

Diagnostiek en behandeling van maligne pleuravocht

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose,
vastgesteld op de ledenvergadering van 24 april 2003

Colofon

DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING VAN MALIGNIE PLEURAVOCHT

Richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Artsen
voor Longziekten en Tuberculose

ISBN 90-76906-94-7

© 2003, Nederlandse Vereniging van Artsen voor
Longziekten en Tuberculose, Luijbenstraat 15,
5211 BR 's-Hertogenbosch
Voor verzoeken tot gebruik van tekst(gedeelten)
kunt u zich wenden tot de uitgever.

N.B. Daar waar *hij/hem/zijn* staat in deze richtlijn
kan ook *zij/haar/haar* worden gelezen.

Uitgever



Van Zuiden Communications B.V.
Postbus 2122, 2400 CC Alphen aan den Rijn
Tel. (0172) 47 61 91
E-mail: zuiden@zuidencomm.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever.
Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen.
Adres en e-mail: zie boven.

Deze richtlijn is totstandgekomen onder supervisie van een panel van gezaghebbende leden van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT). De richtlijn is vervolgens vastgesteld in de algemene ledenvergadering. De richtlijn vertegenwoordigt de geldende professionele standaard ten tijde van de opstelling van de richtlijn.

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor in het belang van een goede zorg voor de patiënt, afwijking van de richtlijn wenselijk is.

Samenstelling werkgroep

Dr. H.J.M. Groen (voorzitter), longarts (h.j.m.groen@int.azg.nl)	Academisch Ziekenhuis, Groningen
Drs. A.Welling, longarts (a.welling@mca.alkmaar.nl)	Medisch Centrum Alkmaar
Prof. dr. P.E. Postmus, longarts (pe.postmus@vumc.nl)	VU medisch centrum, Amsterdam
Dr. J.P. van Meerbeeck, longarts (jan.vanmeerbeeck@rug.ac.be)	Academisch Ziekenhuis, Gent
Mr. drs. J.H.L.M. van Kasteren, longarts, jurist (jvankasteren@hotmail.com) (jan.feijen@wxs.nl)	St. Annaziekenhuis, Geldrop

De leden van de Werkgroep hebben geen conflicterende belangen.

Inhoudsopgave

1. Inleiding

- 1.1 Doelstelling van de richtlijn
- 1.2 Doelpopulatie
- 1.3 Gebruikers
- 1.4 Methoden van literatuuronderzoek
- 1.5 Indeling van de literatuur naar mate van bewijs
- 1.6 Niveau en formulering van conclusies en aanbevelingen
- 1.7 Herbeoordeling van de richtlijn

2. Richtlijnen over maligne pleuravocht

- 2.1 Diagnostiek
- 2.2 Behandeling

3. Technisch Rapport

- 3.1 Incidentie van maligne pleuravocht
- 3.2. Oorzaken en pathogenese
- 3.3. Diagnostiek van maligne pleuravocht
 - 3.3.1 Klinische kenmerken
 - 3.3.2 Beeldvormende technieken
 - 3.3.3 Diagnostische thoracocentese
 - 3.3.3.1 Contra-indicaties
 - 3.3.3.2 Complicaties
 - 3.3.3.3 Pleuravochttesten
 - 3.3.3.4 Cytologie
 - 3.3.3.5 Immunohistochemie
 - 3.3.4 Gesloten pleurabiopsie
 - 3.3.5 Thoracoscopie
 - 3.3.6 Bronchoscopie

- 3.4. Behandeling van maligne pleuravocht
 - 3.4.1 Indicaties en contra-indicaties
 - 3.4.2 Therapeutische thoracocentese
 - 3.4.3 Chemische pleurodese
 - 3.4.3.1 Talkpleurodese
 - 3.4.3.2 Complicaties
 - 3.4.4 Behandeling mislukte pleurodese
 - 3.4.5 Systemische therapie
- 3.5. Prognose
- 3.6. Bijlagen
 - 1. Pleurodese: tetracycline versus andere behandelingen.
 - 2. Pleurodese: bleomycine versus andere behandelingen.
 - 3. Pleurodese: talkpoudrage versus andere behandelingen.
 - 4. Pleurodese: talkslurry versus andere behandelingen.

4. Literatuur

1. Inleiding

Deze richtlijn is het resultaat van een initiatief van de Commissie Richtlijnen Longziekten (CRL) van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) in samenwerking met het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Deze richtlijn is gericht op het bevorderen van de kwaliteit en doelmatigheid van het medisch handelen, op het bevorderen van de transparantie van dit handelen, op het reduceren van onacceptabele variatie in praktijkvoering en op kostenbeheersing. Deze richtlijn is bedoeld om de individuele arts in staat te stellen zijn beslissingen op verantwoorde manier te nemen.

1.1 DOELSTELLING VAN DE RICHTLIJN

1. Het bevorderen van een adequate diagnostiek bij patiënten met maligne pleuravocht.
2. Het instellen van een optimale therapie voor patiënten met maligne pleuravocht.
3. Het voorkomen van complicaties bij patiënten met maligne pleuravocht.

1.2 DOELPOPULATIE

Deze aanbevelingen hebben betrekking op volwassen patiënten met verdenking op of een cytologisch/histologisch bewezen maligne pleuravocht.

1.3 GEBRUIKERS

Longartsen, artsen-in-opleiding, oncologen, internisten, chirurgen.

1.4 METHODEN VAN LITERATUURONDERZOEK

Door de CRL werd een werkgroep ingesteld om deze richtlijn op te stellen. De belangrijkste uitgangsvraag van de longartsen was om structuur te brengen in de veelheid van diagnostische en therapeutische benaderingen van patiënten met een verdenking op of een bewezen maligne pleuravocht. Vragen uit het longartsenveld werden geïnventariseerd door de werkgroep en vervolgens werd hierbij literatuur gezocht. De beschikbare literatuur werd onderzocht door gebruik te maken van handboeken zoals *Cancer, principles & practice of oncology*, 4^{de} editie DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, en *Textbook of Respiratory Medicine* 3^{de} editie, Murray JF, Nadel JA, en via de *Medline Database* van 1966 tot en met september 2001, *Cancerlit* van januari 1980 tot september 2001, de *Cochrane Library* vanaf 1997 en uit belangrijke overzichtartikelen.

De trefwoorden waren pleural, pleural effusion, tumor, clinical trial, phase II study, phase III study, guidelines, review, effectiveness, bronchial carcinoma, non-small cell lung cancer, small cell lung cancer, metastases.

Er bestaat een richtlijn *Management of malignant pleural effusions*, uitgevaardigd door de *American Thoracic Society* in maart 2000¹ en een richtlijn *BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions* van de *British Thoracic Society*². Een richtlijn over het gebruik van chemotherapie bij het niet-kleincellig bronchuscarcinoom is al in 1997 door de *American Society of Clinical Oncology* aanvaard.³ Een Nederlandse vertaling verscheen onlangs in *Pulmoscript*. Longartsen en medisch-oncologen hebben in maart 1999 een consensusbijeenkomst gehouden over de chemotherapeutische behandeling van het gemetastaseerde niet-kleincellige bronchuscarcinoom. Hun bevindingen zijn gerapporteerd en meegewogen.⁴ Tevens is naar gerelateerde richtlijnen gezocht, zoals die van de *Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative* (www.hiru.mcmaster.ca/ccopi/guidelines/lung). Gezien de therapeutische folklore die er over dit onderwerp bestaat is tevens gekozen om gerandomiseerde onderzoeken over veel gebruikte pleurodesetherapieën apart als meta-analyse te vermelden om uitspraken in de richtlijn te ondersteunen.

De verkregen literatuur werd gelezen door leden van de werkgroep en kritisch beoordeeld aan de hand van de *US Agency for Health Care Policy and Research* (AHCPR) waarvan een door het CBO aangepaste indeling hieronder staat aangegeven.

1.5 INDELING VAN DE LITERAATUUR NAAR DE MATE VAN BEWIJS

Interventie studies

- A1. Meta-analysen die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn.
- A2. Gerandomiseerde vergelijkende klinische studies van voldoende omvang en consistentie (hoge power).
- B. Gerandomiseerde klinische studies van matige kwaliteit (lage power), van onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet gerandomiseerd, cohortstudies, patiënt-controle-studies).
- C. Niet vergelijkend onderzoek.
- D. Mening van deskundigen.

Diagnostische studies

- A1. Vergelijkend onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten of onderzoek waarbij met behulp van besliskundige modellen of multivariate analyses de toegevoegde informatie wordt beoordeeld van de te onderzoeken test ten opzichte van een referentietest.

- A2. Vergelijkend onderzoek waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een beschrijving van de onderzochte klinische populatie; bovendien moet het een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden van de test, en de resultaten van de test en gouden standaard onafhankelijk zijn beoordeeld.
- B. Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en van de onderzochte populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd.
- C. Niet vergelijkend onderzoek.
- D. Mening van deskundigen.

1.6 NIVEAU EN FORMULERING VAN CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

1. Ondersteund door ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde studies van niveau A1 of A2 of een meta-analyse (A1).
2. Ondersteund door ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B.
3. Niet ondersteund door voldoende onderzoek van niveau A of B.
4. Advies op grond van de mening van de werkgroepleden of literatuur van niveau D.

Tussen de tekst zijn samenvattingen gegeven die gekozen zijn vanuit het perspectief van veelvoorkomende praktijkproblemen zoals aangegeven door praktiserende longartsen. Vermeden is om van de richtlijnen een kookboek te maken. De toepasbaarheid voor de medicus practicus wordt door deze richtlijn vergroot. Het is evenwel niet mogelijk om overal een exact antwoord te geven op de vraag welke beslissingen de longarts moet nemen. Daarvoor bestaat onvoldoende of veelal geen 'evidence'. Helaas leidt dat soms tot weinig specifieke aanbevelingen.

1.7 HERBEOORDELING VAN DE RICHTLIJN

De richtlijn werd in het najaar van 2002 en het voorjaar van 2003 getoetst door enkele ervaren longartsen waarna hun kritiek werd verwerkt. Vervolgens is de richtlijn besproken tijdens een vergadering van de NVALT in 24 april 2003 en geaccordeerd. Het commentaar van het CBO van 21 mei 2003 werd tevens verwerkt in de richtlijn. Herziening van de Richtlijn wordt aanbevolen na drie jaar.

2. Samenvatting en aanbevelingen

2.1 DIAGNOSTIEK

Niveau 2	Om symptomatisch pleuravocht (dyspnoe) aan te tonen of uit te sluiten is alleen een thoraxfoto nodig. Echografie en computertomografie (CT) van de thorax zijn alleen nodig om een kleine hoeveelheid pleuravocht aan te tonen.
Niveau 2	Een pleurapunctie is de eerste procedure bij de analyse van pleuravocht. Twee opeenvolgende pleurapuncties worden aanbevolen om in eerste instantie de diagnose ‘maligne pleuravocht’ te stellen omdat een dergelijke procedure de kans op het vaststellen van een maligniteit verhoogt.
Niveau 2	Bij een diagnostische thoracocentese van onverklaard pleuravocht zal bij voorkeur cytologisch, microbiologisch en beperkt klinisch-chemisch (ten minste LDH, totaaleiwit en pH) onderzoek verricht worden.
Niveau 4	Bij patiënten met onverklaard exsudatief pleuravocht kan men een thoracoscopie doen indien het verkrijgen van de diagnose therapeutische consequenties heeft.
Niveau 4	Voor het uitsluiten van een maligne oorzaak van pleuravocht bij een patiënt met een overigens te behandelen longcarcinoom, is de gesloten (‘blinde’ volgens Abrams of Cotes) pleurabiopsie minder geschikt.

2.2 BEHANDELING

Niveau 1	Het approximeren van de pleurabladen is belangrijker dan de hoeveelheid gedraineerd vocht voor een succesvolle pleurodese. Daarom wordt aanbevolen om de pleurodese zo snel mogelijk te verrichten na vaststelling van longapproximatie. De kans op een succesvolle pleurodese neemt af bij lagere pH van het pleuravocht.
Niveau 1	Patiënten met maligne pleuravocht bij een niet-kleincellig bronchuscarcinoom hebben ten minste stadium IIIB. Aan hen die geen symptomatisch maligne pleuravocht hebben, dient primair chemotherapie aangeboden te worden, rekeninghoudend met de gebruikelijke indicaties en contra-indicaties.
Niveau 2	Bij een patiënt met aan maligne pleuravocht gerelateerde symptomen en een goede algemene gezondheidstoestand bestaat de primaire therapie uit een ontlastende pleurapunctie gevolgd door maatregelen om een recidief van het pleuravocht te voorkomen. Afhankelijk van de aard van de onderliggende maligniteit kan de behandeling bestaan uit pleurodese en/of systemische therapie.
Niveau 1	Thoraxdrainage, gevolgd door pleurodese door het verstuiven van talkpoeder of het inbrengen van talksuspensie, is de behandelstrategie met de kleinste recidiefkans. Talkpleurodese is een veilige procedure als de volgende voorzorgsmaatregelen in acht worden genomen:
Niveau 3	- Per ingreep niet meer dan 5 gram talk gebruiken.
Niveau 4	- Geen dubbelzijdige procedures in één zitting verrichten.
Niveau 3	- Geen longparenchymbiopen tijdens deze procedure.
Niveau 4	De werkgroep is van mening dat patiënten met aan maligne pleuravocht gerelateerde symptomen bij een gemetastaseerde maligniteit en een slechte algemene gezondheidstoestand, primair een ontlastende pleurapunctie dienen te krijgen. Deze behandeling kan worden gevolgd door herhaalde pleurapuncties of een interventie om de recidiefkans te verkleinen.

3. Technisch rapport

3.1. INCIDENTIE VAN MALIGNIE PLEURAVOCHT

Maligne pleuravocht is een veel voorkomend klinisch probleem bij patiënten met een maligniteit. In een post-mortem-studie werd bij 15% van de patiënten die overleden met een maligniteit, maligne pleuravocht gevonden.⁵ Van patiënten die daarentegen overleden met pleurale metastasen had ongeveer de helft pleuravocht.⁶ De jaarlijkse incidentie van maligne pleuravocht in Nederland is onbekend. Het is één van de belangrijkste oorzaken van exsudatief pleuravocht. Exsudatief pleuravocht is in 42-77% secundair aan maligniteiten.^{7,8}

Het longcarcinoom is de meest voorkomende oorzaak van maligne pleuravocht en bij 7 tot 15% van alle bronchuscarcinomen zien we in het beloop van de ziekte pleuravocht optreden. Van alle histologische typen komt het pleuravocht bij adenocarcinoom het meest voor.^{9,10} Bij het mammacarcinoom krijgen 7 tot 23% van de patiënten maligne pleuravocht gedurende het beloop van hun ziekte (tabel 1). Bij 43% van deze patiënten is het pleuravocht het eerste symptoom van gemetastaseerde ziekte. De tijd tussen het stellen van de diagnose en de ontwikkeling van pleuravocht is gemiddeld 41,5 maanden (range 0-246 maanden). In een review van 7 obductiestudies had ongeveer 50% (spreiding 36-65%) van in totaal 2.050 patiënten met mammacarcinoom, pleuritis carcinomatosa.¹⁰

Tabel 1. Oorzaken van maligne pleuravocht

Tumorsoort	percentage
Longcarcinoom	35
Mammacarcinoom	23
Onbekende primaire tumoren	12
Maligne lymfoom	10
Gynaecologische tumoren	6
Gastrointestinale tumoren	5
Genitourinale tumoren	2
Andere tumoren	7

Data afkomstig van 811 patiënten met een maligne pleuravocht.¹¹

3.2. OORZAKEN EN PATHOGENESE

Vrijwel alle maligniteiten kunnen naar de pleura uitzaaien. De meest voorkomende maligniteit die naar de pleura uitzaait is het bronchuscarcinoom, gevolgd door het mammacarcinoom (tabel 1). Tumoren die minder vaak met maligne pleuravocht in verband worden gebracht zijn ovarium en gastrointestinale carcinomen. Bij 5 tot 12% van patiënten met maligne pleuravocht wordt geen primaire tumor gevonden.^{12,13} Maligne pleuravocht komt ook voor bij mesotheliomen waarbij het vóórkomen geografisch sterk varieert. Het komt met name voor in gebieden met intensief industrieel gebruik van asbest (o.a. scheepswerven). Patiënten afkomstig uit Zuidoost Turkije hebben ook een verhoogde kans op mesotheliomen.

De meeste pleurale uitzaaiingen ontstaan door tumor emboli naar de viscerale pleura waarna secundair uitzaaiing plaatsvindt naar de pariëtale pleura. Andere mechanismen zijn directe tumorinvasie, zoals van een primair longcarcinoom, een thoraxwandtumor of van een mammacarcinoom, hematogene verspreiding naar de pariëtale pleura en lymfatische verspreiding. Pleuravocht kan ook op een indirecte manier ontstaan: blokkering van het lymfatisch systeem tussen de pariëtale pleura en mediastinale lymfeklieren kan pleuravocht geven. Lokale inflammatoire veranderingen door de aanwezigheid van tumoren kan de capillaire permeabiliteit van de pleura vergroten waardoor vocht zich ophoopt in de pleuraholte.

De term 'paramaligne pleura-effusie' wordt gebruikt voor pleuravocht dat niet direct door maligne pleura-ingroei komt, maar dat wel verband houdt met een primaire tumor.¹⁴ Voorbeelden zijn een postobstructieve pneumonie met parapneumonische effusie, obstructie van de ductus thoracicus met chylothorax, longembolieën, en transsudaten secundair aan een postobstructieve atelectase of bij een patiënt met een lage oncotische druk bij cachexie. Behandelingen kunnen ook leiden tot het ontstaan van pleuravocht, bijvoorbeeld bestraling, docetaxel, methotrexaat, procarbazine, cyclofosfamide en bleomycine. Ten slotte moet men bedacht zijn op decompensatio cordis. Dit kan o.a. optreden bij patiënten met maligne pericarditis of patiënten die met antracyclines (b.v. doxorubicine) voor kanker zijn behandeld.

3.3. DIAGNOSTIEK VAN MALIGNE PLEURAVOCHT

3.3.1 Klinische kenmerken

Bij presentatie hebben ongeveer 75% van de patiënten met maligne pleuravocht symptomen.¹³ *Dyspnoe* is het meest voorkomende presenterende symptoom. Het komt voor bij ongeveer 50% van de patiënten met maligne pleuravocht. Vaak hebben patiënten met een vergevorderd stadium van hun maligniteit ook andere symptomen zoals gewichtsverlies, anorexie en malaise. Factoren die van invloed zijn op het ontstaan van dyspnoe door pleuravocht zijn een vermindering van de thoraxwandcompliantie, contralaterale verplaatsing van het mediastinum, vermindering van het ipsilaterale longvolume, en reflexstimulatie vanuit de long en thoraxwand.¹⁵ De hoeveelheid

pleuravocht op zichzelf is veelal een onvoldoende verklaring voor de dyspnoe. Thoraxwandpijn wordt vaak bij mesotheliomen gezien. Cachexie, lymfekliervergrotingen en abnormale percussie bij lichamelijk onderzoek zijn andere relevante bevindingen bij de meeste patiënten met maligne pleuravocht.

Bij patiënten met kanker in de voorgeschiedenis, is de aanwezigheid van pleuravocht in 90% van de gevallen maligne van aard.¹⁶ (Mate van bewijs C).

Patiënten met maligne pleuravocht hebben klachten en/of symptomen, waarvan dyspnoe de meest voorkomende en invaliderende is. (Mate van bewijs C).

3.3.2 Beeldvormende technieken

Thoraxfoto

Hoeveelheden van meer dan 500 ml pleuravocht kunnen met een thoraxfoto worden aangetoond. Ongeveer 10% van de patiënten met pleuravocht heeft bij presentatie een volledig gesluisde thoraxhelft; hierbij is maligniteit de meest voorkomende oorzaak.¹⁷ De aanwezigheid van pleuravocht bij een normale hartgrootte op de thoraxfoto is verdacht voor een maligniteit. Ongeveer 15% van de patiënten met een maligniteit heeft minder dan 500 ml pleuravocht en zijn asymptomatisch. Afwezigheid van mediastinale verplaatsing op de thoraxfoto duidt op fixatie van het mediastinum, een occlusie van de hoofdbronchus door een tumor, of uitgebreide pleurale ingroei zoals bij maligne mesotheliomen.

Computertomografie (CT)

Met computer tomografie (CT) kunnen kleine hoeveelheden pleuravocht worden vastgesteld, die niet op de thoraxfoto worden waargenomen. Mediastinale lymfekliervergrotingen, onderliggende parenchymale ziekten, en het aantonen van metastasen in de pleura en op afstand zijn belangrijk bij de evaluatie van een patiënt met maligne pleuravocht. Pleurale plaques kunnen op een thoraxfoto en CT worden waargenomen en kunnen duiden op asbestexpositie.

Echografie

Echografie van de pleura kan behulpzaam zijn om pleuravocht op te sporen en lokale pocketvorming aan te tonen. Ook is het een goed hulponderzoek om vocht pockets of kleine hoeveelheden vocht aan te tonen voor thoracocentesis, waarbij de kans op de hierbij behorende complicaties wordt beperkt.¹⁸

Magnetische resonantieonderzoek

De rol van het magnetische resonantieonderzoek (MRI) is vooralsnog beperkt tot het in beeld brengen van de uitgebreidheid van de ingroei in de thoraxwand door tumoren.¹⁹⁻²¹

Positron-emissietomografie

De rol van de positron-emissietomografie (PET) bij maligne pleuravocht is nog onvoldoende onderzocht maar lijkt zich te beperken tot het aantonen van de uitbreiding van pleurale maligniteiten en het opsporen van de lokalisatie van de primaire tumor. Een positieve PET-scan bij een patiënt met onbegrepen pleuravocht verhoogt de kans op een maligne pleuraproces sterk.²²⁻²⁵

De thoraxfoto is voldoende sensitief om symptomatisch pleuravocht aan te tonen of uit te sluiten. De echografie en computertomografie (CT) van de thorax zijn geschikt om een kleine hoeveelheid pleuravocht aan te tonen. **(Mate van bewijs B).**

3.3.3 Diagnostische thoracocentese

Thoracocentese is het transcutaan aanprikken van pleuravocht.

Er zijn geen absolute contra-indicaties voor het verrichten van een thoracocentese. Relatieve contra-indicaties zijn een minimale vochthoeveelheid (< 1 cm vloeistof op de laterale decubitus-foto), stollingsstoornissen, gebruik van anticoagulantia, en mechanische ventilatie. Er bestaat geen verhoogde bloedingskans wanneer de protrombinetijd of partiële tromboplastinetijd zich tot tweemaal boven het midden van de normale range bevindt of wanneer het aantal trombocyten boven de $50 \times 10^9/l$ uitkomt. Wanneer echter het serumcreatinine meer dan $450 \mu\text{mol/l}$ bedraagt, bestaat er een aanzienlijke kans op bloedingen.²⁶

Belangrijke complicaties van thoracocentesis zijn pneumothorax, bloeding, infectie, en milt- of leverlaesies.

De normale pleuraholte bevat 2 tot 3 ml vocht met een eiwitgehalte van 15 g/l. Dagelijks wordt zo'n 10 liter transsudaat over de pleurabladen getransporteerd.

Als aan maligne pleuravocht wordt gedacht, kunnen de volgende bepalingen in het pleuravocht worden verricht: totaaleiwit, lactaatdehydrogenase (LDH), telling van granulocyten en mononucleaire cellen, glucose, pH, amylase, cholesterol en cytologie. De vraag doet zich voor hoe relevant deze testen zijn. Het absolute LDH-gehalte in het pleuravocht bleek in een recente studie zeer betrouwbaar te zijn om een exsudaat van een transsudaat te onderscheiden.²⁷ De criteria van Light zijn in de praktijk erg betrouwbaar (*tabel 2*).

Tabel 2. Sensitiviteit en specificiteit van verschillende testen die een exsudaat van een transsudaat onderscheiden²⁸

Test	sensitiviteit exsudaat %	specificiteit exsudaat %
Light's criteria (een of meer van de volgende drie)	98	83
• Ratio van eiwitgehalte in het pleuravocht ten opzichte van serum > 0,5	86	84
• Ratio van LDH-gehalte in het pleuravocht ten opzichte van serum > 0,5	90	82
• Pleura-LDH > 2/3 van de bovenwaarde van normaal van serum-LDH	82	89
Pleuravocht cholesterolgehalte > 1,55 mmol/l	54	92
Pleuravocht cholesterolgehalte > 1,10 mmol/l	75	80
Ratio van cholesterolgehalte in het pleuravocht ten opzichte van serum > 0,3	89	81
Serum albuminegehalte – pleuravocht albuminegehalte ≤ 12 g/l	87	92

Maligne pleuravocht is bijna altijd een exsudaat, slechts zelden is het een transsudaat. Het onderscheid vindt plaats met bepalingen van LDH en totaaleiwit in het pleuravocht volgens de door Light opgestelde criteria.²⁹ Als er geen verdenking bestaat op decompensatio cordis en het pleura-LDH slechts weinig lager is dan het criterium voor een exsudaat, wordt pleuracytologie aanbevolen. Dit is in overeenstemming met de Amerikaanse richtlijn.¹

Hoewel maligniteit een belangrijke oorzaak is van bloederig pleuravocht, is ten minste de helft van de pleurapuncties bij maligniteiten niet macroscopisch bloederig. De kernhoudende cellen in het pleuravocht zijn overwegend lymfocyten of mononucleaire cellen; meer dan 25% lymfocyten in het vocht is ongebruikelijk.^{30,31} Eosinofiele granulocyten in het pleuravocht sluiten een maligniteit niet uit.³²

Ongeveer eenderde van de patiënten met maligne pleuravocht heeft een pleura-pH < 7,28 bij eerste presentatie.^{33,34} Deze lage pH gaat gepaard met verlaagde glucosewaarden < 3,3 mmol/l in het pleuravocht.³⁵ De oorzaak is gelegen in een grote pleurale tumormassa, waardoor er een verlaagd glucosetransport plaatsvindt naar de pleurale holte en een verminderde efflux van zure bijproducten van het glucosemetabolisme waaronder melkzuur.³⁶ Een meta-analyse, verricht met individuele patiëntengegevens uit negen centra bij meer dan 400 patiënten, laat zien dat de pleurale pH (pH < 7,28) weliswaar een onafhankelijke voorspeller is van de overleving, maar dat de nauwkeurigheid van deze voorspelling te beperkt is om patiënten te selecteren voor pleurodese.³⁷ De pleurale pH kon ook maar in beperkte mate het symptomatisch falen van de pleurodese voorspellen.³⁸

Een lage pH van pleuravocht is de enige marker die in beperkte mate het symptomatisch falen van een pleurodese voorspelt. (Mate van bewijs A1).

Verhoogde amylasespiegels (speeksel-isotype) in het pleuravocht bij afwezigheid van een slokdarm-ruptuur verhoogt de mogelijkheid dat het pleuravocht maligne van oorsprong is.^{39,40} Verhoogde spiegels worden o.a. bij adenocarcinomen van de long gevonden. Het bepalen van de hyaluronzuurspiegel in het pleuravocht heeft geen diagnostische waarde, zelfs niet bij het stellen van de diagnose mesothelioom.⁴¹

Cytologie

Cytologie is de eenvoudigste methode waarmee de diagnose maligne pleuravocht is te stellen. De diagnostische opbrengst van de pleurapunctie is afhankelijk van de uitgebreidheid en aard van de tumor. Dit verklaart de spreiding in diagnostische opbrengst die ligt tussen 62 en 90%.^{12,42-45} De fout-negatieve waarde van een pleurapunctie ligt tussen de 30 en 60%^{46,47} en deze kan oplopen tot 95% bij een bloederige punctie.⁸ Fout-negatieve bevindingen bij cytologisch onderzoek komen relatief vaak voor bij een maligne lymfoom en een maligne mesothelioom. De hoeveelheid pleuravocht, nodig om de diagnose pleuritis carcinomatosa te stellen, is klein. In een retrospectieve studie wordt aangetoond dat de sensitiviteit om maligne pleuravocht vast te stellen onafhankelijk is van de hoeveelheid pleuravocht; 10 ml is al voldoende.⁴⁸ De eerste pleurapunctie levert bij ongeveer 50% van de patiënten met onverklaard pleuravocht de diagnose maligne pleuravocht op. Na de tweede punctie kan bij 65% van de patiënten de diagnose worden gesteld en na de derde punctie bij iets meer dan 70%.⁴⁹ Een vals-positieve cytologische diagnose komt slechts bij 3% van de puncties voor.

Vroegtijdig in het beloop van longkanker kan de pleura reeds tumorcellen bevatten. Ongeveer 11% (spreiding 9-14%) van de patiënten, die een resectie voor longkanker hebben ondergaan, bleek vlak na het openen van de thoraxholte (en voor resectie) maligne cellen in het vocht van de pleuralavage te hebben.⁵⁰⁻⁵⁴ Slechts één studie vond een veel hoger percentage van 39% maligne cellen in het spoelsel van de pleuraholte.⁵⁵ De klinische betekenis is nog niet duidelijk. Het voorkomen van een positieve pleuralavage is gerelateerd aan de grootte van de primaire tumor (6% voor T1 en 19% voor T2) en met tumoren die tot in of door de pleura groeien (7% voor tumoren zonder pleurale invasie en 21% voor tumoren met pleurale doorgroei). Opvallend is dat het nodale stadium niet is gerelateerd aan het voorkomen van maligne cellen in het pleuravocht. De perifere lokalisatie van adenocarcinomen maakt dat de lavage vaker positief voor maligne cellen is dan bij plaveiselcelcarcinomen (17 versus 7%), echter bij patiënten met tumoren die niet door de pleura groeien is de pleuralavage in 5 tot 10% positief voor maligne cellen. Belangrijk is dat er geen verband kon worden gevonden tussen een positieve lavage en een voorafgaande transthoracale longpunctie uit de tumor.^{45,46,56} De gemiddelde driejaars overleving was 26% (spreiding 0-41%) voor patiënten met een positieve pleurale lavage in vergelijking met 63% (spreiding 55-69%) voor patiënten die een negatieve lavage hadden, zelfs als gecorrigeerd was

voor het stadium. Slechts 22% van de patiënten met een positieve lavage ontwikkelde pleurale metastasen, hetgeen erop duidt dat niet alle pleurale tumorcellen hetzelfde biologische gedrag vertonen. Dit was ook al uit dierproeven bekend.

Immunohistochemische kleuring

Immunohistochemische kleuring van tumormarkers en chromosoomanalyse hebben veelal een beperkte sensitiviteit en specificiteit en zijn daarom ongeschikt voor het stellen van de definitieve diagnose 'maligne pleuravocht', maar kunnen wel dienen om richting te geven aan een diagnose. Polyclonale antisera geven in 54% van de puncties met maligne pleuravocht een positieve cytologische aankleuring en *carcinoembryonic antigen* (CEA) in 50%.⁵⁷ Adenocarcinomen van de long, mamma en ovarium geven een positieve reactie op het IGG-1-antilichaam B72-3 bij 100% van de puncties met maligne vocht.⁵⁸ In individuele gevallen kunnen chromosoomanalyse (lymfoom of leukemie) of het vaststellen van DNA-aneuploidie door flowcytometrie behulpzaam zijn bij het stellen van de diagnose. De differentiatie tussen reactieve mesothelcellen, mesothelioom en adenocarcinoom kan moeizaam zijn en tumormarkers zoals carcino-embryonaal antigeen (CEA), Leu-1, en mucinekleuringen kunnen behulpzaam zijn bij het stellen van de diagnose; positief zijn deze kleuringen bij adenocarcinomen (50-90%) en maar zelden bij mesothelcellen en mesothelioom (0-10%).

Thoracocentese is de eerste procedure bij de analyse van pleuravocht. Een tweede thoracocentese verhoogt de kans op het vaststellen van een maligniteit. **(Mate van bewijs B).**

Bij een diagnostische thoracocentese van onbegrepen pleuravocht zal bij voorkeur cytologisch, microbiologisch en beperkt klinisch-chemisch (ten minste LDH, totaaleiwit en pH) onderzoek verricht worden. **(Mate van bewijs B).**

3.3.4 'Gesloten' (blinde percutane) pleurabiopsie

Voor het stellen van de diagnose 'maligne pleuravocht' is de gesloten pleurabiopsie minder gevoelig dan cytologie van het pleuravocht. De blinde percutane pleurabiopsie heeft een relatief lage opbrengst van 40-75%^{59,60} die het gevolg is van het vroege ziektestadium met geringe pleurale uitbreiding, de verdeling van de tumor over de pleura, en van de ervaring van de arts in het bioteren.⁶¹ In een studie van Boutin *et al* was de opbrengst van cytologisch onderzoek van pleuravocht 87% en van de blinde pleurabiopsie minder dan 60%.⁶² CT-geleide biopsiën kunnen uiteraard gericht plaatsvinden. Toch kunnen nog 7-12% van de patiënten met pleurale metastasen, maar met negatieve pleuravocht cytologie, worden aangetoond door een gesloten biopsie.

Voor het uitsluiten van een maligne oorzaak van pleuravocht bij een patiënt met een overigens te behandelen longcarcinoom, is de gesloten ("blinde" volgens Abrams of Cotes) pleurabiopsie minder geschikt. **(Mate van bewijs D).**

3.3.5 Thoracoscopie

In geval van onbegrepen exsudatief pleuravocht, is een thoracoscopie aangewezen. Bij deze procedure, beschreven in een aparte NVALT richtlijn, kan men eventueel diagnostiek en talkpoudrage combineren. Bij een studie in 208 patiënten die ieder alle methoden (pleurapunctie, gesloten pleurabiopsie en thoracoscopie) ondergingen, was de diagnostische opbrengst van een pleurapunctie met cytologie 62%, van gesloten pleurale biopsie 44%, en van thoracoscopie 95%.⁶³ De sensitiviteit van cytologie van pleuravocht gecombineerd met gesloten biopsie is met 74% lager dan van cytologie gecombineerd met thoracoscopische biopsie (96%). Bij slechts 2,8% van de patiënten kon de maligniteit alleen bij thoracotomie worden aangetoond en niet met één van bovengenoemde methoden. Andere studies bevestigen deze bevindingen.⁶⁴⁻⁶⁷

De sensitiviteit van de thoracoscopie is voor alle typen maligniteiten hetzelfde: 92-96%; de sensitiviteit van cytologie van pleuravocht varieert voor alle typen maligniteiten tussen 58 en 67%. Vals-negatieve uitslagen van de thoracoscopische biopsie hebben te maken met insufficiënt en onvolledig pleuraal weefsel, de aanwezigheid van adhesies die de toegankelijkheid tot de pleurale tumor belemmeren, en de ervaring van de scopist. Adhesies zijn vaak het gevolg van herhaalde thoracocentesis.

Thoracoscopieën zijn moeilijk uitvoerbaar als er uitgebreide pleuraverklevingen zijn na een voorafgaande thoracotomie of na radiotherapie. Gezien deze bevindingen verdient het aanbeveling om de indicaties en contra-indicaties goed in acht te nemen en na te gaan welke therapeutische consequenties een dergelijke ingreep heeft.

Bij het maligne mesothelioom geeft thoracoscopie een snellere en betere histologische classificatie, vanwege grotere en meer representatieve biopsieën en een nauwkeurigere stadiëring van de tumor dan met een gesloten biopsie.⁶⁸⁻⁷¹ Indien deze aandoening niet alleen op de pleura parietalis maar ook op de pleura visceralis wordt vastgesteld, is de prognose slechter.

Thoracoscopie is ook van belang voor het uitsluiten van maligniteit of tuberculose bij patiënten met pleuravocht, bij wie nog geen diagnose kon worden gesteld met andere methoden.

Na het uitvoeren van cytologisch onderzoek van pleuravocht en gesloten biopsieën bleef 20% van de patiënten zonder diagnose, terwijl na thoracoscopie slechts 5-10% zonder diagnose bleef.⁷²⁻⁷⁴ Mocht er na een thoracoscopie nog steeds geen diagnose zijn verkregen, dan valt een (beperkte) thoracotomie te overwegen. Een dergelijk probleem doet zich nogal eens voor bij patiënten met een maligne mesothelioom.

Bij patiënten met onverklaard exsudatief pleuravocht kan men een thoracoscopie doen indien het verkrijgen van de diagnose therapeutische consequenties heeft. **(Mate van bewijs D)**.

3.3.6 Bronchoscopie

De diagnostische opbrengst van de bronchoscopie bij patiënten met onverklaard pleuravocht is laag en moet niet louter routinematig worden verricht.⁷⁵⁻⁷⁷ Bronchoscopie is wel geïndiceerd als er verdenking is op endobronchiale afwijkingen, zoals bij hemoptoe, atelectasis en grote hoeveelheden

pleuravocht zonder contralaterale mediastinale verplaatsing. Bronchoscopie lijkt ook geïndiceerd voordat pleurodese plaatsvindt bij patiënten die na verwijdering van pleuravocht geen longexpansie vertonen om endobronchiale obstructie uit te sluiten. Echter, dit kon niet onderbouwd worden door literatuurgegevens. Het is niet bekend hoe vaak dit probleem zich voordoet en door bronchoscopie kan worden opgelost.

3.4. BEHANDELING VAN MALIGNIE PLEURAVOCHT

3.4.1 Indicaties en contra-indicaties

Een zo goed mogelijke therapiekeuze bij een patiënt met pleuravocht geeft een hoge kans op symptomatische verbetering zonder mortaliteit, een minimum aan morbiditeit en geen of een zo kort mogelijke ziekenhuisopname. Bij de palliatieve behandeling van klachten die ontstaan zijn door maligne pleuravocht, is het belangrijk om de symptomen, algehele gezondheidstoestand en functionele status van de patiënt te evalueren. Dyspnoe is de belangrijkste klacht bij pleuravocht. De mate van dyspnoe is afhankelijk van het vochtvolume en de onderliggende conditie van long en pleura (denk aan lymfangitis carcinomatosa).

Het verminderen van dyspnoe is de belangrijkste indicatie voor een ontlastende thoracocentesis. Als dyspnoe niet verdwijnt door een thoracocentese, dient gedacht te worden aan andere oorzaken, zoals lymfangitis carcinomatosa, atelectase, longembolie, tumorembolie en pericarditis constrictiva. De algemene gezondheidstoestand kan door de behandelende arts worden vastgesteld en hij kan hierbij worden geholpen door vragenlijsten en door de *performance score* (Karnofski-score, ECOG, of WHO-score) te gebruiken. Of pleurodese een geschikte therapie is voor een patiënt, wordt bepaald door de *performance status* of algemene gezondheidstoestand van de patiënt en het tumortype. Voordat pleurodese wordt verricht dient eerst een complete longexpansie te zijn aangetoond door middel van een thoraxfoto (er bestaat geen literatuur waarin de mate van drooglegging van de pleuraholte gerelateerd is aan de effectiviteit van pleurodese). Dit is niet mogelijk indien primair met een thoracoscopie wordt begonnen. De longexpansie is niet compleet indien de hoofdbronchus is geobstrueerd of als er sprake is van een 'trapped lung' door uitgebreide pleurale tumorinfiltratie. Als er geen mediastinale verplaatsing wordt waargenomen op de thoraxfoto bij een grote hoeveelheid pleuravocht of indien de long niet expandeert na pleuravochtdrainage, moet aan een endobronchiale obstructie of aan een 'trapped lung' worden gedacht. Een stijve long door fibrose of lymfangitis kan re-expansie ook belemmeren. Een initiële pleurale vloeistofdruk van ≤ -10 cm H₂O bij thoracocentese doet een 'trapped lung' vermoeden, ≥ -20 cm H₂O na aflopen van 500-1.000 ml pleuravocht is bewijzend voor een 'trapped lung'.^{78,79} Opgemerkt dient te worden dat de meeste Nederlandse longartsen geen pleurale drukmetingen doen. Gezien het ontbreken van voldoende evidentie doet de werkgroep geen uitspraken over minimale dagproductie aan pleuravocht, alvorens een pleurodese te doen, de dagproductie alvorens een drain te verwijderen, en de dikte van de pleuradrain.

Als er na het aflopen van pleuravocht een hoge negatieve pleurale druk (> -20 cm H₂O) ontstaat, is het niet mogelijk de pleurabladen te approximeren en falen pogingen tot pleurodese. (Mate van bewijs C).

3.4.2 Therapeutische thoracocentese

Bij patiënten met uitgebreide ziekte, een slechte *performance status* en een lage pH ($\leq 7,28$) in het pleuravocht kan palliatie van dyspnoe worden verkregen door ontlastende thoracocentesis uit te voeren, zo nodig bij herhaling.⁸⁰ Daarna kan worden bekeken of een andere benadering gekozen moet worden. Symptomatisch maligne pleuravocht recidiveert vaak binnen één maand na pleurapunctie.⁸¹⁻⁸³ Meerdere puncties kunnen echter loketvorming geven. Bij patiënten met een goede *performance status* wordt om bovenstaande twee redenen herhaalde pleurapuncties afgeraden. Na de thoracocentese zal de totale longcapaciteit (TLC) met ongeveer eenderde van het verwijderd vloeistofvolume toenemen, de geforceerde vitale capaciteit (FVC) neemt met ongeveer de helft van de toename in TLC toe. De verbetering in TLC en FVC na thoracocentese vertoont een behoorlijke spreiding en is het grootste bij patiënten met een hoge longcompliantie. Daarnaast kan arteriële hypoxaemie veroorzaakt worden door intrapulmonale shunting; het effect van vochtverwijdering gedurende thoracocentese op de PaO₂ kan veelzijdig zijn. Na thoracocentese treedt longontplooiing geleidelijk op met of zonder minimaal re-expansie-longoedeem.⁸⁴ De hoeveelheid pleuravocht die veilig kan worden verwijderd in één zitting, is niet bekend. Zo lang de pleurale vloeistofdruk niet beneden de -20 cm H₂O komt, kan veilig pleuravocht worden verwijderd. Omdat de meeste longartsen geen drukmeting doen, wordt aanbevolen om 1.000-1.500 ml pleuravocht in één zitting te verwijderen, zolang de patiënt geen dyspnoe, pijn op de borst of ernstige hoest ontwikkelt. Bij patiënten met veel pleuravocht en een contralaterale mediastinale verplaatsing op de thoraxfoto kunnen, indien er geen klachten ontstaan, meerdere liters pleuravocht worden verwijderd. Een nadeel is dat een daling in de pleurale druk vaak niet wordt opgemerkt. De hoeveelheid gedraineerd pleuravocht per dag is minder relevant voor een succesvolle pleurodese dan de röntgenologische bevestiging dat vocht is verwijderd en dat de long weer aanligt.

In een gerandomiseerde studie bleek de duur van de intercostale thoraxdrainage en het ziekenhuisverblijf verkort indien de sclerotherapie zo snel mogelijk na de longexpansie plaatsvond. De vergelijking vond plaats ten opzichte van een groep waarbij gewacht werd met sclerotherapie totdat de thoraxdrainproductie minder dan 150 ml/dag was. Meestal werd binnen 24 uur volledige longexpansie verkregen. De succespercentage was in beide groepen vergelijkbaar (bijna 80%).⁸⁵ Bij patiënten met pleuravocht zonder mediastinale verplaatsing of verplaatsing naar de ipsilaterale zijde op de thoraxfoto, wordt aanbevolen om voorzichtiger vocht te verwijderen. Bij de laatste groep patiënten is het effect op de dyspnoe klein, omdat er sprake is van afsluiting van de hoofdbronchus of een 'trapped lung'. Re-expansie-longoedeem kan ontstaan na snel verwijderen van pleuravocht, hoewel het optreden niet gerelateerd is aan het absolute niveau van de negatieve pleurale druk. Re-expansie-oedeem ontstaat door een verhoogde capillaire permeabiliteit ten gevolge van overstrekking van kleine bloedvaten door mechanische krachten of ten gevolge van

reperfusie in ischemisch longweefsel. Andere beschreven risicofactoren zijn de duur van de long-collaps, techniek van het re-expanderen van de long, luchtwegobstructie, verlies aan surfactant, en veranderingen in arteriële pulmonale druk. De laatste tijd zijn er steeds meer aanwijzingen dat cellulaire signaaltransductiesystemen die verband houden met ontstekingsreacties, een belangrijke rol spelen. Deze theorie geeft een betere verklaring voor het feit dat bij 16% van de patiënten na talkpoudrage ook in de contralaterale longpassagère interstitiële afwijkingen zijn te vinden.

Het approximeren van de pleurabladen is vereist voor een succesvolle pleurodese. De hoeveelheid gedraineerd pleuravocht per dag is minder relevant. De kans op een succesvolle pleurodese neemt af bij lagere pH van het pleuravocht. (Mate van bewijs A1).

3.4.3 Chemische pleurodese

Chemische pleurodese is een algemeen geaccepteerde palliatieve behandeling voor patiënten met maligne pleuravocht. Een adequate beoordeling van de effectiviteit van specifieke agentia is moeizaam omdat vele studies zijn verricht met weinig patiënten en in verschillende patiëntenpopulaties, met verschillende pleurodesetechnieken, met gebruik van verschillende criteria voor het scoren van het resultaat. Deze criteria zijn voornamelijk klinisch en röntgenologisch. 'Complete en persisterende afwezigheid van pleuravocht' werd vaak als criterium gebruikt, maar in sommige studies werd 'geen gebruik van additionele pleurapuncties' als criterium gebruikt. Ondanks deze beperkingen hebben we gerandomiseerde studies vanaf 1975 in tabel 3 samengevat. Bijwerkingen zijn nauwelijks goed beschreven en de tijd van follow-up is variabel.

Publicaties van 1966 tot 1992 over patiënten met recidief van maligne pleuravocht werden beschreven door Walker-Renard in een overzichtsartikel. Er werden 1.168 patiënten geanalyseerd met het oog op het behalen van een compleet succes (gedefinieerd als het niet terugkeren van pleuravocht, vastgesteld met klinisch onderzoek of een thoraxfoto) en 1.140 patiënten werden bekeken met het oog op bijwerkingen.⁸⁶ 752 van de 1.168 (68%) patiënten hadden een compleet succes: 75% door fibroserende en 44% door antineoplastische middelen. Talk (2,5-10 g) was het meest effectief met 93% succes.

In andere studies bleek talk effectiever te zijn om een pleurodese te verrichten dan bleomycine en tetracycline (zie bijlage 1).⁸⁷⁻⁹⁰ Tetracycline en doxycycline hebben een vergelijkbaar succespercentage (met uitzondering van de studie van Ruckdeschel *et al*, zie tabel 4) tussen de 80 en 85⁹¹⁻⁹³, en bleomycine heeft een vergelijkbaar succespercentage als tetracycline.⁹⁴⁻⁹⁶ Na verloop van een half jaar neemt het recidiefpercentage van tetracyclinepleurodese toe tot ongeveer 50%. Omdat er een dosis-effectrelatie bestaat bij tetracycline, dient minimaal 20 mg per kg lichaamsgewicht te worden gebruikt. Het succespercentage van vincristine als scleroserend medicijn is 80% bij 15 patiënten.⁹⁷ De effectiviteit van een pleurodese zou door corticosteroiden verminderen, zoals uit dierproeven blijkt⁹⁸, maar het verschil was niet statistisch significant in een retrospectieve studie bij mensen.⁹⁹ Men dient zich echter ook te realiseren dat de intrapleurale toediening van methylprednisolon geen effect heeft op pleurale vochtproductie.¹⁰⁰

Tabel 3. Gerandomiseerde studies van pleurodesemethoden waarbij intrapleurale scleroserende en/of cytotoxische agentia werden vergeleken

onderzoeker	jaar	n	tumor	behandeling	resultaat
Izbicki ¹⁰¹	1975	49*	alle	PD vs PD + radioactief fosfor	gelijk
Bayly ¹⁰²	1978	20	alle	tetracycline vs quinacrine	gelijk
Gupta ¹⁰³	1980	25	alle	bleomycin vs tetracycline	gelijk
Fentiman ¹⁰⁴	1983	46	mamma	talk vs nitrogeenmosterd	talk beter
Sorensen ¹⁰⁵	1984	21	alle	PD vs talkpoudrage	talk beter
Leahy ¹⁰⁶	1985	32	alle	CP vs tetracycline	gelijk
Boutin ¹⁰⁷	1985	40	alle	talkpoudrage vs tetracycline	gelijk
Fentiman ¹⁰⁸	1986	41	mamma	talkpoudrage vs tetracycline	talk beter
Kessinger ¹⁰⁹	1987	34	alle	bleomycine vs tetracycline	gelijk
Hamed ⁸⁷	1989	29	mamma	bleomycine vs talkpoudrage	talk beter
Masuno ¹¹⁰	1991	95	long	doxo(1) vs doxo+LC 9018(2)	2 beter
Ruckdeschel ⁹⁰	1991	85	long	bleomycine vs tetracycline	bleo beter
Groth ¹¹¹	1991	95	alle	VATS/mitoxantron vs VATS	gelijk
Hartman ¹¹²	1993	124	long	talkpoudrage vs tetra vs bleo	talk beter
Koldslan ¹¹³	1993	40	alle	mepacrine (M) vs bleomycine	M iets beter
Maiche ¹¹⁴	1993	29	alle	bleomycine vs mitoxantrone	gelijk
Evans ¹¹⁵	1993	29	mamma	tetra chirurgisch vs tetra medisch	gelijk
Loutsidis ¹¹⁶	1994	40	alle	tetracycline vs mechlorethamine	tetra beter
Bjermer ¹¹⁷	1995	30	alle	mitoxantrone vs mepacrine	gelijk [#]
Lissoni ¹¹⁸	1995	70	alle	interferon alpha vs beta vs IL-2	IL-2 beter
Yim ¹¹⁹	1996	57	long	VATS talcpoudrage vs talk-slurry	gelijk
Schmidt ¹²⁰	1997	102	alle	bleomycine vs mitoxantrone	bleo beter
Martinez ¹²¹	1997	62	alle	bleomycine vs tetracycline	gelijk
Zimmer ¹²²	1997	29	alle	talk-slurry vs bleomycine	gelijk
Patz ¹²³	1998	106	alle	bleomycine vs doxycycline	gelijk
Nio ¹²⁴	1999	41	alle	CT vs OK-432 vs CT+OK-432	CT+OK beter ⁵
Putnam ¹²⁵	1999	144	alle	PD vs tetracycline	gelijk ^{***}
Ong ¹²⁶	2000	38	alle	talkpoudrage vs bleomycine	gelijk
Diacon ¹²⁷	2000	31	long	talkpoudrage vs bleomycine	talk beter
Dresler ¹²⁸	2001	248**	long	talkpoudrage vs talk-slurry	gelijk

PD=pleurale drainage; CP=corynebacterium parvum; doxo=doxorubicin; tetra=tetracycline; bleo=bleomycine; PP=pleuroperitoneaal

*49 patiënten hadden een mammacarcinoom, 18 hadden een andere primaire tumor. Slechts de mammacarcinomen waren evalueerbaar ten aanzien van hun eindpunt (terugkeer van pleuravocht).

** In deze Cancer and Leukemia Group B-intergroepstudie nr. 9334 werden 501 patiënten gerandomiseerd. In het abstract werden 469 patiënten beschreven waarvan 221 niet voldeden aan de inclusiecriteria.

*** alleen gelijk voor het primaire eindpunt. De duur van de ziekenhuisopname was korter met de catheter drainage, waarmee de patiënten na gemiddeld 1 dag naar huis gingen.

⁵ Het eindpunt was de aanwezigheid van tumorcellen in het pleuravocht. CT=chemotherapie bestaande uit cisplatina, mitomycine-C en doxorubicine.

[#] Mitoxantron verbeterde de kwaliteit van leven: er was minder dyspnoe en moeheid 4 weken na de behandeling.

Table 4. Objectieve respons (%) van veel voorkomende pleurale sclerotherapieën bij maligne pleuravocht.

Studie	Aantal	Middel	1-maands-mortaliteit (%)	Koorts (%)	Pijn (%)	CR (%)	CR+PR (%)
Viallat, 1996	327	talk	9	10	-	86	90
Sanchez-Armengol, 1993	119	talk	-	-	-	69	87
Kennedy, 1994	47	talk	19	63	34	-	81
Jacobi, 1998	33	talk	8	-	-	-	94
Hartman, 1993	33	talk	15	-	-	-	97
Danby, 1998	23	talk	4	-	-	71	88
Aelony, 1998	21	talk	16	-	-	-	86
Fentiman, 1983	20	talk	20	-	-	-	90
Gemiddeld						75	89
Sherman, 1987	75	tetracycline	23	12	30	-	73
Martinez-Moragon, 1998	31	tetracycline	-	0	32	52	81
Ruckdeschel, 1991	27	tetracycline	15	7	17	-	33
Parker, 1989	20	tetracycline	-	-	-	-	48
Gemiddeld				10	26		59
Patz, 1998	29	doxycycline	46	0	20	34	79
Pulsiripunya, 1996	27	doxycycline	-	-	60	89	100
Heffner, 1994	23	doxycycline	15	4	33	-	65
Seaton, 1995	21	doxycycline	43	-	-	81	95
Gemiddeld				2	38	68	85
Martinez-Moragon, 1998	31	bleomycine	-	19	22	45	84
Patz, 1998	29	bleomycine	44	13	11	41	72
Ruckdeschel, 1991	28	bleomycine	17	9	9	-	64
Ostrowski, 1989	25	bleomycine	-	12	28	48	72
Gemiddeld				13	18	45	73

Alleen studies met ≥ 20 evalueerbare patiënten en objectieve evaluatie van het pleuravocht met thoraxfoto's na 1 maand, zijn opgenomen. De totale éénmaandsmortaliteit (zoals gerapporteerd in 14 van de bovengenoemde studies) is 21%. % is het percentage patiënten in de studie.

CR is een complete response, d.w.z. dat er geen vochtreaccumulatie op de thoraxfoto na 1 maand optreedt.

PR is een partiële respons, d.w.z. dat er vochtreaccumulatie op de thoraxfoto na 1 maand optreedt, dat echter niet symptomatisch is en waarvoor geen interventie noodzakelijk is.

Er bestaat geen relatie tussen de effectiviteit van de pleurodese en het al of niet kantelen van de patiënt.¹²⁹ De meestvoorkomende bijwerkingen zijn thoracale pijn en koorts. Pleurodese door een dunne thoraxdrain is mogelijk bij gebruik van onder andere tetracycline als sclerosans.¹³⁰ Opgemerkt dient te worden dat patiënten die geselecteerd worden voor pleurodese, duidelijke symptomen moeten hebben door het pleuravocht en dat na verwijdering van pleuravocht de long volledig moet expanderen.

Bij een patiënt met aan maligne pleuravocht gerelateerde symptomen en een goede performance status bestaat de primaire therapie uit een ontlastende pleurapunctie, gevolgd door maatregelen om een recidief van het pleuravocht te voorkomen. Afhankelijk van de aard van de onderliggende maligniteit kan de behandeling bestaan uit pleurodese en/of systemische therapie. **(Mate van bewijs B).**

3.4.3.1 Talkpleurodese

Medicinale talk is asbestvrij en heeft een variabele deeltjesgrootte < 50 µm. Gesteriliseerde medicinale talk is ten minste één jaar houdbaar.¹³¹ Bij jodiumallergie kan men over jodiumvrije talk beschikken. De kwaliteit van de talk is nogal verschillend.¹³² De doseringen die in de verschillende studies werden gebruikt varieerden van 1 tot 14 gram. Er werd geen enkele studie gevonden, die de optimale talkdosering heeft onderzocht. Het succespercentage van talkpoudrage via thoracoscopie is 418/461 (91%)¹³³ en 168/185 (91%) voor talk-slurry via een intrapleurale drain.¹³⁴⁻¹³⁷ Een kleine gerandomiseerde studie van 58 patiënten laat geen verschil zien in recidief tussen talk-slurry en thoracoscopische talkpoudrage (3/29 versus 1/28, zie bijlage 2).¹³⁸ Het effect van talkpleurodese lijkt tijdens follow-up niet af te nemen, in tegenstelling tot het effect van tetracycline en mogelijk bleomycine. Recent dieronderzoek suggereert dat TGF-β2, een profibrotisch cytokine geproduceerd door mesotheliale cellen, pleurale fibrose kan induceren zonder daarbij een ontstekingsreactie te induceren.¹³⁹ Pleurodese met TGF-β2 bleek succesvoller en sneller dan met talk en onafhankelijk van gelijktijdig toedienen van corticosteroïden, zo bleek uit één kleine studie. Potentiële nadelen van talk-slurry zijn de afwezigheid van uniforme distributie over de pleura¹⁴⁰, accumulatie in de *dependent areas*, waardoor holtevorming en incomplete pleurodese kunnen optreden. Nadelen in effectiviteit van talk-slurry ten opzichte van poudrage zijn echter niet aangetoond. De 'video-gestuurde thoracoscopie (VATS) met talkpleurodese geeft een verbetering van de dyspnoe bij 92% van de patiënten. De eenmaandsmortaliteit was 2,8% en de morbiditeit was 2,8%. De gemiddelde postoperatieve overleving was 6,7 maanden. Een recidief van het pleuravocht trad op bij 5,7% van de patiënten na een gemiddeld interval van 6 maanden.¹⁴¹ Het verrichten van een thoracotomie om een pleurodese te verrichten bij maligne pleuravocht wordt ontraden vanwege de slechte overleving en vele complicaties.¹⁴²

Thoraxdrainage, gevolgd door pleurodese door het verstuiwen van talkpoeder of het inbrengen van talksuspensie, is de behandelstrategie met de kleinste recidiefkans. **(Mate van bewijs A1).**

3.4.3.2 Complicaties

Een aantal complicaties is beschreven na thoroscopische poudrage, zowel onder algehele als onder lokale anesthesie met sedatie.^{143,144} De belangrijkste zijn koorts in 16-69% van de behandelde patiënten. De koorts treedt 4 tot 12 uur na de ingreep op en duurt hooguit 72 uur. Empeem komt na talk-slurry in 0 tot 11% voor, met talkpoudrage in 0 tot 3%. Lokale infecties zijn ongewoon en pijn wordt gerapporteerd van afwezig tot ernstig. Cardiovasculaire complicaties, zoals ritme-stoornissen, hartstilstand, pijn op de borst, myocardinfarct, of hypotensie zijn beschreven maar of deze samenhangen met de talkinstillatie of met de procedure, is niet duidelijk. Acute 'adult respiratory distress syndrome' (ARDS), acute pneumonitis of respiratoire insufficiëntie zijn gerapporteerd na beide manieren van talktoediening.¹⁴⁵⁻¹⁴⁸ ARDS na talkpleurodese is bij 1% van de 5.228 procedures beschreven.¹⁴⁹ Excessieve talkdoseringen en afwijkende (kleine) partikelgrootte zouden een rol kunnen spelen bij het voorkomen van deze complicaties, maar andere factoren zoals sepsis, medicatie rondom de procedure, ernstige andere onderliggende longziekten, actief luchtlekkage en re-expansielongoedeem, kunnen ook een rol spelen. Het beiderzijds inbrengen van een scleroserende stof leidt tot een verhoogde incidentie van respiratoir falen.^{150,151} Eén experimentele studie waarin perivasculaire infiltraten met mononucleaire ontsteking in de onderliggende long werden gevonden, doet vermoeden dat ontstekingsmediatoren naar de long-circulatie vloeien na applicatie van het scleroserend middel.¹⁵² Voor zover in deze patiëntengroep langetermijnproblemen belangrijk zouden kunnen zijn, zijn in de literatuur pleurale verdikking en een minimaal verminderde totale longcapaciteit met gemiddeld 8% beschreven. Beide zijn klinisch onbelangrijk. Een relatie tussen talkexpositie en het voorkomen van kanker is beschreven bij mijnwerkers, maar deze samenhang is een gevolg van de asbest die in die talkproducten zit. Langdurige follow-up bij patiënten na behandeling van pneumothorax laat geen toename in longkanker of maligne mesotheliomen zien.^{153,154} Omdat er geen dosisresponsstudies zijn gedaan en omdat met name bij hogere doseringen ernstige bijwerkingen kunnen ontstaan, lijkt het raadzaam niet meer dan ongeveer 5 gram talk per pleurodese te gebruiken.

Talkpleurodese is een veilige procedure als de volgende voorzorgsmaatregelen in acht worden genomen:

- Per ingreep niet meer dan 5 gram talk gebruiken. **(Mate van bewijs C).**
- Geen dubbelzijdige procedures in één zitting verrichten. **(Mate van bewijs D).**
- Geen longparenchymbipten tijdens deze procedure. **(Mate van bewijs C).**

3.4.4 Behandeling van mislukte pleurodese

De initiële mislukking van een pleurodese kan te maken hebben met een suboptimale techniek of een verkeerde patiëntselectie ('trapped lung' bij afsluiting van de hoofdbronchus). Een 'trapped lung' komt het minst voor bij patiënten met een mammacarcinoom (6%) of bronchuscarcinoom (10%) en is het hoogst bij patiënten met een mesotheliom (56%). Een recidief na talkpleurodese

is ongebruikelijk, maar als het optreedt is het meestal vroeg na de ingreep. Opnieuw een pleurodese verrichten door toediening van het scleroserend middel via de thoraxdrain of poudrage via de thoracoscoop, lijkt de eerst aangewezen weg. Ook hier laat de literatuur ons in de steek om een goed advies te geven, het voornoemde advies is de opvatting van experts. Een thoracocentese is aangewezen bij een patiënt met een slechte *performance score*. Een andere en ambulante oplossing voor deze groep patiënten is een pleuroperitoneale shunt (subcutaan getunnelde drains zoals Denver™ shunt of PleuRx™).^{155,156} De belangrijkste complicatie is shuntocclusie. Deze treedt op bij 12% van de behandelde patiënten. In één studie geven pleuroperitoneale shunts in 80 tot 90% een gunstig effect¹⁵⁷, maar deze resultaten zijn niet consistent in de literatuur. Opgemerkt dient te worden dat pariëtale pleurectomie, decorticatie, of pleuro-pneumectomie geen betere palliatie of curatie geven dan louter een pleurodese. Pleurodese kan mislukken omdat de hele pleura bedekt wordt met tumor; decorticatie door een thoracotomie om pleurodese te bewerkstelligen is mogelijk maar de perioperatieve mortaliteit is hoog met 12%.¹⁵⁸ De behandeling van een ‘trapped lung’ is moeilijk; meestal is een expectatief beleid het beste maar soms worden nog gunstige resultaten bereikt met pleurodese.^{159,160}

3.4.5 Systemische behandeling

Bij patiënten met symptomatische maligne pleuravocht ten gevolge van tumoren die reageren op chemotherapie, zoals kleincellige en niet-kleincellige longcarcinomen, mammacarcinomen en maligne lymfomen, en die een goede *performance score* hebben dient met systemische therapie gestart te worden nadat het pleuravocht is verwijderd. Dit sluit aan bij de richtlijnen die zijn gepubliceerd in het *Journal of Clinical Oncology*, *Netherlands Journal of Medicine* en *Pulmoscript*.^{4,161,162} Oudere studies bij het niet-kleincellig longcarcinoom tonen een relatief gering effect op het volledig verdwijnen van pleuravocht maar zijn van onvoldoende kwaliteit om een duidelijke uitspraak te doen. Pleuravocht ten gevolge van metastasen van een prostaat-, ovarium-, schildklier- of kiemcelcarcinoom reageren ook op systemische therapie. Als systemische therapie niet effectief of gecontra-indiceerd is, is een lokale behandeling aangewezen.

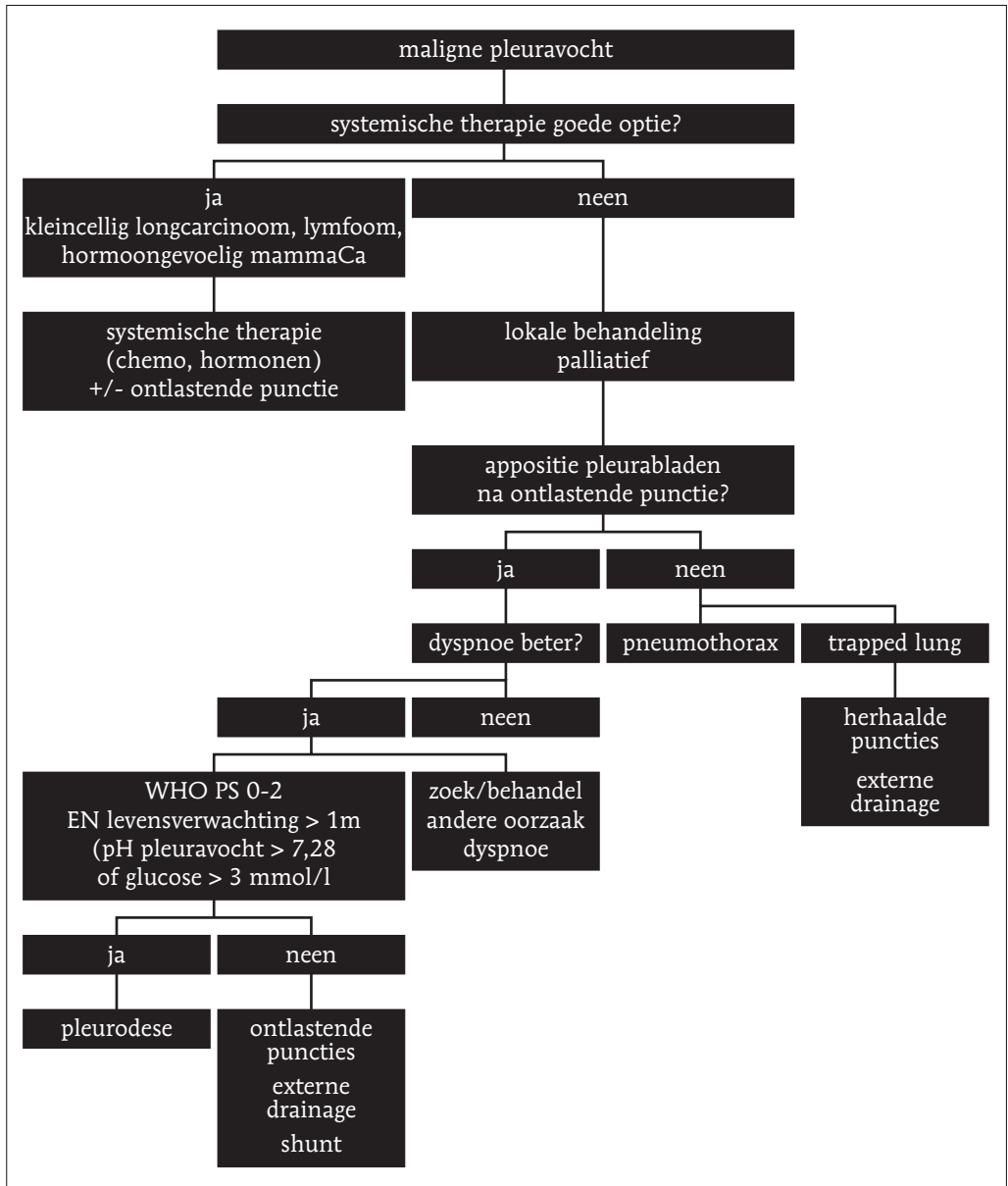
Verwijdering van pleuravocht vóór cytotoxische behandeling is met name van belang bij toediening van cytotoxische middelen die zich in het zogenaamde derde compartiment kunnen ophopen, b.v. methotrexaat.¹⁶³

Fase-2-studies met interleukine-2 (IL-2), interferon-β, interferon-γ als intrapleurale behandeling voor maligne pleuravocht of maligne mesotheliomen, geven een variabele respons en zijn tot nu toe niet gerandomiseerd uitgevoerd, behoudens een studie van Lissoni die aantoonde dat IL-2 beter is dan de interferonen.¹⁰²

Maligne pleuravocht bij een onbekende primaire tumor komt nogal eens van kleine subpleurale adenocarcinomen met een afwijkend groeipatroon. Dat patroon kenmerkt zich door uitgebreide pleurale en minimale parenchymateuze groei.¹⁶⁴ De differentiaaldiagnose van het maligne mesotheliom is moeilijk.

Er bestaat een grote variatie in beleid ten aanzien van de behandeling van het maligne pleuravocht. Daarom heeft de werkgroep gemeend om als voorbeeld een behandelalgoritme op te nemen (figuur 1).

Figuur 1.



Patiënten met maligne pleuravocht bij een niet-kleincellig bronchuscarcinoom hebben ten minste stadium IIIB. Aan hen die geen symptomatisch pleuravocht hebben, dient primair chemotherapie te worden aangeboden, waarbij rekening worden gehouden met de gebruikelijke indicaties en contra-indicaties. (Mate van bewijs A1).

De werkgroep is van mening dat patiënten met aan maligne pleuravocht gerelateerde symptomen bij een gemetastaseerde maligniteit en een slechte performance status primair een ontlastende pleurapunctie dienen te krijgen. Deze behandeling kan worden gevolgd door herhaalde pleurapuncties of een interventie om de recidiefkans te verkleinen. (Mate van bewijs D).

3.5. PROGNOSE

De aanwezigheid van maligne cellen in de pleurale lavage na een longresectie is een onafhankelijke negatieve prognostische factor; een paramaligne effusie heeft daarentegen geen negatieve prognostische betekenis. Pleuravocht bij patiënten met een resectabele tumor dient geanalyseerd te worden. Patiënten met een *niet-kleincellig bronchuscarcinoom* met maligne pleuravocht hebben eenzelfde prognose als patiënten met een T4-tumor maar zonder pleuravocht.⁸ De mediane overleving is 3 tot 6 maanden met een verwaarloosbare vijfjaarsoverleving.^{135,165}

Mountain stelde als eerste dat het louter aanwezig zijn van pleuravocht voldoende was om af te zien van een resectie, omdat er geen verschil was in overleving bij 326 patiënten van wie het vocht maligne (n=90) of benigne (n=38) was, of van wie het cytologisch niet was nagekeken (n=198).¹³⁶ Naruke toonde echter bij 160 geresecteerde patiënten aan dat benigne pleuravocht geen prognostische betekenis had.¹⁶⁶

Het moeizaam verkrijgen van positieve cytologie bij patiënten met pleuravocht zou niet moeten leiden tot het vermijden van cytologisch onderzoek. En zeker niet tot de conclusie van een slechte prognose zonder dit onderzoek, zo is de mening van de werkgroep. De slechtere prognose geldt ook voor patiënten met een *kleincellig bronchuscarcinoom* met 'limited disease' en de aanwezigheid van pleuravocht zonder verdere diagnose van dit vocht. Patiënten met maligne pleuravocht, vastgesteld door een positieve cytologie bij kleincellig bronchuscarcinoom, hebben inderdaad een slechtere prognose dan patiënten met 'limited disease' met pleuravocht waarin geen maligniteit kon worden aangetoond.¹⁶⁷ De aanwezigheid van pleuravocht duidt evenwel op een voortgeschreden ziekte van de primaire tumor, maar bij het kleine aantal patiënten met negatief cytologisch onderzoek van pleuravocht, noopt dit tot additionele diagnostiek, zoals thoracoscopie of VATS.¹⁶⁸ Een pleura-exsudaat heeft vaak dezelfde prognose als bewezen maligne pleuravocht. De variatie in conclusies, zoals boven beschreven, is mogelijk het gevolg van stadiummigratie en patiëntenselectie.

Zonder rekening te houden met de verschillende behandelingen bedraagt de mediane overleving van patiënten met maligne pleuravocht op basis van een *mammacarcinoom* 6 tot 13 maanden.^{136,161} De overleving wordt ongetwijfeld mede bepaald door de aanwezigheid van andere metastasen. In een studie uit 1983 was de mediane overleving 12 maanden indien er op andere plaatsen ook metastasen (n=35) waren, terwijl de mediane overleving 48 maanden was als maligne pleuravocht de enige plaats van recidivering (n=10) was.¹⁶⁹ Het voorspellen van een succesvol effect van de pleurodese wordt slechts in geringe mate bepaald door de pH van het pleuravocht. Slechts één prospectieve studie toonde een verband aan tussen de elasticiteit van de pleurale ruimte en het succespercentage van de pleurodese.¹⁷⁰

De prognose van een patiënt met pleuritis carcinomatosa hangt af van het tumortype en het stadium van de ziekte. Uit de literatuur blijkt dat de mediane overleving voor een niet-kleincellig bronchuscarcinoom 3-6 maanden is, voor een mammacarcinoom met de pleura als enige recidiefplaats is de mediane overleving 48 maanden. (Mate van bewijs C).

Addendum bij de bijlage

In de internationale literatuur zijn vanaf 1975 30 gerandomiseerde studies gevonden die ten minste twee verschillende pleurodesebehandelingen hebben vergeleken. Vier soorten behandelingen die in de praktijk veel gebruikt worden of werden zijn geanalyseerd. Pleurodese door middel van tetracycline, bleomycine, talkpoudrage of talk-slurry worden vergeleken met andere vormen van pleurodese. Deze behandelingen worden in de bijlagen weergegeven.

Controle van pleurale effusies is het primaire eindpunt bij deze vergelijkingen. Dit eindpunt is vrij breed gedefinieerd gezien de verschillende definities van succes van pleurodesetherapie in de literatuur. Een 'event' (het eerste getal uit kolom 3 en 4 van de meta-analyses) is gedefinieerd als terugkeer van pleuravocht, geen succes of 'failure of treatment'. Het uitblijven van een 'event' is gedefinieerd als een CR+PR* (exclusief SD), geen terugkeer van pleuravocht of wanneer geen ingrepen meer nodig waren.

Het effect van de behandeling is weergegeven als *odds ratio*. In de grafiek wordt deze ratio weergegeven met het 95% betrouwbaarheidsinterval.

* CR is complete response, PR is partiële response waarbij er wel asymptomatisch pleuravocht aanwezig is maar waar geen ingreep noodzakelijk is. SD is stabiele ziekte waarbij het pleuravocht niet veranderd is.

4. Literatuur

1. American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusions. March 2000. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1987-2001.
2. Antunes G, Neville E, Duffy J, Ali N, on behalf of the BTS Pleural Disease Group, a subgroup of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax* 2003;58(Suppl II):ii29-ii38.
3. ASCO. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2996-3018.
4. Tjan-Heijnen VCG, Groen HJM, Schramel FMNH, Stoter G. Consensus conference on palliative treatment of stage IV non-small cell lung cancer. Consensus meeting of the Netherlands Society for Medical Oncology and the Taskforce on Lung Cancer of the Dutch Society of Physicians for Lung Diseases and Tuberculosis. *Neth J Med* 2001;58:52-61.
5. Rodriguez-Panadero F, Borderas Naranjo F, Lopez-Mejias J. Pleural metastatic tumours and effusions: frequency and pathogenic mechanisms in a post-mortem series. *Eur Respir J* 1989 :2:366-9.
6. Light RW, Hamm H. Malignant pleural effusion: would the real cause please stand up. *Eur Respir J* 1997;10:1701-2.
7. Marel M, Zrustova M, Stasny B, Light RW. The incidence of pleural effusion in a well-defined region: epidemiologic study in central Bohemia. *Chest* 1993;104:1486-9.
8. Valdes L, Alvarez D, Valle JM, Pose A, SanJose E. The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis. *Chest* 1996;109:158-62.
9. Cantó A, Ferrer G, Romagosa V, Moyya J, Bernat R. Lung cancer and pleural effusion: clinical significance and study of pleural metastatic locations. *Chest* 1985;87:649-52.
10. Lee YTN. Breast carcinoma: pattern of metastasis at autopsy. *J Surg Oncol* 1983;23:175-80.
11. Hausheer FH, Yarbrow JW. Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion. *Semin Oncol* 1985;12:54-75.
12. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977;63:695-702.
13. Johnston WW. The malignant pleural effusion: a review of cytopathological diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer* 1985;56:905-9.
14. Sahn SA. Pleural diseases related to metastatic malignancies. *Eur Respir J* 1997;10:1907-13.
15. Estenne M, Yernault JC, DeTroyer A. Mechanism of relief of dyspnea after thoracentesis in patients with large pleural effusions. *Am J Med* 1983;74:813-9.
16. Detterbeck FC., Rivera MP., Socinski MA., Rosenman JG. Diagnosis and treatment of lung cancer. An evidence-based guide for the practicing clinician. W.B. Saunders Company 2001.
17. Maher GG, Berger HW. Massive pleural effusions: malignant and non-malignant causes in 46 patients. *Am Rev Respir Dis* 1972;105:458-60.

18. Grogan DR, Irwin RS, Channick R. Complications associated with thoracentesis: a prospective randomized study comparing three different methods. *Arch Intern Med* 1990;150:873-7.
19. Patz EF, Shaffer K, Piwnica-Worms DR, Jochelson M, Sugarbaker DJ, Pugatch RD. Malignant pleural mesothelioma: value of CT and MRI imaging in predicting resectability. *Am J Roentgenol* 1992;159:961-6.
20. Carlsen SE, Bergin CJ, Hoppe RT. MR imaging to detect chest wall and pleural involvement in patients with lymphoma: effect on radiation therapy planning. *Am J Roentgenol* 1993;160:191-5.
21. Bittner RC, Felix R. Magnetic resonance (MR) imaging of the chest: state of the art. *Eur Respir J* 1998;11:1392-1404.
22. Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi SE, et al. FDG-PET of pleural effusions in patients with non-small cell lung cancer. *Am J Roentgenol* 2000;175:245-9.
23. Caretta A, Landonc C, Melloni Y, et al. 18-FDG positron emission tomography in the evaluation of malignant pleural diseases – a pilot study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000 ;17:377-83.
24. Gliem I, Leutz M, Hellwig A, et al. Evaluation of malignancy-related pleural disease with FDG-positron emission tomography (PET). *Am Soc Clin Oncol* 1998;A2589.
25. Slebos DJ, Pieterman RM, Que TH, Putten JWG van, Koëter GH, Groen HJM. ¹⁸FDG Positron Emission Tomography in evaluating suspect pleural lesions. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;A901.
26. McVay PA, Toy PTCY. Lack of increased bleeding after paracentesis and thoracentesis in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 1991;31:164-217.
27. Joseph J, Badrinath P, Basran GS, Sahn SA. Is the pleural fluid transudate or exudate? A revisit of the diagnostic criteria. *Thorax* 2001;56:867-70.
28. Light RW. Clinical practice: pleural effusion. *New Engl J Med* 2002;346:1971-7.
29. Light RW, MacGregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusions: the separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972;77:507-513.
30. Yam LT. Diagnostic significance of lymphocytes in pleural effusions. *Ann Intern Med* 1967;66:972-82.
31. Light RW, Erozan YS, Ball WC. Cells in pleural fluid: their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med* 1973;132:854-60.
32. Adelman M, Albelda SM, Gottlieb J, Haponik EF. Diagnostic utility of pleural eosinophilia. *Am J Med* 1984;77:915-20.
33. Sahn SA, Good JT Jr. Pleural fluid pH in malignant pH in malignant effusions: diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Ann Intern Med* 1988;108:345-9.
34. Sanchez-Armengol A, Rodriguez-Panadero F. Survival and talc pleurodesis in metastatic pleural carcinoma, revisited. *Chest* 1993;104:1482-5.
35. Rodriguez-Panadero F, Lopez-Mejias L. Low glucose and pH levels in malignant effusions; diagnostic significance and prognostic value in respect to pleurodesis. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:663-7.
36. Good JT, Taryle DA, Sahn SA. The pathogenesis of low glucose, low pH malignant effusions. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:737-41.
37. Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of survival for patients with malignant pleural effusions. *Chest* 2000;117:79-86.

38. Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of pleurodesis failure. *Chest* 2000;117:87-95.
39. Joseph J, Vuney S, Beck P, Strange C, Sahn S, Basran GS. A prospective study of amylase-rich pleural effusions with special reference to amylase isoenzyme analysis. *Chest* 1992;102:1455-9.
40. Krammer MR, Saldana MJ, Cepro RJ, Pitchenik AE. High amylase in neoplasm-related pleural effusion. *Ann Intern Med* 1989;10:567-9.
41. Hillderdahl G, Lindqvist U, Engstrom-Laurent A. Hyaluronan in pleural effusions and in serum. *Cancer* 1991;67:2410-4.
42. Hsu C. Cytologic detection of malignancy in pleural effusion: a review of 5,255 samples from 3,811 patients. *Diag Cytopathol* 1987;3:8-12.
43. Prakash UBS, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusions: analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc* 1985;60:158-64.
44. Starr RL, Sherman ME. The value of multiple preparations in the diagnosis of malignant pleural effusions. *Acta Cytol* 1991 ;35:533-7.
45. Loddenkemper R, Grosser H, Gabler A, Mai J, Preussler H, Brandt HJ. Prospective evaluation of biopsy methods in the diagnosis of malignant pleural effusions: inpatient comparison between pleural fluid cytology, blind needle biopsy and thoracoscopy. *Am Rev Respir Dis* 1983;127(Suppl 4):114.
46. Storey BD, Dines DE, Payne WS, et al. Pleural effusion: a diagnostic dilemma. *JAMA* 1976;236:2183-6.
47. Decker DA, Dines DE, Payne WS, et al. The significance of a cytologically negative pleural effusion in bronchogenic carcinoma. *Chest* 1978;74;640-2.
48. Sallach SM, Sallach JA, Vasquez E, et al. Volume of pleural fluid required for diagnosis of pleural malignancy. *Chest* 2002;122:1913-7.
49. Salyer WR, Eggleston JC, Erozan YS. Efficiency of pleural needle biopsy and pleural fluid cytopathology in the diagnosis of malignant neoplasm involving the pleura. *Chest* 1975;67:536-9.
50. Eagen RT, Bernatz PE, Payne WS, et al. Pleural lavage after pulmonary resection for bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;88:1000-3.
51. Okumura M, Ohshima S, Kotake Y, et al. Intraoperative pleural lavage cytology in lung cancer patients. *Ann Thorac Surg* 1991;51:599-604.
52. Kondo H, Asamura H, Suemasu K, et al. Prognostic significance of pleural lavage cytology immediately after thoracotomy in patients with lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:1092-7.
53. Hillerdal G, Dernevik L, Almgren S-O, et al. Prognostic value of malignant cells in pleural lavage at thoracotomy for bronchial carcinoma. *Lung Cancer* 1998;21:47-52.
54. Dresler CM, Fratelli C, Babb J, et al. Prognostic value of positive pleural lavage in patients with lung cancer resection. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1435-9.
55. Buhr J, Berghäuser KH, Gonner S, et al. The prognostic significance of tumor cell detection in intraoperative pleural lavage and lung tissue cultures for patients with lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:683-90.
56. Kjellberg SI, Dresler CM, Goldberg M. Pleural cytologies in lung cancer without pleural effusions. *Ann Thorac Surg* 1997;64:941-4.
57. Estaban JM, Yukuta S, Husein S, et al. Immunocytochemical profile of benign and carcinomatous effusions. A practical approach to difficult diagnosis. *Am J Clin Pathol* 1990;94:698-705.

58. Martin SE, Moshiri S, Thor A, et al. Identification of adenocarcinoma in cytologic preparation of effusion using monoclonal antibody B72.3. *Am J Clin Pathol* 1986;86:10.
59. Poe RH, Israel RH, Utell MJ, Hall WJ, Greenblatt DW, Kallen MC. Sensitivity, specificity, and predictive values of closed pleural biopsy. *Arch Intern Med* 1984;144:325-8.
60. Escudero BC, Garcia CM, Cuesta CB, Molinos ML, Rodriguez RS, Gonzalez PA, Martinez Glez-Rio J. Cytological and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle. *Arch Intern Med* 1990;150:1190-4.
61. Canto A, Ravis J, Saumench J, Morera R, Moya J. Points to consider when choosing a biopsy method in cases of pleurisy of unknown origin. *Chest* 1983;84:176-9.
62. Baumann MH. Closed needle biopsy of the pleura is a valuable diagnostic procedure: pro closed needle biopsy. *J Bronchol* 1998;5:327-31.
63. Loddenkemper R. Thoracoscopy – state of the art. *Eur Respir J* 1998 ;11:213-21.
64. Boutin C, Viallat JR, Cargnino P, Farisse P. Thoracoscopy in malignant pleural effusions. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:588-92.
65. Menzies R, Charbonneau M. Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease. *Ann Intern Med* 1991;114:271-6.
66. Canto A, Blasco E, Casillas M, Zarza AG, Padilla J, Pastor J, Tarazona V, Paris F. Thoracoscopy in the diagnosis of pleural effusions. *Thorax* 1977;32:550-4.
67. Harris RJ, Kavuru MS, Rice TW, Kirby TJ. The diagnostic and therapeutic utility of thoracoscopy: a review. *Chest* 1995;108:828-41.
68. Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 1:diagnosis. *Cancer* 1993;72:389-93.
69. Boutin C, Rey F, Gouvernet J, Viallat J-R, Astoul P, Ledoray V. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma. Part 2: Prognosis and staging. *Cancer* 1993;72:394-404.
70. International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1995;108:1122-8.
71. Boutin C, Schlessler M, Frenay C, Astoul PH. Malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1998;12:972-81.
72. Martensson G, Petterson K, Thiringer G. Differentiation between malignant and nonmalignant pleural effusion. *Eur J Respir Dis* 1985;67:326-34.
73. Storey DD, Dines DE, Coles DT. Pleural effusion: a diagnostic dilemma. *J Am Med Assoc* 1976;236:2183-6.
74. Hirsch A, Ruffie P, Nebut M, Bignon J, Chretien J. Pleural effusion: laboratory tests in 300 cases. *Thorax* 1979;34:105-12.
75. Kelly P, Fallouh M, O'Brien A, Clancy L. Fiberoptic bronchoscopy in the management of lone pleural effusion: a negative study. *Eur Respir J* 1990;3:397-8.
76. Feinsilver SH, Barrows AA, Braman SS. Fiberoptic bronchoscopy and pleural effusion of unknown origin. *Chest* 1086;90:516-9.
77. Poe RH, Levy PC, Israel RH, Ortiz CR, Kally MC. Use of fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of bronchogenic carcinoma: a study in patients with idiopathic pleural effusions. *Chest* 1994;105:1663-7.

78. Light RW, Jenkinson SG, Minh V, George RB. Observations on pleural pressures as fluid is withdrawn during thoracentesis. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:799-804.
79. Lan RS, Lo SK, Chuang ML, Yang CT, Tsao TCY, Lee CH. Elastance of the pleural space: a predictor for outcome of pleurodesis in patients with malignant pleural effusion. *Ann Intern Med* 1997;126:768-74.
80. Antunes G, Neville E. Management of malignant pleural effusions. *Thorax* 2000;55:981.
81. Anderson CB, Philpott GW, Ferguson TB. The treatment of malignant pleural effusions. *Cancer* 1974;33:916-22.
82. Lambert CJ, Shah HH, Urshel HC Jr, Paulson DL. The treatment of malignant pleural effusions by closed trocar tube drainage. *Ann Thorac Surg* 1967;3:1-5.
83. Sarma PR, Moore MR. Approach to the management of pleural effusion in malignancy. *South Med J* 1978;71:133-6.
84. Brown NE, Zamel N, Aberman A. Changes in pulmonary mechanics and gas exchange following thoracentesis. *Chest* 1978;74:540-2.
85. Villanueva AG, Gray AW Jr, Shahian DM, et al. Efficacy of short term versus long term tube thoracostomy drainage before tetracycline pleurodesis in the treatment of malignant pleural effusions. *Thorax* 1994;49:23-5.
86. Walker-Renard P, Vaughan LM, Sahn SA. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 1994;120:56-64.
87. Hamed H, Fentiman IS, Chaudary MA, Rubens DS. Comparison of intracavitary bleomycin and talc for the control of pleural effusions secondary to carcinoma of the breast. *Br J Surg* 1989;76:1266-7.
88. Hartman DL, Gaither JM, Kesler KA, Mylet DM, Brown JW, Mathur PN. Comparison of insufflated talc under thoroscopic guidance with standard tetracycline and bleomycin pleurodesis for control of malignant pleural effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:743-8.
89. Fentiman IS, Rubens RD, Hayward JL. A comparison of intracavitary talc and tetracycline for the control of pleural effusions secondary to breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22:1079-81.
90. Ruckdeschel JC, Moores D, Lee JY, et al. Intrapleural therapy for malignant pleural effusions. A randomized comparison of bleomycin and tetracycline. *Chest* 1991;100:1528-35.
91. Patz EF, McAdams HP, Erasmus JJ, Goodman PC, Culhane DK, Gilkeson RC, Herndon J. Sclerotherapy for malignant pleural effusions: a prospective randomized trial of bleomycin vs doxycycline with small-bore catheter drainage. *Chest* 1998;113:1305-11.
92. Heffner E, Standerfer RJ, Torstveit J, Unruh L. Clinical efficacy of doxycycline for pleurodesis. *Chest* 1994;105:1743-7.
93. Pulsiripunya C, Youngchaiyud P, Pushpakom R, Maranetra N, Nana A, Charoenratanakul S. The efficacy of doxycycline as a pleural sclerosing agent in malignant pleural effusion: a prospective study. *Respiration* 1996;1:69-72.
94. Hartman DL, Gaither JM, Kesler KA, Mylet DM, Brown JW, Mathur PN. Comparison of insufflated talc under thoroscopic guidance with standard tetracycline and bleomycin pleurodesis for the control of malignant pleural effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:743-8.
95. Moffett MJ, Ruckdeschel JC. Bleomycin and tetracycline in malignant pleural effusions: a review. *Semin Oncol* 1992;19(Suppl 5):59-63.
96. Martinez-Moragon E, Aparicio J, Rogado MC, Sanchis J, Sanchis F, Gil-Suay V. Pleurodesis in malignant pleural effusions: a randomized study of tetracycline versus bleomycin. *Eur Respir J* 1997;10:2380-3.

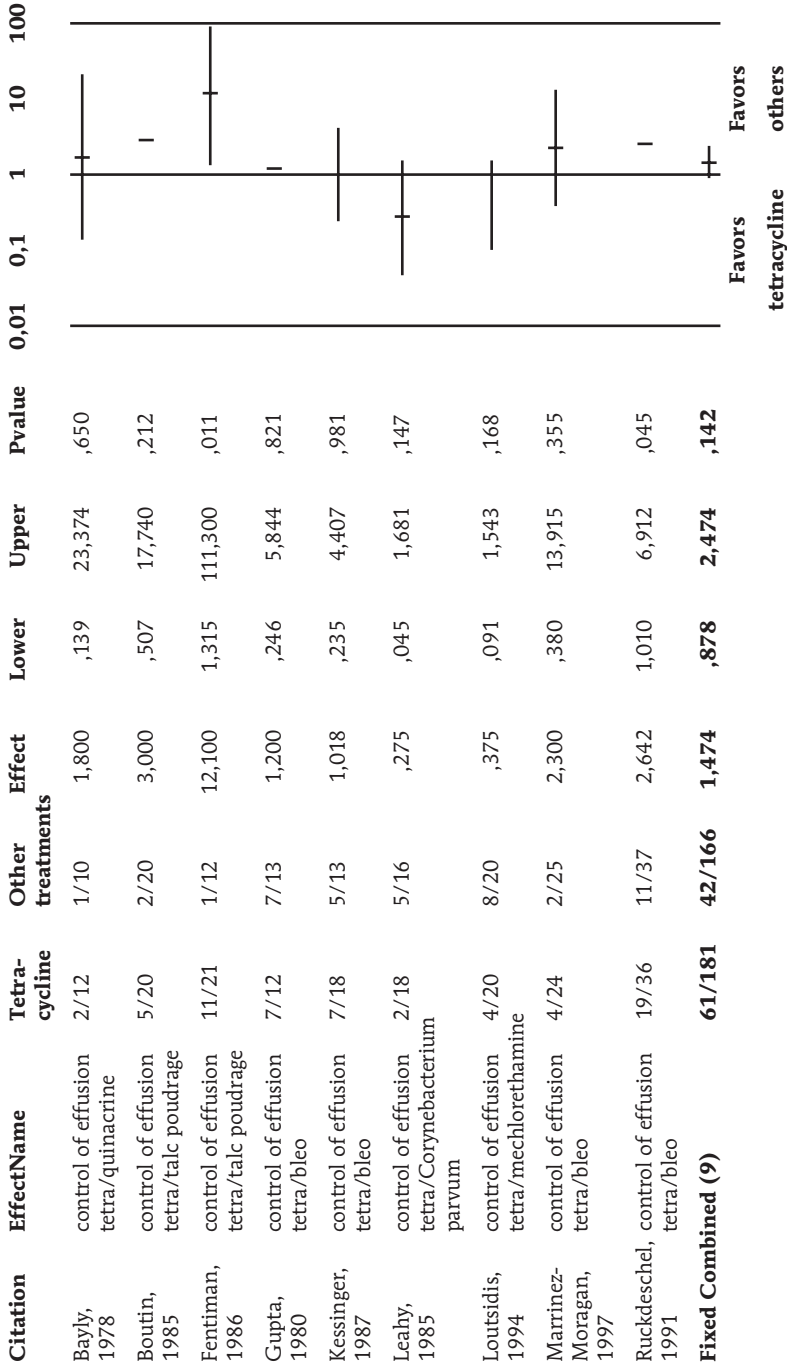
97. Vidyasagar MS, Ramanujam AS, Fernandes DJ, Koteswar Rao K, Jadhav GK, et al. Vincristine (Vinca-alkaloid) as a sclerosing agent for malignant pleural effusions. *Acta Oncol* 1999;38:1017-20.
98. Xie C, Teixeira LR, McGovern JP, Light RW. Systemic corticosteroids decrease the effectiveness of talc pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1441.
99. Kennedy L, Rusch VW, Strange C, Ginsberg RJ, Sahn SA. Pleurodesis using talc slurry. *Chest* 1994;106:342-6.
100. North SA, Au HJ, Halls SB, Tkachuk L, Mackey JR. A randomised, phase III, double-blind, placebo-controlled trial of intrapleural instillation of methylprednisolone acetate in the management of malignant pleural effusion. *Chest* 2003;123:822-7.
101. Izbicki R, Weyhing BT, Baker L, Caoili EM, Vaitkevicius VK. Pleural effusion in cancer patients: a prospective randomized study of pleural drainage with the addition of radioactive phosphorus to the pleural space versus pleural drainage alone. *Cancer* 1975;36:1511-8.
102. Bayly TC, Kisner DL, Sybert A, et al. Tetracycline and quinacrine in the control of malignant pleural effusions: a randomized trial. *Cancer* 1978;41:1188.
103. Gupta N, Opfell RW, Padova C, et al. Intrapleural bleomycin vs tetracycline for control of malignant pleural effusions. A randomized study. *Am Soc Clin Oncol* 1980;(abstract) C89:366.
104. Fentiman S, Rubens RD, Hayward JL, et al. Control of pleural effusions in patients with breast cancer: a randomized trial. *Cancer* 1983;52:737-9.
105. Sorensen PG, Svendsen TL, Enk B. Treatment of malignant pleural effusion with drainage: with and without instillation of talc. *Eur J Respir Dis* 1984;65:131-5.
106. Leahy BC. Treatment of malignant pleural effusions with intrapleural *Corynebacterium parvum* or tetracycline. *Eur J Respir Dis* 1985;66:50-4.
107. Boutin C, Rey F, Viallat JR. Etude randomisée de l'efficacité du talcage thoroscopique et de l'instillation de tetracycline dans le traitement des pleurésies cancéreuses récidivantes. *Rev Fr Mal Respir* 1985;2:374.
108. Fentiman S., Rubens RD., Hayward JL. A comparison of intracavitary talc and tetracycline for the control of pleural effusions secondary to breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol.*, 22:1079-1081;1986.
109. Kessinger A, Wigton RS. Intracavitary bleomycin and tetracycline in the management of malignant pleural effusions: a randomized study. *J Surg Oncol* 1987;36:81-3.
110. Masuno TA, Kishimoto S, Ogura T, Honma T, Niitani H, Fukuoka M, Ogawa N. A comparative trial of LC9018 plus doxorubicin and doxorubicin alone for the treatment of malignant pleural effusion secondary to lung cancer. *Cancer* 1991;68:1495-1500.
111. Groth G, Gatzemeier U, Häubingen K, et al. Intrapleural palliative treatment of malignant pleural effusions with mitoxantrone versus placebo (pleural tube alone). *Ann Oncol* 1991;2:213-5.
112. Hartman DI, Gaither JM, Kesler KA, et al. 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.
113. Koldsland S, Svennevig JL, Lehne G, Johnson E. Chemical pleurodesis in malignant pleural effusions: a randomised prospective study of mepacrine versus bleomycin. *Thorax* 1993;48:790-3.
114. Maiche AG, Virkkunen P, Kontkanen T, Moykkynen K, Porkka K. Bleomycin and mitoxantrone in the treatment of malignant pleural effusions. A comparative study. *Am J Clin Oncol* 1993;16:50-3.

115. Evans TR, Stein RC, Pepper JR, Gazet JC, Ford HT, Coombes RC. A randomised prospective trial of surgical against medical tetracycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions secondary to breast cancer. *Eur J Cancer* 1993;29A:316-9.
116. Loutsidis A., Bellenis I., Argiriou M., Exarchos N. Tetracycline compared with mechlorethamine in the treatment of malignant pleural effusions. A randomized trial. *Respir Med* 1994;88:523-6.
117. Bjermer L, Gruber A, Sue-Chu M, Sandstrom T, Eksborg S, Henriksson R. Effects of intrapleural mitoxantrone and mepacrine on malignant pleural effusion – a randomised study. *Eur J Cancer* 1995;31A:2203-8.
118. Lissoni P, Barni S, Tancini G, Ardizzoia A, Tisi E, Angeli M, Rizzi A. Intracavitary therapy of neoplastic effusions with cytokines: comparison among interferon alpha, beta and interleukin-2. *Support Care Cancer* 1995;3:78-80.
119. Yim AP, Cahn AT, Lee TW, Wan IY, Ho JK. Thoracoscopic talc insufflation versus talc slurry for symptomatic malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1655-8.
120. Schmidt M, Schaarschmidt G, Chemaissani A. Pleurodesis in malignant pleural effusion: bleomycin vs. Mitixantrone. *Pneumologie* 1997;51:367-72.
121. Martinez-Moragon E, Aparicio J, Rogado MC, Sanchis J, Sanchis F, Gil-Suay V. Pleurodesis in malignant pleural effusions: a randomized study of tetracycline versus bleomycin. *Eur Respir J* 1997;10:2380-3.
122. Zimmer PW, Hill M, Casey K, Harvey E, Low DE. Prospective randomized trial of talc slurry vs bleomycin in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. *Chest* 1997;112:430-4.
123. Patz EF Jr, McAdams HP, Erasmus JJ, Goodman PC, Culhane DK, Gilkeson RC, Herndon J. Sclerotherapy for malignant pleural effusions: a prospective randomized trial of bleomycin vs doxycycline with small-bore catheter drainage. *Chest* 1998;113:1305-11.
124. Nio Y, Nagami H, Tamura K, Tsubono M, Nio M, Sato M, et al. Multi-institutional randomized clinical study on the comparative effects of intracavitary chemotherapy alone versus immunotherapy alone versus immunotherapy for malignant effusion. *Br J Cancer* 1999;80:775-85.
125. 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;86:1992-9.
126. Ong KC, Indumathi V, Raghuram J, Ong YY. A comparative study of pleurodesis using talc slurry and bleomycin in the management of malignant pleural effusions. *Respiration* 2000;5:99-103.
127. Diacon AH, Wyser C, Bolliger CT, Tamm M, Pless M, Perruchoud AP, Soler M. Prospective randomized comparison of thoracoscopic talc poudrage under local anaesthesia versus bleomycin installations for pleurodesis in malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1445-9.
128. Dresler CM, Herndon JE, Daniels T, et al. CALGB 9334: A phase III intergroup study of sclerosis of malignant pleural effusion by talc. *ASCO* 2001:A2455.
129. Mager JJ, Verzijlbergen JF, Schramel FMNH. Pleurodesis met talksuspensie: kantelen? *Pulmoscript*, december 1999.
130. Clementsen P, Evald T, Grode G, Hansen M, Krag Jacobsen G, Faurschou P. Treatment of malignant pleural effusion: pleurodesis using a small percutaneous catheter. A prospective randomized study. *Respir Med* 1998;92:593-6.
131. Mattison LME, Sahn SA. More on talc sterilization. *Chest* 1996;109:1667-8.
132. Ferrer J, Villarino MA, Tura JM, Traveria A, Light RW. Talc preparations used for pleurodesis vary markedly from one preparation to another. *Chest* 2001;119:1901-5.

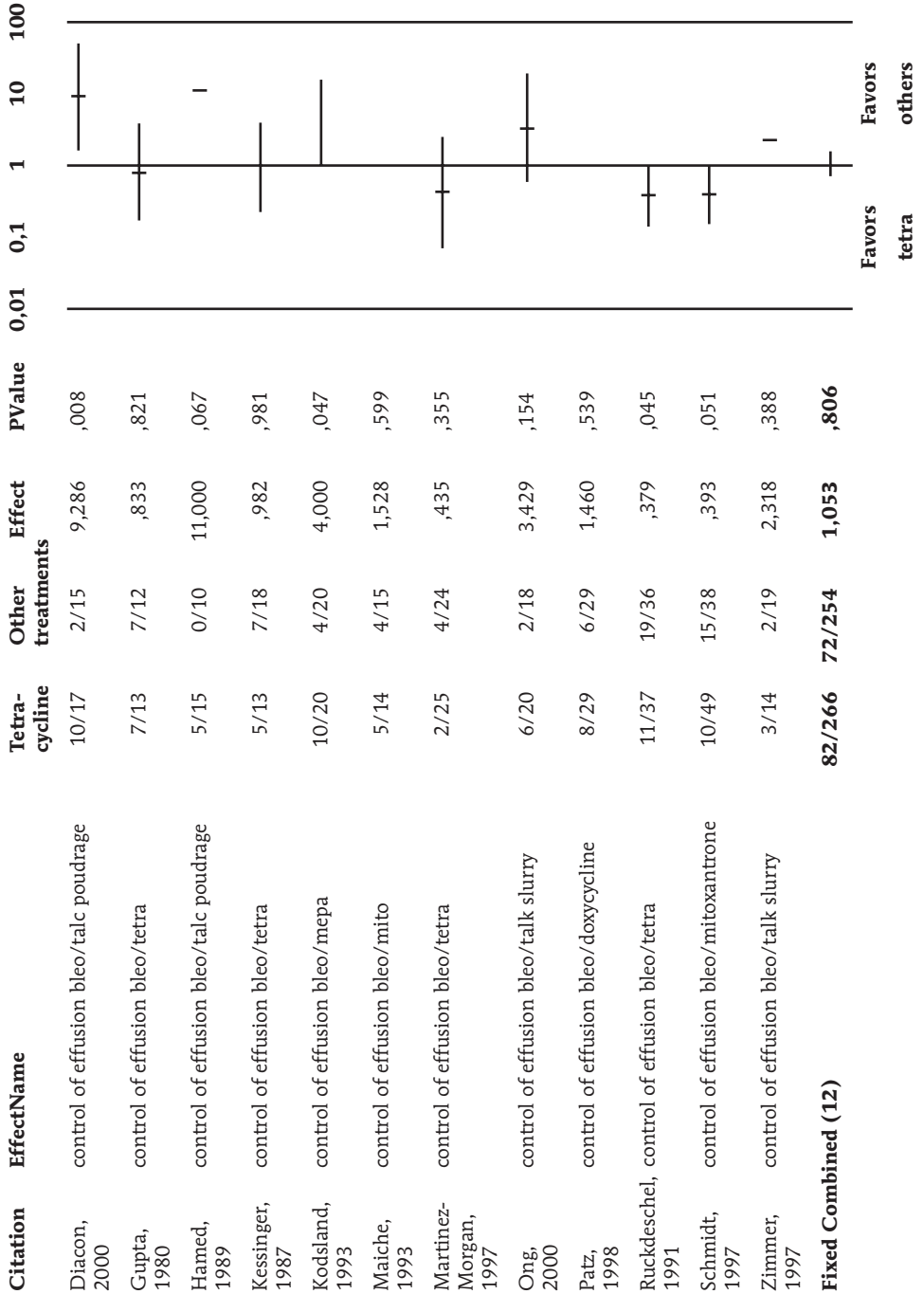
133. Todd TRJ, Delarue NC, Ilves R, Pearson FG, Cooper JD. Talc poudrage for malignant pleural effusion. *Chest* 1980;78:542-3.
134. Kennedy L, Rusch VW, Strange C, Ginsberg RJ, Sahn SA. Pleurodesis using talc slurry. *Chest* 1994;106:342-6.
135. Naito T, Satoh H, Ishikawa H, et al. Pleural effusion as a significant prognostic factor in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 1997;17:4743-6.
136. Mountain CF. Prognostic implications of the international staging system for lung cancer. *Semin Oncol* 1988;15:236-45.
137. Raju RN, Kardinal CG. Pleural effusions in breast carcinoma: analysis of 122 cases. *Cancer* 1981;48:2524-7.
138. Yin AC, Chan AT, Lee T, Wan IY, Ho JK. Thoracoscopic talc insufflation versus talc slurry for symptomatic malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1655-8.
139. Lee YC, et al. Transforming growth factor- α induces pleurodesis significantly faster than talc. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:640-4.
140. Mager HJ, Maesen B, Verzijlbergen F, Schramel F. Distribution of talc suspension during treatment of malignant pleural effusion with talc pleurodesis. *Lung Cancer* 2002;36:77-81.
141. Schulze 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.
142. Bernard A, de Dompure RB, Hagry O, Favre JP. Early and late mortality after pleurodesis for malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg* 2002;74:213-7.
143. Weissberg D, BenZeev I. Talc pleurodesis: experience with 360 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:689-95.
144. Viallat JR, Rey F, Astoul P, Boutin C. Thoracoscopic talc poudrage pleurodesis for malignant effusions: a review of 360 cases. *Chest* 1996;110:1387-93.
145. Kennedy L, Sahn SA. Talc pleurodesis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion. *Chest* 1994;106:1215-22.
146. Rinaldo JE, Owens GR, Rogers RM. Adult respiratory distress syndrome following intrapleural instillation of talc. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;85:523-6.
147. Campos JR, Werebe EC, Vargas FS, Janete FB, Light RW. Respiratory failure due to insufflated talc. *Lancet* 1997;349:251-2.
148. Rehse DH, Aye RW, Florence MG. Respiratory failure following talc pleurodesis. *Am J Surg* 1999;177:437-440.
149. Sahn SA. Is Talc Indicated for Pleurodesis?: Pro: Talc Should Be Used for Pleurodesis. *J Bronchology* 2002;9:223-7.
150. Sahn SA. Chemical pleurodesis for malignant effusions: What is the best agent. *Pulmonary Perspectives* 1996;13:1-3.
151. Kennedy L, Rusch VW, Strange C, Ginsberg RJ, Sahn SA. Pleurodesis using talc slurry. *Chest* 1994;106:342-6.
152. Kennedy L, Harley RA, Sahn SA, Strange C. Talc slurry pleurodesis: pleural fluid and histologic analysis. *Chest* 1995;107:1707-12.
153. Chappell AG, Johnson A, Charles WJ, Seal RME, Berry G, Nicholson D. A survey of the long-term effects of talc and kaolin pleurodesis. *Br J Dis Chest* 1979;73:285-8.

154. Lange P, Mortensen J, Groth S. Lung function 22-25 years after treatment of idiopathic spontaneous pneumothorax with talc poudrage or simple drainage. *Thorax* 1988;43:559-61.
155. Al-Katten KM, Kaplan DK, Goldstraw P. The non-functioning pleuroperitoneal shunt: revise or replace? *Thorac Cardiovasc Surg* 1994;42:310-2.
156. Petrou M, Kaplan D, Goldstraw P. The management of recurrent malignant pleural effusions: the complementary role of talc pleurodesis and pleuro-peritoneal shunting. *Cancer* 1995;75:801-5.
157. Genc O, Petrou M, Ladas G, Goldstraw P. The long-term morbidity of pleuroperitoneal shunts in the management of recurrent malignant effusions. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2000;18:143-6.
158. Fry WA, Khandehar JD. Parietal pleurectomy for malignant pleural effusion. *Ann Surg Oncol* 1993;160-4.
159. Milanez Campos JR, Werebe EC, Vargas FS, et al. Respiratory failure due to insufflated talc. *Lancet* 1997;349:251-2.
160. Segado A, Rodriguez-Panadero F, Martin J, Ayerbe R, Fernandez Guerra J, Valenzuela F. Trapped lung, pH and outcome of talc pleurodesis in malignant pleural effusions. *Eur Respir J* 1994;7:270S.
161. American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997;5:2996-3018.
162. Groen HJM, Schramel FMNH. Verslag consensusbijeenkomst NVALT/NVMO. 19 maart 1999, *Pulmoscript* 1999;3:33-6.
163. Jing L, Gwilt P. The effect of malignant effusions on methotrexate disposition. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002;50:373-82.
164. Hartmann CA, Sch_tze H. Mesothelioma-like tumors of the pleura: a review of 72 autopsy cases. *Cancer Res Clin Oncol* 1994;120:331-47.
165. Burrows CG, Mathews WC, Colt HG. Predicting survival in patients with recurrent symptomatic malignant pleural effusions. *Chest* 2000;117:73-8.
166. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, et al. Implications of staging in lung cancer. *Chest* 1997;112(suppl):242S-248S.
167. Livingston RB, McCracken JD, Trauth CJ, Chen T. Isolated pleural effusion in small cell lung cancer: favorable prognosis. *Chest* 1982 ;81:208-10.
168. Decker DA, Dines DE, Payne WS, Bernatz PE, Pairolero PC. The significance of cytologically negative pleural effusion in bronchogenic carcinoma. *Chest* 1978;74:640-2.
169. Poe RH, Qazi R, Israel RH, Wicks CM, Rubins JM. Survival of patients with pleural involvement by breast carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1983;6:523-7.
170. Lan RS, Lo SK, Chuang ML, Yang CT, Tsao TCY, Lee CH. Elastance of the pleural space: a predictor for the outcome of pleurodesis in patients with malignant pleural effusion. *Ann Intern Med* 1997;126:768-74.

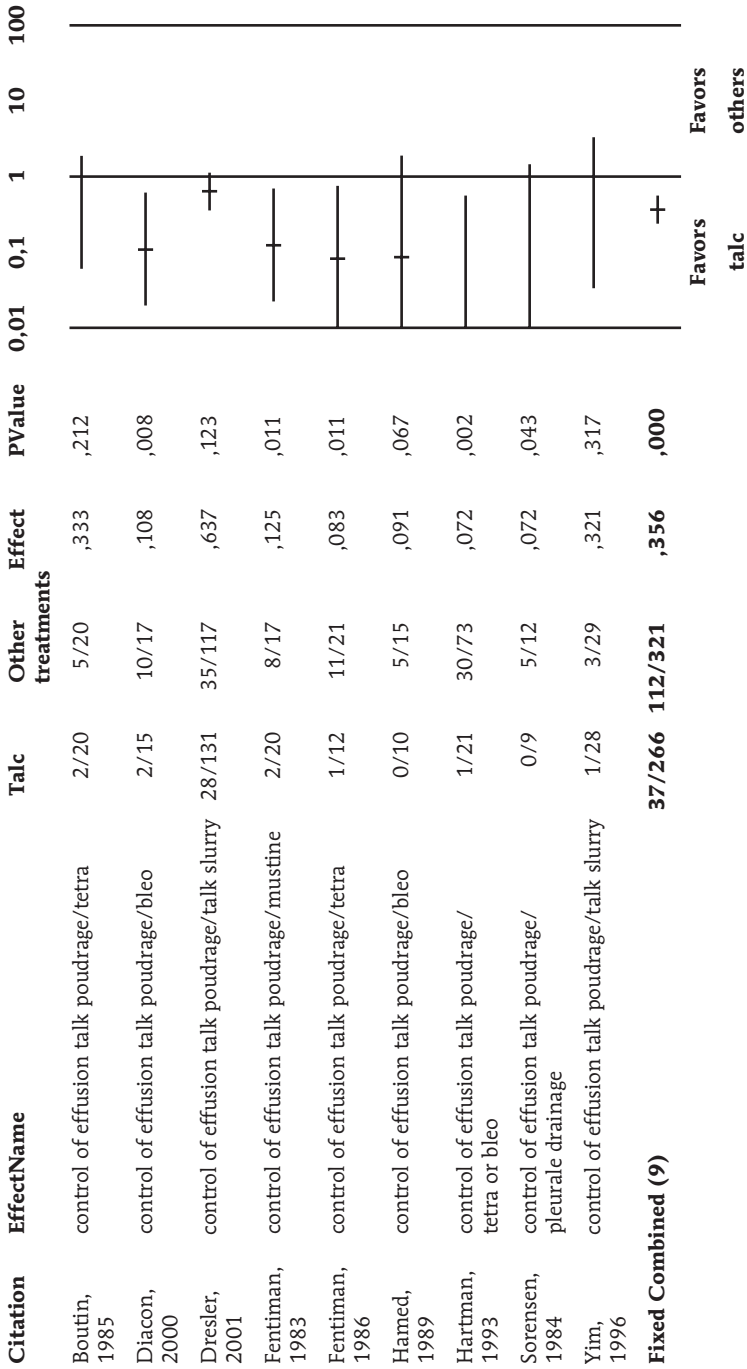
Meta Analysis of tetracycline versus other treatments



Pleurodesis: bleomycin versus other treatments



Meta Analysis of talc poudrage versus other treatments



Pleurodesis: talc slurry versus other treatments

