

Maligni plevralni izlivi - paliativni načini zdravljenja

Malignant pleural effusions – palliative methods of the treatment

Anton Crnjac

Izveček

Maligni plevralni izliv je težek in pogost zaplet malignomov različnih lokacij, ki povzroča bolnikom zaradi pritiska na pljuča dihalne težave, dražeč kašelj in bolečine in jim tako bistveno slabša kakovost preostanka življenja. V praksi se uporabljajo številne bolj ali manj agresivne paliativne metode za zdravljenje tega izliva, med njimi najpogosteje kemična pleurodeza s talkom, ki pa ni dovolj uspešna (uspešnost definiramo kot trajno odpravo malignega plevralnega izliva), ko se zmanjša pH malignega plevralnega izliva zaradi karinomskih ali fibroznih sprememb plevre pod vrednost 7.3. V zadnjih letih smo na Oddelku za torakalno kirurgijo Splošne bolnišnice Maribor razvili novo metodo paliativnega zdravljenja malignih plevralnih izlivov, torakoskopsko mehansko pleurodezo, ki se je pokazala kot varna in uspešna paliativna metoda zdravljenja, še posebej pri vrednostih pH malignega plevralnega izliva pod 7.3. Pri vrednostih pH malignega plevralnega izliva nad 7.3 je kemična pleurodeza s talkom kljub enakovredni uspešnosti zaradi svoje enostavnosti uporabnejša paliativna metoda. Torakoskopska mehanska pleurodeza pa ima tudi v tej skupini bolnic svoje nesporno mesto, predvsem pri reševanju citološko ali histološko nepotrjenih malignih plevralnih izlivov in pri sumu na zarastline v plevralnem prostoru.

Abstract

Malignant pleural effusion is a serious and frequent complication of different carcinomas. It causes pain and irritating cough due to the pressure to the lungs and therefore significantly reduces the quality of the remaining life of the patients. The current practice uses numerous more or less aggressive palliative methods for the treatment of this effusion. The most frequent among them is the chemical pleurodesis with talc; however, it is not efficient enough when the pH value of the malignant pleural effusion is lowered below 7.3 due to carcinomatous or fibrous changes of the pleura (efficacy is defined as a permanent abolishment of the pleural effusion). In recent years the Department for Thoracic Surgery of the Maribor Teaching Hospital has developed a new palliative method in treating malignant pleural effusions – a thoracoscopic mechanical pleurodesis, which turned out to be a safe and successful palliative method, especially at pH values of the malignant pleural effusion below 7.3. Although both – the chemical and mechanical pleurodesis – are equally successful, the chemical pleurodesis with talc represents a more useful palliative method at pH values of the malignant pleural effusion above 7.3 as it is very simple to use. However, in this group of patients, the thoracoscopic mechanical pleurodesis has proved to be an indisputable method, particularly in treating cytologically or histologically unconfirmed malignant pleural effusions and suspected scarring in the pleural space.

Doc. dr. Anton Crnjac, dr. med.
Oddelek za torakalno kirurgijo SBM
Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Ključne besede

maligni plevralni izliv, torakoskopska mehanska pleurodeza, kemična pleurodeza

Key words

malignant pleural effusion, thoracoscopic mechanical pleurodesis, chemical pleurodesis

Uvod

Karcinom je drugi najpogostejši povzročitelj plevralnih izlivov pri bolnikih starejših kot 50 let in 40 % vseh plevralnih izlivov nastane zaradi malignoma (1, 2).

Maligni plevralni izliv lahko praktično povzroči vsak malignom. Za nastanek dveh tretjin malignih plevralnih izlivov so odgovorni pljučni karcinom, karcinom dojke in limfom (1). Pri približno 25 % bolnikov s karcinomom pljuč in 35 % bolnikov z malignim limfomom bo med napredovanjem bolezni prišlo do nastanka malignega plevralnega izliva (3). Okoli 50 % bolnic s karcinomom dojke bo med boleznijo dobilo maligni plevralni izliv (4). Maligni plevralni izliv pomeni napredovanje osnovne bolezni in preživetje je pri karcinomih pljuč, želodca, uroloških karcinomih in karcinomu ovarija omejeno na največ nekaj tednov ali mesecev (5). Pri bolnicah s karcinomom dojke pa prisotnost malignega plevralnega izliva ne pomeni terminalne faze bolezni, saj je preživetje po uspešno ozdravljenem izlivu lahko tudi več mesecev ali let (1). Ker so bolniki prizadeti zaradi osnovne bolezni, maligni plevralni izliv pa jim povzroča dodatne težave, je potrebno ob neuspehu simptomatske terapije uporabiti ustrezni paliativni način zdravljenja tega izliva.

Patogeneza malignega plevralnega izliva

Do nabiranja plevralne tekočine v plevralnem prostoru pride zaradi okvarjene mezgovne drenaže v smislu blokade s tumorjem ali zasevki, zaradi povečane kapilarne prepustnosti, zaradi vnetne reakcije ali okvarjenega endotela kapilar in zaradi direktnega vdora tumorja ali zasevkov v plevralni prostor (3). Plevralni zasevki nastanejo običajno na popljučnici kot posledica karcinomskih embolusov pulmonalnih arterij in se nato širijo na poprsnico preko plevralne tekočine ali po zarastlinah,

ki so že bile prisotne v plevralnem prostoru ali so nastale zaradi tumorskega dražljaja (6).

Pri nastanku malignega plevralnega izliva pa lahko sodelujejo še drugi faktorji, kot so hipoalbuminemija, povečana prepustnost kapilar zaradi toksičnega učinka tumorja na endotelne celice, sproščanje vazoaktivnih peptidov (7) in transformirajočega faktorja rasti β (TGF- β), ki ga proizvajajo celice različnih tumorjev in ki lahko privede do odmiranja mezotelijskih celic (8).

Maligni plevralni izlivi so najpogosteje eksudati s koncentracijo proteinov okoli 40 g/l in razmerjem koncentracije LDH v plevralni tekočini in plazmi, večjim od 0.6 (9), redkeje so transudati. Lahko so serozni ali pomešani z večjo ali manjšo količino krvi. Serozni eksudati nastanejo največkrat zaradi blokade drenaže limfa ali zaradi atelektaze pljuč, medtem ko nastanejo krvavi eksudati zaradi direktnega vdora tumorja v plevralni prostor ali zaradi tumorsko izzvane angiogeneze in povečane vaskularne prepustnosti. Krvavi plevralni izliv brez podatkov o poškodbi prsnega koša pomeni v večini primerov prisotnost malignoma (1).

Normalne pH vrednosti plevralne tekočine so okoli 7.4. Približno tretjina malignih plevralnih izlivov ima nižje vrednosti pH od 7.3 in nižje koncentracije glukoze (pod 0.6 g/l) (1,10). Do znižanja vrednosti pH pride zaradi motenega prehoda končnih produktov razgradnje glukoze plevralne tekočine skozi karcinomsko ali fibrozno spremenjeno plevro (1, 10, 11). Pri metabolizmu glukoze v plevralni tekočini se tvorita laktat in CO_2 , zaradi motenega transporta skozi spremenjeno in zadebeljeno plevro pa pride do kopičenja protonov v plevralni tekočini in posledičnega zmanjšanja vrednosti pH (10). Izlive z niskimi vrednostmi pH povezujejo s krajšim preživetjem bolnikov (5).



Slika 1. Rtg pljuč - desnostranski maligni plevralni izliv.



Slika 2. Ultrazvočno dokazana manjša količina plevralnega izliva.

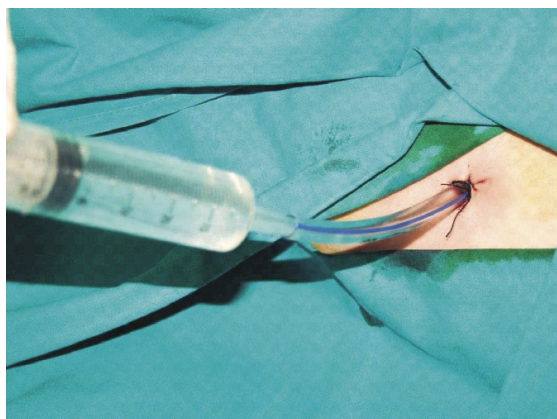
Klinična slika in diagnostika

Maligni pleuralni izliv zaradi pritiska na pljuča povzroča dihalne težave, kronični kašelj in bolečine v prsnem košu in tako bistveno slabšo kakovost preostanka življenja (12).

Osnovna preiskovalna metoda pri sumu na pleuralni izliv, po natančni anamnezi in kliničnem pregledu, je rentgensko slikanje prsnega koša. Običajno se poslužujemo klasičnih Rtg ali stranskih posnetkov prsnega koša. Rentgenska slika nam pokaže poleg večjega ali manjšega pleuralnega izliva prisotnost morebitnih pljučnih zaveskov ali povečanih mediastinalnih bezgavk (slika 1). Za odkrivanje manjših pleuralnih izlivov, ki ostanejo na klasičnem posnetku nevidni, je najprimerneje dopolniti preiskavo s slikanjem prsnega koša na boku ali UZ preiskavo pleuralnega prostora. Pri slikanju na boku se vidi vodoravna črta na meji med pljuči in stransko steno prsnega koša, s pomočjo UZ pa hipoehogeno področje med popljučnico in poprsnico (slika 2) (13, 14, 15, 16). Omenjeni preiskavi sta še posebej primerni pri dokazovanju morebitnih ponovitev malignega pleuralnega izliva po plevrodezi, kjer gre običajno za manjše pleuralne izlive ali izlive ujete med fibrinske zarastline.

Pri vseh bolnikih z dokazanim pleuralnim izlivom je potrebno pred določenim paliativnim posegom narediti razbremenilno torakalno punkcijo, vzorec pleuralnega izliva pa poslati na laboratorijski pregled zaradi določitve pH vrednosti pleuralnega izliva, koncentracije glukoze, proteinov in LDH ter prisotnosti malignih celic in krvi.

Za potrditev malignega pleuralnega izliva je potrebno citološko dokazati prisotnost malignih celic v pleuralnem izlivu ali histološko po odvzemu materiala iz pleuralne votline pri slepi igelni biopsiji, pri torakoskopiji, torakotomiji ali avtopsiji (1).



Slika 3. Vbrzganje raztopine talka preko torakalnega drena v pleuralni prostor.

Cilj paliativnega zdravljenja

Smisel paliacije je odprava bolnikovih dihalnih težav, kar dosežemo s popolno in trajno odpravo malignega pleuralnega izliva ob minimalni morbiditeti operativnega posega.

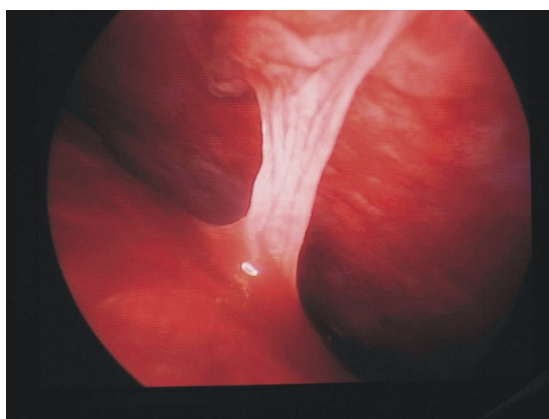
Z odpravo malignega pleuralnega izliva pri bolniku ne ozdravimo osnovnega karcinomskega obolenja, mu pa zaradi izboljšanja dihalnih funkcij izboljšamo kakovost življenja.

Pri izbiri določenega paliativnega posega za zdravljenje malignega pleuralnega izliva moramo upoštevati splošno stanje bolnika, hitrost nabiranja pleuralne tekočine, stadij osnovne bolezni in pričakovano preživetje bolnika.

Odprava pleuralnega izliva, ki je odgovoren za stisnjenje pljuč, ne bo dala zelenega rezultata v prisotnosti fibrozne karcinoze popljučnice, karcinomske preraščene torakalne stene, kompresije sapnic ali radiacijske okvare pljuč.

Najpogosteje uporabljeni paliativni posegi

Torakocenteza (pleuralna punkcija) Je osnovna diagnostična metoda za dobivanje vzorcev pleuralne tekočine, njena terapevtska vrednost pa je zelo majhna, saj kmalu po izpraznitvi pride do ponovnega nabiranja malignega pleuralnega izliva v pleuralnem prostoru. Njena uspešnost je do 3 % (16). Plevralno punkcijo delamo v lokalni anesteziji v 6. ali 7. medrebrnem prostoru pod spodnjim oglom lopatice. Punktiramo vedno nad zgornjim robom rebra, da ne bi poškodovali interkostalnih žil in povzročili krvavitve v pleuralni prostor. Je relativno enostavna metoda z majhnim številom zapletov. Previdni moramo biti pri bolnikih na antikoagulantni terapiji zaradi možnosti nastanka krvavitve v pleuralni



Slika 4. Torakoskopski prikaz zarastline v pleuralnem prostoru.

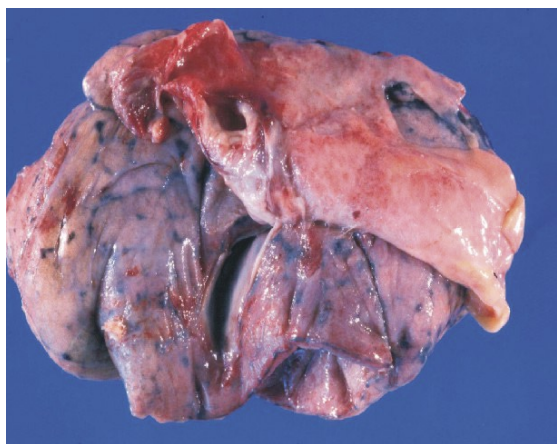
prostor in pri bolnikih na mehanični ventilaciji, zaradi možnosti povzročitve obsežnega pnevmotoraksa.

Torakalna drenaža Kot samostojni poseg jo uporabljamo le še pri bolnikih, ki zaradi slabega splošnega stanja niso sposobni za eno od vrst plevrodeze. Njena uspešnost je od 10 do 30 % (17). Torakalni dren vstavimo v lokalni anesteziji v 5. ali 6. medrebrnem prostoru v srednji aksilarni črti, pri lokaliziranih izlivih pa ciljano.

Imunoterapija Nespecifična imunostimulacija v obliki vbrizganja raztopine *Corynebacterium parvum* (CBP), ki ima vlogo imunostimulatorja in določen protitumorski učinek, v pleuralni prostor. Uspešnost metode je do 80 % (18, 19), predvsem pri reševanju malignih pleuralnih izlivov karcinoma jajčnika, malignega limfoma in mezotelioma. Jerebova in sodelavci (20) so raziskovali uporabnost humanega levkocitnega interferona (HLI) v zdravljenju pleuralne karcinomatoze pri bolnicah s karcinomom dojke. Pri majhnem številu izbranih bolnic so ugotovili veliko uspešnost zdravljenja malignih pleuralnih izlivov karcinoma dojke po vbrizganju HLI v pleuralni prostor in neuspešnost zdravljenja pri sistemski uporabi. Podobne zaključke so nakazovale tudi druge raziskave pri uporabnosti HLI v zdravljenju karcinomov materničnega vratu, dojke, vratu in malignega melanoma in direktnem vbrizganju sredstva v tumor.

Poskusi z intrapleuralnim vnosom interlevkina-2 so bili uspešni le pri 22 % bolnikov, zaradi toksičnega učinka pa so opisani primeri nastankov empiemov in smrti zaradi ledvične odpovedi.

Intrapleuralna uporabnost radioizotopov Poskuse z intrapleuralnim vnosom radioaktivnih izotopov cinka, kroma in zlata so zaradi številnih stranskih učin-



Slika 5. Pljučni parenhim in debelika po torakoskopski mehanski plevrodezi.

kov (slabosti, bruhanja, povišana temperatura, depresija kostnega mozga) in relativno majhne uspešnosti (do 60 %) (21) kmalu opustili.

Plevooperitonealna drenaža (drenažna cevka med prsno in trebušno votlino) Nekateri avtorji jo uporabljajo pri odkritju malignih pleuralnih izlivov s karcinomsko preraščenimi pljuči brez možnosti raztegnitve (22). V zadnjem času uporablja večina avtorjev v primerih vkleščenih pljuč in neuspešnosti plevrodeze tanjše pleuralne katetre z ventilnimi mehanizmi za trajno drenažo pleuralnega prostora (23).

Torakotomija s plevrektomijo Je zelo uspešna metoda (okoli 100 %), vendar zaradi svoje velike agresivnosti in številnih možnih zapletov ostaja uporabna le pri bolnikih, pri katerih se poskuša z operativnim posegom reševati primarni pljučni karcinom ali malignom pleuralnega prostora (24, 25, 26, 27).

Kemična plevrodeza Za kemično plevrodezo se lahko uporabijo tetraciklin z uspešnostjo do 80 % (28, 29), bleomicin ali talk. Študije so pokazale uporabnost talka pred tetraciklinom in bleomicinom (30). S pomočjo talka so dosegli daljšo kontrolo nabiranja pleuralne tekočine, medtem ko je bila uporaba tetraciklina manj uspešna, bleomicin pa je ob dobri uspešnosti kazal znake velike toksičnosti (31).

V zadnjem času se v svetu najpogosteje uporablja kemična plevrodeza s talkom za zdravljenje malignih pleuralnih izlivov. Vedno se uporablja prečiščeni talk (32, 33), ki ga steriliziramo s pomočjo vročine ali gama žarkov. Posamezni delci naj ne bi presežali velikosti 10 mikrometrov. Vbrizganje se izvaja preko torakalne katetra po izpraznitvi malignega pleuralnega izliva (slika 3) ali s pomočjo torakoskopa v splošni anesteziji (34, 35, 36). Po vbrizganju raztopine talka v pleuralni prostor pride v plasti mezotelijskih celic poprsnice in popljučnice do akutne vnetne reakcije s proliferacijo fibroblastov, infiltracije makrofagov, reakcije tujkovega tipa, zmanjšanja reakcije fibrinolize (34) in posledične plevrodeze. Uspešnost omenjenega paliativnega posega je okoli 90 % (28, 35, 37), vendar nekateri avtorji odsvetujejo uporabo talka zaradi možnih anafilaktičnih reakcij, bolečin, nastanka embolizmov, hemiplegij ali respiratorne odpovedi (38). Pri vrednostih pH malignega pleuralnega izliva manjših od 7,3 pa se uspešnost kemične plevrodeze s talkom močno zmanjša, ker sklerozantno sredstvo na karcinomsko ali fibrozno spremenjeni plevri ne izzove dovolj močne vnetne reakcije in fibroplazije (5).

Torakoskopska mehanska plevrodeza Torakoskopska je izpodrinila agresivnejšo klasično kirurgijo na

številnih področjih torakalne kirurgije. Torakoskopsko kirurgijo lahko s pridom izkoristimo pri reševanju malignih plevralnih izlivov, pri čemer imamo možnost uporabiti enega od naslednjih posegov:

- a. **torakoskopska kemična plevrodeza s talkom:** običajno jo delamo v lokalni anesteziji. S pomočjo torakoskopa lahko pod kontrolo očesa bolje razporedimo raztopino talka po celotni popljučnici in poprsnici, kar nam omogoča boljši terapevtski učinek.
- b. **torakoskopska plevrektomija:** torakoskopsko opravimo odstranitev poprsnice s pomočjo topega disektorja (35, 38) ali s pomočjo hidrodisektorja (39). Operacija je za karcinomskega bolnika lažja kot plevrektomija pri klasični torakotomiji, se pa lahko kljub vsemu večkrat zaplete z močnejšo krvavitvijo ali empiemom.
- c. **torakoskopska mehanska plevrodeza:** v tuji strokovni literaturi je mehanska plevrodeza s posledično obliteracijo plevralnega prostora opisana kot metoda zdravljenja ponavljajočih se pnevmotoraksov (40). Leta 1993 je bila na Oddelku za torakalno kirurgijo Splošne bolnišnice Maribor metoda prvič uporabljena za zdravljenje ponavljajočih se malignih plevralnih izlivov.

Opis posega torakoskopske mehanske plevrodeze

Bolniki so operirani v splošni anesteziji in intubirani z dvolumenskim tubusom zaradi možnosti stisnjenja pljuč na strani operacije. Lega na operacijski mizi je bočna kot pri posterolateralni torakotomiji. Po pripravi operativnega polja se v prsni koš vstopa skozi dvoje ali največ troje vstopnih mest za optični kanal in en ali dva delovna kanala. Pred plevrodezo se opravi celotni pregled plevralnega prostora, odstrani se morebitne zarastline (pogoj za raztezanje pljuč) (slika 4) in po potrebi se opravi še odščip sumljivih mest za histološko preiskavo. Sledi abrazija (skarifikacija) poprsnice in popljučnice do petehialnih krvavitev, za katero se uporablja posebna ščetka iz sklopa endoskopskih instrumentov. Po skarifikaciji anesteziolog z umetnim predihavanjem prizadete strani pljuč doseže potrebno raztegnitev pljuč. Po operaciji so bolniki nekaj dni priključeni na torakalno drenažo.

Tvorba fibrinskih zarastlin in obliteracija plevralnega prostora

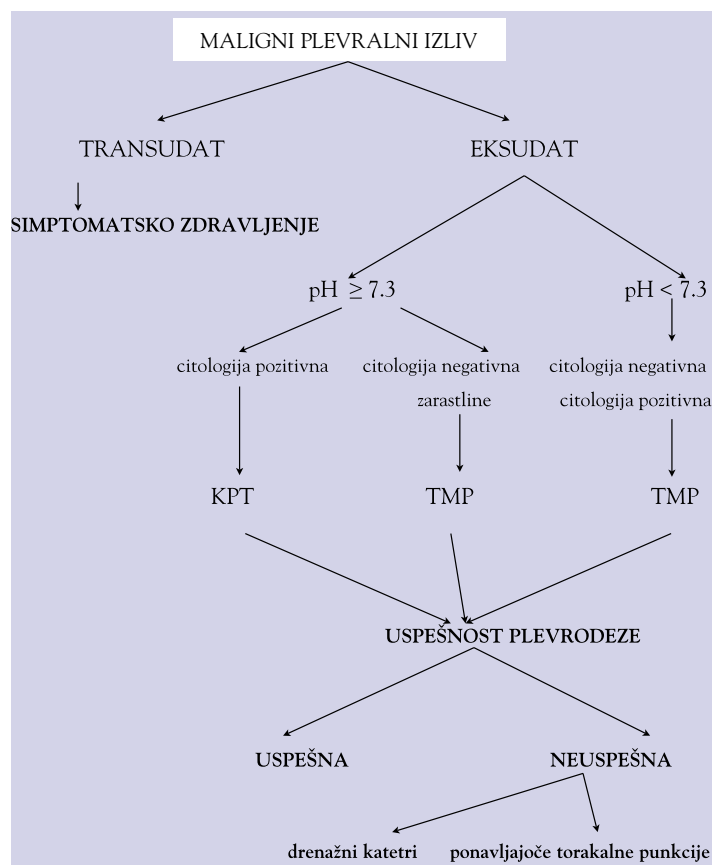
Mehanska abrazija (skarifikacija) poprsnice in popljučnice, vodi do petehialnih krvavitev. Posledično se na površini plevre razvije vnetna reakcija kot specifična oblika reakcije vaskulariziranega vezivnega tkiva. Vnet-

na reakcije je tesno povezana z reakcijo popravljanja škode (reparacijo), ki nastane kot posledica delovanja povzročitelja vnetja. V procesu reparacije je poškodovano tkivo nadomeščeno ali s parenhimskimi celicami, ki so enakega fenotipa kot parenhimske celice, ki so bile poškodovane, ali pa je nastali defekt izpolnjen z vezivnim tkivom (brazgotino) (slika 5). Najpogosteje je popravlanje škode kombinacija obeh naštetih procesov (41). Prisotne so štiri komponente tega procesa:

- migracija in proliferacija fibroblastov
- odlaganje ekstracelularnega matriksa
- tvorba novih krvnih žil (angiogeneza)
- zorenje in organizacija brazgotin (preoblikovanje)

Uspešnost in prednosti torakoskopske mehanske plevrodeze

Omenjena metoda se je pokazala kot zelo uspešna (93,2 % brez ponovitve plevralnega izliva) pri zdravljenju malignih plevralnih izlivov (42). Pri vrednostih plev-



Slika 6. Smernice zdravljenja ponavljajočih se malignih plevralnih izlivov.

TMP- torakoskopska mehanska plevrodeza
KPT- kemična plevrodeza s talkom

ralnega izliva pod 7.3 se je torakoskopska mehanska plevrodeza pokazala kot uspešnejša paliativna metoda reševanja malignih pleuralnih izlivov kot kemična plevrodeza s talkom (43).

Večjo uspešnost torakoskopske mehanske plevrodeze, predvsem pri reševanju malignih pleuralnih izlivov karcinoma dojke z nižjimi vrednostmi pH (pod 7.3), ki so povezani s številnimi fibrinskimi ali karcinomskimi spremembami popljučnice in poprsnice, povezuje mo z določenimi intraoperativnimi posegi, ki nam jih omogoča ta metoda. Na prvem mestu sta to dobra preglednost celotne pleuralne votline in stisnjenje pljuč na strani operativnega posega, kar nam omogoča večjo gibljivost vseh potrebnih instrumentov, lažji pristop do vseh delov pleuralne votline in posledično lažji odvzem sumljivih materialov za histološko preiskavo in lažjo izvedbo mehanske plevrodeze. Pomembna prednost je tudi razrešitev morebitnih zarastlin pleuralne votline pred abrazijo popljučnice in poprsnice, kar je pogoj za popolno raztegnitev pljuč po operativnem posegu.

Zaključek

Če upoštevamo prednosti, ki nam jih omogoča torakoskopska mehanska plevrodeza v diagnostiki in terapiji malignih pleuralnih izlivov na eni strani in vsesplošno uporabnost ter enostavnost kemične plevrodeze s talkom na drugi strani, si lahko izdelamo shemo, ki smiselno nakazuje smernice reševanja omenjenega zapleta karcinomske bolezni (slika 6).

Številni poskusi razvoja optimalne paliativne metode zdravljenja malignih pleuralnih izlivov dokazujejo veliko problematiko reševanja tega zapleta karcinomske bolezni. Kemična plevrodeza s talkom zaradi enostavnosti in torakoskopska mehanska plevrodeza zaradi številnih prednosti v diagnostiki in širšem spektru delovanja, sta si izborili najpomembnejše mesto v reševanju te patologije.

Literatura:

1. Sahn SA. Malignant Pleural Effusion. In Shields TW, LoCicero J, Ponn RB eds. *General Thoracic Surgery*. 5th ed. Vol 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 795-803.
2. Matthay RA, Copping L, Shaw C, Filderman AE. Malignancies metastatic to the pleura. *Invest Radiol* 1990; 25: 601-19.
3. Hausheer FH, Yarbro JW. Diagnosis and Treatment of Malignant Pleural Effusions. *Semin Oncol* 1985; 12: 54-75.
4. Goldsmith HS, Bailey HD, Callahan EL. Pulmonary lymphangitic metastases from breast carcinoma. *Arch Surg* 1967; 94: 483-8.
5. Sahn SA, Good JT Jr. Pleural Fluid pH in Malignant Effusions: Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Implications. *Ann Intern Med* 1988; 108: 345-9.
6. Zavadski V, Perschl A, Rosel M, Hekele A, Zoller M. Blockade of metastasis formation by CD44-receptor globulin. *Int J Cancer* 1998; 75: 919-24.
7. Leckie WJH, Critz AM, Crandal ED. Albumin turnover in pleural effusions. *Clin Sci* 1965; 29: 339-52.
8. Ikubo A, Morisaki T, Katano M, Kitsuki H, Anan K, Torisu M. A Possible Role of TGF- β in the Formation of Malignant Effusions. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 77: 27-32.
9. Light RW. Physiology of Pleural Fluid Production and Benign Pleural Effusion. In Shields TW, LoCicero J, Ponn RB eds. *General Thoracic Surgery*. 5th ed. Vol 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 687-98.
10. Good JT Jr, Tarryle DA, Sahn SA. The pathogenesis of low glucose, low pH malignant Effusions. *Am Rev Resp Dis* 1985; 131: 737-41.
11. Rodrigues-Pandero F, Lopez Mejias J. Survival time of patients with pleural metastatic carcinoma predicted by glucose and pH studies. *Chest* 1989; 95: 320-4.
12. Fenton KN, Richardson JD. Diagnosis and Management of Malignant Pleural Effusions. *Am J Surg* 1995; 170: 69-74.
13. Mathis G. Thoraxsonography – part I.: chest wall and pleura. *Ultrasound Med Biol* 1997; 23: 1131-9.
14. Kocijančič I, Terčelj M, Vidmar K, Jereb M. The value of inspiratory-expiratory lateral decubitus views in the diagnosis of small pleural effusions. *Clin Radiol* 1999; 54: 595-7.
15. Reus J. Sonographic imaging of the pleura: nearly 30 years experience. *Eur J Ultrasound* 1996; 3: 125-39.
16. Anderson C, Philpott G, Ferguson T. The treatment of malignant pleural effusions. *Cancer* 1974; 33: 916-22.
17. Goth G, Gatzemeier U, Haubingen K. Intrapleural palliative treatment of malignant pleural effusions with mitoxantrone versus placebo (pleural tube alone). *Ann Oncol* 1991; 2: 213-5.
18. Foresti V. Intrapleural *Corynebacterium parvum* for Recurrent Malignant Pleural Effusions. *Respir* 1995; 62: 21-6.

19. Leahy BC, Honeybourne D, Brear SG, Caroll KB, Stretton TB. Treatment of malignant pleural effusion with intrapleural *Corynebacterium parvum* or tetracycline. *Eur J Resp Dis* 1985; 66: 50-4.
20. Jereb B, Us-Krasovec M, Červek J, Soos E. Intrapleural application of human leukocyte interferon (HLI) in breast cancer patients with ipsilateral pleural carcinomatosis. *J Interferon Res* 1987; 7: 357-63.
21. Pongrac I. Bolesti pleure. *Medicinska naklada Zagreb* 1994; 50-4.
22. Petrou M, Kaplan D, Goldstraw P. Management of Recurrent Malignant Pleural Effusions: The Complementary Role of Talc Pleurodesis and Pleuroperitoneal Shunting. *Cancer* 1995; 75: 801-5.
23. Belani CP, Pajean TS, Bennet CL. Treating Malignant Pleural Effusions Cost Consciously. *Chest* 1998; 113: 78-85.
24. Martini N, Bains MS, Beattie EJ. Indications for pleurectomy in malignant effusion. *Cancer* 1975; 35: 734-8.
25. Beattie EJ. The treatment of malignant pleural effusion by parietal pleurectomy. *Surg Clin North Am* 1963; 43: 99-108.
26. Inderbitz R, Rolle A. Chirurgische Palliation im Thoraxbereich bei primären und sekundären Malignomen. *Ther Umsch* 2001;58: 435-41.
27. Fry WA, Khandekar JD. Parietal pleurectomy for malignant pleural effusion. *Ann Surg Oncol* 1995; 2: 160-5.
28. Ruckdeschel JC. Management of Malignant Pleural Effusions. *Semin Oncol* 1995; 22: 58- 63.
29. Wallach HW. Intrapleural tetracycline for malignant pleural effusions. *Chest* 1975; 68: 510-2.
30. Hartman DL, Gaither JM, Kesler KA, Mylet DM, Brown JW, Mathur PN. Comparison of insufflated talc under thoracoscopic guidance with standard tetracycline and bleomycin pleurodesis for control of malignant pleural effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 743-7.
31. Rodrigues-Pandero F, Antony VB. Pleurodesis: State of the art. *Eur Respir J* 1997; 10: 1648-54.
32. Bethune N. Pleural poudrage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1935; 4: 251-8.
33. Kennedy L, Vaughan LM, Steed LL, Sahn SA. Sterilization of Talc for Pleurodesis. Available Techniques, Efficacy and Cost Analysis. *Chest* 1995; 107: 1032-4.
34. Rodrigues-Pandero 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.
35. LoCicero J. Thoracoscopic Management of Malignant Pleural Effusion. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 641-643.
36. Schultze M, Boehle AS, Kurdow R, Dohrmann P, Henne-Bruns D. Effective treatment of malignant pleural effusion by minimal invasive thoracic surgery: thoracoscopic talc pleurodesis and pleuroperitoneal shunts in 101 patients. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1809-12.
37. Bresticker MA, Oba j, LoCicero J, Greene R. Optimal Pleurodesis. A comparison Study. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 364-7.
38. Waller DA, Morrill GN, Forty J. Video- Assisted Thoracoscopic Pleurectomy in the Management of Malignant Pleural Effusion. *Chest* 1995; 107: 1454-6.
39. Harvey JC, Erdman CB, Beattie EJ. Early Experience with Video- thoracoscopic Hydrodissection Pleurectomy in the Treatment of Malignant Pleural Effusion. *J Surg Oncol* 1995; 59: 243-5.
40. Nkere UU, Griffin SC, Fountain SW. Pleural abrasion: a new method of pleurodesis. *Thorax* 1991; 46: 596-8.
41. Mitchell RN, Cotran RS. Tissue Repair: Cell Regeneration and Fibrosis. In Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Robbins Basic Pathology*. 7th ed. Saunders, 2003: 61-78.
42. Crnjac A. The significance of thoracoscopic mechanical pleurodesis for the treatment of malignant pleural effusions. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116 (Suppl 2): 28-32.
43. Crnjac A, Sok M, Kamenik M. Impact of pleural effusion pH on the efficacy of thoracoscopic mechanical pleurodesis in patients with breast carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 432-6.