جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مجله دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی تهران
سال ۶۲، شماره ۱۲، صفحات ۱۰۲۴ تا ۱۰۲۹ ، (۱۳۸۳)

مقایسه نتایج سیتولوژی مایع جنب و بیوپسی سوزنی پرده جنب در افوزیون های بدخیم

بیمارستان امام، ۸۰-۱۳۷۸

دکترعنایت صفوی (استادیار)*، دکتر فرشته انسانی (دانشیار)، دکتر آرزو آرین (پاتولوژیست)، دکتر مهدی ابراهیمی، دکتر شهرام فیروزبخش (استادیار)****

* گروه داخلی، بیماری‌های ریه

** گروه آسیب‌شناسی

چکیده

مقدمه: افوزیون پلورال بدخیم دومین علت شایع افوزیونهای اگزوداتیو است و تنها راه تأیید قطعی تشخیص آن، نشان دادن سلولهای بدخیم در مایع پلور یا بافت پلورال میباشد. در قریب باتفاق منابع، نتایج بررسی سیتولوژی مایع بهتر از بیوپسی سوزنی پلور است، در حالیکه در کشور ما بنظر میرسد وضع اینگونه نیست. براین اساس مطالعه فعلی با هدف تعیین نتایج بررسی سیتولوژی مایع پلور در افوزیونهای پلورال بدخیم انجام شده است.

مواد و روش‌ها: در یک دوره ۲ ساله (فروردین ۱۳۷۸ تا فروردین ۱۳۸۰) تمامی بیماران با افوزیون پلورال اگزوداتیو بستری شده در بخش ریه بیمارستان امام خمینی تهران که دربررسیها و پونکسیون اول به تشخیص خاصی نرسیده بودند تحت پونکسیون مجدد و بیوپسی سوزنی پلور قرار گرفتند. سپس بررسیهای سیتولوژیک مایع پلور (اسمیر و Cell block) و هیستولوژیک نمونه بیوپسی پلور در ۲ آزمایشگاه جداگانه انجام شدند و سرانجام در صورت عدم تشخیص قطعی بیمار تحت توراکوسکوپی یا بیوپسی باز پلور قرار گرفت.

یافته‌ها: از مجموع ٤٩ مورد افوزیون پلورال بدخیم، ۲۵ نفر (۵۱٪) مرد و ٢٤ نفر (٤٩٪) زن بودند. دامنه سنی ۱۷ تا ۷۷ سال با میانگین ۵۷/٦ سال بود. در ٤٥ بیمار (۹۱/۸٪) بدخیمی متاستاتیک به پلور و در ٤ بیمار (۸/۲٪) مزوتلیوما تشخیص داده شد. در ۲۹ بیمار (۵۹/۲٪) نتایج سیتولوژی مایع مثبت و در ۲۵ بیمار (۵۱٪) بیوپسی سوزنی پلور مثبت بود. در مجموع این دو روش در ۷۱/۵٪ موارد تشخیص بدخیمی را مسجل کردند.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: نتایج مثبت امتحان سیتولوژی مایع پلور در مرکز مورد مطالعه در کشور ما تقریباً مشابه نتایج منابع خارجی است . پزشکان بالینی و سیتوپاتولوژیستهای ما بایستی تمامی تلاش خود را در بهبود روش انجام پونکسیون و بررسی سیتولوژیک مایع پلور بکار گیرند تا این اقدام تشخیصی نسبتاً غیرتهاجمی جایگاه ارزشمند خود را بیابد.

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقدمه

از آنجا که بسیاری از افوزیونهای پلورال پاراپنومونیک حجم کمی دارند افوزیونهای پلورال بدخیم احتمالاً شایعترین علت افوزیونهای اگزوداتیوی هستند که تحت پونکسیون پلور قرار می‌گیرند (۱). تشخیص افوزیونهای مزبور با دیدن سلولهای بدخیم در بررسی سیتولوژیک مایع پلور و یا با دیدن این سلولها در نمونه نسجی پلور (حاصل از بیوپسی سوزنی – توراکوسکوپی یا توراکوتومی) مقدور می‌باشد (۲). بایستی توجه داشت که بر اساس مطالعات توراکوسکوپی اولین مناطق درگیر در بدخیمی های متاستاتیک پلور سطوح دیافراگماتیک و مدیاستینال پلور و آنهم بصورت کانونی میباشد بطوریکه در ۵۰٪ موارد پلور کوستال درگیر نیست (۲،۳). از طرفی بیوپسی سوزنی از سطح کوستال پلور نمونه گیری میکند درحالیکه دربررسی سیتولوژی سلولهای ریخته شده درمایع از هر سطحی از پلور مورد مطالعه قرار میگیرد و بنابراین منطقی است که بررسی سیتولوژیک مایع پلور حساسیت بیشتری نسبت به بیوپسی سوزنی پلور در تأیید تشخیص افوزیون بدخیم داشته باشد. این مطلب در اکثر قریب باتفاق مطالعات خارجی تایید شده (۵-۱) و امروزه با بهبود تکنیکهای بکار رفته، میزان نتایج مثبت در بررسی سیتولوژیک مایع پلور به ۹۰ تا ۹۵٪ رسیده است. (۸-٦). بنظر می‌رسد در بسیاری از مراکز درمانی کشور ما نکات دقیقی که در انجام پونکسیون و همچنین روش بررسی مایع پلور بایستی بکار گرفته شود، رعایت نمیگردد و بنابراین امتحان سیتولوژی مایع پلور اولاً حساسیت لازم را ندارد و ثانیاً اعتبار کافی را پیدا نکرده است بطوریکه در بسیاری از مراکز درمانی ما حتی در مواردی که جواب مثبت سیتولوژی نیز داریم برای شروع درمان منتظر جواب بیوپسی می مانیم. باید دقت داشت که توراسنتز نسبت به روشهایی که در آن نسج پلور مورد نمونه برداری قرار میگیرد، روشی کاملاً غیرتهاجمی است و بنابراین لازمست در اینمورد کار بیشتری صورت گیرد.

مواد و روش‌ها

در یک مطالعه توصیفی مقطعی در دوره ۲ ساله (فروردین ۱۳۷۸ تا فروردین ۱۳۸۰) تمامی بیمارانی که با افوزیون پلورال اگزوداتیو در بخش ریه بیمارستان امام تهران بستری شدند و در بررسی‌ها و پونکسیون اول تشخیص خاصی (مانند افوزیون پاراپنومونیک یا آمبولی ریه یا...) برایشان وجود نداشت، تحت توراسنتز تشخیصی برای دومین بار قرار گرفته و بوسیله سرنگ حاوی نیم سی‌سی هپارین میزان20 cc از مایع پلور برای بررسی سیتولوژیک و cell block کشیده شد. همزمان بیوپسی سوزنی پلور با سوزن Abram بعمل آمد و ۳ نمونه بیوپسی گرفته شد. نمونه مایع پلور به محض تهیه فوراً به آزمایشگاه سیتولوژی ارسال و درصورت عدم امکان ارسال فوری در دمای ٤ درجه سانتیگراد نگهداری شد. در آزمایشگاه مایع به مدت ۵ دقیقه با ۲۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شده و پس از تخلیه مایع سطحی و گسترش رسوب حاصله بر روی اسلایدها، سه اسلاید در الکل اتیلیک ۹۵٪ به مدت ۱۵ دقیقه فیکس گردید و یک اسمیر نیز در هوای آزاد خشک شد. اسلایدهای اخیر به روش گیمسا و سایر اسلایدها به روش پاپانیکولائو رنگ آمیزی شدند. برروی سدیمان لوله پس از تهیه گسترش فرمالین اضافه شده وپس از ۳۰ دقیقه دوباره سانتریفوژ شده و سدیمان تهیه شده مانند نمونه های بافتی پروسس شد. نمونه های بیوپسی سوزنی نیز ٢٤- ١٨ ساعت در فرمالین۱۰٪ فیکس شده و مورد Processing و تهیه بلوک پارافینی قرار گرفتند و سپس با هماتوکسیلین ائوزین رنگ‌آمیزی شدند و مورد بررسی قرار گرفتند. لازم به ذکر است که نمونه های سیتولوژی در آزمایشگاه انستیتو معراج و نمونه های بیوپسی سوزنی پلور در آزمایشگاه مرکزی بیمارستان امام مورد بررسی قرار گرفتند و هر کدام توسط ۲ پاتولوژیست دیده شدند. در انتها در صورتیکه تشخیص قطعی با اقدامات فوق بدست نیامد، بیمار تحت توراکوسکوپی و یا بیوپسی باز پلور قرار گرفته و به تشخیص رسیده است.

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

یافته‌ها

در طی ۲ سال مذکور جمعاً ٤٩ مورد افوزیون پلورال بدخیم (MPE) تشخیص داده شد که ۲۵ بیمار مرد (٥١٪) و ۲٤ بیمار زن (٤٩٪) بودند. دامنه سنی ۱۷ تا ۷۷ سال با میانگین ٥٧/٦ سال بود. در ٤٥ بیمار (٩١/٨٪) افوزیون مزبور متاستاتیک و در ٤ بیمار (٨/٢٪) تومور اولیه پلور (مزوتلیوما) تشخیص داده شد. میزان فراوانی انواع تومورهای مولد افوزیونهای متاستاتیک در جدول شماره ۱ و نتایج حاصل از بررسیهای سیتولوژیک و بیوپسی سوزنی پلور در جدول شماره ۲ آمده است.

جدول شماره ۱- میزان فراوانی انواع تومورهای مولد افوزیون پلورال بدخیم متاستاتیک و تفکیک جنسی آنها

انواع تومور	تعداد	درصد	مذکر	مؤنث
برونکوژنیک	١٦	٣٢/٧	١٠	٦
پستان	٩	١٨/٤	-	٩
لنفوم	٤	٨/٢	٢	٢
ادراری وتناسلی	٤	٨/٢	٢	٢
دستگاه گوارش	٣	٦/١	٢	١
سارکوم	٢	٤/١	١	١
منشاء ناشناخته	٧	١٤/٢	٤	٣
جمع	٤٥	٩١/٨	٢١	٢٤

جدول ۲- مقایسه نتایج بررسی سیتولوژی مایع پلور و بیوپسی سوزنی پلور در افوزیونهای پلورال بدخیم

تعداد	سیتولوژی مثبت	بیوپسی مثبت
١٩	+	+
١٠	+	-
٦	-	+
١٤	-	-

همانطور که از ارقام جدول شماره ۲ میتوان نتیجه گرفت در ۳۵ بیمار از ٤٩ بیمار فوق یعنی در ٧١/٥٪ موارد تشخیص MPE توسط یکی از دو روش سیتولوژی و یا بیوپسی سوزنی داده شده است. همچنین برای یافتن رابطه احتمالی بین بار سلولهای تومورال با میزان مثبت شدن سیتولوژی، مقایسه بین میزان نسبت قند مایع پلور به قند سرم و همچنین LDH مایع پلور به LDH سرم در موارد با سیتولوژی مثبت و منفی انجام ونتایج در جدول شماره ۳ آمده است.

بحث

توزیع فراوانی انواع افوزیونهای پلورال بدخیم متاستاتیک درمطالعه اخیر در اکثر موارد با نتایج سایر مطالعات مشابه میباشد.(جدول ۱) اما مزوتلیوما در مطالعه ما حدود ٨/٢٪ موارد را شامل شده است که این عدد نسبت به آمار کشورهای

جدول ۳- مقایسه نسبت قند مایع پلور به قند سرم و همچنین LDH مایع پلور به LDH سرم در دو گروه با سیتولوژی مثبت و منفی

نسبت قند و LDH درمایع پلور و سرم	گروه مورد مطالعه	دامنه تغییرات	میانگین و انحراف معیار	P-value
قند مایع پلور / قند سرم	سیتولوژی مثبت	٠/٣ - ٠/٧٨	٠/٥١٣ ± ٠/٠٩٩	٠/٠٠٤٨
	سیتولوژی منفی	٠/٤٢ - ٠/٩٤	٠/٦٢٦ ± ٠/١٤٣	
LDH مایع پلور / LDH سرم	سیتولوژی مثبت	٠/٦١ - ١/٥	٠/٩٤٣ ± ٠/٢٤٥	٠/٠٠٠١
	سیتولوژی منفی	٠/٥٥ - ٠/٩٤	٠/٦٩٩ ± ٠/٠٩١	

صنعتی بالاتر است. هر ٤ مورد مزوتلیوما مذکر بودند و دامنه سنی ٥٧ تا ٧١ سال داشتند و علاوه بر نتایج سیتوپاتولوژی، شرح حال بیمار و علائم بالینی و رادیولوژیک همه به نفع تشخیص مزوتلیوما بودند. لازم بذکر است که بدلیل تشابه مورفولوژیک اساسا در مطالعه فعلی افتراق مزوتلیوم از آدنوکارسینوم متاستاتیک عمدتاً بر پایه شواهد بالینی صورت گرفته است و بررسی‌های دقیق نسجی که برای افتراق ایندو از یکدیگر ضروری است در زمان مطالعه دردسترس نبوده وانجام نشده است.بنابراین باید پذیرفت که به این دلیل امکان اشتباه وجود داشته وممکن است مواردی ازآدنوکارسینوم متاستاتیک بعنوان مزوتلیوم درنظر گرفته شده باشد. اما باید توجه کرد که در تجربه بالینی نیز به نظر میرسد مزوتلیوما در کشور ما شیوع بیشتری نسبت به کشورهای توسعه یافته دارد و این امر خارج از انتظار نمی‌باشد (٩) و احتیاج به مطالعات بیشتر با این هدف دارد.

در مورد میزان نتایج مثبت حاصل از بررسی سیتولوژی مایع پلور در مطالعه فعلی در ٥٩/٢٪ موارد نتیجه سیتولوژی مثبت بوده است. نتایج مثبت سیتولوژی در مطالعات دیگر طیف بسیار وسیعی دارد و از ٤٠ تا ٩٥٪ موارد گزارش شده است (١١،١٠،٨،٧،٦،٤،١٣،١٢). دلایل طیف وسیع در آمار نتایج مثبت حاصل از بررسی سیتولوژیک مایع پلور بقرار زیر است : الف) نوع تومور : مثلاً در کارسینوم اسکواموس سل ریه شانس مثبت شدن سیتولوژی کم است، زیرا معمولاً افوزیونها در این مورد ناشی از انسداد برونش یا بلوک درناژ لنفاتیک است نه درگیری مستقیم پلور (١٤،١٥). همچنین در مورد لنفوم‌ها در مطالعات قبلی در ٧٥٪ بیماران با لنفوم هیستوسیتیک منتشر و تنها در ٢٥٪ موارد هوجکین سیتولوژی مایع پلور مثبت بوده است (١٦). در مطالعه ما نیز در برونکوژنیک کارسینوم که اکثر آنها اسکواموس سل کارسینوم بوده اند، سیتولوژی تنها در ٥٦٪ موارد مثبت شده است، در حالیکه در کانسر پستان بررسی سیتولوژیک مایع پلور در ٧٧٪ موارد مثبت بود. ب) بار سلولهای تومورال : که رابطه مستقیم با میزان مثبت شدن سیتولوژی دارد. مطالعات قبلی نشان میدهد که در مایع پلوری که قند و PH پائین ناشی از بار توموری بالا دارد، میزان مثبت شدن نتیجه سیتولوژی بیشتر است (١٧،١٨). این مطلب در مطالعه ما نیز بوضوح در مورد قند پائین و LDH بالا که بازتابی از بار توموری بیشتر در پلور است صادق میباشد(جدول ٣)

تعداد و روش انجام توراسنتز: در بررسی یک نمونه پونکسیون مایع پلور در ٦٠٪ موارد و در سه نمونه تا ٨٠٪ موارد نتیجه مثبت در سیتولوژی بدست خواهد آمد (١٤،١٦،١٩). در مطالعه ما که یک نمونه مایع مورد بررسی قرار گرفته، نتیجه مشابه بدست آمده است. ضمناً اگر در پونکسیون اول چند صد سی سی مایع تخلیه گردد، با اینکه نتیجه سیتولوژی در این نمونه تغییر عمده ای نخواهد کرد، اما باعث خواهد شدکه درپونکسیون بعدی که بفاصله چندروز انجام گیرد، سلولهای دژنره مزوتلیالی کمتر شده و بجای آن سلولهای تازه ریخته شده از سطح پلور به مایع، نتیجه سیتولوژی را مثبت نماید (٢). د) اگر اسمیر و سل بلوک هر دو تهیه شوند، و رنگ‌آمیزی‌های متعدد در موردشان بعمل آید، نتیجه مثبت بیشتر خواهد شد (٢٠،٢١) و سرانجام اینکه میزان مثبت شدن نتیجه سیتولوژی با تجربه سیتوپاتولوژیست ارتباط مستقیم دارد. آنچه باید مورد توجه قرار گیرد این است که از نظر نحوه انجام نمونه‌برداری بررسی سیتولوژیک مایع، ساده ترین متد قطعی برای تشخیص بدخیمی پلور است ضمن اینکه بررسی سیتولوژیک مایع نتایج مثبت بیشتری نسبت به بیوپسی سوزنی پلوردارد (١-٥) که دلیل این امر نیز در مقدمه بیان گردید.

در مورد نتایج بیوپسی سوزنی پلور در مطالعه ما در ٥١٪ موارد بیوپسی نتیجه مثبت داشته که با نتایج مثبت بیوپسی در مطالعات دیگر (٤٠ تا ٧٥٪ موارد) قابل مقایسه است (٤،٢١-٢٤). واما در مقایسه نتایج سیتولوژی و بیوپسی در مطالعه Prakash که بر روی ٢٨١ بیمار با MPE انجام شده، کمتر از ٢٠٪ بیمارانی که نتیجه سیتولوژی آنهامنفی بوده است در بیوپسی سوزنی پلور نتیجه مثبت گرفته اند (٤). در مطالعات دیگر نیز تنها در ٧ تا ١٢٪ مواردی که سیتولوژی منفی بوده، بیوپسی سوزنی پلور مثبت شده است (٢٢). بر این اساس است که بعضی از منابع معتبر در مواردی که سیتولوژی مایع پلور منفی است توصیه به انجام توراکوسکوپی می‌کنند که نتایج مثبت بسیار بالا (٩٠ تا ٩٥٪) دارد (٢٥،٢٦،٢٧)) و معتقدند بیوپسی سوزنی پلور در این موارد کمکی نخواهد کرد مگر

امکانات توراکوسکوپی در دسترس نباشد. خواستگاه چنین اظهار نظری این است که هنگامی که با رعایت نکات ذکر شده در بالا نتایج بررسی سیتولوژی میتواند به ۹۰ تا ۹۵٪ برسد و این سیتولوژی مثبت از نظر تصمیم درمانی قابل اعتبار محسوب می شود بالطبع بیوپسی سوزنی که نتایج بسیار ضعیفتری دارد، نخواهد توانست جمع نتایج مثبت را تغییر چندانی بدهد و اقدام معقول انجام توراکوسکوپی بعد از منفی شدن سیتولوژی است، خصوصاً وقتی امکان انجام توراکوسکوپی مدیکال با تجربه کافی در دسترس باشد. اما هنوز هم منابعی دیگر براین اعتقادند که بعد از منفی شدن امتحان سیتولوژی پونکسیون اول، بایستی همزمان با پونکسیون دوم ، بیوپسی سوزنی انجام داد (۲). بنظر میرسد که این متد برای ماارجح است. زیرا اولاً بدلائل متعدد نتایج سیتولوژی مثبت، در حد خیلی خوب نیست (کمااینکه در مطالعه ما از ۲۰ نفر با سیتولوژی منفی در ٦۰ نفر یعنی ۳۰٪ موارد بیوپسی سوزنی مثبت گزارش شده است) از طرفی در بسیاری از مراکز درمانی ما، با وجود جواب سیتولوژی مثبت، اقدامات درمانی تا مشخص شدن نتیجه هیستولوژی به تعویق می افتد، یعنی نتایج سیتولوژی اعتبار خاص خود را پیدا نکرده است.

در مجموع با وجودیکه اکثر پزشکان ما روی نتایج سیتولوژی مایع پلور حساب باز نمی کنند و تمام تکیه شان بر روی بیوپسی پلور است، اما نتایج در مطالعه ما اینگونه نیست و چیزی در حدود ٦۰٪ موارد دربررسی یک نمونه مایع پلور سیتولوژی مثبت داشته‌اند که قابل مقایسه با مطالعات دیگر است. نکته اینجاست که بایستی برای بهبود نتایج سیتولوژی (با توجه به غیرتهاجمی بودن این روش نسبت به سایر روشهای تشخیص) پزشکان بالینی و سیتوپاتولوژیستهای ما تمام سعی و تلاش را بکار بندند و مطابق الگوهای ارائه شده کار را انجام دهند تا حاصل کار بهتر شده ونتایج سیتولوژی جایگاه و اعتبار خودرا برای تصمیمات درمانی بدست آورند.

منابع

1. Light RW. Pleural effusions related to metastatic malignancies. In: Light RW. Pleural diseases. Fourth edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 2001. P.108-115.

2. Sahn SA. Malignant pleural effusions. In: Fishman AP. Pulmonary diseases and disorders. Third edition. New York. McGrow – Hill; 1998.P.1429-1435.

3. Canto A, Rivas J, Saumench J, et al. Points to consider when choosing a biopsy method in cases of pleurisy of unknown origin. Chest 1983;84:176-179.

4. Prakash UBS, Reiman HM.Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. Mayo Clin proc 1985; 60:158-164.

5. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, et al. Management of malignant pleural effusions – I, ATS guidelines. Up To Date, June 2003 Vol.11 No2.

6. Hsu C. Cytologic detection of malignancy in pleural effusion: A review of 5255 samples from 3811 patients. Diagn cytopathol 1987; 3:8-12.

7. Johnson ww. The malignant pleural effusion: A review of cytopathologic diagnosis of 584 specimens from 472 consecutive patients. Cancer 1985;56:905-909.

8. Sears D, Hajdu SI. The cytologic diagnosis of malignant neoplasm in pleural and peritoneal effusions. Acta Cytol 1987;31:85-97.

9. Antman KH. Natural history and epidemiology of malignant mesothelioma. Chest 1993;103:373S-376S.

10. Jarvi OH, Kunnas RJ, Laitio MT, et al. The accuracy and significance of cytologic cancer diagnosis of pleural effusions. Acta Cytol 1972;16:152-157.

11. Grunze H. The comparative diagnostic accuracy, efficiency and specificity of cytological techniques used in the diagnosis of malignant neoplasm in serous effusions of the pleural and pericardial cavities. Acta Cytol 1964; 8:150-164.

12. Dekker A, Bupp PA. Cytology of serous effusions. An investigation into the usefulness of cell blocks versus smears. Am J clin Pathol 1978; 70:855-860.

13. Bueno CE, Clemente G, Castro BC, et al. Cytological and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cape's needle. Arch Intern Med 1990; 150:1190-1194.

14. Light RW, Erozan YS, Ball WC. Cells in pleural fluid: their value in differential diagnosis. Arch Intern Med 1973; 132:854-860.

15. Naylor B, Schmidt RW. The case for exfoliative cytology of serous effusions. Lancet 1964; 1:711-712.

16. Melamed MR. The cytological presentation of malignant lymphomas and related diseases in effusions. Cancer 1963; 16:413-431.

17. Sahn SA, Good JT Jr. Pleural fluid pH in malignant effusions. Ann Intern Med 1988; 108:345-349.

18. Rodriguez – Panadero F, Lopez – Mejias J. Low glucose and pH levels in malignant pleural effusions. Am Rev Respir Dis 1989; 139:663-667.

19. Light RW, Ball WC. Glucose and amylase in pleural effusions. JAMA 1973; 225:257-260.

20. Filie AC, Copel C, Wilder AM et al. Individual specimen triage of effusion samples: an improvement in the standard of practice, or a waste of resources? Diagn Cytopathol 2000; 22:7-10.

21. Starr RL, Shermen ME. The value of multiple preparations in the diagnosis of malignant pleural effusions: A cost – benefit analysis. Acta Cytol 1991; 35:533.

22. Loddenkemper R, Grosser H, Gabler A, et al. Prospective evaluation of biopsy methods in the diagnosis of malignant pleural effusions: intra patient comparison between pleural fluid cytology, blind needle biopsy and thoracoscopy. Am Rev Respir Dis 1983; 127(supple 4): 114.

23. Poe RH, Israel RH. Utell MJ, et al. Sensitivity, specificity and predictive values of closed pleural biopsy. Arc Intern Med 1984; 144:325.

24. Escudero Bueno C, Garcia Clemente M, Cuesta Castro B, et al. Cytologic and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with cops,s needle. Study of 414 patients. Arc Intern Med 1990; 150:1190.

25. Hucker J, Bhatnagar NK, Al – Jilaihawi AN, et al. Thoracoscopy in the diagnosis and management of recurrent pleural effusions. Am Thorac Surg 1991; 52:1145-1147.

26. Menzies R, Charbonneau M. Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease. Ann Intern Med 1991; 114:271-276.

27. Loddenkemper R. Thoracoscopy – State of the art. Eur Respir J 1998; 11: 213.