

Malign Plevral Efüzyonlar: Tanı ve Tedavi

Malignant Pleural Effusions: Diagnosis and Treatment

Ufuk Çobanoğlu^{1*}, Remiz Kızıltan², Özgür Kemik³

¹Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Van

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Van

³Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı, Van

ÖZET

Plevral sıvıda malign hücre görülmesi ile karakterize olan malign plevral efüzyonlar farklı tiplerdeki kanserlerin seyri sırasında görülmektedir. Akciğer kanserli, lenfomalı, meme ve over maligniteli olguların yaklaşık %75'inde hastalığın seyri sırasında MPE gelişir. Mevcudiyeti hastalığın yaygın ya da ilerlemiş olduğunun ve yaşam beklentisinin azaldığının bir göstergesidir. MPE'da hayatta kalım süresi ortalama 3-12 aydır. Bu süre hastada mevcut malignitenin hücre tipine ve evresine göre değişir. MPE gelişen malignite olgularından en uzun yaşam süresi over kanserlerinde tespit edilirken, en kısa akciğer kanserlerinde görülür. Gelişiminde en fazla kabul gören mekanizma, metastatik hastalığın plevrada yol açtığı permeabilite artışı ve bozulmuş drenajdır. Radyolojik değerlendirmenin ardından, sıvının sitolojik incelemesi ve kapalı ya da açık plevra biopsileri uygulanan tanısal girişimlerdir. Tedavi birincil hastalığı tedavi etmek yerine semptomları kontrol altına alıp yaşam kalitesini arttırmaya yöneliktir. İntraplevral sıvı hacmini azaltılması, ilişkili semptomların kontrol altına alınması ve yaşam kalitesini ve sağ kalımı iyileştirmek için efüzyonun etiolojisinin ortaya konularak, hasta tedavisinin özelleştirilmesi gerekir.

Anahtar Kelimeler: Plevral efüzyon, malignite, tanı, tedavi

ABSTRACT

Malignant pleural effusions are characterized by malignant cells in pleural fluid and appear in the course of various cancers. MPE (Malignant Pleural Effusion) develops during the course of approximately 75% of cases with lung, breast, ovarian cancer, and lymphoma. Its presence indicates that the underlying disease is advanced or widespread. In MPE the average survival is 3-12 months and varies by the cellular type of the underlying malignancy. Among various malignancies, ovarian cancer is associated with the longest survival and lung cancer with the shortest. The most widely accepted mechanism for the mechanism of development of MPE is increased pleural permeability and impaired drainage caused by metastatic disease. In addition to radiological examinations, cytological examination of pleural fluid and closed or open pleura biopsies are the diagnostic tools used for MPE. Treatment is aimed at controlling symptoms and increasing quality of life rather than treating the primary disease. In order to reduce intrapleural fluid volume, control associated symptoms, and improve quality of life and survival, it is imperative to identify the etiology of effusion and to individualize patient management.

Key Words: Pleural effusion, malignant, diagnosis, treatment

Giriş

Normalde intraplevral alanda 5-15 mL kadar plevral sıvı bulunur ve yaklaşık 5-10 mL plevral sıvı günlük olarak plevral alanda sirküle olur (1-3).

Drenaj kanallarındaki tıkanma ya da akışındaki bozukluk lenfatik geri emilimin azalmasına ya da vasküler permeabilitede artışa neden olarak plevral sıvı üretimini artırır. Malign plevral efüzyon (MPE) varlığı ileri evre hastalığa işaret eder ve tedavisinde öncelikli hedef semptomların azaltılmasına yönelik palyatif girişimlerdir.

Bronkojenik karsinomlar ve meme kanseri, plevraya en sık metastaz yapan tümörlerdir (sırasıyla %40 ve %25). MPE'lerin %10'unu plevradan kaynaklanan primer malignitelere bağlıdır, bunların %90'ı malign mezotelyoma'dır.

Akciğer kanserinin 6. TNM sınıflamasında T4 malign plevral ve perikardiyal efüzyonun sağ kalımı düşük bulunup son sınıflamada (8. TNM evrelemesi) M1a olarak değerlendirilmesi önerilmiştir. Buna göre MPE'nu olan akciğer kanserli olgular Evre IV olarak sınıflandırılmıştır (4).

MPE'da hayatta kalım süresi ortalama 3-12 aydır. Bu süre hastada mevcut malignitenin hücre tipine ve evresine göre değişir. MPE gelişen malignite olgularından en uzun yaşam süresi over kanserlerinde tespit edilirken, en kısa akciğer kanserlerinde görülür (5). MPE mevcut olduğu halde primeri tespit edilememiş olgularda ise sağ kalım süresi bu iki patolojinin arasında bir yeredir (5).

Patofizyoloji

Kanser plevraya lenfatik, hematojen ve direkt invazyonla metastaz yapabilmektedir. Hastada mevcut olan malignitenin MPE'ye hangi mekanizmalar ile neden olduğu bilinmemektedir. En fazla kabul gören mekanizma, metastatik hastalığın plevrada yol açtığı permeabilite artışı ve bozulmuş drenajdır (5). Plevral tümör tutulumuna bağlı inflamatuvar yanıt mikrovasküler geçirgenlikte artışa yol açıp plevral efüzyona sebep olur (6). Bu oluşumda oksijen radikallerinin yanı sıra, proteazlar, araşidonik asit metabolitleri, lenfositler ve immün komplekslerin de rol aldığı düşünülmektedir (6).

Preklinik çalışmalar MPE oluşumunda proanjiogenik mediatörlerin rol oynadığını gösterse de aradaki ilişki ve etki mekanizması tam

aydınlatılmamıştır (7). Özellikle hayvan modellerindeki birçok klinik çalışmada MPE oluşumunda "Vasküler Endotelial Growth Faktör (VEGF)'ün potansiyel bir tetikleyici olduğu gösterilmiş olup VEGF' nin antagonize edilip MPE oluşumunun engellenmesi üzerinde durulmuş fakat insan etkinliği kanıtlanamamıştır (7).

Etiyoloji

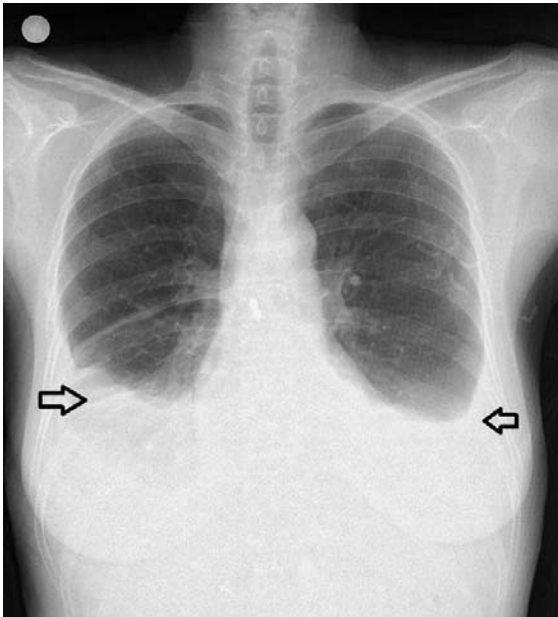
Akciğer kanserli, lenfomalı, meme ve over maligniteli olguların yaklaşık %75'inde hastalığın seyri sırasında MPE gelişir. Erkeklerde akciğer, kadınlarda meme kanseri en sık sebeptir (7).

Farklı çalışmalardaki MPE nedenleri Tablo 1'de sunulmuştur (8).

Tablo 1. Malign plevral efüzyonlu hastalarda primer tümör yeri (*12)

| Primer tumor yeri | Salzer (9) n=95 | Chernow (1) n=96 | Johnston (3) n=472 | Sears (10) n=592 | Hsu (11) 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) |
| Gastrointes tinal | - | 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) |

*: 12 numaralı çalışmadan refere edilmiştir.

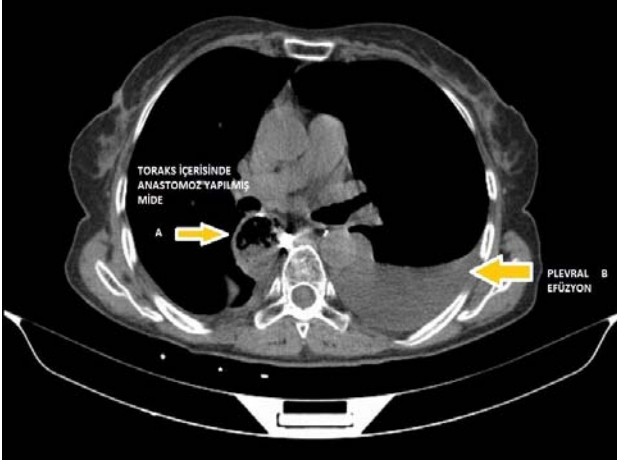


Resim 1. Bilateral malign efüzyon. (Akciğer Grafisi: Opere Özofagus Kanseri)

Tanı

MPE tanısı için öncelik direkt P-A akciğer grafisidir (Resim 1). Ayrıca efüzyon lateral göğüs duvarında menisküs işareti vererek kendisini belli eder. Toraks bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRI özellikle küçük efüzyonları saptamada ve eşlik eden tümör varlığını belirlemede faydalıdır (Resim 2). Ayrıca hem tanısal girişim olarak hem de efüzyonun boşaltılması için yön gösterici olması nedeni ile toraksın USG ile değerlendirilmesi önemlidir (12).

Torasentez tanısal ve terapötik yapılabilir. Eksudatif ve hemorajik sıvılar aksi kanıtlanana kadar metastatik olarak değerlendirilmelidir. Malign plevral efüzyonların ortalama %50'sinde sitolojik araştırmalarda malign hücre tespit edilir. Torasentez ile alınan plevral sıvının sitolojik incelemesi %62-90 arasında değişen tanısal değere sahiptir (13).



Resim 2. A: Sağ'da toraks içerisinde anastomoz edilmiş mide, B: Sol'da belirgin plevral efüzyon. (Toraks BT: Mediasten Penceresi)

İlk sitolojik değerlendirme negatif olan olgular kapalı plevra biopsi ile kombine edildiğinde tanı koyabilme oranı %80'e ulaşır (14).

Eğer sitolojik inceleme iki kez arka arkaya negatif olursa medikal torakoskopi veya video yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS) önerilir. Bu iki girişim için tanısallık duyarlılık % 100, özgüllük ise %90'dan fazladır ve operatif mortalite %0.5'in altındadır (15). Her iki prosedür de plevral boşluğun detaylı araştırılmasına izin verir ve görsel olarak saptanmış lezyonlar için yönlendirilmiş plevral biyopsiler elde edilebilir.

Bazı çalışmalar skuamöz olmayan küçük hücreli dışı akciğer kanserli MPE'li olguların biyopsilerinde Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) mutasyon analizi tespit edilmesinin EGFR hedefli tedavilerinden faydalanma sağladığını rapor etmektedir (16).

Yine bir kısım çalışmalar benign plevral efüzyonların hiçbirisinde saptanmamasına karşın MPE'lerin %59'unda DNA metilasyonu tespit edildiğini ve MPE'larda DNA metilasyonunun standart muayenesinin sitolojik değerlendirme hassasiyetini artırabileceğini rapor etmektedir (17).

Tedavi

Malign plevral efüzyon kür sağlanamamış ileri evre hastalarda gelişir. Genel durum, semptomlar ve beklenen sağ kalım süresi hastadan hastaya değişir. Bunlar göz önüne alınarak hastaya özgü palyatif bir tedavi yapılmalıdır (18).

Hastanın performans durumu, sağ kalım beklentisi, onkolojik tedavi kullanımı, anti-koagülasyon durumu, aile desteği ve kişisel istek,

seçilecek tedavi yöntemini belirlemede çok önemlidir (18).

Tedavide amaç semptomların rahatlatılması ve yaşam kalitesinin düzeltilmesidir. Sistemik kemoterapi ile küratif ya da uzun süreli palyasyon sağlanabilir. Ağır semptomların mevcudiyeti daima efüzyonun miktarı ile bağlantılı olmayabilir. Anemi, lenfanjitis karsinomatoza, pulmoner emboli, ateletazi gibi nedenler semptomları provake edebilir.

Semptomsuz olgularda acil müdahale gerekmez ancak, efüzyon miktarının artacağı ve tedavinin gerekli olacağı da unutulmamalıdır (18).

Tedavi Modaliteleri

MPE tedavisinde ana hedefler, efüzyonun giderilmesi, semptomların düzelmesi ve yeniden birikimin önlenmesidir.

Torasentez

Daha çok tanısallık amaçla kullanılır. Bazı hastalarda ise semptomatik rahatlamayı sağlamak için tekrarlanan torasentezlerle sıvı boşaltılır. Her 1000 ml sıvının drene olması akciğerin total kapasitesinde ortalama 400 ml'lik artışa yol açar (18). Ancak bu uygulamanın bazı dezavantajları vardır. Öncelikle torasentezle semptomatik düzelmeye sağlansa dahi bir süre sonra olguların yaklaşık %98-100'ünde efüzyon yeniden birikir (1-3 gün) (19). Sık tekrarlanan torasentezler iyatrojenik pnömotoraksa ve efüzyonun loküle olmasına neden olabilir. Ayrıca daha sonraki dönemlerde kontaminasyon ile ampiyem oluşumuna yol açabilir. Torasentez genel durumun kötü ve sağ kalım süresinin kısa olduğu düşünülen olgularda belirli aralıklarla efüzyonun boşaltılmasında tercih edilen bir yöntemdir (18,19).

Tüp torakostomi

İşlem sırasında 28F veya 32F gibi geniş çaplı göğüs tüplerinin kullanılması güvenilir drenaj olanağı sağlar (20). Torakostomi tüpü, enfeksiyon ile ampiyem gelişmemesi için uzun tutulmamalıdır. Torakostomi tüpünün çıkarılmasının ardından %80 olguda bir ay içinde plevral sıvı tekrarladığı için tüp torakostomi 3 aydan daha fazla yaşam beklentisi olan hastalar için bir tedavi seçeneğidir (21).

Küçük çaplı drenaj kateteri

MPE'ların semptom palyasyonunda küçük çaplı drenaj kateterleri (10F-14F) etkili olup tüp torakostomiye göre kolay takılır, konforludur ve başarı oranları birbirlerine benzemektedir.

Kimyasal plörodez

Bu prosedür visceral ve parietal plevra arasında simfiz oluşturmak için plevral boşluğa sklerozan ajanların uygulanmasını ifade eder. Plörodesis için ideal sklerozan ajan hala tartışmalıdır (12).

Birçok çalışma talkın diğer sklerozan ajanlara göre plevral boşlukta efüzyon nüksünü önlemede daha başarılı olduğunu göstermektedir (Tablo 2) (2).

Bu nedenle günümüzde en çok tercih edilen talktır. Deneysel veriler, mezotel hücrelerinin talk ile uyarılma sonucunda intraplevral fibrozis geliştirebilme kapasitesine sahip olduğunu göstermiştir (2). Talk ayrıca normal mezotel hücrelerinde değil de habis mezotel hücrelerinde apoptoz üretir ve plevral boşluktaki angiogenetik

dengeyi etkiler (2). Tablo 3'de talka bağlı gelişen yan etkiler sunulmuştur.

Avrupa Solunum Derneği (ERS) ve Amerikan Göğüs Derneği (ATS) plevral sıvı drenajı yapılırken, akciğerin hızlı ekspansiyon olmasına bağlı dispne, göğüs ağrısı, sürekli öksürük gibi belirtilerin ortaya çıkması durumunda, her seferinde 1,5 litreden fazla sıvının alınmamasını ve aspirasyonun durdurulmasını önerir. Büyük plevral efüzyonlardan dolayı devam eden şiddetli dispnede sıvı aspirasyonu 2 saat aralıklarla tekrar edilebilir (2).

MPE'da plörodesis için önerilen talk, partikül boyutu >15 µm ve asbest içermeyen formda olmalıdır. Torakoskopi yoluyla bir "talk pudraj" oluşturan bir püskürtücüyü kullanarak, ya da bir süspansiyon şeklinde sıkıştırılmış "talk püresi" şeklinde göğüs tüpü vasıtasıyla uygulanır. Benzer çalışmaların çoğunluğu, "talk pudraj" 'da hafif bir üstünlük olduğunu, ancak sıvının kontrolü ve tekrar birikimi açısından her iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir (22).

Tablo 2. Plörodesis için sklerozan ajanlar ve başarı oranları (*12)

| Ajan | Standart doz | Başarı oranı (%) |
|------------------------|----------------------------|------------------|
| Talk | 2.5-10 mg | 70-100 |
| Tetrasiklin | 20 mg/kg | 50-92 |
| Bleomisin | 60 U in 100 mL, NaCl % 0.9 | 58-85 |
| Mitoksantron | 0.4 mg/kg or 25-60 mg | 73-88 |
| Sisplatin | 100 mg/m ² | 65-83 |
| Doksisiklin | 500 mg in 30mL, NaCl %0.9 | 60-89 |
| Taxol | 120 mg/m ² | 85-93 |
| Eritromisin | 1 g in 30 mL,% 5 glukoz | 85-88 |
| Corynebacterium parvum | 4-14 mg | 65-92 |
| Interferon alpha-2b | 3×10 ⁶ IU | 62-100 |
| Iyodopovidon | 20 mL of 10% iyodopovidon | 64-96 |

*: 12 numaralı çalışmadan refere edilmiştir.

Tablo 3. Talk plörodesis'in yan etkileri (*12)

| |
|--|
| Göğüs ağrısı |
| Atelektazi |
| Pnömoni |
| Ritim bozukluğu |
| Nefes darlığı |
| Ateş |
| Solunum yetmezliği |
| Tromboz |
| Pulmoner emboli (Muhtemel İnterlökin-8 aktivasyonu yoluyla pıhtılaşmanın artması nedeni ile) |
| Ampiyem (Nadir) |

*: 12 numaralı çalışmadan refere edilmiştir.

Göğüs tüpü ile talk uygulanmasında plörodesis öncesinde tüp içerisinden lokal ağrı ve rahatsızlığı önlemek için 250 mg'a kadar 3 mg/kg lidokain solüsyonu (%1) uygulanmalıdır. Ayrıca, hastanın kaygısını önlemek için sedasyon kullanılması faydalı olabilir.

Plöredesis uygulamasının kontrendikasyonu olarak: 1) Yaşam beklentisi <3 ay; 2) hapsolmuş akciğer durumu sayılabilir. Başarılı plörodesis ise işlemden sonraki 30 günde anlamlı bir sıvı birikimi olmadığı durumlar olarak tanımlanır (23).

Plöredesis'de sık kullanılan bir diğer sklerozan ajan tetrasiklidir ve bu maddenin mezotel hücrelerini uyardığı, fibroplastlara yönelik büyüme faktörünü serbest bıraktığını gösteren bazı kanıtlar vardır ve bu durumun plevral fibrozun indüklenmesinde önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir (23). Bu madde ile MPE'lerin kontrolü için bildirilen başarı oranı %59 ila %94 arasında değişmektedir (24).

Bleomisin MPE'larda plöredesis için tercih edilen anti-neoplastik bir ajandır ve tetrasiklin ve talk gibi sklerozan etkilidir. Bazı çalışmalarda intraplevral aralığa uygulanmasını takiben %45 oranında sistemik emilime uğradığı rapor edilse de önemli bir şekilde miyelosüpresyona neden olmamaktadır (25). Bu ilacın uygulanması ile plöredesis başarı oranı %58- %85 arasındadır ve talk plöredesis'e bir üstünlüğü gösterilememiştir (26).

Uzun süreli intraplevral kateter

Uygulanan kimyasal plöredesis başarısız olmuş ya da akciğer ekspanse olamayarak trapped lung (tuzaklanmış akciğer) gelişmişse bu durumlarda kalıcı intraplevral kateter kullanımı tercih edilir. Bu işlem hastanın klinikte kalış süresini kısaltırken, dispnesini kontrol edilebilir ve katetere bağlı gelişen plevral inflamasyon plörodesis oluşumuna yardımcı olur. Silastik bir kateter (Pleurx® Denver Biomedikal Inc.) tünel oluşturularak takılır. Komplikasyonları; selülit, ağrı ve kateter malfonksiyonudur (27).

Plöro-peritoneal şant

Trapped lung durumunda ya da başka girişimsel yöntemlerle efüzyonun kontrol altına alınmadığı olgularda alternatif bir tedavi yöntemi de plöro-peritoneal şant uygulamasıdır. Plöro-peritoneal şant (Denver Biomedicals, Inc., Golden, CO) cilt altına yerleştirilen pompa olup plevral efüzyon peritoneal kaviteye drene edilir. Pahalı olması ve hastanın şantı çalıştırmak için gün içinde defalarca pompalaması gerekliliği gibi dezavantajları dışında güvenilir ve etkin bir yöntemdir. Şant kanülünün

kolayca tıkanabilmesi ve enfeksiyon riski de diğer olumsuz faktörlerdir (28).

Plörektomi

Günümüzde genelde video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) kullanılarak parietal plevranın soyulduğu bu yöntem daha önce açık cerrahi (torakotomi) ile uygulanmakta ve yüksek morbidite ve mortalitesi nedeniyle önerilmemekteydi. Bugün için açık cerrahi girişim diffüz malign mezotelyomada multimodal tedavi kapsamında ekstraplevral pnömonektomi (EPP) veya plevral dekortikasyon için uygulanmaktadır. Bu işlemin kemo-radyoterapi ile birlikte uygulandığı olgularda ortalama surveyin 14-28 aya ulaştığını bildiren çalışmalar olduğu gibi EPP yapılmayan olgularda daha uzun yaşam süresi bildiren yayınlarda mevcuttur (12).

Kemoterapi ve radyoterapi

Sistemik kemoterapi malign plevral efüzyonlarda çok etkili değildir. Ancak küçük hücreli akciğer kanserinde, lenfoma ve meme kanserinde gelişen MPE'lerin tedavisinde etkin olabilir. Akciğer kanserinde radyasyon pnömonisinin olumsuz etkileri nedeniyle hemitoraksa radyoterapi yapılması kontrendikedir. Lenfomada mediastinal lenf düğümleri tutulmuşsa radyoterapi yarar sağlayabilir (29).

Suicide gen terapisi

Gelecek için umut veren bu yöntemde tedavi edici gen, aracı bir transfer kullanılarak kanser hücrelerinin içerisine sokulur ve tümördeki kontrolsüz hücre çoğalması durdurulabilir. E. Coli'nin sahip olduğu sitozin deaminaz/5-florositozin (CD/5-FC) sistemi bu amaçla kullanılmaktadır. Burada tümör hücresi içerisine yerleşen bu sistemde sitozin deaminaz enzimi antifungal bir ajan olan 5-florositozin'i 5-flourourasile dönüştürerek kanser hücresini yok eder. Bir diğer örnek Herpes simplex virüsün timidin kinaz genidir. Bu enzim Gansikloviri, Gansiklovir monofosfata dönüştürmekte olup, kanser hücresi içinde ise Gansiklovir monofosfatı, trifosfata çevirerek hücre ölümüne yol açar (30).

Sonuç olarak; ileri akciğer kanseri ve diğer kanserlerde MPE yaygın bir bulgudur. Tedavi birincil hastalığı değil, semptomları kontrol altına alıp yaşam kalitesini arttırmaya yöneliktir. İntraplevral sıvı hacminin azaltılması, ilişkili semptomların kontrol altına alınması ve yaşam

kalitesini ve sağ kalımı iyileştirmek için efüzyonun etiolojisinin ortaya konularak, hasta tedavisinin özelleştirilmesi gerekir.

Kaynaklar

- Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977; 63(5): 695-702.
- Sahn SA. Malignant pleural effusions. *Semin Respir Crit Care Med* 2001; 22(6): 607-616.
- Johnston WW. The malignant pleural effusion: a review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer* 1985; 56(4): 905-909.
- Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Patz EF Jr et al. The IASLC Lung Vancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2(8): 686-693.
- Kolschmann S, Ballin A, Gillissen A. Clinical efficacy and safety of thoracoscopic talc pleurodesis in malignant pleural effusions. *Chest* 2005; 128(3): 1431-1435.
- Porcel JM. Pleural fluid biomarkers: beyond the Light criteria. *Clin Chest Med* 2013; 34(1): 27-37.
- Koşar F. Malign Plevral Efüzyona Yaklaşım. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2013; 1(3): 108-114.
- Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax* 2010; 65(2): 32-40.
- Salyer 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(5): 536-539.
- Sears D, Hajdu SI. The cytologic diagnosis of malignant neoplasms in pleural and peritoneal effusions. *Acta Cytol* 1987; 31(2): 85-97.
- Hsu C. Cytologic detection of malignancy in pleural effusion: a review of 5,255 samples from 3,811 patients. *Diagn Cytopathol* 1987; 3(1): 8-12.
- Zarogoulidis K, Zarogoulidis P, Darwiche K, Tsakiridis K, Machairiotis N, Kougoumtzi I et al. Malignant pleural effusion and algorithm management. *J Thorac Dis* 2013; 5(4): 413-419.
- Benlloch S, Galbis-Caravajal JM, Martín C, Sanchez-Paya J, Rodríguez-Paniagua JM, Romero S et al. Potential diagnostic value of methylation profile in pleural fluid and serum from cancer patients with pleural effusion. *Cancer* 2006; 107(8): 1859-1865.
- Edmondstone WM. Investigation of pleural effusion: comparison between fiberoptic thoracoscopy, needle biopsy and cytology. *Respir Med* 1990; 84(1): 23-26.
- Lee YC, Light RW. Management of malignant pleural effusions. *Respirology* 2004; 9(2): 148-156.
- Hung MS, Lin CK, Leu SW, Wu MY, Tsai YH, Yang CT. Epidermal growth factor receptor mutations in cells from non-small cell lung cancer malignant pleural effusions. *Chang Gung Med J* 2006; 29(4): 373-379.
- Brock MV, Hooker CM, Yung R, Guo M, Han Y, Ames SE et al. Brock MV, Hooker CM, Yung R, et al. Can we improve the cytologic examinations of malignant pleural effusions using molecular analysis? *Ann Thorac Surg* 2005; 80(4): 1241-1247.
- Murthy SC, Rice TW. Surgical management of malignant pleural effusions. *Thorac Surg Clin*. 2013; 23(1): 43-49.
- Dresler CM, Olak J, Herndon JE, Richards WG, Scalzetti E, Fleishman SB et al. Cooperative Groups Cancer and Leukemia Group B; Eastern Cooperative Oncology Group; North Central Cooperative Oncology Group; Radiation Therapy Oncology Group. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest* 2005; 127(3): 909-915.
- Fysh ET, Smith NA, Lee YC. Optimal chest drain size: the rise of the small-bore pleural catheter. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31(6):760-768.
- Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, Wrightson JM, Stanton AE, Guhan A et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307(22): 2383-2389.
- 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(6); 30: 827-832.
- Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, Boutin C, Goldstraw P, Hott J et al. Management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J* 2001; 18(2): 402-419.
- Fiocco M, Krasna MJ. The management of malignant pleural and pericardial effusions. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997; 11(2): 253-265.
- Nikbakhsh N, Pourhasan Amiri A, Hoseinzadeh D. Bleomycin in the treatment of 50 cases with malignant pleural effusion. *Caspian J Intern Med* 2011; 2(3): 274-278.
- Habal P, Omran N, Kovacicova K, Chek J, Jankovicova K, Mandak J. Perspective in predicting the effect of pleurodesis in the treatment of malignant pleural effusions. *Bratisl Lek Listy* 2015; 116(5): 285-288.

27. Firoozbakhsh S, Seifirad S, Safavi E, Derakhshandeilami G, Borsi H, Zahedpouranaraki M et al. Feasibility of Chemical Pleurodesis with Small Bore Catheter in Patients with Symptomatic Malignant Pleural Effusions. *Tur Toraks Der* 2012; 13(1): 18-22.
28. Genc O, Petrou M, Ladas G, Peter Goldstraw P. The long-term morbidity of pleuroperitoneal shunts in the management of recurrent malignant effusions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18(2): 143-146.
29. Pilling JE, Dusmet ME, Ladas G, Goldstraw P. Prognostic factors for survival after surgical palliation of malignant pleural effusion. *J Thorac Oncol* 2010; 5(10): 1544-1550.
30. Zarogoulidis P, Domvri K, Huang H, Zarogoulidis K. Gene therapy for lung cancer malignant pleural effusion: current and future nano-biotechnology. *Transl Lung Cancer Res*. 2012; 1(4): 234-237.