- Hemotoraks, hematoma (USG ile risk %40 azalır).
- Göğüs ağrısı, dispne, şiddetli öksürük
- Reekspansiyon pulmoner ödem, vazovagal reaksiyonlar
- **Tekrarlanan torasentezlerde ampiyem, plevral adezyonlar ve lokülasyon**

Jones PW, Moyers JP, Rogers JT, Rodriguez RM, Lee YC, Light RW. Ultrasound-guided thoracentesis: is it a safer method? Chest. 2003;123(2):418-23.

- Tüp torakostomi
- Torasentez ile akciğer ekspanse olunca (+).
- 7-8. ICA posterior aksiller hat
- İdeal çap 20-28F arası.
- Lokal anestezi ve hafif sedasyon ile hasta başında uygulanır.
- Sıvı drene edilmiş, günlük drenaj ortalama 200 ml. altında ve akciğer ekspanse ise plörodezis (+).
- Ekspanse olmayan akciğerde yapılan plörodezis ile kimyasal ampiyem riski (+).



Plöroken



- Plörodezis
- Plevral boşluğun ortadan kaldırılması
- Kimyasal (Toplam başarı oranı %70-90) ve mekanik
- Talk en yaygın kullanılan ve en efektif sklerozan ajan
- 2-6 ay surveyi olan ve kesin/hızlı işlem isteyen olgular
- Ekspanse akciğerde ve makul drenajda (kuru plevra).
- Hızlı tekrarlayan efüzyonlarda IPC' nin alternatifi.
- 2 ay altı surveyde ve nonekspanse akciğerde (-).

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(5):829-38.

- **Talk plörodezis**
- Öncesinde tüp içerisine lokal anestezi verilmeli.
- 50-100 ml. SF içinde süspansiyon haline gelmiş 5 gr. talk plevral boşluğa verilir (Talc slurry).
- Tüp klempe edilir. 4 saat sonra klemp açılır ve dren düşük basınçta aspire edilir.
- Klempajla şiddetli ağrı ve dispne oluşursa klemp açılır ve talk boşaltılır.
- **Drenaj 100 ml. altına inince tüp torakostomi sonlandırılır (Genellikle 24 saat, bazen fazla drenajı olanlarda 72 saat).**
- **IPC' ye göre daha hızlı plörodezis oluşur.**

- Klempaj süresinin uzatılması, hastaya çeşitli pozisyonların verilmesi ve geniş lümenli tüplerin kullanımı plörodezis başarısında artış sağlamaz.
- **BTS 10-14F kullanımını önermektedir.**
- Efektif, komplikasyon biraz fazla ama ağrı daha az.
- Uygun şartlarda ve erken dönemde sklerozan ajanın tüm plevral yüzeyle teması
- **Kimyasal plörit ve yapışma oluşana kadar plevraların karşılıklı temasının devamı**
- Yüksek plevral tümör yükünde düşük plörodezis başarısı (Özellikle MPM' da ve inflamatuvar yanıt azlığı nedeniyle)

- **Başarılı plörodezis**
- İşlem sonrası 3 ay içinde ek terapötik girişim ihtiyacının olmaması
- Surveyde artış (Özellikle performansı iyi meme ca.larda ve %93 başarı ile)
- Survey artışı plevral sıvının kanser progresyonundaki biyolojik rolünü kanıtlayabilir.
- **Başarısız plörodezis**
- PH 7.2 altı, glukoz 60 mg/dL altı ve LDH 600 U/L üstü
- Semptomların devamı ve girişim ihtiyacı
- PA akc grafide aynı tarafta %50 üstü opasifikasyon.
- **Survey 16 ay ve 5 ay**

Hassan M, Mercer RM, Maskell NA, Asciak R, McCracken DJ, Bedawi EO, Shaarawy H, El-Ganady A, Psallidas I, Miller RF, Rahman NM. Survival in patients with malignant pleural effusion undergoing talc pleurodesis. Lung Cancer. 2019 Nov;137:14-18.

- **Talk**
- En sık kullanılan ajan
- **Plevral inflamasyon oluşturarak mezotel hasarı ve fibroblast proliferasyonunun stimülasyonu ve fibrozis**
- Nötrofil cevabı fazlaysa plörodezis başarısı yüksek.
- **Böylece malign hücrelere karşı artmış immün cevap (+).**
- Steril, asbest (-).
- Suda erimez.
- İnsüflasyon şeklinde kullanımı önerilir.
- Slurry ile aralarında fark yok.
- Daha yoğun plörit (+).
- **Başarı oranı en yüksek ve nüks oranı en düşük ajan.**

- Plöredesis sonrası olgular ne kadar uzun süre hayatta kalırsa, nüksetme ihtimali o kadar yüksek
- Talk plöredesis uygulanan olguların yüzde 50' sinde 6 ayda nüks (+).

Fortin M, Tremblay A. Pleural controversies: indwelling pleural catheter vs. pleurodesis for malignant pleural effusions. J Thorac Dis. 2015 Jun;7(6):1052-7.

- Talk plörodezis komplikasyonları
- Plöritik göğüs ağrısı (Nispeten az)
- Ateş
- Lokal enfeksiyon
- Hipotansiyon, aritmi, MI ve kardiyak arrest
- Pnömoni, ampiyem
- Sistemik emilim, solunum yetmezliği, hipoksemi
- ARDS (%1)
- Lenfanjitik tutulumu olanlar ve Talk partikül çapı $15\mu\text{m}$ ' dan küçükse sık (Partiküllerin ekstraplevral yayılımı ile indüklenen sistemik inflamasyona bağlı)
- $24\mu\text{m}$ üstünde görülmez.
- Restriktif akciğer hastalığı

- Plörodezis ajanları
- Antineoplastik ilaçlar
- Bleomisin
- Pahalı.
- Sistemik toksisite ve akciğer fibrozisi (+).
- Renal yetmezlik riski (+).
- Tümöre etkileri yok.

- **Yapıştırıcı ajanlar**
- Kimyasal plörit ve plevral obliterasyon (+).
- Tetrasiklin (15-20 mg/kg)
- Minosiklin (300 mg)
- Doksisisiklin (500 mg)
- Ucuz ve az toksik. Yan etki: Plöritik göğüs ağrısı
- Povidon iyodur...%86-96 başarı, hiper ve hipotansiyon, hipotiroidizm.
- **Gümüş nitrat...Önceki başarısız talk plörediziste %90 başarı.**
- Interlökin-2...Pahalı ve toksik.
- *Corynebacterium parvum*... Antitümöral aktivite (+).
- Sisplatin...Nefrotoksisite (+).
- Otolog kan

- 1499 olgu içeren meta-analiz
- Başarılı plörodezis için kimyasal ajan kullanılmalı
- Sklerozan ajan olarak talk, girişimsel yöntem olarak torakoskopi tercih edilmeli
- Ancak yatak başı küçük çaplı göğüs tüpünden talk bulamacı verilmesi benzer etki sağlar, daha az invazivdir ve daha iyi tolere edilir.

Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1):CD002916. doi: 10.1002/14651858.CD002916.pub2. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2013;11:CD002916. PMID: 14973997.

Table 1—Established and Investigational Intrapleural Sclerosants

Category	Sclerosants
Minerals	Talc
Antibiotics	Tetracycline
	Doxycycline
	Erythromycin
	Quinacrine
Antiseptics	Iodopovidone
	Silver nitrate
Bacterial products/components	<i>Corynebacterium parvum</i>
	<i>Staphylococcus aureus</i> superantigen
	OK432
	Lipoteichoic acid T
Anticancer drugs	Bleomycin
	Mitoxantrone
	Cisplatin
Cytokines	Interferon alfa-2b
	Transforming growth factor β

Tablo 4. Malign plevral sıvıda kimyasal ajanların plörodez başarı oranları⁽¹²⁾

Ajan	Başarı oranı (Yüzde)	Ortalama (Yüzde)
Talk	72-100	96
Tetrasiklin	25-100	69
Bleomisin	60-85	71
Kinakrin	64-100	86
Nitrojen Mustard	7-85	44
Radyoizotoplar	28-80	56

Ökse otu



Bilimsel sınıflandırma

- Älem: **Plantae**
Klad: **Angiosperms** (Kapalı tohumlular)
Klad: **Eudicots** (İki çenekliler)
Klad: **Core eudicots**
Takım: **Santalales**
Familya: **Santalaceae**
Cins: **Viscum**
Tür: **V. album**

İkili adlandırma

Viscum album

L.



Viscum pleurodesis is as effective as talc pleurodesis and tends to have less adverse effect

YongJin Chang¹ · DeogGon Cho¹ · KyuDo Cho¹ · MinSeop Cho¹

Received: 18 July 2019 / Accepted: 6 March 2020 / Published online: 12 March 2020
© The Author(s) 2020

Abstract

Purpose Many patients diagnosed with advanced cancer have malignant pleural effusion that does not respond to chemotherapy or radiation therapy. These patients often have respiratory symptoms, especially dyspnea. In order to relieve these symptoms, various procedures including chemical pleurodesis have been performed. Although talc is the most widely used and effective sclerosing agent, there it has various adverse effects. The objective of this study was to determine whether Viscum (ABNOVA Viscum® Fraxini Injection, manufactured by ABNOVA GmbH, Germany) could be used as an agent to replace talc in clinical practice.

Methods Data of 56 patients with malignant pleural effusion who received chemical pleurodesis after tube thoracostomy from January 2003 to December 2017 were retrospectively reviewed to analyze clinical course and response after pleurodesis with each agent.

Results After pleurodesis, changes in numeric rating scale (NRS) was 1.4 ± 1.6 in the talc group and 0.5 ± 1.5 in the Viscum group ($p = 0.108$). Changes in white blood cell counts after pleurodesis were 4154.8 ± 6710.7 in the talc group and 3487.3 ± 6067.7 in the Viscum group ($p = 0.702$). Changes in C-reactive protein (CRP) were 9.03 ± 6.86 in the talc group and 6.3 ± 7.5 in the Viscum group ($p = 0.366$). The success rate of pleurodesis was 93.3% in the talc group and 96% in the Viscum group ($p = 0.225$).

Conclusion Viscum pleurodesis showed comparable treatment results with talc pleurodesis while its adverse effects such as chest pain and fever tended to be relatively weak.

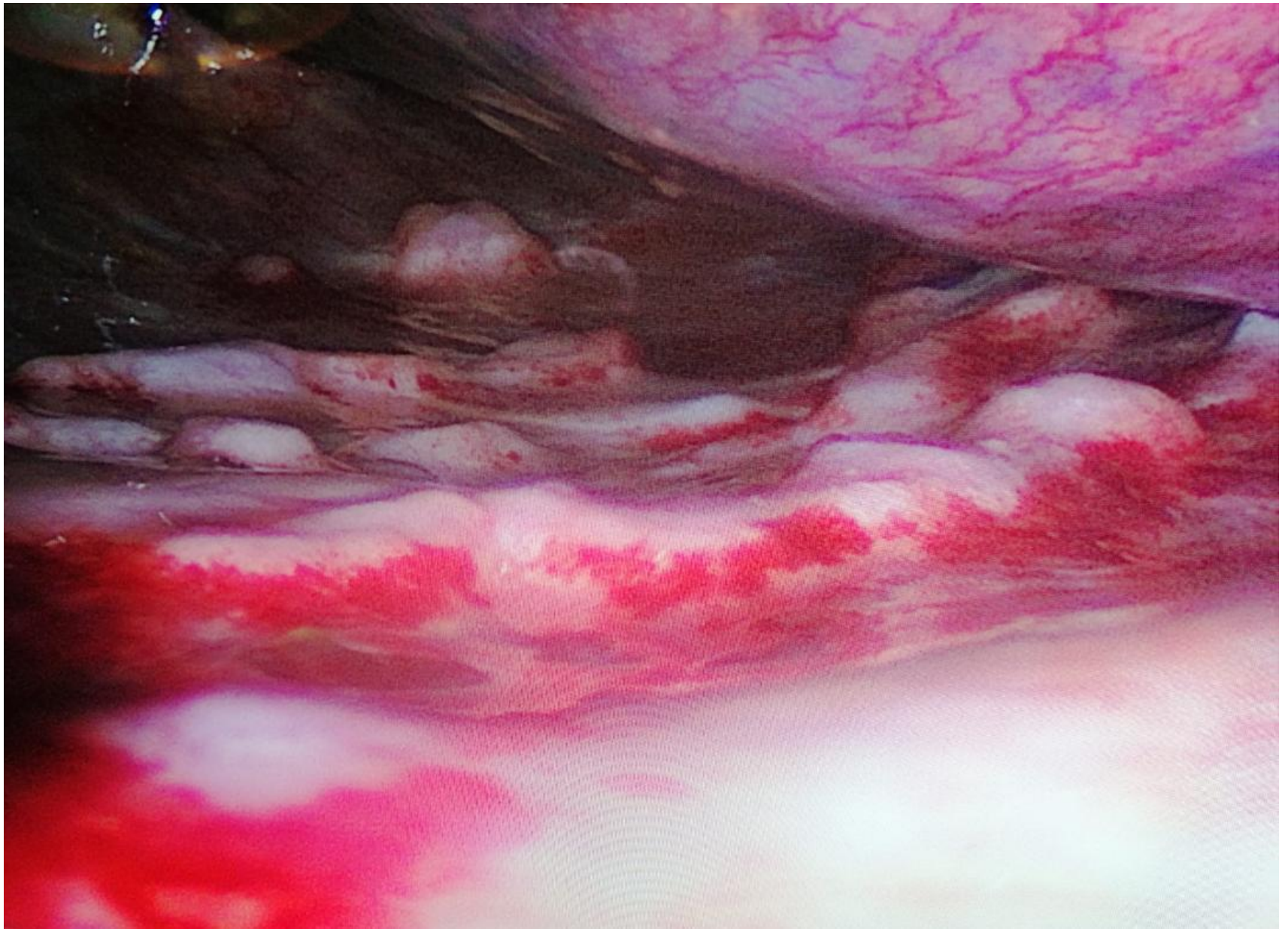
Keywords Malignant pleural effusion · Chemical pleurodesis · Talc · Viscum

- **Viscum**
- Yeni bir plörodezis ajanı
- Yayınların hepsi Uzak Doęu kökenli
- Talk ile benzer sonuçlar
- **Drenin kalış süresi ve drenaj miktarı talka göre daha az**
- **Göğüs ağrısı ve ateş daha az**

- VATS
- 2 haftadan uzun süren sitoloji (-) efüzyonlar
- Tanı almamış yeni olgularda lezyonların görülüp biyopsi alınması
- Sıvının tam drenajı, lokülasyon ve yapışıklıkların ayrılması, poşların birleştirilmesi (+).
- Akciğer ekspansiyon yeteneğinin değerlendirilmesi.
- Mekanik plörodezis (Abrazyon veya plörektomi)



- **Thoracoscopic talc insufflation**
- Talk toz halinde plevral yüzeylere homojen bir şekilde püskürtülür.
- Başarı şansı akciğer ve meme ca MPE' larında sulandırılmış talka göre daha fazla.
- Genel olarak sulandırılmış veya toz talk başarı oranları benzer
- Daha az nüks



- **Kalıcı plevral kateterler (Indwelling pleural catheter)**
- Genel durumu iyi, survey 2 ay altı olgularda (+).
- Sıklıkla 15 F, silikon, 66 cm. boyunda ve tek yönlü valf.
- Uygulama cilt altı tünel oluşturarak (+).
- Minimal invaziv.
- Kullanımı kolay, güvenli. Hızlı ve etkili.
- Ayaktan tedavi uygulamasına fırsat verir.
- Olgu kendisi sıvıyı drene edebilir.
- **%95 semptomatik iyileşme. Uzun süre kalır.**
- Komplikasyon %10 ve çoğu minör.
- Tıkanırorsa (%4) ve fibrinolitikle açılmazsa çıkarılmalı (Recerrahi).
- **2-12 hafta içinde %27-70 (Ort %40) spontan plörodezis (+).**



- Tekrarlayan semptomatik MPE' lu akciğer ekspansiyon kusuru olan trapped lung'larda (+).
- Hızlı tekrarlayan MPE ve ekspanse akciğerde (+).
- MPE yavaş biriken (1 ay üstü) olgularda torasentez yerine (+).
- Talk uygulaması ile tıkanma riski var ancak düşük.
- 2-3 hafta içinde açık drenaja geçilebilir.
- Bazı olgularda zamanla akciğerin reekspansiyonu ve yapışma oluşabilir.
- IPC takılı iken kanser spesifik tedavi (+).
- Başarısız plörodezis sonrası IPC (+).
- Ortalama IPC kalış süresi 2-3 ay.

- Enfeksiyon %5 (Mortalite %0.3).
- Giriş yeri, trakt boyunca ve plevrada olabilir.
- Çoğu IPC çıkarılmadan tedavi edilebilir.
- Gerekirse (lokülasyon) IPC yoluyla intraplevral fibrinolitik verilerek plevral enfeksiyon temizliği ve drenajın düzeltilmesi sağlanabilir.
- Enfeksiyon + drenajı bozulan, tünel enfeksiyonu olan, ampiyem ve persistan sepsis olanlarda IPC çıkarılmalıdır.
- Çıkarırken kırılma %1
- Enfeksiyon geçirenlerin %62' sinde plörodezis (+).

- Kalıcı plevral kateter ve toraks tüpü/doksisiklin plöredezis grupları
- Hastanede yatış süresi 1 gün-6.5 gün
- Semptomlarda iyileşme, survey ve yaşam kalitesi benzer.
- Geç efüzyon nüksü %13-%21.
- Plevral kateter grubundan eve gönderilen 91 olgunun %46' sında ortalama 26.5 günde spontan plörodezis (+).
- Ek invaziv girişim IPC' de az
- **Sadece trapped lung olgularında değil genel olarak MPE' da ilk seçenek olarak kalıcı plevral kateterler düşünülebilir.**

Putnam JB Jr, Light RW, Rodriguez RM, Ponn R, Olak J, Pollak JS, Lee RB, Payne DK, Graeber G, Kovitz KL. A randomized comparison of indwelling pleural catheter and doxycycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Cancer*. 1999 Nov 15;86(10):1992-9.

- Akciğer ekspansiyonu tam, ayaktan olgular
- **IPC yoluyla talk uygulaması**
- Güvenli.
- Erken dönemde sadece IPC grubuna göre daha yüksek plörodezis başarısı, semptomlarda azalma ve yaşam kalitesi artışı (+).

Bhatnagar R, Keenan EK, Morley AJ, et al. Outpatient Talc Administration by Indwelling Pleural Catheter for Malignant Effusion. N Engl J Med. 2018 Apr 5;378(14):1313-1322.

- Aynı seansta VATS, talk insuflasyonu ve IPC yerleřtirilmesi.
- Toraks tüpü 24 saat sonra çıkarılır.
- Çoğu olguda semptomatik iyileşme.
- Hastanede kalış süresi kısa.
- %92 başarılı ve hızlı plörodezis (+).
- IPC sıvı drenajı azalınca ve PA akciğer grafide sıvı yoksa çıkarılır (Ortalama 7 gün).

Reddy C, Ernst A, Lamb C, Feller-Kopman D. Rapid pleurodesis for malignant pleural effusions: a pilot study. Chest. 2011 Jun;139(6):1419-1423.

- 1,318 olguda 1,408 IPC
- Toplam (%6-7), derin plevral (%3-5), yüzeyel (%3-4) IPC ilişkili enfeksiyon
- Ortalama enfeksiyon görülme zamanı 41 gün
- Uzun süre IPC takılı kalanlarda enfeksiyon riskinde artış (+).
- IPC ilişkili enfeksiyon riski KT kullanımı veya olguların immün yetmezlikli olmaları ile ilgili değil.
- Toplam enfeksiyon oranları düşük ve immünkompetan veya KT almayanlarla benzer.
- IPC KT planından bağımsız olarak MPE palyasyonunda rahatlıkla kullanılabilir.

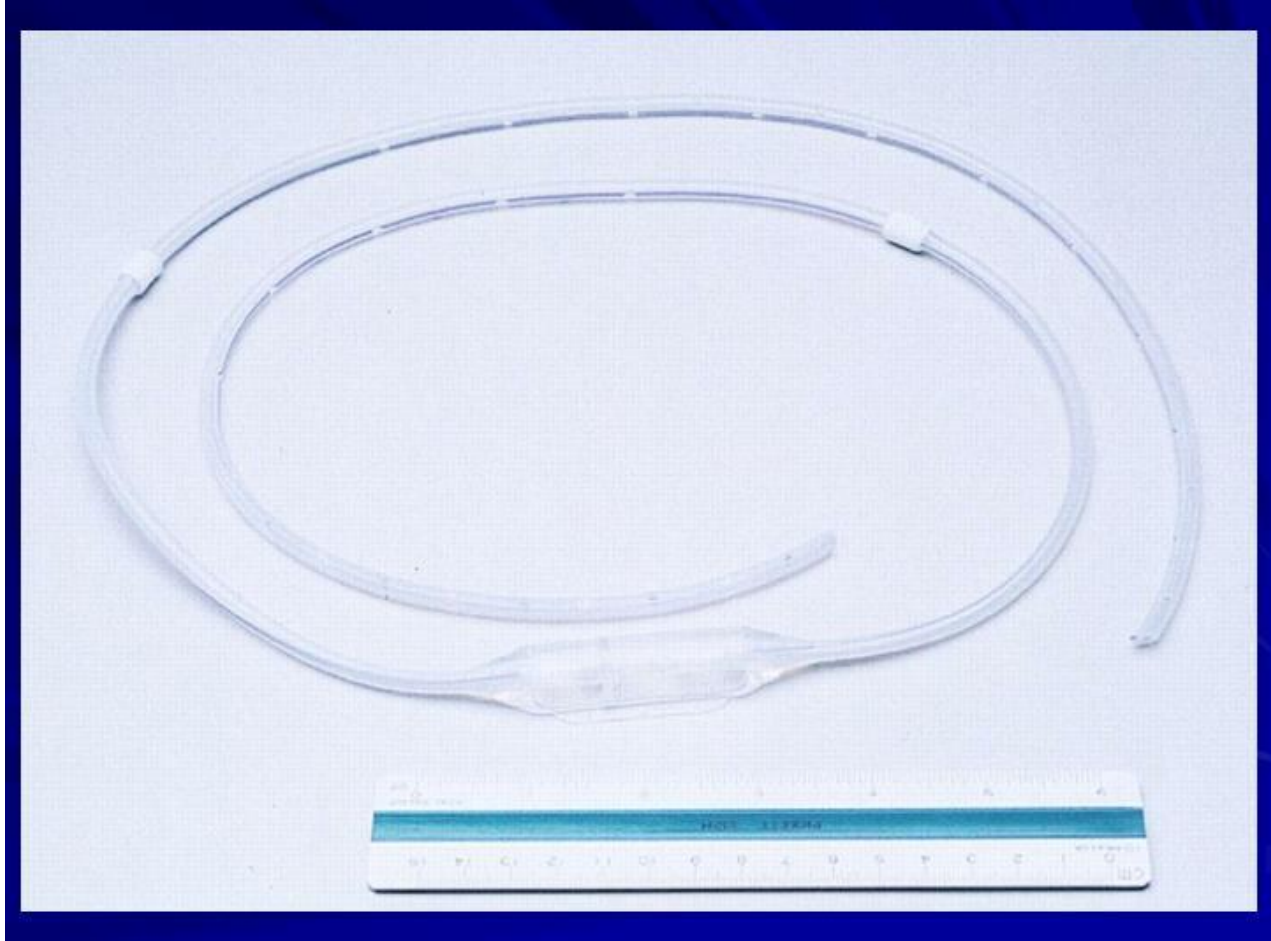
Wilshire CL, Chang SC, Gilbert CR, et al. Association between Tunneled Pleural Catheter Use and Infection in Patients Immunosuppressed from Antineoplastic Therapy. A Multicenter Study. Ann Am Thorac Soc. 2021 Apr;18(4):606-612.

Management of symptomatic malignant pleural effusion

Advantages and disadvantages of indwelling pleural catheter and talc pleurodesis		
	Indwelling pleural catheter (IPC)	Talc pleurodesis
Improved symptoms	Yes	Yes
Pleurodesis success rate	Moderate (40%)	High (60 to 90%)
Drainage duration	Long (eg, 4 to 12 weeks)	Minimal (eg, days)
Infection risk	Moderate (5 to 10%)	Low (<1%)
Outpatient drain care	Requires regular care by patient or other	Not required
Length of in-hospital stay	Zero (can be an outpatient or inpatient procedure)	Average 3 to 5 days inpatient stay
Candidacy suitability	Those with predicted survival greater than 2 weeks	Those with predicted survival >2 months
Other features	Pleurodesis can be performed via IPC if IPC alone fails or to reduce total catheter days	IPC can be placed if pleurodesis fails
Factors influencing choice of definitive procedure to prevent recurrence		
Presence of expandable or nonexpandable lung		
Rate of pleural fluid reaccumulation		
Probability of underlying cancer responding to therapy		
Patient prognosis and functional status		
Severity of symptoms caused by the pleural effusion		
Healthcare resources and physician expertise		
Patient preferences		

- Plöroperitoneal şant (Denver şantı)
- Cerrahi ile uygulama (+).
- Plevral kısım mutlaka sıvı içinde konumlandırılmalı.
- Valf içerir ve bu sayede akım sadece plevradan peritona olur.
- Hasta kendisi esnek hazneye basıp çekerek sistemi çalıştırabilir.
- Ancak hasta uyumu ve kullanımı sorunlu.
- İyi seçilmiş olgularda (+). Batında asit varsa (-).
- Genelde ekspanse olmayan akciğer ve malign şilotoraklarda (+).
- Tıkanma, enfeksiyon (%15).
- Malign hücrelerin batına transferi ?

- Malign şilotoraks ve yüksek hacimde plevral sıvı drenajı olan olgularda sıvı kaybını önler ve beslenme avantajı sağlar.
- Uygun şekilde seçilmiş olguların %73-90'ında plevral efüzyonun palyasyonu (+).



- RT/KT
- MPE tedavisinde genellikle başarısızdır.
- Lenfoma, meme ca, prostat, over, germ hücreli tümör ve KHAC ' de etkili.
- Tüm MPE olgularında eğer endike ise altta yatan malignite eş zamanlı olarak tedavi edilmelidir.

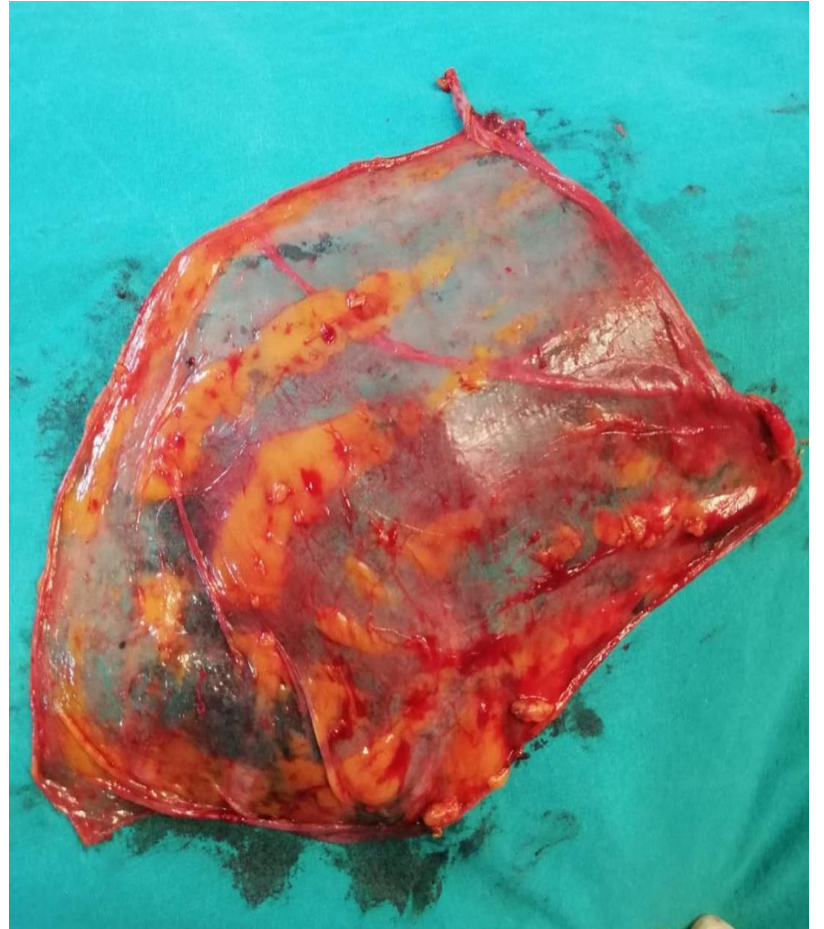
- Intrapleural Hyperthermic perfusion chemotherapy (HIPEC)
- 19 olgu
- Metastatik MPE
- Plörektomi/dekortikasyon ve/veya akciğer rezeksiyonu + HIPEC
- Hiperterminin tümorosidal etkisi (+).
- Survey artışı (+).
- Sitoredüktif cerrahi + HIPEC
- Ümit verici bir tedavi alternatifi.

Işık AF, Sanlı M, Yılmaz M, Meteroğlu F, Dikensoy O, Sevinç A, Camcı C, Tunçözgür B, Elbeyli L. Intrapleural hyperthermic perfusion chemotherapy in subjects with metastatic pleural malignancies. *Respir Med.* 2013 May;107(5):762-7.

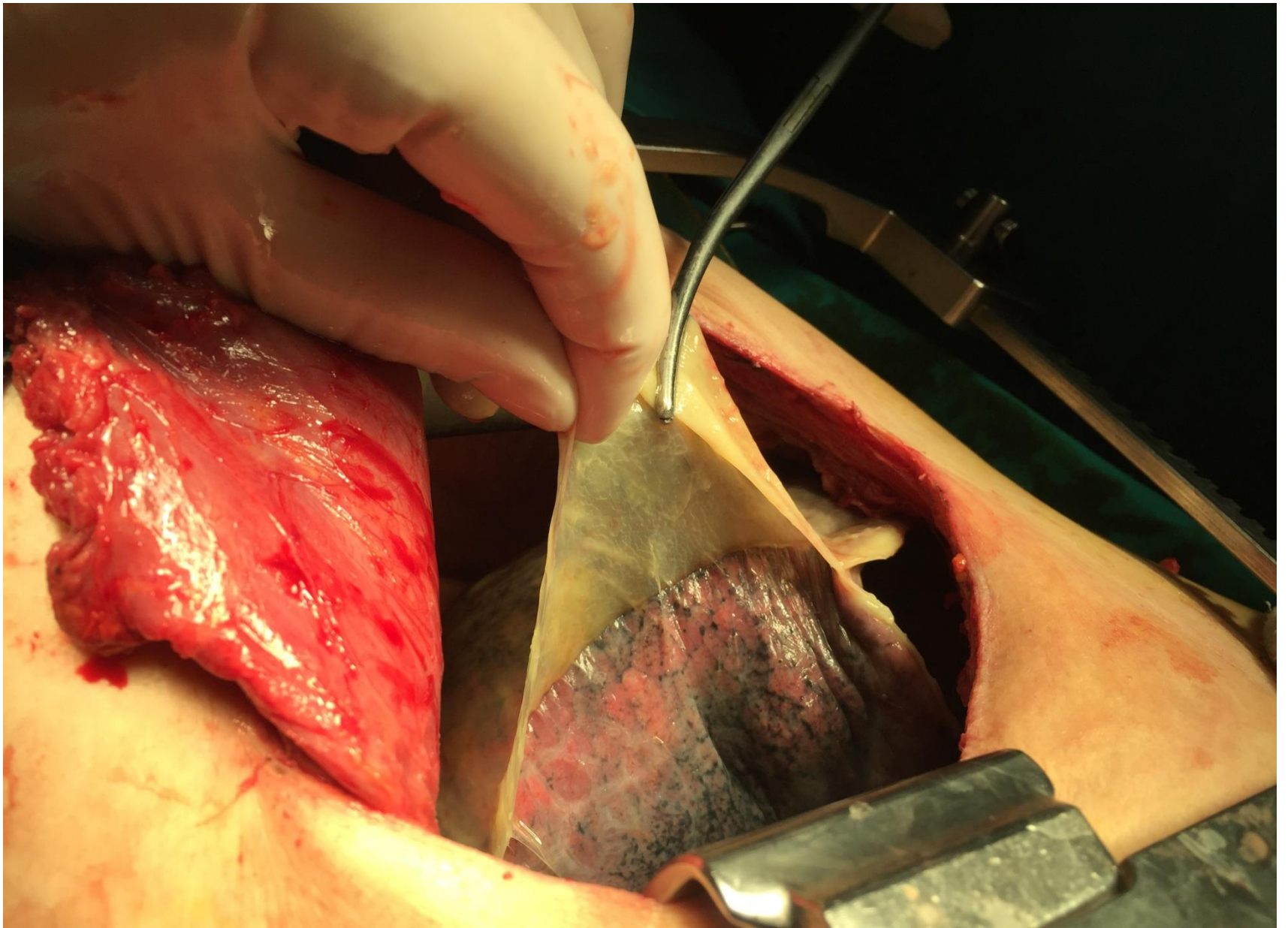
- Plevral abrazyon
- Parietal plörektomi
- Dekortikasyon
- Plöropnömonektomi
- Nadir uygulamalar.
- Erken evre, genel durumu iyi MPM olguları ve meme ca kökenli MPE' da (+).
- Survey beklentisi yüksek olgularda (+).

- Plevral abrazyon / Parietal plörektomi
- Tekrarlayan MPE (+).
- İnvaziv yöntem.
- Performansı yüksek trapped lung olgularında (+).
- MPE tanısı torakotomi esnasında konulanlarda (+).
- Parietal plevra endotorasik fasyadan ayrılarak tümörle birlikte rezeke edilir.
- Kanama, yüksek mortalite (Totalse ortalama %10).
- Önceki plörodezisler ve lokülasyonlarda komplikasyon.
- Tanısal parsiyel plörektomide %1

- 19 olgu
- Tek port torakoskopik plörektomi
- %91 başarılı plörodezis.



- Dekortikasyon
- Viseral plevra üzerindeki fibrin ve tümörün viseral plevra ile birlikte veya viseral plevrayı bırakarak eksizyonu
- Çok agresif davranılmamalı.
- Akciğerin reekspansiyonunun sağlanması yeterli.



- **Dirençli MPE**
- IPC ve plörodezis başarısız
- Öncelikle tekrarlanan torasentez ve fibrinolitikler denenmeli.
- Plörodezis tekrarlanabilir.
- **IPC uzun süre tutulmalı.**
- En son plörektomi veya plöroperitoneal şant (+).

Management of malignant and paramalignant pleural effusions

Option	Comment
Observation	For asymptomatic effusions; most will progress and require therapy
Therapeutic thoracentesis	Prompt relief of dyspnea; most effusions recur unless underlying tumor responds to chemo- or radiotherapy
Chest catheter drainage only	Most effusions will recur after catheter removal
Chest catheter drainage with chemical pleurodesis (eg, talc slurry)	Variable response rate with 60 to 90 percent of patients responding to talc pleurodesis
Thoracoscopy with talc insufflation	Control of effusion with similar frequency as chest catheter drainage with talc pleurodesis
Long-term indwelling pleural catheter	Control of effusion and improved symptoms in most patients. Some patients may experience pleurodesis after two weeks (median 11 weeks) of catheter drainage, which allows catheter removal.
Long-term indwelling pleural catheter with talc instillation	Control of effusion and symptoms with successful pleurodesis in 43 percent of patients without hospitalization
Pleural abrasion or pleurectomy	Requires thoracoscopy or thoracotomy. Effectively controls effusions in nearly all patients.
Pleuroperitoneal shunt	When other options have failed or are not indicated; may be useful for chylothorax
Chemotherapy	May be effective in some tumor types, such as breast cancer, lymphoma, and small cell lung cancer
Radiotherapy	Mediastinal radiation therapy may be effective in lymphoma and lymphomatous chylothorax

Management of Malignant Pleural Effusions
 An Official ATS/STS/STR Clinical Practice Guideline

David J. Feller-Kopman*, Chakravarthy B. Reddy*, Malcolm M. DeCamp, Rebecca L. Diekemper, Michael K. Gould, Travis Henry, Narayan P. Iyer, Y. C. Gary Lee, Sandra Z. Lewis, Nick A. Maskell, Najib M. Rahman, Daniel H. Sterman, Momen M. Wahidi, and Alex A. Balekian; on behalf of the American Thoracic Society, Society of Thoracic Surgeons, and Society of Thoracic Radiology

This official clinical practice guideline was approved by the American Thoracic Society October 2018, the Society of Thoracic Surgeons June 2018, and the Society of Thoracic Radiology July 2018.

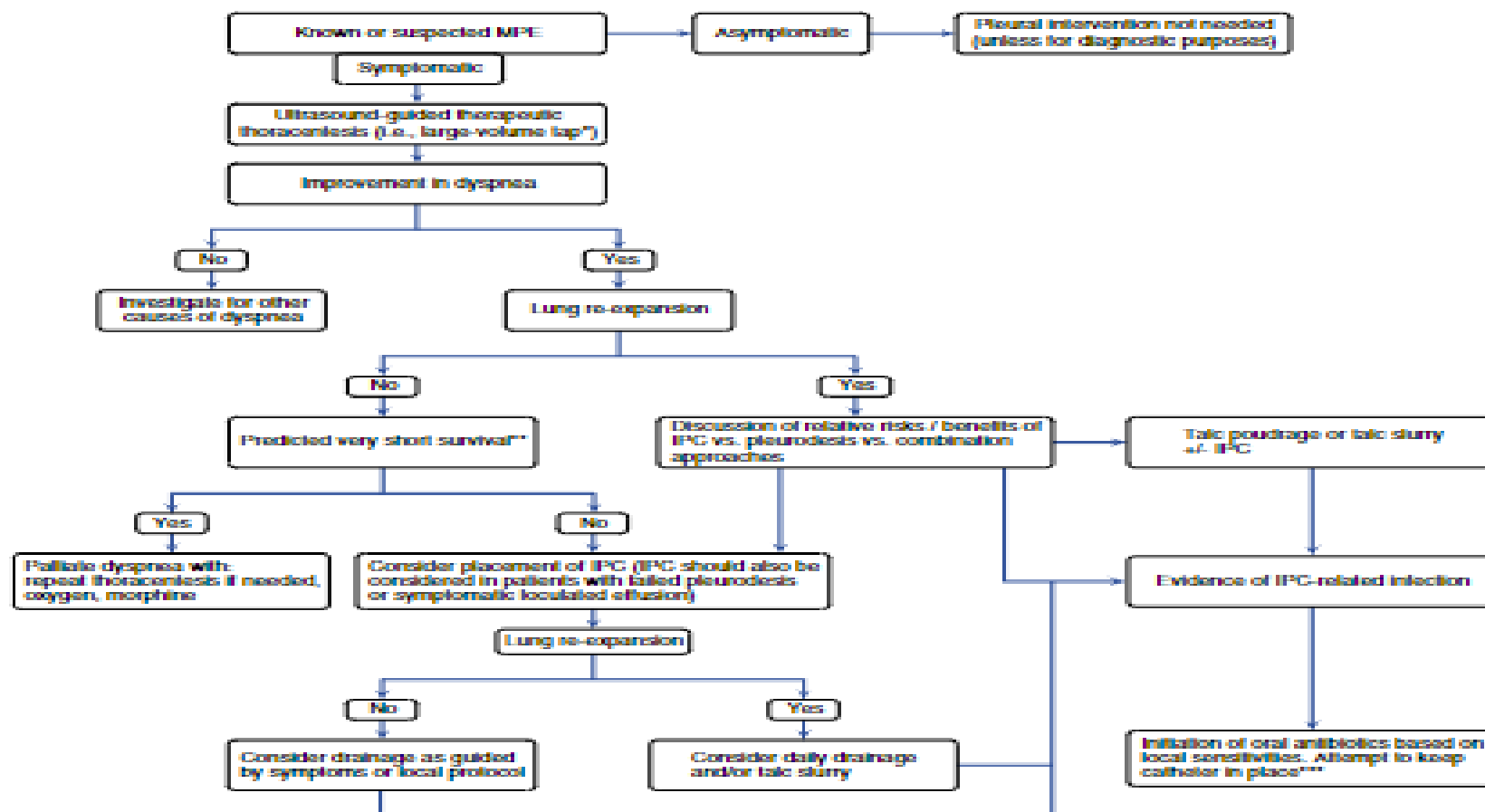


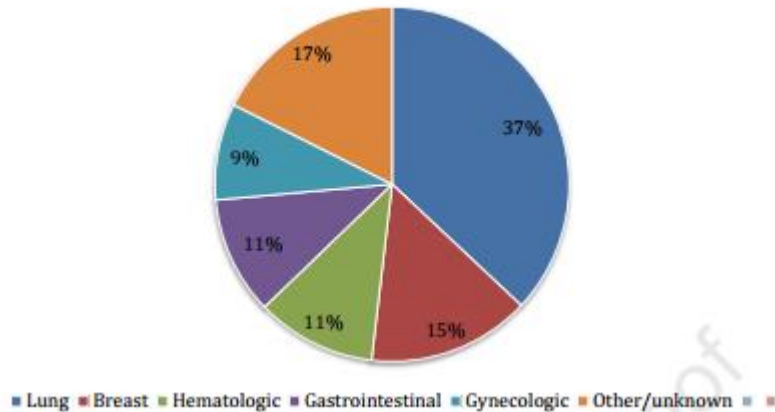
Figure 1. Management of patients with known or suspected malignant pleural effusion (MPE). *With goals of increasing lung expansion and relief of dyspnea. This step may not be necessary if the patient's dyspnea is known to be attributable to the MPE. **Physicians are not great predictors of prognosis. As such, the recommendation of "Predicted very short survival" should be used as a rough guideline and individualized on a case-by-case basis. ***Note: there is a low likelihood (2–15%) of indwelling pleural catheter (IPC)-related infection. Escalation of care (intravenous antibiotics, hospital admission, removal of catheter) should be made on a case-by-case basis and is recommended if there are any signs/symptoms of worsening infection.

The panel made **weak recommendations** in favor of:

- 1) Using ultrasound to guide pleural interventions
- 2) Not performing pleural interventions in asymptomatic patients with MPE
- 3) Using either an indwelling pleural catheter (IPC) or chemical pleurodesis in symptomatic patients with MPE and suspected expandable lung
- 4) Performing large-volume thoracentesis to assess symptomatic response and lung expansion
- 5) Using either talc poudrage or talc slurry for chemical pleurodesis
- 6) Using IPC instead of chemical pleurodesis in patients with nonexpandable lung or failed pleurodesis
- 7) Treating IPC-associated infections with antibiotics and not removing the catheter.



Percent of all malignant pleural effusions



Tumor Histology	Sensitivity
Adenocarcinoma	70-79%
Hematologic malignancy	25-50%
Squamous cell carcinoma	14-20%
Mesothelioma	5-10%

Table 1. Sensitivity of pleural fluid cytology for malignant pleural effusion by tumor histology.

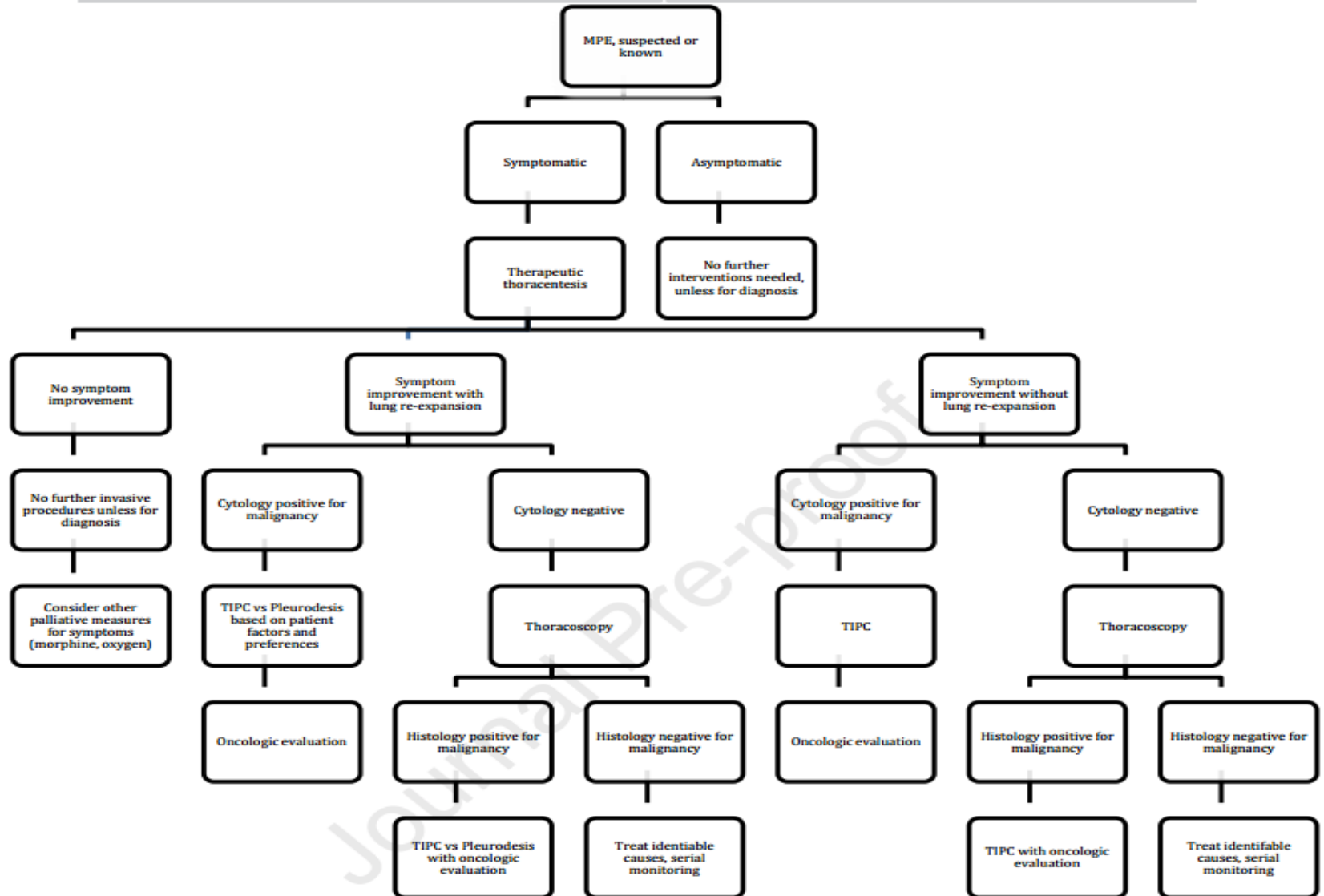
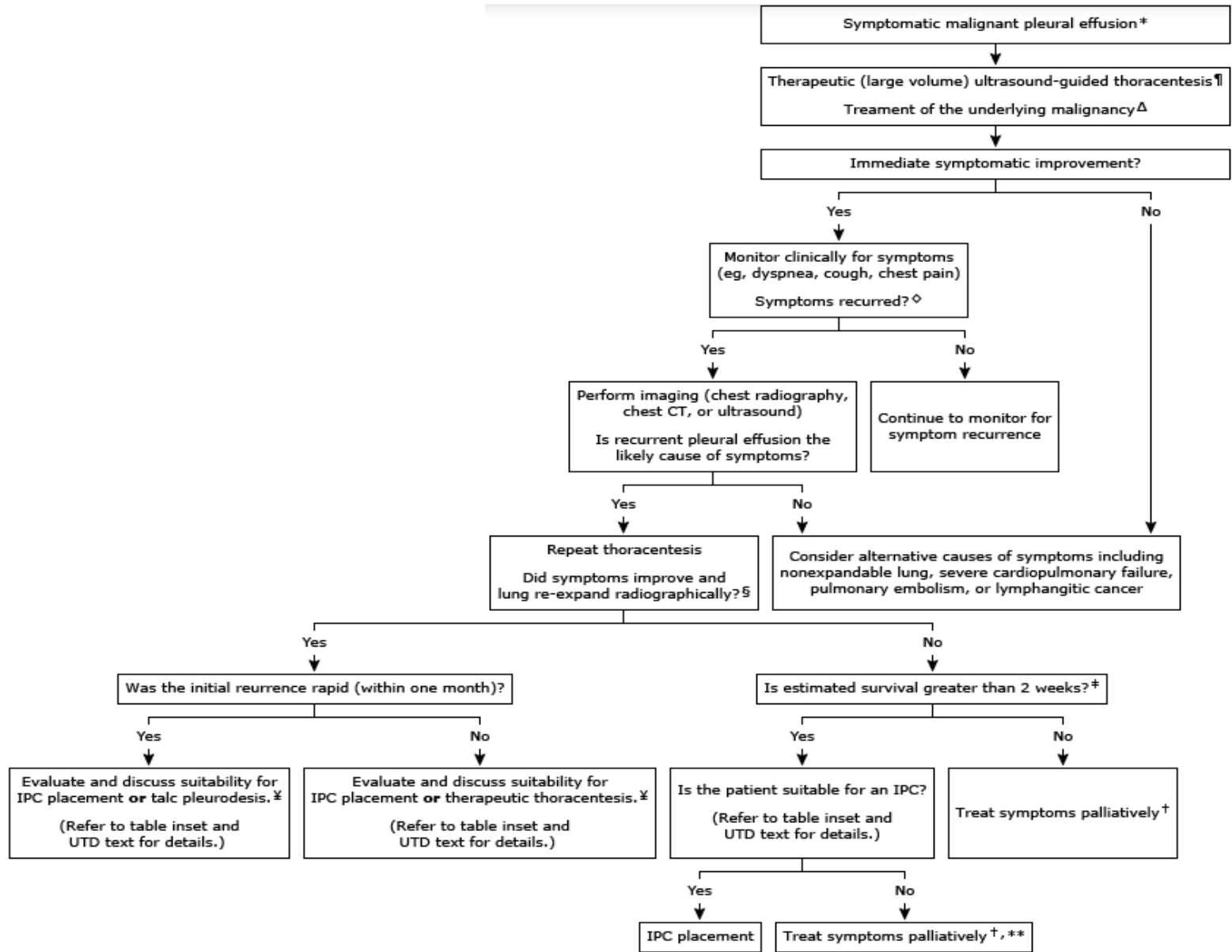


Figure 2. Proposed algorithm for evaluation and management of malignant pleural effusion. MPE, malignant pleural effusion; TIPC, tunneled indwelling pleural catheter.



- **Gelecek**
- Kriyobiyopsiler (Tümör hücreleri ve tümör DNA' sı)
- Likit biyopsiler
- EGFR-TKİ (EGFR mutasyonu olanlarda, Gefitinib, erlotinib vb.)
- Tümör anjiogenesis ve permeabilite artışına yönelik tedaviler
- Rekombinant human vasküler endotelyal inhibitörler ve VEGF monoklonal antikorlar
- Bevacizumab (Monoklonal antikor, neovaskülarizasyonu önler)
- IL-2 ve TNF- α
- Immunoterapi

• Sonuç

- Ek hastalıklar, performans durumu, solunum rezervi, prognoz, yaşam beklentisi, semptomların şiddeti.
- Akciğer ekspansiyonu ve sıvının birikme hızı / miktarı.
- Mevcut kanser tedavisine yanıt.
- Kurumsal kaynaklar, kliniklerin tecrübesi.
- Olguların tercihleri.
- Amaç semptomların sürekli hafifletilmesi ve yaşam kalitesinin artırılması.
- Tercihen daha az invaziv işlemler.
- Avrupa' da plörodezis ve Amerika' da IPC.
- Multidisipliner yaklaşım.
- Gözlemleyerek karar verilen bireyselleştirilmiş tedavi.