

Malign Plevral Efüzyonların Önlenmesinde Corynebacterium Parvum'un Rolü

Dr. M.Ali BEDİRHAN, Dr. Tuncay ÇAĞLAR, Dr. Suat CANBAZ,
Dr. Rüstem MEHMET

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi

✓ Malign plörezilerin plöredez ile semptomatik tedavisinde gram pozitif, anaerob bir bakteri olan ve plevrada sklerozan etkisi yanında, sitotoksik ve antitümör etkisinde bildirilen Corynebacterium parvum (CBP)'un inaktif formu da kullanılmaktadır. Çalışmamızda plevranın primer ve metastatik tümörlerinde oluşan plevral efüzyonun semptomatik tedavisinde, CBP'un etkinliğini, 20 malign plevral efüzyonlu hastaya uygulanan 27 CBP plöredezisinde retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık. Üç olguda ikinci kez plöredezise gerek duyuldu. Onsekiz olgudan tam yanıt alındı (%90). Bir olguda kısmi yanıt alınırken, bir olguda yanıt alınmadı. Bu bulgularla CBP plöredezisi başarılı ve az yan etkili bulundu.

Anahtar Kelimeler: Plevral efüzyon, Plöredezis, Corynebacterium parvum.

THE ROLE OF CORYNEBACTERIUM PARVUM PLEURODESIS IN MALIGN PLEURAL EFFUSIONS

✓ Inactivated form of Corynebacterium parvum (CBP), which is a gram positive anaerobic bacteria and besides its sclerotic effect in the pleuro has cytotoxic, antitumour effect, is used in symptomatic treatment of malignant pleural effusions. Twentyseven CBP pleurodesis, in 20 patients, were reviewed retrospectively. A second pleurodesis was necessary in three cases. In one case response was partial and no response in the other. In 18 patients the response was complete (90%). CBP pleurodesis was considered succesful and with minimally side effects.

Key words: Pleural effusion, Pleurodesis, Corynebacterium parvum.

Plevranın primer veya başta akciğer, meme, over, mide karsinomları ve lenfoma olmak üzere metastatik tümörlerinde malign plevral efüzyon gelişebilir. Tanı ölçüleri plevral sıvı ve dokuda malign hücrelerin bulunmasıdır. Malign hücrelerin gösterilemediği durumlarda görülen paramalign sıvı, tümörün lokal ya da sistemik etkilerinden veya tedavi sonucu gelişmiş olabilir. Malign plevral efüzyonun varlığı kötü bir prognoz belirtisi olmakla beraber, efüzyon saptanan olguların %25'i asemptomatiktir. Aşırı plevral sıvı nedeniyle oluşan öksürük, yan ağrısı ve dispne acil torasentezi gerektirebilir.

Malign plörezili olgularda palyatif tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Majör cerrahi bir yöntem olan plevrektomi, morbidite ve mortalitesi yüksek olduğu için

uygulama alanı bulunmamaktadır^(1,2,3).

Steril plöredez oluşturmak için intraplevral çeşitli ajanlar ile kimyasal plöredez yöntemi, 80 yıldan fazla bir zamandır kullanılmaktadır. Radyoaktif altın⁽⁴⁾, talk⁽⁵⁾, doxorubin⁽⁶⁾, quiniacrin⁽⁷⁾, tetrasiklin⁽⁸⁾, nitrojen mustard⁽⁹⁾ ve bleomycin⁽¹⁰⁾ bu amaçla kullanılmıştır. İlk kez Webb'in başarılı sonuçlarını bildirdiği Corynebacterium parvum (CBP), yan etkilerinin azlığı ile son yıllarda kimyasal plöredezis için yaygın kullanım alanı bulmuştur⁽¹¹⁾.

Çalışmamızda, malign plevral efüzyonların plöredez ile semptomatik tedavisinde, sklerozan etkisi yanında antitümör ve sitotoksik etkisi de bildirilen Corynebacterium parvum'un etkinliğini retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Ağustos 1990-Ağustos 1993 tarihleri arasında malign plevral efüzyon nedeniyle plöredezis uyguladığımız 20 olguda 24 malign plevral efüzyon (4 olguda efüzyon bilateral) ve 27 CBP plöredezisi retrospektif olarak değerlendirildi.

Malign plevral efüzyonun etyolojisi Tablo I'de görülmektedir.

Tablo-I: CBP Plöredezisi Uygulanan Olguların Malign Plörezinin Etiyolojisine Göre Dağılımı

Mezotelyoma	6 (2 Bilateral)
Akciğer CA	6 (1 Bilateral)
Meme CA	3
Pankreas CA	1
G.İ. Adeno CA	1
Endometrium CA	1
Fuziform Hücreli CA	1 (1 Bilateral)
Malign Fibröz Histisitoma	1

Yirmi hastada 27 CBP plöredezisi çalışma kapsamına alınmış, bu süre içerisinde başka bir kimyasal ajan kullanılmamış, dolayısıyla olgu seçimi bir özellik göstermemiştir. Tüm olgularda öncelikle ponksiyon ve plevra biopsisi yapılmış, patolojik tanı malignite olarak bildirilmiştir. Plevral bir patolojiden şüphelenildiğinde, yukarıdaki yöntemlerle tanı konulamayan olgularda genel anestezi altında torakoskopi uygulanmıştır. CBP uygulamasında; toraks tüpü uygulanmayan olgulara önce 10 ml %1'lik Lignocain plevral boşluğa verilmiş, 30 dakika sonra 7 mg CBP (Coparvax, Wellcome Laboratories) 50 cc serum içinde ve infüzyon şeklinde plevral boşluğa uygulanmıştır. Toraks tüpü olan olgularda aynı uygulamayı takiben, tüp 12 saat süreyle klempe tutulmuştur.

Ampiyem niteliğindeki effüzyonlarda

toraks drenajı uygulanmış, bakteri üremesi, pH'nın 7.30'un üzerinde bulunması halinde toraks tüpü yoluyla CBP uygulanmıştır.

Olguların değerlendirilmesinde plevral efüzyonun 1 ay içerisinde tekrarlamaması tam yanıt olarak kabul edilmiş, yapışıklıklar ve bridler olağan sayılmıştır. Bir ay içinde tekrar efüzyon toplanan olgular sınının hacmine göre kısmi yanıt (%50 azalma) ya da yanıtız olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Yaş ortalaması 58.7 (38-72) olan, 6 kadın ve 14 erkek toplam 20 hastada 27 kez CBP plöredezisi uygulandı. Birinci uygulamada 24 plöredezden 20'sinde tam yanıt alındı (%83.3). Bir olguda kısmi yanıt alındı. Yanıt alınmayan 3 olguya ikinci kez uygulanan plöredezden 2'sinde tam yanıt alındı (Tablo II).

Tablo-II: Plöredezis Uygulama Sayısına Göre Başarı Oranları

	Uygulama Sayısı	Başarı Oranı
1. Uygulama	24	20 (%83.3)
2. Uygulama	3	2 (%66.6)
	27	22 (%81.4)

Uygulama sayısı dikkate alınmaksızın 20 olgudan 18'sinde (%90) tam yanıt alındı (Tablo III).

Tablo-III: CBP Plöredezis Uygulamasının Yanıtı Göre Değerlendirilmesi

Yanıt	Olgu Sayısı	Oran
Tam Yanıt	18	%90
Kısmi Yanıt	1	%5
Yanıtız	1	%5
	20	%100

Diffüz malign mezotelyomalı 5 olguya (2'si bilateral) uygulanan CBP plöredezisinden tam yanıt alınmıştır. Altıncı mezotelyomalı olgudan yanıt alınamaması üzerine ikinci kez yapılan plöredezden de yanıt alınmamıştır.

Beş inoperabl akciğer (1'i bilateral) tümörüne bir kez uygulamayla tam yanıt alınmıştır. Bir olgumuzda ise ikinci plöredezden tam yanıt alınmıştır.

Malign plevral efüzyon nedeninin meme CA olduğu 3 olgudan da (ikisi opere, diğeri inoperabl) tam yanıt alınmıştır.

Yanıt alınamayan olgulara ortalama 4 hafta sonra plöredezis işlemi tekrarlanmıştır.

Pankreas CA nedeniyle opere edilen postoperatif 4. ayda bilateral malign efüzyon saptanan olguda bir tarafta ampiyem saptanmış, etken olarak enterobakter cinsi bakteriler üretilmiştir. Toraks tüpü konularak drenajı sağlanmış, bakteri üremesi ve pH'nın 7.30'dan yüksek bulunması üzerine her iki tarafa da plöredezis uygulanmıştır. Ampiyem nedeniyle drenaj uygulanan taraftan kısmi yanıt, diğer taraftan tam yanıt alınmıştır. Kısmi yanıt alınan tarafa 1 ay sonra ikinci kez CBP uygulanmış ve tam yanıt alınmıştır. İzlendiği süre içinde yapılan kontrollerinde plevral efüzyonun tekrarlamadığı görülmüştür.

Yaygın metastazları ve malign plevral sıvı ile başvuran gastrointestinal sisteme ait kaynağı saptanamayan tümörlü, eski opere endometrium CA'lı, bilateral efüzyonlu füziform hücreli CA'lı olgulardan tam yanıt alınmıştır. Malign fibröz histiositomali bir olgudan kısmi yanıt alınmıştır.

CBP uyguladığımız 20 olgunun 4'ünde oluşan bulantı, kusma ve ateş yakınmaları, antipiretik ve antiemetik tedaviye yanıt vermiştir.

TARTIŞMA

Primer ya da sekonder malign plörezilerin tanı ve tedavisi, gerek hasta gerekse hekim açısından sürekli sorun yaratmaktadır. Bu klinik tablo, acil ve tekrarlayan torasentezleri gerektirebilir. Torasentez; pnömotoraks, plevral şok, hava embolisi, akut akciğer ödemi ve kalp yetmezliği gibi ciddi yan etkiler taşımaktadır^(12,13).

Seçilmiş malign plörezili olguların küçük bir kısmında radyoterapi ve sistematik kemoterapiden yanıt alınabilir. Plevrektomi ve plevral abrazyon gibi majör cerrahi yöntemlerin mortalite ve morbiditesinin yüksek oluşu, palyatif tedavide kimyasal plöredezisi gündeme getirmiştir^(1,2,3).

Malign plevral efüzyonlu olgularda torasentez yapılmasına rağmen dispne geliyorsa, debilite halinde değilse, birkaç aylık yaşam bekleniyor ve sıvının pH'sı 7.30'dan yüksek ise olguların plöredezis için uygun olduğu düşünülebilir^(14,15,16,17,25).

CBP anaerob; gr(+) bir bakteri olup, inaktif olarak kullanıldığında, fibrotik etki yanında sitotoksik ve sitolitik bir etkiye sahip olduğu bildirilmektedir^(11,18). Yapılan çalışmalar, CBP uygulamasından sonra, malign hücre sayısında azalma olduğunu göstermiştir. Antitümöral etkisinin, makrofajların ve natural-killer lenfositlerin stimülasyonundan dolayı olduğu sanılmaktadır^(11,13,19,20,21).

CBP'un plöredezisdeki klinik etkisi ise nonspesifik enflamasyon ve fibrinin oluşturduğu plevral simfizis oluşumudur⁽¹⁸⁾. Araştırmalar, bu yanıtın mustin'den fazla olduğunu göstermiştir⁽²⁴⁾. CBP'un aktive ettiği makrofajlar, damarsal dilatasyonla lokal bir enflamatuar yanıt oluşturur ve çok miktarda polimorf nüveli lökositin gelmesine yol açar. Hastalarda serohemorajik efüzyonun serofibrinöz şekle dönüşü ise, damarların enflamatuar reaksiyon sonucu

oluşan fibrinle tıkanmalarıyla açıklanmaktadır⁽¹⁸⁾.

CBP'un plevral efüzyonu nasıl azalttığı tam olarak anlaşılmamışsa da, şiddetli enflamatuvar reaksiyon ve bunun neden olduğu fibrozis yoluyla olduğu düşünülmektedir^(11,12,13,22,23).

Yapılan çalışmalar, CBP plöredezisi ile olguların %85'inden fazlasında sıvının kontrol altına alınabildiğini göstermiştir (14,15,16,17,25). McLeod ve arkadaşları CBP plöredezisinde %92 başarı bildirmişlerdir. Çalışmamızda saptanan %90 tam yanıt, daha önceki yayınlarla uyumludur.

CBP uygulamalarında ilk 2-3 gün içinde bulantı, kusma, ateş ve deri döküntüleri gibi yan etkiler görülebilir. Ancak diğer kimyasal ajanlarla karşılaştırıldığında yan etki oranı düşüktür⁽¹⁸⁾.

Malign plevral efüzyonların CBP plöredezisi uygulamasından elde ettiğimiz ve literatürdeki sonuçlar ışığında, CBP plöredezisinin etkili, kolay uygulanabilir, az yan etkili bir yöntem olduğu kanısındayız.

Geliş Tarihi: 20.07.1993

Yayına Kabul Tarihi: 29.04.1994

KAYNAKLAR

1. Lef A, Hopewell PC, Costello J. Pleural effusions from malignancy. *Ann Intern Med* 1978; 88: 532-537.
2. Rosato FE, Wallach MW, Rosato EF. The management of malignant effusions from breast cancer. *J Surg Oncol* 1974; 6: 441-449.
3. Dollinger MR. Management of recurrent malignant effusions. *Cancer* 1972; 22: 138-147.
4. Botsford TW. Experience with radioactive colloidal gold in treatment of pleural effusions caused by metastatic cancer of breast. *N Engl J Med* 1964; 270: 552-555.
5. Jones GR. Treatment of recurrent malignant pleural effusions by iodised talc pleurodesis. *Thorax* 1969; 24: 69-73.
6. Tattersal MHN, Rox RM, Newlands ES, Woods R. Intracavitary doxorubicin in malignant effusions. *Lancet* 1979; 2: 385-390.
7. Stiksa G, Korsgaard R, Simonson BG. Treatment of recurrent pleural effusions by pleurodesis with quinacrine. *Scand J Respir Dis* 1979; 60: 197-205.
8. Bayly TC, Kinser D L, Sybert A et al. Tetracycline and quinacrine in the control of malignant pleural effusions. *Cancer* 1978; 41: 1188-1192.
9. Mark JBD, Goldenberg IS, Montague AC. Intrapleural mechloroethamine hydrochloride therapy for malignant pleural effusions. *JAMA* 1964; 187: 858-869.
10. Trotter JM, Stuart JFB, McBeth FR, McVie JG, Calman JC. the management of malignant effusions with Bleomycin. *Br J Cancer*. 1979; 40: 110-114.
11. Weeb HE, Oaten SW, Pike CP. Treatment of malignant ascites and pleural effusions with Corynebacterium Parvum. *Br Med J*. 1978; 1: 338-340.
12. Rossi GA, Felletti R, Balbi B et al. Symptomatic treatment of recurrent malignant pleural effusions with intrapleurally administered Corynebacterium Parvum. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 885-890.
13. Felletti R, Ravazzoni C. Intrapleural Corynebacterium Parvum of malignant pleural effusions. *Thorax* 1987; 38: 22-24.
14. Sahn SA. Malignant pleural effusions.

- Sem Respir Med 1987; 1: 43-53.
15. Sahn SA. Malignant pleural effusions. In Fishman AP (ed): Pulmonary Disease and disorders. 2nd ed. New York. Mc Graw-Hill, 1988, pp 2159-2170.
 16. Saygı A, Çağlayan B, Aydın K, Yalçınöz C, Öztekin İ, Erem AR. Malign diffüz mezotelyomalı hastalarda tekrarlayan plöral efüzyonun Corynebacterium Parvum'un intraplevral enjeksiyonu ile tedavisi. Tüberküloz ve Göğ. Hast. 1991; 39: 59-67.
 17. Tankurt E, Fırat D, Baltalı E, Tekuzman G. Treatment of malignant effusions with Corynebacterium Parvum. Kanser Turkish J Cancer 1984; 14: 35-40.
 18. Casali A, Gionfra T, Rinaldi M, et al. Treatment of malignant pleural effusions with intracavitary Corynebacterium Parvum. Cancer 1988; 62: 806-811.
 19. Nasrallah A, Gallagher MT, Priest EL, Trentin JJ. Comparative effects of different strains of Corynebacterium Parvum on natural cell-mediated cytotoxicity. Cancer Res 1980; 40: 4159-4163.
 20. Hammerstrom J. In vitro response to corynebacterium of human effusions lymphocytes isolated from patients with malignant and benign disease. Acta Pathol Microbiol Scand 1980; 88: 211-218.
 21. Mantovani A, Sessa C, Peri G, et al. Intraperitoneal administration of CBP in patients with ascitis ovarian tumour-associated macrophages and NK cells. Int J Cancer 1981; 27: 437-446.
 22. Millar JW, Hunter AM, Horne NW. Intrapleural immunotherapy with CBP in recurrent malignant pleural effusions. Thorax 1980; 35: 85-858.
 23. Grant JWB. Intrapleural immunotherapy with CBP in recurrent malignant pleural effusions. Thorax 1981; 3: 319-320.
 24. McLeod D.T, Calverley P.M.A, Millar J.W, Horne N.W. Further experience of Corynebacterium parvum in malignant effusion. Thorax 1985; 40: 515-518.
 25. Foresti V, Scolari N, Villa A, et al. Malignant pleural efusions: Meaning of pleural-fluid pH determination. Oncology 1990; 47: 62-64.

