

Management der malignen Pleuraergüsse

R. Loddenkemper

Management of Malignant Pleural Effusions

Zusammenfassung

Maligne Pleuraergüsse mit ihrem Hauptsymptom Atemnot sind ein häufiges Problem bei Patienten mit bösartigen Tumorerkrankungen. Verantwortlich führend ist der Lungenkrebs, gefolgt vom Mammakarzinom und den malignen Lymphomen. Die Häufigkeit des Pleuramesothelioms nimmt in den Industrieländern zu. In dieser Übersicht, die auf dem ERS/ATS-Statement 2001 basiert, werden das diagnostische Vorgehen, die Differenzialdiagnostik – einschließlich der Ursachen paramaligner Pleuraergüsse – und die therapeutischen Möglichkeiten aufgezeigt. Bei den lokalen Maßnahmen steht die Pleurodese im Vordergrund, heute vorzugsweise mittels thorakoskopischer Talkum-Puderung. Alternative lokale und systemische Behandlungsmöglichkeiten werden eingehend besprochen. Speziell wird auf die Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Prognose beim Lungenkarzinom, beim Mammakarzinom und bei den malignen Lymphomen eingegangen. Abschließend werden offene Fragen aufgezählt, die der zukünftigen Forschung bedürfen und hoffentlich die Therapie und Prognose der malignen Ergüsse verbessern werden.

Abstract

Malignant pleural effusions with dyspnoea as their most common presenting symptom are a frequent clinical problem in patients with neoplastic disease. Lung carcinoma is the leading cause, followed by breast carcinoma and malignant lymphoma. The frequency of malignant mesothelioma is increasing in industrialized countries. In this overview, which is based on the ERS/ATS Statement 2001, the diagnostic approach, the differential diagnosis including causes of paramalignant effusions, as well as the therapeutic possibilities are described. Pleurodesis is the most important therapeutic modality, today preferably via thoracoscopic talc poudrage. Alternative local and systemic treatment options are discussed in detail. A special emphasis is put on the epidemiology, diagnosis, treatment, and prognosis of malignant effusions in patients with lung and breast carcinomas, and with lymphomas. Finally, open questions are listed which need future research, which will hopefully improve the treatment and prognosis of malignant pleural effusions.

Maligne Pleuraergüsse sind ein häufiges klinisches Problem bei Patienten mit bösartigen Tumorerkrankungen.

In diesem Übersichtsartikel soll auf die Diagnostik und Therapie der malignen Pleuraergüsse eingegangen werden, wobei als Basis die gemeinsamen Empfehlungen der European Respiratory

Society und der American Thoracic Society aus dem Jahre 2001 herangezogen werden [1].

In einer Autopsie-Studie wurden maligne Pleuraergüsse bei 15% der Patienten gefunden, die an einem bösartigen Tumor verstorben waren [2]. Obwohl epidemiologische Studien nicht vorlie-

Serienherausgeber: R. Loddenkemper, W. Frank

Institutsangaben

HELIOS Klinikum Emil von Behring, Lungenklinik Heckeshorn, Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Berlin

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. R. Loddenkemper · HELIOS Klinikum Emil von Behring · Lungenklinik Heckeshorn · Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie · Zum Heckeshorn 33 · 14109 Berlin · E-mail: loddheck@zedat.fu-berlin.de

Bibliografie

Pneumologie 2005; 59: 120–135 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2004-830201
ISSN 0934-8387

gen, wird die jährliche Häufigkeit von malignen Pleuraergüssen in den USA auf mehr als 150 000 Fälle geschätzt (Tab. 1) [3–18]. Der maligne Pleuraerguss ist einer der führenden Gründe für einen exsudativen Erguss mit einem Anteil zwischen 42 und 77% [19,20].

Ätiologie und Pathogenese

Fast alle bösartigen Tumoren können die Pleura beteiligen. In den meisten Studien ist der Lungenkrebs für etwa ein Drittel der malignen Pleuraergüsse verantwortlich, gefolgt vom Mammakarzinom. Lymphome, sowohl Hodgkin- als auch Non-Hodgkin-Lymphome, sind ebenfalls wichtige Ursachen der malignen Pleuraergüsse. Tumoren, die weniger häufig mit Pleuraergüssen einhergehen, schließen ovarielle und gastrointestinale Karzinome ein. In 5–10% der malignen Pleuraergüsse kann kein Primärtumor gefunden werden [13,14]. Die Häufigkeit der Mesotheliome ist von der geografischen Lage und von beruflicher Exposition abhängig [15].

Autopsie-Studien legen nahe, dass die meisten Pleurametastasen von Tumor-Embolien zur viszeralen Pleuraoberfläche herrühren, mit sekundärer Aussaat auf die parietale Pleura [2,22]. Weitere mögliche Mechanismen schließen direkte Tumordinvasion (Lungenkrebs, Mammakarzinom und Brustwandtumoren), eine hämatogene Aussaat in die parietale Pleura und eine lymphatische Beteiligung ein. Ein maligner Tumor kann einen Pleuraerguss sowohl direkt als auch indirekt verursachen. Die Störung der Integrität des lymphatischen Systems an irgendeiner Stelle zwischen parietaler Pleura und mediastinalen Lymphknoten kann zur Bildung von Pleuraflüssigkeit führen [13,22]. Auch kann die direkte Tumorbeteiligung der Pleura zur Bildung von Pleuraerguss beitragen. Weiterhin können lokale entzündliche Veränderungen als Folge der Tumordinvasion eine erhöhte Kapillarpermeabilität mit folgendem Erguss verursachen [23].

Der Begriff „paramaligne Ergüsse“ bezieht sich auf diejenigen Ergüsse, die nicht das direkte Resultat der Tumorbeteiligung der Pleura sind, aber immer noch in Beziehung zum Primärtumor stehen (Tab. 2) [24]. Wichtige Beispiele schließen eine retrosternotische Pneumonie mit einem begleitenden parapneumonischen Erguss, die Verlegung des Ductus thoracicus mit der Ent-

wicklung eines Chylothorax, Lungenembolien und transsudative Ergüsse durch eine retrosternotische Atelektase und/oder niedrige onkotische Drucke im Plasma als Folge einer Kachexie ein. Auch kann die Behandlung des Primärtumors zu Pleuraergüssen führen, z. B. als Folge einer Strahlentherapie oder durch Medikamente wie Methotrexat, Procarbazine, Cyclophosphamid und Bleomycin. Schließlich können Begleiterkrankungen wie Herzinsuffizienz einen Erguss bei Patienten mit Krebs verursachen.

Diagnostisches Vorgehen

Klinische Symptome

Atemnot ist das häufigste Symptom bei mehr als der Hälfte der Patienten mit einem malignen Pleuraerguss [13]. Da es sich in der Regel um ein fortgeschrittenes Stadium des Primärtumors handelt, geben viele Patienten Allgemeinsymptome wie Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit und Schwäche an. Die Pathogenese der Atemnot, die durch einen großen Pleuraerguss verursacht wird, ist nicht ganz klar, aber mehrere Faktoren wie herabgesetzte Compliance der Brustwand, die kontralaterale Verdrängung des Mediastinums, eine Abnahme des ipsilateralen Lungenvolumens und eine reflektorische Stimulation der Lungen und der Brustwand können eine Rolle spielen [25].

Zusätzliche Beschwerden bestehen in Abhängigkeit von spezifischen Situationen. So ist der Thoraxschmerz, der gewöhnlich beim Mesotheliom gesehen wird, typischerweise auf der Seite des Ergusses lokalisiert und wird eher dumpf als pleuritisch beschrieben [26]. Eine Vorgeschichte mit Hämoptysen ist beim Pleuraerguss hochverdächtig auf das Vorliegen eines Lungenkarzinoms. Ein früher behandelte bösartige Tumor ist ebenso wichtig wie berufliche Expositionen, besonders gegenüber Asbest oder anderen Karzinogenen. Bei den meisten Patienten ist der maligne Erguss so stark ausgeprägt, dass bei der physikalischen Untersuchung ein auffälliger Befund erhoben werden kann. Klinisch relevante Befunde schließen eine Kachexie und Lymphknotenvergrößerungen ein [13].

Bildgebende Verfahren

Die meisten Patienten mit einem malignen Pleuraerguss klagen über Atemnot unter körperlicher Belastung und weisen im Röntgenbild einen Pleuraerguss zwischen 500 und 2000 ml auf [13].

Tab. 1 Inzidenz der malignen Pleuraergüsse (MPE)

	Patienten mit MPE (alle Stadien)* %	Patienten mit disseminierter Erkrankung oder MPE bei Autopsie# %	Quelle des Primärtumors nach Zytologie-Übersichten [§] %	Jährliche Todesfälle durch Krebs in den USA.*	Geschätzte Fallzahl von MPE pro Jahr in den USA.
Lungenkrebs	8–15	20–46	25–52	160 000	32 000–73 000 [§]
Brustkrebs	2–12	36–65	3–27	44 000	15 840–28 600 [§]
Lymphom	7	29–30	12–22	25 000	7 250–7 500 [§]
andere Tumoren			29–46	330 000	23 600–47 000 ^f
Gesamt					78 700–156 700

Modifiziert nach [§]: (1) Patienten mit MPE (disseminiert/Autopsie) multipliziert mit der Zahl der Krebstodesfälle; *: (3–8); #: (9–12); [§]: (13, 14, 16–18); [†]: (19); ^f: unter der Annahme, dass 30% der MPE durch andere Tumoren verursacht sind.

Pleuraergüsse, die bereits bei der Erstvorstellung massiv ausgeprägt sind, haben am häufigsten eine maligne Ätiologie. Massive Pleuraergüsse sind als Ergüsse definiert, die den gesamten Hemithorax einnehmen. Ca. 15% der Patienten haben einen Pleuraerguss, der kleiner als 500 ml ist und sind daher relativ asymptomatisch. Fehlt bei den großen Pleuraergüssen die kontralaterale Mediastinalverlagerung, so deutet dies entweder auf eine Fixation des Mediastinums, eine Verlegung des Hauptbronchus durch Tumor oder eine ausgedehnte pleurale Tumorbeteiligung hin, wie dies beim malignen Mesotheliom öfter vorkommt.

Mittels Computertomographie (CT) oder Sonographie können zuvor nicht erkannte kleine Ergüsse identifiziert werden [27]. Der Nachweis von Pleura-Plaques im CT deutet auf eine Asbest-Exposition hin. Die Sonographie kann pleurale Läsionen bei Patienten mit malignem Erguss nachweisen und ist hilfreich bei der Pleurapunktion kleiner Ergüsse, insbesondere um Komplikationen zu vermeiden [30]. Die Rolle der Magnetresonanztomographie (MRT) bei malignen Ergüssen ist begrenzt, sie kann aber gut das Ausmaß der Brustwandbeteiligung durch den Tumor bestimmen [31–33]. Wenig Informationen gibt es über den Nutzen der Positronenemissionstomographie (PET) bei malignen Ergüssen, obwohl Berichte darüber vorliegen, dass sie bei der Bestimmung des Ausmaßes des diffusen malignen Mesothelioms nützlich sein können [34].

Diagnostische Pleurapunktion

Eine diagnostische Pleurapunktion sollte bei allen Patienten mit einem einseitigen oder beidseitigen Pleuraerguss und einer normalen Herzgröße auf dem Röntgenbild vorgenommen werden [35]. Bei Verdacht auf eine maligne Ätiologie sollte eine Zelldifferenzierung, eine zytologische Untersuchung sowie eine Bestimmung des Gesamteiweißes, der LDH, der Glukose, des pH und der Amylase durchgeführt werden. Absolute Kontraindikationen für eine diagnostische Pleurapunktion existieren nicht. Relative Kontraindikationen schließen einen sehr kleinen Erguss (weniger als 1 cm Dicke vom Flüssigkeitsspiegel zur Brustwand bei der Röntgenaufnahme in Seitlagerung), eine Blutgerinnungsstörung, eine Behandlung mit Antikoagulantien und eine mechanische Beatmung ein. Bei Patienten mit einer geringen oder mittelgradigen Koagulopathie (Prothrombinzeit oder partielle Thromboplastinzeit oberhalb der Hälfte des Normalwertes) oder Thrombozytopenie (Thrombozyten von mehr als 50 000/ μ L) liegt kein erhöhtes Risiko vor. Jedoch stellt ein Serum-Kreatinin über 6 mg/dL ein erhebliches Blutungsrisiko dar [36]. Wichtige Komplikationen der Pleurapunktion sind ein Pneumothorax, eine Blutung, eine Infektion und eine Verletzung von Milz oder Leber. Fast alle malignen Pleuraergüsse sind Exsudate [37,38], wenige dagegen Transsudate. Hier handelt es sich in der Regel um paramaligne Ergüsse oder um eine zusätzliche Herzinsuffizienz. Bei diesen sollte das klinische Bild darüber entscheiden, ob eine zytologische Untersuchung veranlasst werden sollte.

Obwohl Neoplasmen ein typischer Grund für blutige Ergüsse darstellen, ist wenigstens die Hälfte der Ergüsse nicht hämorrhagisch [35]. Die Zelldifferenzierung der Pleuraflüssigkeit zeigt typischerweise ein Vorherrschen von entweder Lymphozyten oder anderen mononukleären Zellen [41,42]. Das Vorkommen von mehr als 25% Lymphozyten ist ungewöhnlich; eine Eosinophilie

der Pleuraflüssigkeit schließt einen malignen Erguss nicht aus [41,43,44].

Etwa ein Drittel der malignen Ergüsse haben bei Erstdiagnose einen pH-Wert unterhalb 7,3 [45,46]; bei diesem niedrigen pH-Wert ist gewöhnlich auch der Glukosespiegel unterhalb 60 mg/dL erniedrigt [47]. Die Ursache für diese niedrigen Glukose- bzw. pH-Werte beim malignen Pleuraerguss scheint die erhebliche Tumormasse im Pleuraraum zu sein [48,49]. Bei malignen Ergüssen mit einem niedrigen pH-Wert und einem niedrigen Glukosespiegel ist auch die diagnostische Ausbeute mittels Zytologie höher, die Patienten haben eine schlechtere Überlebenschance und einen schlechteren Pleurodese-Erfolg verglichen mit Ergüssen mit normalem pH- und Glukosewert [45–49]. Jedoch haben einige Untersucher auch keinen Zusammenhang zwischen einem niedrigen pH im malignen Erguss und der Überlebenszeit oder dem Pleurodese-Erfolg finden können [50–54]. Eine Meta-Analyse von neuen Untersuchungen mit mehr als 400 Patienten fand einen erniedrigten Pleuraerguss-pH als unabhängigen Prädiktor des Überlebens [55,56]. Der pH-Wert sollte nur in Verbindung mit dem Allgemeinzustand des Patienten, dem primären Tumortyp und der Antwort auf eine therapeutische Pleurapunktion für die Entscheidung herangezogen werden, ob eine Pleurodese sinnvoll ist [55,57].

Hohe Amylasewerte (vom Speicheldrüsentyp) erhöhen bei nicht vorhandener Ösophagusruptur sehr stark die Wahrscheinlichkeit eines malignen Ergusses, gewöhnlich eines Adenokarzinoms der Lunge [58,59]. Obwohl früher gedacht wurde, dass die Bestimmung des Hyaluronspiegels im Erguss wichtig für die Diagnostik des Mesothelioms ist, hat sich inzwischen herausgestellt, dass dieser auch bei anderen malignen Ergüssen oder sogar bei gutartigen Pleuraerkrankungen erhöht sein kann [60].

Die Ergusszytologie ist die einfachste Methode, um die Diagnose eines malignen Pleuraergusses zu stellen. Die diagnostische Ausbeute hängt jedoch von Faktoren wie der Ausdehnung der Krankheit und dem primären Tumortyp ab. Deshalb zeigen Untersuchungen auch eine breite Variation in der diagnostischen Ausbeute, die zwischen 62 und 90% liegt [14,16,18,61,62]. Die Sensitivität der Zytologie beim Mesotheliom beträgt 58%.

Andere Verfahren, wie die immunhistochemische Färbung mit monoklonalen Antikörpern, Tumormarker und Chromosomen-Analyse, werden auch eingesetzt, haben aber eine relativ niedrige Sensitivität und Spezifität und tragen wenig zur definitiven Diagnosestellung bei. In bestimmten Situationen können sie aber nützlich sein. Die Identifikation der Desoxyribonukleinsäure-Aneuploidie durch Flusszytometrie kann in der Routine-Zytologie falsch-negative Befunde zu vermeiden helfen [63]. Die Chromosomen-Analyse kann beim Lymphom und der Leukämie nützlich sein [64]. Die Differenzierung zwischen reaktiven Mesothelzellen, Mesotheliomzellen und Adenokarzinomzellen kann schwierig sein. Hier können Tumormarker und immunhistochemische Färbungen nützlich für die Differenzierung sein [35,65–75].

Blinde Pleurastanze

Die blinden Pleurastanzen sind bei malignen Pleuraergüssen wenig aussagekräftig. Die Biopsien der Brustwandpleura haben eine

Ausbeute, die zwischen 40 und 75 % liegt [17, 61, 62, 76, 77]. Wenn Tumorverdickungen der Pleura mit dem CT oder der Sonographie festzustellen sind, können auch gezielte Biopsien durchgeführt werden [78, 79]. Die relativ niedrige Sensitivität der blinden Pleurastanzie ist Folge verschiedener Faktoren, wie frühes Stadium der Krankheit mit geringer pleuraler Beteiligung, Tumorstadium in Pleurabereichen, die mit der blinden Pleurastanzie nicht erreicht werden können, und auch Unerfahrenheit des Durchführenden [80]. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass bei 7–12 % der Patienten mit einer negativen Erguss-Zytologie die Pleurastanzbiopsie positiv ist [17, 62].

Kontraindikationen für die Pleurastanzie schließen eine vermehrte Blutungsneigung, eine Antikoagulationstherapie, eine Brustwandinfektion und eine mangelnde Kooperation des Patienten ein. Wichtige Komplikationen sind Pneumothorax, Hämatothorax und vasovagale Reaktionen. Eine rasche klinische Verschlechterung oder ein nach der Biopsie zunehmender Pleuraerguss sollten den Kliniker an einen möglichen Hämatothorax denken lassen [81].

Internistische Thorakoskopie (Pleuroskopie)

Die internistische Thorakoskopie hat im Vergleich mit der chirurgischen Thorakoskopie (welche genauer als „video-assistierte Thoraxchirurgie“ [VATS] bezeichnet werden sollte) den Vorteil, dass sie in Lokalanästhesie und in einem Endoskopieraum mit wiederverwendbaren starren Instrumenten durchgeführt werden kann. Deshalb ist sie erheblich weniger invasiv und weniger teuer als die VATS. Die Technik ist vergleichbar mit der Pleura-drainage über einen Trokar. Der Unterschied besteht darin, dass zusätzlich die Pleurahöhle angesehen und Biopsien von allen Arealen der Pleurahöhle, wie Brustwand, Zwerchfell, Mediastinum und Lunge, entnommen werden können. Die internistische Thorakoskopie kann entweder direkt durch das Endoskop oder indirekt über Videoübertragung erfolgen. Letztere erlaubt eine bessere Mitbeobachtung für Assistenten und eine genauere Dokumentation. Die internistische Thorakoskopie ist primär ein diagnostisches Verfahren. Die Hauptindikationen sind exsudative Ergüsse unklarer Ätiologie, das Staging beim malignen Mesotheliom oder beim Lungenkrebs sowie die Behandlung von malignen oder anderen chronischen Ergüssen mittels Talkum-Pleurodese. Eine weitere Anwendung findet sie in der Biopsie des Diaphragmas, der Lunge, des Mediastinums oder des Perikards [82–84].

In Fällen eines nicht diagnostizierten exsudativen Ergusses mit klinischem Verdacht auf Malignität führen einige Kliniker die Pleuroskopie direkt durch, wenn die Möglichkeiten hierzu vorhanden sind. Das Verfahren sollte sowohl zur Diagnostik als auch zur eventuellen Talkum-Puderung angewandt werden. Die diagnostische Ausbeute der nicht-chirurgischen Biopsieverfahren bei malignen Pleuraergüssen wurde bei 208 Patienten untersucht [62, 84]. Die Diagnosen schlossen 58 maligne Mesotheliome, 29 Lungenkarzinome und 116 metastatische Pleuraergüsse (28 Mammakarzinome, 30 Karzinome unterschiedlichen Ursprungs und 58 unklaren Ursprungs) sowie fünf Lymphome ein. Die diagnostische Ausbeute der Pleuraerguss-Zytologie betrug 62 %, die der blinden Pleurastanzie 44 % und die der Pleuroskopie 95 % (Abb. 1). Die Sensitivität der Pleuroskopie war höher als die von Zytologie und Pleurastanzie zusammen (96 gegenüber 74 %,

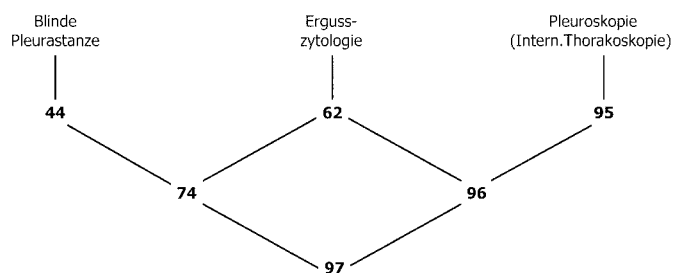


Abb. 1 Maligne Pleuraergüsse: Sensitivität (%) der verschiedenen Biopsieverfahren (zytologische und histologische Ergebnisse kombiniert). Ergebnisse eines prospektiven simultanen Vergleichs (n = 208).

p < 0,001). Alle Verfahren erbrachten die Diagnose in 97 % der malignen Pleuraergüsse. In sechs der 208 Fälle (2,8 %) wurde bei der Thorakoskopie der Verdacht auf einen zugrundeliegenden Tumor gestellt, dieser konnte aber erst durch Thorakotomie oder Autopsie verifiziert werden. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von anderen Untersuchern berichtet [85–88].

Die Gründe für eine falsch-negative internistische Thorakoskopie schließen insuffiziente und nicht repräsentative Biopsien, was vorwiegend von der Erfahrung des Thorakoskopikers abhängt [85, 89], und das Vorhandensein von Adhäsionen ein, welche den Zugang zum tumorös veränderten Gewebe verhindern [82, 85]. Adhäsionen sind dabei oft die Folge wiederholter therapeutischer Pleurapunktionen [82, 90].

Die diagnostische Sensitivität der internistischen Thorakoskopie ist für alle Arten von malignen Ergüssen gleich (Abb. 2). Sie lag bei 287 Fällen für die Erguss-Zytologie bei 62 % und für die internistische Thorakoskopie bei 95 %, die Sensitivität der Zytologie und der Pleuroskopie unterschied sich nicht bei Lungenkarzinomen (67 gegenüber 96 %), extrathorakalen Primärtumoren (62 gegenüber 96 %) und diffusen malignen Mesotheliomen (58 gegenüber 92 %) [84].

Die internistische Thorakoskopie kann beim Staging von Patienten mit Lungenkrebs und diffus malignem Mesotheliom nützlich sein. Bei Patienten mit Lungenkrebs kann die Thorakoskopie zwischen malignem und paramalignem Erguss unterscheiden. Als Folge dessen kann die explorative Thorakotomie zum Tumor-Staging vermieden werden. Weissberg u. Mitarb. führten die internistische Thorakoskopie bei 45 Patienten mit Lungenkarzinom und einem Pleuraerguss durch und fanden eine pleurale Beteiligung in 37 Fällen, eine mediastinale Beteiligung in drei und keinen Pleurabefall bei fünf (11 %). Bei diesen bestand keine Kontraindikation zur operativen Resektion [91]. Canto u. Mitarb. fanden thorakoskopisch keine Pleurabeteiligung bei acht von 44 Patienten. Bei sechs wurde eine Resektion durchgeführt, bei welcher sich die fehlende Pleurabeteiligung bestätigte [92]. In einer späteren Arbeit konnten Canto u. Mitarb. zeigen, dass die diagnostische Sensitivität mit der Größe des Ergusses im Zusammenhang steht [93].

Beim diffusen malignen Mesotheliom kann die internistische Thorakoskopie eine frühere Diagnose stellen und erlaubt zusätzlich eine bessere histologische Klassifikation gegenüber den klei-

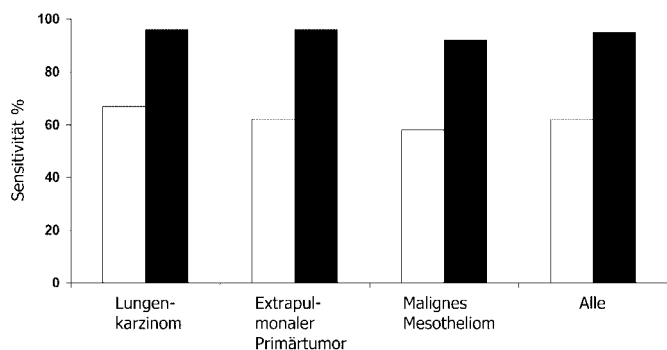


Abb. 2 Diagnostische Sensitivität von Ergusszytologie (□) und Pleuroskopie (internistische Thorakoskopie) (■) bei malignen Pleuraergüssen. Lungenkarzinom: n = 67; extrapulmonaler Primärtumor: n = 154; malignes Pleuramesotheliom: n = 66; gesamt: n = 287.

neren und weniger repräsentativen Biopsien mittels Pleurastanze sowie ein besseres Staging [94–96]. Ferner können fibrohyaline oder kalzifizierte Pleura-Plaques gefunden werden, welche auf einen benignen asbestbedingten Pleuraerguss hinweisen können bei gleichzeitigem Ausschluss eines Mesothelioms oder eines anderen Tumors [97]. Die thorakoskopisch durchgeführten Lungenbiopsien, wie auch die Biopsien von Läsionen der parietalen Pleura, können hohe Konzentrationen von Asbestfasern nachweisen, was die Diagnose einer asbestinduzierten Erkrankung weiter bekräftigt [98].

Ein weiterer Vorteil der internistischen Thorakoskopie bei metastatischen Pleuraergüssen ist die Möglichkeit, dass Biopsien auch von der viszeralen und diaphragmalen Pleura unter direkter Sicht möglich sind. Die thorakoskopischen Biopsien erleichtern die Identifikation des Primärtumors [85], einschließlich der Bestimmung der Hormonrezeptoren beim Mammakarzinom [99,100], und sie erlauben eine verbesserte morphologische Klassifizierung der Lymphome [101]. Die internistische Thorakoskopie ist weiterhin wertvoll zum Ausschluss einer malignen oder tuberkulösen Ätiologie bei unklaren Pleuraergüssen [84]. Nach internistischer Thorakoskopie bleiben 10% der Ergüsse diagnostisch unklar [85,88,102,103], wogegen nach Pleuraerguss-Analyse und blinder Pleurastanze mehr als 20% unklar bleiben [104–106]. In den wenigen Fällen, in denen eine internistische Thorakoskopie nicht möglich ist oder wo die Diagnose unklar bleibt, kann eine VATS oder eine explorative Thorakotomie indiziert sein, trägt aber häufig auch nicht zu einer weiteren Klärung bei [107].

Bronchoskopie

Die diagnostische Ausbeute der Bronchoskopie ist bei Patienten mit unklaren Pleuraergüssen niedrig, und eine Bronchoskopie sollte nicht routinemäßig durchgeführt werden [108–110]. Werden jedoch endobronchiale Veränderungen wegen Hämoptysen, Atelektasen oder fehlender kontralateraler Mediastinalverdrängung bei großen Pleuraergüssen vermutet, so sollte eine Bronchoskopie vorgenommen werden. Dies gilt auch für den Fall, dass sich nach therapeutischer Pleurapunktion die Lunge nicht ausdehnt, aber eine Pleurodese geplant ist.

Chirurgische Biopsie

Bei den VATS-Techniken ist in der Regel eine seitengetrennte Beatmung notwendig. Dabei kann der Chirurg eine ausgedehntere Operation als eine internistische Thorakoskopie durchführen, wobei diese über mehrere Zugangsstellen erfolgt und ebenfalls die Diagnostik mit der Behandlung kombiniert. Die VATS ist in der Regel kontraindiziert, wobei dann eine offene Biopsie bevorzugt wird, wenn der Patient die Beatmung einer Lungenseite nicht toleriert, z. B. unter mechanischer Beatmung, nach kontralateraler Pneumonektomie oder bei anomalen Atemwegen, welche das Legen eines Doppellumen-Tubus verhindern, weiterhin wenn im Pleuraraum Verwachsungen vorliegen, die eine sichere Einführung des Thorakoskops nicht ermöglichen und wenn keine ausreichende Erfahrung im Umgang mit Komplikationen vorliegt [111]. Adhäsionen, die bereits präoperativ auf dem Röntgenbild oder in der Sonographie nachweisbar sind, können die Entscheidung nahelegen, direkt eine offene Biopsie vorzunehmen. Oft wird diese Situation aber erst während der VATS-Untersuchung entdeckt, so dass dann der Chirurg in der Lage sein muss, einen offenen Eingriff vorzunehmen. Adhäsionen sind häufig die Folge früherer Pleurodese-Versuche, können aber auch Folge wiederholter diagnostischer oder therapeutischer Pleurapunktionen sein.

Behandlung

Indikationen und Kontraindikationen

Nach Diagnosestellung eines malignen Pleuraergusses sollte eine palliative Therapie in Betracht gezogen werden. Dabei sind die Beschwerden des Patienten, sein Allgemeinzustand sowie seine funktionelle Situation und die erwartete Überlebenszeit zu berücksichtigen. Die Hauptindikation zur Behandlung ist die Beseitigung der Atemnot. Das Ausmaß der Atemnot hängt sowohl von der Menge der Ergussflüssigkeit als auch von der zugrundeliegenden Erkrankung von Lungen und Pleura ab.

Eine therapeutische Pleurapunktion wird nach den amerikanischen Vorstellungen zunächst praktisch bei allen dyspnoischen Patienten mit malignem Pleuraerguss durchgeführt, um die Auswirkungen auf die Atemnot und auf das Nachlaufen des Ergusses festzustellen. Bei einigen dyspnoischen Patienten mit einem großen Erguss und einer kontralateralen Mediastinalverlagerung ist es jedoch durchaus sinnvoll, direkt eine Pleuradrainage mit einer chemischen Pleurodese oder eine internistische Thorakoskopie mit Talkum-Puderung durchzuführen. Das rasche Wiederauftreten eines Ergusses spricht für die Notwendigkeit einer sofortigen Behandlung, eine stabile Situation und das Fehlen von Beschwerden sprechen eher für eine Beobachtung. Wenn die Atemnot durch eine Pleuraerguss-Punktion nicht erleichtert wird, sollten andere Ursachen in Betracht gezogen werden, z. B. eine Lymphangiosis carcinomatosa, eine Atelektase, Thrombembolien oder Tumorembolien.

Vor dem Versuch einer Pleurodese sollte die Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Lungenausdehnung überprüft werden. Diese wird entweder durch einen Tumorverschluss des Hauptbronchus oder eine gefesselte Lunge aufgrund einer ausgedehnten Tumordinfiltration verhindert. Wenn eine kontralaterale Mediastinalverlagerung auf dem Röntgenbild bei einem großen Pleuraerguss

Tab. 2 Ursachen paramaligner Pleuraergüsse

Ursache	Bemerkungen
<i>Lokale Auswirkungen einer Tumorerkrankung</i>	
lymphatische Obstruktion	hauptsächlicher Mechanismus für die Ansammlung von Pleuraflüssigkeit
bronchiale Obstruktion mit Pneumonie	parapneumonischer Erguss; schließt Operabilität beim Lungenkrebs nicht aus
bronchiale Obstruktion mit Atelektase	Transsudat; schließt Operabilität beim Lungenkrebs nicht aus
„gefesselte Lunge“	Transsudat aufgrund großflächigen Tumorbefalls der viszeralen Pleura
Chylothorax	Unterbrechung des Ductus thoracicus; meist durch Lymphom bedingt
Superior vena cava-Syndrom	Transsudat aufgrund erhöhten systemischen Venendrucks
<i>systemische Auswirkungen einer Tumorerkrankung</i>	
Lungenembolie	vermehrte Gerinnungsneigung
Hypoalbuminämie	Serum-Albumin < 1,5 g/dL; mit Anasarka einhergehend
<i>therapeutische Komplikationen</i>	
Strahlentherapie	
früh	Pleuritis 6 Wochen bis 6 Monate nach Beendigung der Strahlentherapie
spät	Mediastinalfibrose konstriktive Perikarditis Vena cava-Verschluss
<i>Chemotherapie</i>	
Methotrexat	Pleuritis oder Erguss, mit oder ohne Bluteosinophilie
Prokarbazin	Bluteosinophilie, Fieber und Schüttelfrost
Cyclophosphamid	Pleuroperikarditis
Mitomycin/Bleomycin	in Verbindung mit interstitieller Lungenerkrankung

nicht vorliegt oder die Lunge sich nach vollständiger Ergussentfernung nicht ausdehnt, muss der Verdacht auf eine intrabronchiale Obstruktion oder eine gefesselte Lunge geäußert werden. Diese Möglichkeiten können entweder mit der Bronchoskopie oder mit der internistischen Thorakoskopie geklärt werden. Ein initialer Pleuraergussdruck von weniger als 10 cm H₂O bei der Pleurapunktion lässt eine gefesselte Lunge als unwahrscheinlich erscheinen [47,112,113]. Werte von – 19 cm H₂O und darunter nach Entfernung von 500 ml [113] bzw. unterhalb – 20 cm H₂O nach Entfernung von einem Liter Pleuraflüssigkeit [112] sind hochverdächtig auf eine gefesselte Lunge, wenn eine intrabronchiale Verlegung ausgeschlossen ist.

Therapeutische Pleurapunktion

Die therapeutische Pleurapunktion kommt bei manchen Patienten als erste Behandlungsmöglichkeit infrage. Bei Patienten mit weit fortgeschrittener Krankheit, schlechtem Allgemeinzustand und niedrigem pH-Wert in der Pleuraflüssigkeit (pH ≤ 7,2) kann eine Erleichterung der Atemnot durch regelmäßige ambulante Pleurapunktionen anstelle von Krankenhausaufnahme mit invasiveren und beeinträchtigenderen Verfahren erreicht werden. Tierversuche deuten darauf hin, dass Pleuraergüsse das Volumen des Hemithorax stärker vergrößern als dass sie das Lungengewe-

be komprimieren [114]. Es überrascht daher nicht, dass nach Ergussentfernung die totale Lungenkapazität etwa um ein Drittel der entnommenen Ergussflüssigkeit zunimmt [115]. Die Verbesserung der Vitalkapazität und der Totalkapazität nach therapeutischer Punktion ist unterschiedlich und am größten bei Patienten mit einer hohen Lungen-Compliance.

Ein intrapulmonaler Shunt ist hauptsächlich für die arterielle Hypoxämie infolge eines großen Pleuraergusses verantwortlich. Die Ergussentfernung hat nur einen kurzfristigen Effekt auf den Gasaustausch [116]. Der Effekt auf die arterielle Sauerstoffspannung ist unterschiedlich. Diese kann ansteigen, gleich bleiben oder abfallen [115–118]. Nach therapeutischer Ergussentfernung tritt die Wiederausdehnung der Lunge verzögert mit oder ohne einem gleichzeitigen geringen Lungenödem auf [119].

Die Flüssigkeitsmenge, die sicher während einer therapeutischen Ergusspunktion entfernt werden kann, ist nicht bekannt. Idealerweise sollte der Pleuraflüssigkeitsdruck während der Entnahme bestimmt werden. Kommt es nicht zu einem Abfall des Druckes unter – 20 cm, kann die Ergussentfernung normalerweise fortgesetzt werden [112]. Da aber meist der Pleuradruck nicht gemessen wird, wird empfohlen, nur 1–1,5 Liter Flüssigkeit während einer Sitzung zu entnehmen, solange der Patient nicht Atemnot, Thoraxschmerz oder starken Husten entwickelt. Bei Patienten mit kontralateraler Mediastinalverlagerung auf dem Röntgenbild des Thorax können, sofern nicht Engegefühl, Husten oder Atemnot auftreten, mehrere Liter Pleuraflüssigkeit entfernt werden. Bei Patienten ohne kontralaterale Verlagerung oder mit ipsilateraler Verlagerung ist die Wahrscheinlichkeit eines raschen Abfalls im Pleuradruck höher, und deshalb muss während der Ergussentfernung entweder der Pleuradruck gemessen werden, oder es darf nur eine geringe Menge unterhalb 300 ml entfernt werden. Bei Patienten mit einer ipsilateralen Mediastinalverlagerung ist es zudem unwahrscheinlich, dass die Entfernung von Erguss zu einer Erleichterung der Atemnot führt, weil entweder der Hauptbronchus verlegt ist oder eine gefesselte Lunge vorliegt. Ein Re-Expansionslungenödem kann nach rascher Entfernung von Luft oder Flüssigkeit aus dem Pleuraraum auftreten und ist nicht notwendigerweise vom absoluten Wert des negativen Pleuradruckes abhängig. Es wird angenommen, dass die Entstehung eines Ödems auf einer erhöhten Kapillarpermeabilität beruht [120].

Chemische Pleurodese

Die chemische Pleurodese ist eine akzeptierte palliative Behandlung von Patienten mit symptomatischem Pleuraerguss. Verschiedene chemische Substanzen sind hierbei erprobt worden. Eine ausreichende Überprüfung der Wirksamkeit der verschiedenen chemischen Substanzen ist aber problematisch, da die publizierten Serien entweder zu kleine Patientenzahlen, unterschiedliche Techniken, verschiedene Erfolgskriterien und/oder unterschiedliche Nachbeobachtungszeiten beinhalten.

Beträchtliche Unterschiede hinsichtlich des Vorgehens bei Pleurodese wurden in fünf englischsprachigen Ländern festgestellt [121]. Zum günstigsten Zeitpunkt der Instillation der chemischen Pleurodesesubstanz gibt es wenige Studien. Voraussetzung einer erfolgreichen Pleurodese sind die komplette Entfernung des Ergusses und die komplette Wiederausdehnung der

Tab. 3 Vollständiger Erfolg bei Anwendung allgemein gebräuchlicher Pleurodese-Substanzen

Chemische Substanz	Gesamtzahl der Patienten (n)	Erfolgreich Behandelte (n)	Erfolgreich Behandelte (%)	Dosis
Talkum	165	153	93	2,5–10 g
Corynebacterium parvum	169	129	76	3,5–14 mg
Doxycyclin	60	43	72	500 mg (häufig mehrmalige Gaben)
Tetracyclin	359	240	67	500–20 mg/kg Körpergewicht
Bleomycin	199	108	54	15–240 Einheiten

nach Walker-Renard u. Mitarb. [123]

Lunge, so dass die viszerale und parietale Pleurablätter in Kontakt kommen und damit die „Verklebung“ ermöglichen. Es ist nicht notwendig, mit der Pleurodese zu warten, bis sich die Ergussproduktion unter eine bestimmte Menge verringert. Die sofortige Instillation, nachdem radiologisch die Lungenreexpansion und die Ergussentfernung nachgewiesen sind, führt zu einer verkürzten Drainagezeit und damit zu einem kürzeren stationären Aufenthalt [122]. Die Puderung mit Talkum erfolgt sogar noch während der Thorakoskopie, wenn die Wiederausdehnungsfähigkeit der Lunge vom makroskopischen Aspekt her wahrscheinlich ist [84].

Das Fortschreiten der Krankheit ist variabel, und manchmal tritt der Tod auch während des ersten Monats nach der Pleurodese ein. Nicht alle chemischen Substanzen sind unter vergleichbaren Bedingungen in einer ähnlichen Patientenpopulation überprüft worden. In einigen Studien sind Nebenwirkungen nur am Rande berichtet worden, was den Vergleich weiter erschwert. Walker-Renard u. Mitarb. [123] haben alle englischsprachigen Veröffentlichungen zwischen 1966 und 1992 über Patienten mit symptomatischen malignen Pleuraergüssen untersucht, die mit einer chemischen Pleurodese behandelt wurden. Insgesamt wurden 1168 Patienten auf den vollständigen Erfolg der Pleurodese, definiert als Nichtwiederauftreten des Ergusses, analysiert. Bei 1140 Patienten konnten die Nebenwirkungen ausgewertet werden. Insgesamt führte die chemische Pleurodese bei 752 Patienten (64%) zu einem kompletten Erfolg (Tab. 3).

Der vollständige Erfolg war mit fibrosierenden Substanzen (nicht-antineoplastisch wirksamen Medikamenten) mit 75% (577 von 770) größer als mit antineoplastisch wirksamen Substanzen, wo ein kompletter Erfolg nur in 44% (175 von 398) auftrat. Talkum (2,5–10 g) war dabei die wirksamste Substanz mit einem vollständigen Erfolg bei 153 von 175 Patienten (93%) [123]. Die Wirksamkeit von Talkum in der Kontrolle maligner Ergüsse war dabei höher als die von Bleomycin oder Tetracyclin [124–126]. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schmerzen und Fieber. Die Nebenwirkungen unterschieden sich bei den einzelnen Substanzen (Tab. 4). Eine Kortikosteroidtherapie sollte bei Patienten, bei denen eine Pleurodese vorgesehen ist, unterbrochen oder reduziert werden, da möglicherweise der Erfolg der Pleurodese dadurch beeinträchtigt wird [127]. Patienten, die zur Pleurodese vorgesehen sind, sollten deutliche Beschwerden haben, die durch Ergussentfernung verringert werden können.

Außerdem sollte die komplette Wiederausdehnungsfähigkeit der Lunge mit Fehlen einer Bronchialverlegung oder einer gefesselten Lunge wahrscheinlich sein. In der Regel wird die Pleurodese durch einen normalen Pleuradrainage-Schlauch vorgenommen. Jedoch sind in einigen Studien ähnliche Erfolge auch mit dünnen Kathetern (3–5 mm) berichtet worden [128–133]. Nach Einlegen des Drainageschlauches muss die vollständige Wiederausdehnung der Lunge nach Entfernung der Ergussflüssigkeit röntgenologisch bestätigt werden. Danach wird die sklerosierende Substanz der Wahl in den Drainageschlauch, in der Regel gelöst in 50–100 ml steriler Kochsalzlösung, instilliert. Dabei wird in der Regel zuvor ein Schmerzmittel verabreicht. Der Drainageschlauch wird dann für eine Stunde abgeklemmt, ohne dass eine Rotation des Patienten notwendig ist. Anschließend wird der Drainageschlauch an eine Saugung mit 20 cm H₂O angeschlossen. Empfohlen wird in der Regel, dass die Saugung durchgeführt werden soll, bis weniger als 100–150 ml Flüssigkeit in 24 Stunden drainiert werden. Dabei ist aber darauf zu achten, dass der Drainageschlauch nicht verstopft ist.

Doxycyclin: Viele Jahre lang war Tetracyclin das sklerosierende Mittel der Wahl. Jedoch ist es inzwischen auch bei uns kommerziell nicht mehr erhältlich. Doxycyclin wird daher statt Tetracyclin empfohlen. Obwohl vergleichende Studien zwischen Doxycyclin und Tetracyclin nicht vorliegen, haben Pleurodese-Serien mit Doxycyclin aufgrund historischer Daten ähnliche Erfolgsraten wie mit Tetracyclin gezeigt. Die Erfolgsrate lag um 80–85%

Tab. 4 Nebenwirkungen bei Anwendung allgemein gebräuchlicher Pleurodese-Substanzen

Chemische Substanz	Gesamtzahl der Patienten (n)	Thoraxschmerzen (%)	Fieber (%)
Talkum	131	7	16
Corynebacterium parvum	169	43	59
Doxycyclin	60	40	31
Tetracyclin	359	14	10
Bleomycin	199	28	24

nach Walker-Renard u. Mitarb. [123]

bei sorgfältig ausgesuchten Patienten [128,134,135]. Die meisten Studien empfehlen die Verwendung von 500 mg Doxycyclin in 50–100 ml steriler Kochsalzlösung [128,135]. Da Schmerzen die häufigste Komplikation bei Gabe von Doxycyclin sind, sollten ausreichend Analgetika gegeben werden [134].

Bleomycin: Eine andere häufig empfohlene Substanz für die Pleurodese ist Bleomycin. Die meisten Untersucher haben eine Dosierung von 60 IU Bleomycin in 50–100 ml steriler Kochsalzlösung angewandt. Bleomycin ist wiederholt mit Tetracyclin verglichen worden, meist zeigte sich eine ähnliche oder sogar höhere Erfolgsrate [125,136,138]. Ein direkter Vergleich zwischen Doxycyclin und Bleomycin über dünne Katheter wies eine ähnliche Erfolgsrate auf (72% für Bleomycin, 79% für Doxycyclin) [128]. Direkte vergleichende Studien zwischen Talkum und Bleomycin haben höhere Erfolgsraten für Talkum gezeigt [123,124,138]. Ein Nachteil von Bleomycin liegt in dem relativ hohen Preis verglichen mit anderen Substanzen wie Talkum oder Doxycyclin [137,140]. Jedoch haben Studien zur Bleomycin-Pleurodese über dünne Katheter eine erfolgreiche Pleurodese nachgewiesen und auch eine Kosteneinsparung, wenn Faktoren wie Krankenhausaufnahme, Dauer und Kosten der Methode berücksichtigt werden [128,129]. Ein prospektiver randomisierter Vergleich von thorakoskopischer Talkum-Puderung und Bleomycin-Instillation ergab allerdings deutliche Vorteile für die Talkum-Puderung hinsichtlich Rezidivrate und Kosten [139].

Talkum-Pleurodese

Talkum ist ein billiges und hocheffektives Pleurodese-Mittel, das bei Patienten mit malignem Pleuraerguss entweder durch Puderung oder gelöst in Flüssigkeit („Slurry“) verabreicht wird. Es muss frei von Asbest sein [141] und steril benutzt werden [142,143]. Die häufigsten kurzfristigen Nebenwirkungen schließen Fieber und Schmerzen ein. Die Entwicklung eines respiratorischen Versagens ist beobachtet worden und steht wohl mit der Dosierung, der Partikelgröße oder anderen Faktoren, die mit der Instillation einhergehen, im Zusammenhang [144,145]. Untersuchungen hierzu sind im Gange, und Ärzte sowie Patienten sollten sich der Gefahr eines respiratorischen Versagens bewusst sein, welches mit den anderen Pleurodese-Mitteln nicht beschrieben ist. Die langzeitige Sicherheit ist dagegen offensichtlich bei asbestfreien Substanzen kein Thema, speziell nicht bei Patienten mit malignem Pleuraerguss. Da die Reaktion auf Talkum für unterschiedliche Dosierungen nicht untersucht worden ist und da ernste Nebenwirkungen mit höheren Dosen auftreten können [146], wird empfohlen, nicht mehr als 5 g Talkum zu benutzen und eine beidseitige gleichzeitige Pleurodese zu vermeiden.

In einer Übersicht über die veröffentlichten Serien wurde eine Erfolgsrate von 93% (153 von 165 Patienten) nach Talkum-Pleurodese in der Behandlung von Pleuraergüssen, die Mehrzahl war maligne, gesehen [123]. Bei Vergleich der beiden Methoden Talkum-Puderung und Talkum-Emulsion fand sich eine ähnliche Erfolgsrate von 91%: 418 von 461 bei der Talkum-Puderung und 168 von 185 bei der Talkum-Emulsion [124–126,127,147–148]. In einer kleinen Serie von 57 Patienten, die Talkum-Slurry durch eine Pleuradrainage oder eine Talkum-Puderung mittels VATS erhielten, wurde kein signifikanter Unterschied im Wiederauftreten des Ergusses beobachtet: einer von 28 mit Puderung und drei von 29 mit Slurry [149].

Eine bestimmte Anzahl von klinisch wichtigen Komplikationen nach thorakoskopischer Talkum-Puderung fand sich in einer Untersuchung bei 360 Patienten. Hier trat kein Todesfall auf [150]. Eine ähnlich Komplikationsrate wurde von Viallat u. Mitarb. beobachtet, die entweder eine Lokalanästhesie mit Sedierung oder eine Allgemeinnarkose bei 360 Patienten anwendeten [151]. Leichtes Fieber nach Talkum-Pleurodese tritt in 16–69% der Fälle auf [152]. Dabei entwickelt sich das Fieber vier bis 12 Stunden nach Talkum-Instillation und kann über 72 Stunden andauern. Ein Empyem entwickelte sich nach Talkum-Slurry in 0–11% und nach Talkum-Puderung in 0–3% der Fälle [152]. Lokale Infektionen sind selten. Der Grad der Schmerzen variiert zwischen keinen bis zu schweren Schmerzen.

Kardiovaskuläre Komplikationen, wie Arrhythmien, Herzstillstand, Thoraxschmerz, Herzinfarkt oder Hypotension sind beobachtet worden, jedoch ist nicht klar, ob diese Komplikationen im Zusammenhang mit den Prozeduren oder mit Talkum per se stehen. Das ARDS, eine akute Pneumonie und respiratorisches Versagen wurden bei beiden Verfahren gesehen [152]. Es ist zweifelhaft, ob die Art der Talkum-Applikation (Puderung versus Slurry) eine wichtige Rolle bei der Entwicklung des respiratorischen Versagens spielt, obwohl die Dosierung und die Partikelgröße wichtig sind [144,145].

Bei 46 Patienten betrug die totale Lungenkapazität 22–35 Jahre nach Talkum-Puderung wegen Pneumothorax 89% der Norm verglichen mit 97% der Norm bei 29 Patienten, die alleine mit einer Schlauchdrainage behandelt wurden [153]. Kein Patient, der eine Talkum-Puderung erhielt, entwickelte während des Beobachtungszeitraums ein Mesotheliom. Obwohl die Talkum-Pleurodese die Totalkapazität etwas reduzieren und zu einer Pleura-Verdickung im Röntgenbild führen kann, scheinen diese Veränderungen klinisch unwesentlich. Verlaufsbeobachtungen über einen kurzen Zeitraum zeigten nach Talkum-Puderung wegen Pneumothorax keinen Unterschied in der Lungenfunktion verglichen mit anderen Patienten, die eine Thorakotomie ohne Talkum-Puderung hatten [154,156]. Ein Zusammenhang zwischen Talkum und Krebs ist bei Arbeitern in der Talkum-verarbeitenden Industrie gesehen worden [156], jedoch wird dies mit Asbest assoziiert, der gewöhnlich zusammen mit Talkum gefunden wird. Kein Anstieg von Lungenkrebs ließ sich über einen langen Beobachtungszeitraum bei Patienten finden, die eine Talkum-Pleurodese wegen eines Pneumothorax erhalten hatten [157].

Talkum-Puderung: Die am häufigsten berichtete Methode der Talkum-Instillation in der Pleuraraum bei malignen Ergüssen ist die Talkum-Puderung, die gewöhnlich unter thorakoskopischer Kontrolle durchgeführt wird, entweder mittels einer internistischen Thorakoskopie (Pleuroskopie) unter Lokalanästhesie oder mittels VATS. Dabei sollten verschiedene technische Einzelheiten beachtet werden, um eine gute Pleurodese zu erreichen und um Komplikationen zu vermeiden. So sollte die gesamte Pleuraflüssigkeit zuvor entfernt werden. Dies kann während der Thorakoskopie leicht erreicht werden, da Luft passiv in die Pleurahöhle eintritt und somit ein Druckausgleich gewährleistet ist. Der vollständige Kollaps der Lunge ist wichtig, um einen guten Überblick in der Pleurahöhle zu erhalten, um Biopsien von verdächtig erscheinenden Läsionen durchzuführen und auch, um eine gleichmäßige Verteilung des Talkum-Puders zu gewährleisten.

Obwohl eine optimale Dosierung von Talkum für die Puderung nicht ermittelt worden ist, werden gewöhnlich etwa 5 g (8–12 ml) für die Behandlung des malignen Pleuraergusses empfohlen. Unter der Talkum-Insufflation sollte wiederholt die Pleurahöhle inspiziert werden, um zu kontrollieren, ob sich der Puder auch gleichmäßig über die Pleuraoberfläche verteilt hat.

Anschließend wird immer eine Drainage mit einem 8–11 mm dicken Drainageschlauch angelegt. Es wird dann eine vorsichtige Saugung angeschlossen und so lange fortgesetzt, bis die täglich produzierte Flüssigkeit unter 100 ml liegt. Eine Fistel kann bei Patienten mit nekrotischen Tumorknoten in der viszeralen Pleura entstehen, insbesondere bei Patienten mit vorhergehender Chemotherapie, auch wenn keine Biopsien aus diesen Arealen entnommen werden.

Im Durchschnitt wird eine Erfolgsrate von über 90% mit der Talkum-Puderung berichtet, aber sowohl die Dosierung als auch die Definition des Erfolges sind nicht standardisiert [158,159].

Talkum-Slurry: Talkum-Slurry ist ebenfalls ein wirksames Pleurodese-Mittel bei malignen Ergüssen [127,149]. Mögliche Nachteile sind die nicht gleichmäßige Verteilung und das Ansammeln in untenliegenden Bereichen des Pleuraraums, was zu einer inkompletten Pleurodese und zu Abkapselungen führen kann. Die verkürzte direkte Kontaktzeit mit der Pleuraoberfläche kann bei der flüssigen Suspension zu einer Verminderung der Wirksamkeit führen. Slurry wird durch die Mischung von Talkum in normaler Kochsalzlösung mit vorsichtigem Schütteln hergestellt. Verschiedene Mengen Kochsalzlösung zwischen 10 und 250 ml [127,149] sind benutzt worden. Die Pleurodese-Technik entspricht der bei den chemischen Pleurodese-Substanzen [160]. Empfohlen wird, dass vor der Instillation ausreichend Analgetika und/oder Sedativa gegeben werden. Die Pleurahöhle soll so komplett wie möglich durch die Schlauchdrainage entleert werden. Sowohl Standardschläuche (6–8 mm) als auch dünne Katheter (3–4 mm) sind erfolgreich bei der Talkum-Slurry-Pleurodese benutzt worden [131,132]. Eine Dosis von 4–5 g Talkum in 50 ml Kochsalzlösung wird durch den Drainageschlauch instilliert, wenn das Röntgenbild das Fehlen von Pleuraflüssigkeit sowie eine komplette Lungenausdehnung zeigt. Der Schlauch sollte anschließend für eine Stunde abgeklemmt werden. Eine Rotation des Patienten zur besseren Verteilung des Talkum-Slurry ist wie bei Tetrazyklin nicht notwendig [161,162]. Nach Beendigung der Schlauchabklemmung wird eine vorsichtige Saugung mit –20 cm H₂O angeschlossen, und der Drainageschlauch kann entfernt werden, wenn innerhalb von 24 Stunden weniger als 100–150 ml entfernt werden. Die Instillation von Talkum kann wiederholt werden, wenn die Drainage nach 48–72 Stunden mehr als 250 ml in 24 Stunden fördert.

Vorgehen bei Versagen der Pleurodese

Ein anfängliches Versagen der Pleurodese kann Folge einer suboptimalen Technik oder einer ungeeigneten Patientenselektion, z.B. bei Patienten mit einer gefesselten Lunge oder bei Verschluss eines Hauptbronchus, sein. Das Wiederauftreten von Erguss nach Pleurodese ist nach Talkum ungewöhnlich, kommt aber gelegentlich, und dann meist früh nach versuchter Pleurodese, vor.

Wenn die anfängliche Pleurodese bei einem malignen Pleuraerguss versagt, kommen verschiedene Alternativen in Betracht. Die Wiederholung der Pleurodese kann mit der Instillation einer sklerosierenden Substanz durch das liegende Pleuradrain oder mittels Thorakoskopie und Talkum-Puderung erfolgen. Wiederholte therapeutische Pleurapunktionen sind die Wahl bei Patienten im terminalen Stadium mit nur kurzer Lebenserwartung. Die Anlage eines pneumoperitonealen Shunts [163] oder die Durchführung einer Pleurektomie kommen bei denjenigen Patienten in Betracht, deren klinische Situation ausreichend ist und bei denen eine Pleurodese versagt hat. Andere Alternativen bei nicht erfolgreicher Pleurodese schließen eine Dauerdrainage in einen Beutel ein [164].

Andere Behandlungsmöglichkeiten

Systemische Therapie: Bei Patienten mit einem symptomatischen malignen Pleuraerguss infolge eines Tumors, der mit Wahrscheinlichkeit auf Chemotherapie anspricht, wie ein kleinzelliges Lungenkarzinom, sollte eine systemische Therapie begonnen werden, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Die systemische Therapie kann mit einer therapeutischen Pleurapunktion oder einer Pleurodese kombiniert werden. Weitere Tumoren, die auf Chemotherapie ansprechen können, schließen das Mammarkarzinom (hier kann auch eine Hormonbehandlung sinnvoll sein), das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom und Lymphome ein. Aber auch Prostatakarzinome, Ovarialkarzinome, Schilddrüsenkarzinome und andere können chemosensitiv sein. Wenn die systemischen Behandlungsmöglichkeiten nicht vorliegen oder kontraindiziert sind oder wenn die systemische Therapie ineffektiv ist oder geworden ist, kommen lokale Maßnahmen wie die Pleurodese in Betracht.

Operative Behandlung: Größere Operationen, wie parietale Pleurektomie, Dekortikation oder Pleuropneumektomie, ergeben, wenn alleine durchgeführt, keine besseren Ergebnisse hinsichtlich Palliation oder Heilung verglichen mit der alleinigen Pleurodese. Die chirurgische Palliation kann jedoch mit der Talkum-Pleurodese und/oder der Anlage eines pleuroperitonealen Shunts erreicht werden [163]. Dieses Vorgehen kann mittels VATS oder begrenzter Thorakotomie erreicht werden. Die Pleurodese kann versagen, wenn eine dicke Schicht von malignem Gewebe die Pleuraoberfläche bedeckt. Diese Schicht kann nach Konversion zu einer offenen Thorakotomie entfernt werden und dann eine Pleurodese ermöglichen. Dieses Vorgehen hat aber eine perioperative Mortalität von 12%, weshalb eine sorgfältige Selektion der Patienten wichtig ist [165].

Wenn sich die Lunge nach Entfernung des Ergusses nicht ausreichend ausdehnt, entweder als Folge einer Tumorauflagerung oder bei Fibrose, kann ein pleuroperitonealer Shunt angelegt werden. Diese Situation kann bei fehlender Mediastinalverlagerung auf dem perioperativen Röntgenbild angenommen werden, oder sie wird erst während der Operation entdeckt. Dann sollte ein Shunt rasch verfügbar sein [163]. Komplikationen des Shunts bestehen hauptsächlich in einer Verstopfung, was bei 12% der Patienten beobachtet wird. Solch eine Verstopfung wird durch Ersatz des Shunts behoben [166], es sei denn, es liegt eine Infektion vor. In diesem Falle wird eine Langzeitdrainage angelegt. Beim pleuroperitonealen Shunt besteht das potenzielle Risiko einer Aussaat von Tumorzellen in das Peritoneum (was bislang

nicht überzeugend dokumentiert worden ist), jedoch besteht bei diesen Patienten kaum eine andere Alternative.

Intrapleurale Therapie: Wenn der Tumor auf die Pleurahöhle beschränkt ist, kann eine intrapleurale Chemotherapie in Ergänzung zur Ergusskontrolle sinnvoll sein [167,168]. Jedoch ist eine hohe intrapleurale Konzentration mit minimaler systemischer Aufnahme der antineoplastischen Substanz notwendig, um eine maximale Antitumor-Aktivität mit minimalen Nebeneffekten zu erreichen. Hierfür haben mehrere Autoren vorgeschlagen, dass die Zytostatika in poly-L-Laktatsäure-Mikrosphären eingeschlossen werden [169]. Direkt in den Pleuraraum können aktive Zytokine instilliert werden. Interleukin-2 (IL-2), Interferon- β und Interferon- γ sind mit unterschiedlichem Erfolg in der Behandlung der malignen Pleuraergüsse und des Mesothelioms versucht worden [170–175]. Es ist nicht klar, ob die beobachteten Erfolge durch eine sklerosierende Aktivität oder durch einen immunologischen Effekt erzielt wurden. Daher sind die Ergebnisse dieser Phase-II-Studien zur intrapleuralen Therapie noch nicht schlüssig, zumal die Beurteilung in der Regel auf radiologischen Befunden oder der zytologischen Untersuchung der Pleuraflüssigkeit beruht. Wenige Studien benutzten die Thorakoskopie zur Stadiierung [172]. Andere mögliche Kandidaten für eine intrapleurale Therapie sind Patienten mit einem malignen Pleuraerguss und einem unbekanntem Primärtumor. Viele dieser Tumoren stammen wahrscheinlich von kleinen subpleuralen Karzinomen ab, die auch unter dem Begriff „pseudomesotheliomatöse Karzinome der Lunge“ bekannt sind [176]. Diese Karzinome zeigen die charakteristische Wachstumsausbreitung von peripheren Adenokarzinomen der Lungen mit ausgeprägter Pleura- und wenig peripherer Parenchymbeteiligung und könnten ideale Ziele der lokalen Therapie sein.

Maligne Pleuraergüsse bei speziellen Tumoren

Lungenkarzinom

Das Lungenkarzinom ist die führende Ursache für maligne Pleuraergüsse. Maligne Ergüsse werden in 7–15% aller Lungenkarzinome im Verlauf der Erkrankung gesehen [3,4,14,177]. Die Ergüsse kommen bei allen histologischen Typen vor, am häufigsten beim Adenokarzinom [13,92]. Die Manifestation eines Pleuraergusses wird vorwiegend durch normale Thoraxübersichten festgestellt und wird zweifellos unter Sonographie- und CT-Gebrauch zunehmen.

Das Vorhandensein eines Pleuraergusses signalisiert typischerweise ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium und ist daher mit einer schlechten Prognose verbunden. In einigen Fällen jedoch ist die Pleura selbst nicht am Tumorwachstum beteiligt. Diese begleitenden paramalignen Ergüsse sind Folge einer retrostentischen Pneumonie oder Atelektase oder einer venösen Stauung durch Tumorkompression oder einer lymphatischen Verlegung durch mediastinale Lymphknoten. Solche Patienten sind selten, aber wenn die Pleurazytologie negativ ist, sollten weitere diagnostische Schritte wie CT, Pleurastanze, internistische Thorakoskopie oder chirurgische Verfahren (VATS oder offene Biopsie) unternommen werden [178].

Die Prognose der Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und einem paramalignen Erguss ist vergleichbar mit der von Patienten im selben Stadium ohne Pleuraerguss [92,177]. Das trifft auch auf die kleinzelligen Lungenkarzinome zu, bei denen es sich, ob mit oder ohne Pleuraerguss, um eine „limited disease“ handelt. Pleuraergüsse mit positiver Zytologie beim kleinzelligen Lungenkarzinom haben eine schlechtere Prognose als Patienten mit „limited disease“ ohne malignen Erguss [179]. Beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen inoperablen Stadium sollte eine Talkum-Pleurodese in Betracht gezogen werden [180,181]. Bei einem großen Pleuraerguss mit dem Verdacht auf eine tumoröse Verlegung der zentralen Bronchi, welche aufgrund einer fehlenden kontralateralen Mediastinalverlagerung und entsprechender CT-Befunde vermutet werden kann, sollte als erstes eine Bronchoskopie durchgeführt werden und der verlegende Tumor entfernt werden, z.B. durch Laserkoagulation, so dass die Wiederausdehnung der Lunge nach Entfernung der Ergussflüssigkeit möglich ist.

Die systemische Chemotherapie ist die Therapie der Wahl beim kleinzelligen Lungenkarzinom, bei dem der Pleuraerguss sich oft ohne zusätzliche lokale Behandlung zurückbildet [179]. Die Pleurodese ist nur dann indiziert, wenn die Chemotherapie versagt oder nicht möglich ist.

Diffuses malignes Pleuramesotheliom

Das mediane Überleben der Patienten mit diffusem malignem Pleuramesotheliom liegt zwischen sechs und 18 Monaten. Der Verlauf wird durch die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten nicht signifikant beeinflusst. In der Regel ist die Todesursache eine lokale Tumorausbreitung und/oder respiratorisches Versagen. Fernmetastasen als Folge einer hämatogenen Streuung können ebenfalls auftreten, typischerweise in einem Endstadium [182–184].

Auf die pathologisch-anatomischen Besonderheiten ist bereits innerhalb dieser Serie eingegangen worden [15]. Die therapeutischen Möglichkeiten werden in einem gesonderten Beitrag beschrieben [185].

Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist die zweithäufigste Ursache von malignen Pleuraergüssen. Etwa 7–11% der Patientinnen mit einem Mammakarzinom entwickeln im Verlauf ihrer Krankheit einen malignen Pleuraerguss [5–7]. Bei 43% dieser Patientinnen ist der Erguss das erste Anzeichen einer Metastasierung [7]; im Durchschnitt beträgt die Zeit von der ersten Diagnose bis zur Entwicklung eines Pleuraergusses 41,5 Monate (Spannweite von 0–246 Monaten) [148]. In einer Übersicht über sieben Autopsieserien war die Pleura in etwa der Hälfte der 2050 Fälle betroffen (Spannweite 36–65%) [11]. Höhere Tumorstadien zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ebenso wie Brustwandrezidive [7] waren häufiger mit einem Pleuraerguss assoziiert. Neben dem seltenen direkten Einwachsen durch die Brustwand ist pathogenetisch für die Beteiligung der Pleura beim Mammakarzinom entweder eine lymphatische oder hämatogene Aussaat verantwortlich. Fentiman u. Mitarb. [148] fanden bei 99 Patientinnen mit einseitigem Mammakarzinom und Pleuraerguss, dass 50% der Ergüsse ipsilateral, 40% kontralateral und 10% bilateral waren. Raju und Kardi-

nal [186] dagegen sahen bei 85 von 122 Patientinnen (70%) einen ipsilateralen Erguss.

Die diagnostische Ausbeute durch zytologische Untersuchungen des Ergusses ist in der Regel höher als bei anderen Tumoren [187], daher ist selten eine Pleurastanze oder eine internistische Thorakoskopie indiziert. Die Bestimmung von Hormonrezeptoren im Pleuragewebe kann dagegen bei der Wahl der Hormontherapie hilfreich sein [99,100].

Differenzialdiagnostisch ist es wichtig, einen Erguss, der Folge einer postoperativen Strahlentherapie ist und gewöhnlich während der ersten sechs Monate auftritt (in der Regel zusammen mit einer Strahlenpneumonie) auszuschließen. Diese Ergüsse bilden sich spontan über mehrere Monate zurück [188]. Die Therapie-Empfehlungen des metastatischen Pleuraergusses beim Mammakarzinom unterscheiden sich von denen bei anderen Tumoren. Die Chemotherapie mit Zytostatika und/oder die Hormonbehandlung können wirksam sein [148,189,190]. Erst wenn diese Möglichkeiten die Beschwerden nicht bessern, sollten lokale Therapiemöglichkeiten zum Einsatz kommen.

Das mediane Überleben nach Auftreten eines metastatischen Pleuraergusses betrug in einer Serie bei 105 Patientinnen 13 Monate (Spannweite 0–72 Monate), ohne Berücksichtigung der verschiedenen Therapiemöglichkeiten und anderer Faktoren [148]. Raju und Kardinal [186] beobachteten in ihrer Studie bei 122 Patientinnen ein medianes Überleben von nur sechs Monaten nach Auftreten des Pleuraergusses. Die Überlebenszeit war zweifellos stark vom Vorhandensein weiterer metastatischer Manifestationen abhängig. In einer anderen Studie betrug das mediane Überleben der Patientinnen, deren Pleuraerguss die einzige Manifestation eines Rezidivs war ($n = 10$) 48 Monate, wogegen das mediane Überleben bei denjenigen mit weiteren Metastasen ($n = 35$) nur 12 Monate betrug [190].

Lymphome, Leukämie und multiple Myelome

Ungefähr zehn Prozent der malignen Pleuraergüsse sind Folge eines Lymphoms. Aufgrund alter Untersuchungen entwickeln sich bei Hodgkin-Lymphomen in 16% Pleuraergüsse und in 7% Pleuraverdickungen. Bei den Non-Hodgkin-Lymphomen betragen diese 15 bzw. 11%, und bei den Leukämien 2 bzw. 4% [12]. Spätere Untersuchungen ergaben unterschiedliche Zahlen. Von den 4500 Patienten der Mayo Clinic mit einem Lymphom hatten nur 7% einen Pleuraerguss [8]. In anderen Studien variierte die Häufigkeit eines Ergusses beim Hodgkin-Lymphom zwischen fünf [191], 28 und 33% [192].

Ein Pleuraerguss entwickelt sich gewöhnlich in den späteren Stadien der Erkrankung, wobei Atemnot das Hauptsymptom bei 63% [10] und gelegentlich einziges Symptom ist [193]. Die Hauptursache für den Erguss, der unilateral oder bilateral sein kann, ist die Verlegung der lymphatischen Drainage durch vergrößerte mediastinale Lymphknoten beim Hodgkin und durch direkte Tumorfiltration der parietalen oder viszeralen Pleura bei den Non-Hodgkin-Lymphomen [12,101,194,195]. Der Erguss ist in der Regel ein Exsudat, kann aber auch gelegentlich transsudative Eigenschaften haben. Die Ergüsse können serös, hämorrhagisch oder chylös sein [195,196]. Non-Hodgkin-Lymphome sind der häufigste Grund für einen Chylothorax [196,197].

Die zytologische Ausbeute liegt zwischen 31 und 55% [198], mit der niedrigsten Ausbeute beim Hodgkin-Lymphom [194,195]. Die Chromosomen-Analyse hat eine hohe Sensitivität von etwa 85% [199]. Die Ergebnisse, die mit der internistischen Thorakoskopie erzielt werden, liegen noch darüber [62,101]. Eine Klonalität kann auch mit der Flusszytometrie nachgewiesen werden. Die Ergüsse können auch Folge einer Bestrahlung des Mediastinums, einer Verlegung der lymphatischen Drainage des Pleuraraums als Folge einer Mediastinalfibrose, einer konstriktiven Perikarditis oder einer oberen Einflusstauung sein. Dies kann erst ein oder zwei Jahre nach der Strahlentherapie auftreten [200] und kann zu einem chylösen Erguss führen [201]. Die durchschnittliche Überlebenszeit nach der ersten Ergusspunktion ist mit sechs oder sieben Monaten kurz, jedoch kann die Zeitspanne auch stark schwanken. Der Nachweis von malignen Zellen im Erguss ist mit einer schlechten Prognose verbunden.

Behandlungsverfahren der Wahl ist die systemische Chemotherapie. Eine Pleurodese mittels Talkum-Puderung kombiniert mit einer parenteralen Ernährung, um die Chylusproduktion zu reduzieren, kann notwendig werden, wenn die Chemotherapie versagt [202]. Eine Bestrahlung des Mediastinums kann dann nützlich sein, wenn mediastinale Lymphknoten betroffen sind. Sie kann auch beim Chylothorax wirksam sein [196]. Bei Patienten mit Chylothorax kann der pleuroperitoneale Shunt eine gute Methode bei sonst versagender Therapie sein, da dann der Chylus rezirkuliert wird [203].

Multiple Myelome sind eine seltene Ursache für einen malignen Erguss, der dabei in etwa 6% der Fälle auftritt [191,204]. Hohe Pleura-Eiweißwerte im Bereich von 8–9 g/dL weisen auf diese Diagnose hin. Elektrophorese und Immunelektrophorese der Pleuraflüssigkeit können diagnostisch charakteristisch sein [205]. Eine Infiltration der Brustwand ist in der Regel als Folge des Einwachsens von benachbarten Herden (Rippen, Sternum, Wirbelkörper) vorhanden, jedoch kann die pleuropulmonale Infiltration vom Weichteilgewebe der Brustwand oder von einer direkten Beteiligung herrühren. Beim pleuralen Immunozytom stellt ein Pleuraerguss eine seltene Manifestation dar [206].

Schlussfolgerungen

Die Erleichterung der Atemnot ist das primäre Ziel bei den meisten Patienten mit malignem Pleuraerguss. Die Abb. 3 fasst schematisch das Management beim malignen Pleuraerguss zusammen. Idealerweise sollte die Therapie bei diesen Patienten mit meist begrenzter Lebenserwartung die Beschwerden nehmen oder lindern und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes kurz halten. Ein wichtiger Aspekt jeglicher Therapie ist die Verhinderung des Wiederauftretens des symptomatischen Ergusses. Daneben trägt die Schmerzbekämpfung wesentlich zur Verbesserung der Lebensqualität bei. Dies gilt ganz besonders für Patienten mit einem Pleuramesotheliom, deren Hauptbeschwerde oft der Schmerz ist.

Viele Fragen sind beim Management des malignen Pleuraergusses noch nicht geklärt. Obwohl es eine Reihe von prospektiven Studien sowohl zur Diagnostik als auch zur Therapie gibt, ist

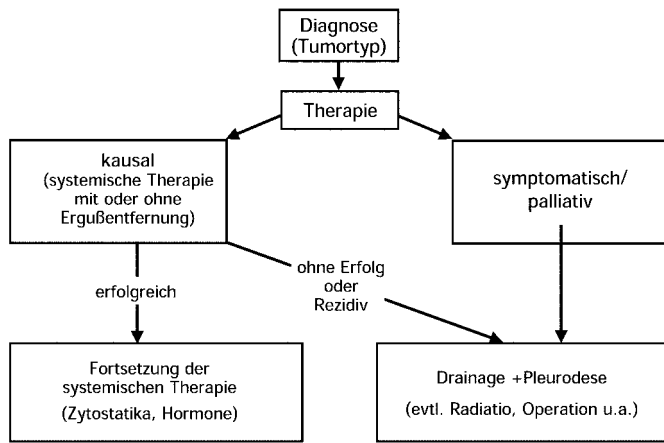


Abb. 3 Management der malignen Pleuraergüsse.

das ERS/ATS-Statement in vielen Punkten nicht „evidence-based“, sondern beruht auf einem Konsensus von Experten [1,121].

Daher wird darin auch auf zukünftig notwendige Forschungsrichtungen hingewiesen, wie z. B. Studien mit einheitlichen Kriterien zur Bewertung einer komplett erfolgreichen, teilweise erfolgreichen oder fehlgeschlagenen Pleurodese. Wie lässt sich der Pleurodese-Erfolg verbessern? Welche Mechanismen liegen der Pleurodese zugrunde [207]? Soll bereits bei kleinen, asymptomatischen Ergüssen invasiv vorgegangen werden? Wie fällt der Vergleich von thoroskopischer Talkum-Pleurodese mit der Instillation von Talkum-Suspension aus? Wie kann die Sicherheit der Talkum-Applikation verbessert werden? Welche Rolle kommt intrapleurale therapeutischen Interventionen zu, die nicht nur Zytostatika, sondern auch Immunmodulatoren, wie Zytokine und Interferon [170–175], einschließen? Welche Bedeutung wird in Zukunft die intrapleurale Gentherapie haben, die bislang nur experimentellen Charakter beim Pleuramesotheliom hat [208,209]? Welche Mechanismen sind letztendlich für die Bildung von Pleurametastasen verantwortlich, und kann deren Aufklärung zur besseren Therapie beitragen [210–213]?

Literatur

- 1 Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P et al. Management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J* 2001; 18: 402–419
- 2 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: 366–369
- 3 Cohen S, Hossain S. Primary carcinoma of the lung: a review of 417 histologically proved cases. *Dis Chest* 1966; 49: 626–629
- 4 Emerson GL, Emerson MS, Sherwood CE. The natural history of carcinoma of the lung. *J Thorac Surg* 1959; 37: 291–304
- 5 Apfelstaedt JP, Muller AG. Breast cancer complicated by pleural effusion. *J Surg Oncol* 1995; 58: 173–175
- 6 Kreisman H, Wolkove N, Finkelstein HS et al. Breast cancer and thoracic metastasis: review of 119 patients. *Thorax* 1983; 38: 175–179
- 7 Weichselbaum R, Marck A, Hellman S. Pathogenesis of pleural effusion in carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977; 2: 963–965
- 8 Weick JK, Kiely JM, Harrison EG et al. Pleural effusion in lymphoma. *Cancer* 1973; 31: 848–853
- 9 Stenbygaard LE, Olsen JE. Metastatic pattern at autopsy in non-resectable adenocarcinoma of the lung. *Acta Oncol* 1997; 36: 301–306

- 10 Stenbygaard LE, Sorensen JB, Olsen JE. Metastatic pattern in adenocarcinoma of the lung. *Thorac Cardiovas Surg* 1995; 110: 1130–1135
- 11 Lee YTN. Breast carcinoma: pattern of metastasis at autopsy. *J Surg Oncol* 1983; 23: 175–180
- 12 Vieta JO, Craver LF. Intrathoracic manifestations of the lymphomatoid diseases. *Radiology* 1943; 37: 138–159
- 13 Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977; 63: 695–702
- 14 Johnston WW. The malignant pleural effusion: a review of cytopathological diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer* 1985; 56: 905–909
- 15 Müller KM. Pleuramesotheliom – Pathologie und Pathogenese. *Pneumologie* 2004; 58: 670–678
- 16 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
- 17 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: 158–164
- 18 Molengraaf FL, Vooijs GP. The interval between the diagnosis of malignancy and the development of effusions, with reference to the role of cytologic diagnosis. *Acta Cytol* 1988; 32: 183–187
- 19 Parker SL, Tong T, Bolden S et al. Cancer statistics 1997. *CA Cancer J Clin* 1997; 47: 5–27
- 20 Marel M, Zrustova M, Stasny B et al. The incidence of pleural effusion in a well-defined region: epidemiologic study in central Bohemia. *Chest* 1993; 104: 1486–1489
- 21 Valdes L, Alvarez D, Valle JM et al. The aetiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis. *Chest* 1996; 109: 158–162
- 22 Meyer PC. Metastatic carcinoma of the pleura. *Thorax* 1966; 21: 437–443
- 23 Andrews BS, Arora NS, Shadforth MF et al. The role of immune complexes in the pathogenesis of pleural effusions. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 115–120
- 24 Sahn SA. Pleural diseases related to metastatic malignancies. *Eur Respir J* 1997; 10: 1907–1913
- 25 Estenne M, Yernault JC, De Troyer A. Mechanism of relief of dyspnoea after thoracentesis in patients with large pleural effusions. *Am J Med* 1983; 74: 813–819
- 26 Tammilehto L, Maasilta P, Kostianen S. Diagnosis and prognostic factors in malignant pleural mesothelioma: a retrospective analysis of sixty-five patients. *Respiration* 1992; 52: 129–135
- 27 Bittner RC. Bildgebende Diagnostik bei Pleuraerkrankungen. *Pneumologie* 2004; 58: 238–254
- 28 Maher GG, Berger HW. Massive pleural effusions: malignant and nonmalignant causes in 46 patients. *Am Rev Respir Dis* 1972; 105: 458–460
- 29 O'Donovan PB, Eng P. Pleural changes in malignant pleural effusions: appearance on computed tomography. *Cleve Clin J Med* 1994; 61: 127–131
- 30 Grogan DR, Irwin RS, Channick R. Complications associated with thoracentesis: a prospective randomized study comparing three different methods. *Arch Intern Med* 1990; 150: 873–877
- 31 Patz EF, Shaffer K, Piwnica-Worms DR et al. Malignant pleural mesothelioma: value of CT and MRI imaging in predicting resectability. *Am J Roentgenol* 1992; 159: 961–966
- 32 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: 191–195
- 33 Bittner RC, Felix R. Magnetic resonance (MR) imaging of the chest: state of the art. *Eur Respir J* 1998; 11: 1392–1404
- 34 Benard F, Sterman D, Smith RJ et al. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 1998; 144: 713–722
- 35 Frank W. Diagnostisches Vorgehen beim Pleuraerguss. *Pneumologie* 2004; 58: 777–790
- 36 McVay PA, Toy PT. Lack of increased bleeding after paracentesis and thoracentesis in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 1991; 31: 164–171
- 37 Light RW, MacGregor MI, Luchsinger PC et al. Pleural effusions: the separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972; 77: 507–513
- 38 Heffner JE, Brown LK, Barbieri CA. Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and transudative pleural effusions. *Chest* 1997; 111: 970–980

- ³⁹ Clarkson B. Relationship between cell type, glucose concentration, and response to treatment in neoplastic effusions. *Cancer* 1964; 17: 914–928
- ⁴⁰ Roth BJ, O'Meara TF, Cragun WH. The serum-effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. *Chest* 1990; 98: 546–554
- ⁴¹ Light RW, Erozan YS, Ball WC. Cells in pleural fluid: their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med* 1973; 132: 854–860
- ⁴² Yam LT. Diagnostic significance of lymphocytes in pleural effusions. *Ann Intern Med* 1967; 66: 972–982
- ⁴³ Adelman M, Albelda SM, Gottlieb J et al. Diagnostic utility of pleural eosinophilia. *Am J Med* 1984; 77: 915–920
- ⁴⁴ Rubins JB, Rubins HB. Aetiology and prognostic significance of eosinophilic pleural effusions. A prospective study. *Chest* 1996; 110: 1271–1274
- ⁴⁵ Sahn SA, Good Jr JT. Pleural fluid pH in malignant effusions: diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Ann Intern Med* 1988; 108: 345–349
- ⁴⁶ Sanchez-Armengol A, Rodriguez-Panadero F. Survival and talc pleurodesis in metastatic pleural carcinoma, revisited. *Chest* 1993; 104: 1482–1485
- ⁴⁷ 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: 663–667
- ⁴⁸ Good JT, Taryle DA, Sahn SA. The pathogenesis of low glucose, low pH malignant effusions. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 737–741
- ⁴⁹ Rodriguez-Panadero F, Lopez-Mejias L. Survival time of patients with pleural metastatic carcinoma predicted by glucose and pH studies. *Chest* 1989; 95: 320–324
- ⁵⁰ Foresti V, Scolari N, Villa A et al. Malignant pleural effusions: meaning of pleural-fluid pH determination. *Oncology* 1990; 47: 62–64
- ⁵¹ Foresti V. Intrapleural *Corynebacterium parvum* for recurrent malignant pleural effusions. *Respiration* 1995; 62: 21–26
- ⁵² Martinez-Moragon E, Aparicio J, Sanchis J et al. Malignant pleural effusions: prognostic factors for survival and response to chemical pleurodesis in a series of 120 cases. *Respiration* 1998; 65: 108–113
- ⁵³ Aelony Y, King RR, Boutin C. Thorascopic talc poudrage in malignant pleural effusions: effective pleurodesis despite low pleural pH. *Chest* 1998; 113: 1007–1012
- ⁵⁴ Bilaceroglu S, Cagirci U, Permin K et al. *Corynebacterium parvum* pleurodesis and survival is not significantly influenced by pleural pH and glucose level. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998; 53: 14–22
- ⁵⁵ 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
- ⁵⁶ Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of pleurodesis failure. *Chest* 2000; 117: 87–95
- ⁵⁷ Burrows CM, Mathew WC, Colt HG. Predicting survival in patients with recurrent symptomatic malignant pleural effusions. *Chest* 2000; 117: 73–78
- ⁵⁸ Joseph J, Vuney S, Beck P et al. A prospective study of amylase-rich pleural effusions with special reference to amylase isoenzyme analysis. *Chest* 1992; 102: 1455–1459
- ⁵⁹ Krammer MR, Saldana MJ, Cepro RJ. High amylase in neoplasm-related pleural effusion. *Ann Intern Med* 1989; 10: 567–569
- ⁶⁰ Hillerdal G, Lindqvist U, Engstrom-Laurent A. Hyaluronan in pleural effusions and in serum. *Cancer* 1991; 67: 2410–2414
- ⁶¹ Starr RL, Sherman ME. The value of multiple preparations in the diagnosis of malignant pleural effusions. *Acta Cytol* 1991; 35: 533–537
- ⁶² Loddenkemper R, Grosse H, Gabler A et al. Prospective evaluation of biopsy methods in the diagnosis of malignant pleural effusions: intrapatient comparison between pleural fluid cytology, blind needle biopsy and thoracoscopy. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127 (Suppl. 4): 114
- ⁶³ Rijken A, Dekker A, Taylor S et al. Diagnostic value of DNA analysis in effusions by flow cytometry and image analysis. *Am J Clin Pathol* 1991; 95: 6–12
- ⁶⁴ Mentintas M, Ozdemir N, Solak M et al. Chromosome analysis in pleural effusions: efficiency of this method in the differential diagnosis of pleural effusions. *Respiration* 1994; 61: 330–335
- ⁶⁵ Sheibani K, Esteban J, Bailey A et al. Immunopathologic and molecular studies as an aid to the diagnosis of malignant mesothelioma. *Hum Pathol* 1992; 23: 107–116
- ⁶⁶ Shield PW, Callan JJ, Devine PL. Markers for metastatic adenocarcinoma in serous effusion specimens. *Diag Cytol* 1994; 11: 237–245
- ⁶⁷ Singh HK, Silverman JF, Berns L et al. Significance of epithelial membrane antigen in the work-up of problematic serous effusions. *Diag Cytopathol* 1995; 13: 3–7
- ⁶⁸ Mezger J, Stotzer O, Schilli G et al. Identification of carcinoma cells in ascitic and pleural fluid: comparison of four panepithelial antigens with carcinoembryonic antigen. *Acta Cytol* 1992; 36: 758–781
- ⁶⁹ Chen CJ, Chang SC, Tseng HH. Assessment of immunocytochemical and histochemical stainings in the distinction between reactive mesothelial cells and adenocarcinoma cells in body effusions. *Chin Med J* 1994; 54: 149–155
- ⁷⁰ Ghosh AK, Spriggs AI, Taylor-Papadimitriou J et al. Immunocytochemical staining of cells in pleural and peritoneal effusion with a panel of monoclonal antibodies. *J Clin Pathol* 1983; 36: 1154–1164
- ⁷¹ Athanassiadou P, Athanassiades P, Lazaris D et al. Immunocytochemical differentiation of reactive mesothelial cells and adenocarcinoma cells in serous effusions with the use of CEA and fibronectin. *Acta Cytol* 1994; 38: 718–722
- ⁷² Maguire B, Whitaker D, Carrello S et al. Monoclonal antibody Ber-EP4: its use in the differential diagnosis of malignant mesothelioma and carcinoma in cell blocks of malignant effusions and FNA specimens. *Diag Cytopathol* 1994; 10: 130–134
- ⁷³ Yang PC, Luh KT, Kuo SH et al. Immunocytochemistry and ELISA quantitation of mucin for diagnosis of malignant pleural effusions. *Am Rev Respir Dis* 1992; 144: 1571–1575
- ⁷⁴ Kortsik CS, Werner P, Freudenberg N et al. Immunocytochemical characterization of malignant mesothelioma and carcinoma metastatic to the pleura: IOB3 – a new tumor marker. *Lung* 1995; 173: 79–87
- ⁷⁵ Shijubo N, Honda Y, Fujishima T et al. Lung surfactant protein-A and CEA in pleural effusions due to lung adenocarcinoma and malignant mesothelioma. *Eur Respir J* 1995; 8: 403–406
- ⁷⁶ Poe RH, Israel RH, Utell MJ et al. Sensitivity, specificity, and predictive values of closed needle biopsy. *Arch Intern Med* 1984; 144: 325–328
- ⁷⁷ Escudero BC, Garcia CM, Cuesta CB et al. Cytological and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1190–1194
- ⁷⁸ Beauchamp HD, Kundra NK, Aranson R et al. The role of closed needle biopsy in the diagnosis of malignant mesothelioma of the pleura. *Chest* 1992; 102: 1110–1112
- ⁷⁹ Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJO. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1325–1330
- ⁸⁰ 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
- ⁸¹ Sahn SA. Thoracentesis and pleural biopsy. In: Shelhamer J, Pizzo PA, Parillo JE, Masur H (eds). *Respiratory disease in the immunosuppressed host*. Philadelphia: JB Lippincott, 1991
- ⁸² Loddenkemper R, Boutin C. Thoracoscopy: diagnostic and therapeutic indications. *Eur Respir J* 1993; 6: 1544–1555
- ⁸³ Harris RJ, Kavuru MS, Rice TW et al. The diagnostic and therapeutic utility of thoracoscopy: a review. *Chest* 1995; 108: 828–841
- ⁸⁴ Loddenkemper R. Thoracoscopy – state of the art. *Eur Respir J* 1998; 11: 213–221
- ⁸⁵ Boutin C, Viallat JR, Cargnino P. Thoracoscopy in malignant pleural effusions. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 588–592
- ⁸⁶ Oldenburg Jr FA, Newhouse MT. Thoracoscopy: a safe accurate diagnostic procedure using the rigid thoracoscope and local anesthesia. *Chest* 1979; 75: 45–50
- ⁸⁷ Menzies R, Charbonneau M. Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease. *Ann Intern Med* 1991; 114: 271–276
- ⁸⁸ Canto A, Blasco E, Casillas M et al. Thoracoscopy in the diagnosis of pleural effusions. *Thorax* 1977; 32: 550–554
- ⁸⁹ Boutin C, Viallat FR, Aelony Y. *Practical thoracoscopy*. Berlin: Springer-Verlag, 1991
- ⁹⁰ Brandt JH, Loddenkemper R, Mai J. *Atlas der diagnostischen Thorakoskopie. Indikationen – Technik*. Stuttgart – New York: Thieme, 1983
- ⁹¹ Weissberg D, Kaufmann M, Schwecher I. Pleuroscopy in clinical evaluation and staging of lung cancer. *Poumon Coeur* 1981; 37: 241–243
- ⁹² Canto A, Ferrer G, Romagosa V et al. Lung cancer and pleural effusion: clinical significance and study of pleural metastatic locations. *Chest* 1985; 87: 649–652
- ⁹³ Canto A, Arnau A, Galbis J et al. The so-called malignant pleural effusion: a new review of direct data obtained with diagnostic pleuroscopy. *Arch Bronchopneumol* 1996; 32: 453–458

- ⁹⁴ Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 1: Diagnosis. *Cancer* 1993; 72: 389–393
- ⁹⁵ Boutin C, Rey F, Gouvernet J et al. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 2: Prognosis and staging. *Cancer* 1993; 72: 394–404
- ⁹⁶ International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1995; 108: 1122–1128
- ⁹⁷ Boutin C, Schlessler M, Frenay C. Malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1998; 12: 972–981
- ⁹⁸ Boutin C, Dumortier P, Rey F et al. Black spots concentrate oncogenic asbestos fibers in the parietal pleura: thoracoscopic and mineralogic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 111–119
- ⁹⁹ Levine MN, Young JE, Ryan ED et al. Pleural effusion in breast cancer: thoracoscopy for hormone receptor determination. *Cancer* 1986; 57: 324–327
- ¹⁰⁰ Schwarz C, Lübbert H, Rahn W et al. Medical thoracoscopy: hormone receptor content in pleural metastases due to breast cancer. *Eur Respir J* 2004; 24: 728–720
- ¹⁰¹ Celikoglu F, Teirstein AS, Krellenstein DJ et al. Pleural effusion in non-Hodgkin's lymphoma. *Chest* 1992; 101: 1357–1360
- ¹⁰² Loddenkemper R. Thoracoscopy: results in non-cancerous and idiopathic pleural effusions. *Poumon Coeur* 1981; 37: 261–264
- ¹⁰³ Martensson G, Petterson K, Thiringer G. Differentiation between malignant and nonmalignant pleural effusions. *Eur J Respir Dis* 1985; 7: 326–334
- ¹⁰⁴ Storey DD, Dines DE, Coles DT. Pleural effusion: a diagnostic dilemma. *J Am Med Assoc* 1976; 236: 2183–2186
- ¹⁰⁵ Hirsch A, Ruffie P, Nebut M et al. Pleural effusion: laboratory tests in 300 cases. *Thorax* 1979; 34: 105–112
- ¹⁰⁶ Lamy P, Canet B, Martinet Y et al. Evaluation des moyens diagnostiques dans les épanchements pleuraux. *Poumon Coeur* 1980; 6: 83–94
- ¹⁰⁷ Ryan CJ, Rodgers RF, Uni UK et al. The outcome of patients with pleural effusion of indeterminate cause at thoracotomy. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 145–149
- ¹⁰⁸ Kelly P, Fallouh M, O'Brien A et al. Fiberoptic bronchoscopy in the management of lone pleural effusion: a negative study. *Eur Respir J* 1990; 3: 397–398
- ¹⁰⁹ Feinsilver SH, Barrows AA, Braman SS. Fiberoptic bronchoscopy and pleural effusion of unknown origin. *Chest* 1986; 90: 516–519
- ¹¹⁰ Poe RH, Levy PC, Israel RH et al. Use of fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of bronchogenic carcinoma: a study in patients with idiopathic pleural effusions. *Chest* 1994; 105: 1663–1667
- ¹¹¹ McKneally MF, Lewis RJ. Statement of the AATS/STS Joint Committee on thoracoscopic and video-assisted thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 1
- ¹¹² Light RW, Jenkinson SG, Minh V et al. Observations on pleural pressures as fluid is withdrawn during thoracentesis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 799–804
- ¹¹³ Lan RS, Lo SK, Chuang ML et al. Elastance of the pleural space: a predictor for the outcome of pleurodesis in patients with malignant pleural effusion. *Ann Intern Med* 1997; 16: 768–774
- ¹¹⁴ Krell WS, Rodarte JR. Effects of acute pleural effusion on respiratory system mechanics in dogs. *J Appl Physiol* 1985; 59: 1458–1463
- ¹¹⁵ Light RW, Stansbury DW, Brown SE. The relationship between pleural pressures and changes in pulmonary function after therapeutic thoracentesis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 658–661
- ¹¹⁶ Perpina M, Benlloch E, Marco V et al. Effect of thoracentesis on pulmonary gas exchange. *Thorax* 1983; 38: 747–750
- ¹¹⁷ Karetzky MS, Kothari GA, Fouree JA. Effect of thoracentesis on arterial oxygen tension. *Respiration* 1978; 36: 96–103
- ¹¹⁸ Brandstetter RD, Cohen RP. Hypoxaemia after thoracentesis: a predictable and treatable condition. *JAMA* 1979; 242: 1060–1061
- ¹¹⁹ Brown NE, Zamlle N, Aberman A. Changes in pulmonary mechanics and gas exchange following thoracentesis. *Chest* 1978; 74: 540–542
- ¹²⁰ Sprung CL, Loewenherz JW, Baier H et al. Evidence for increased permeability in re-expansion pulmonary oedema. *Am J Med* 1981; 71: 497–500
- ¹²¹ Lee YCG, Baumann MH, Maskell NA et al. Pleurodesis practice for malignant pleural effusions in five English-speaking countries. *Chest* 2003; 124: 2229–2238
- ¹²² Villanueva AG, Gray Jr AW, 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: 23–25
- ¹²³ Walker-Renard P, Vaughan LM, Sahn SA. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 1994; 120: 56–64
- ¹²⁴ Hamed H, Fentiman IS, Chaudary MA et al. Comparison of intracavitary bleomycin and talc for the control of pleural effusions secondary to carcinoma of the breast. *Br J Surg* 1989; 76: 1266–1267
- ¹²⁵ Hartman DL, 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; 10: 743–748
- ¹²⁶ 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: 1079–1081
- ¹²⁷ Kennedy L, Rusch VW, Strange C et al. Pleurodesis using talc slurry. *Chest* 1994; 106: 342–346
- ¹²⁸ Patz EF, McAdams HP, Erasmus JJ et al. Sclerotherapy for malignant pleural effusions: a prospective randomized trial of bleomycin vs. doxycycline with small-bore catheter drainage. *Chest* 1998; 113: 1305–1311
- ¹²⁹ Goff BA, Mueller PR, Muntz HG et al. Small chest-tube drainage followed by bleomycin sclerosis for malignant pleural effusions. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 993–996
- ¹³⁰ Parker LA, Charnock GC, Delany DJ. Small bore catheter drainage and sclerotherapy for malignant pleural effusions. *Cancer* 1989; 64: 1218–1221
- ¹³¹ Thompson RL, Yau JC, Donnelly RF et al. Pleurodesis with iodized talc for malignant effusions using pigtail catheters. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 739–742
- ¹³² Marom EM, Patz Jr EF, Erasmus JJ et al. Malignant pleural effusions: treatment with small-bore catheter, thoracostomy and talc pleurodesis. *Radiology* 1999; 210: 277–281
- ¹³³ Bloom AI, Wilson MW, Kerlan Jr RK et al. Talc pleurodesis through small-bore percutaneous tube. *Cardiovasc Intervent Radio* 1999; 24: 433–438
- ¹³⁴ Heffner JE, Sanderfer RJ, Torstveit J et al. Clinical efficacy of doxycycline for pleurodesis. *Chest* 1994; 105: 1743–1747
- ¹³⁵ Pulsiripunya C, Youngchaiyud P, Pushpakom R et al. The efficacy of doxycycline as a pleural sclerosing agent in malignant pleural effusion: a prospective study. *Respirology* 1996; 1: 69–72
- ¹³⁶ Moffett MJ, Ruckdeschel JC. Bleomycin and tetracycline in malignant pleural effusions. a review. *Semin Oncol* 1992; 19 (Suppl. 5): 59–63
- ¹³⁷ Martinez-Moragon E, Aparicio J, Rogado MC et al. Pleurodesis in malignant pleural effusions: a randomized study of tetracycline versus bleomycin. *Eur Respir J* 1997; 10: 2380–2383
- ¹³⁸ Zimmer PW, Hill M, Casey K et al. Prospective randomized trial of talc slurry vs. bleomycin in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. *Chest* 1997; 112: 430–434
- ¹³⁹ Diacon AH, Wyser C, Bolliger C et al. Prospective randomized comparison of thoracoscopic talc poudrage under local anesthesia versus bleomycin instillation for pleurodesis in malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1445–1449
- ¹⁴⁰ Windsor PG, Como JA, Windsor KS. Sclerotherapy for malignant pleural effusions: alternatives to tetracycline. *South Med J* 1994; 87: 709–714
- ¹⁴¹ United States Pharmacopeia. United States Pharmacopeia XXII, 22nd ed. Rockville: MD, 1990: 1309–1310
- ¹⁴² Kennedy L, Vaughan LM, Steed LL et al. Sterilization of talc for pleurodesis: available techniques, efficacy, and cost analysis. *Chest* 1995; 107: 1032–1034
- ¹⁴³ Mattison LME, Sahn SA. More on talc sterilization. *Chest* 1996; 109: 1667–1668
- ¹⁴⁴ Montes JF, Ferrer J, Villarino MA et al. Influence of talc dose on extrapleural talc dissemination after talc pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 348–355
- ¹⁴⁵ Ferrer J, Montes JF, Villarino MA et al. Influence of particle size on extrapleural talc dissemination after talc slurry pleurodesis. *Chest* 2002; 122: 1018–1027
- ¹⁴⁶ Rinaldo JE, Owens GR, Roger RM. Adult respiratory distress syndrome following intrapleural instillation of talc. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 523–526
- ¹⁴⁷ Todd TRJ, Delarue NC, Ilves R et al. Talc poudrage for malignant pleural effusion. *Chest* 1980; 78: 542–543
- ¹⁴⁸ Fentiman IS, Rubens RD, Hayward JL. Control of pleural effusions in patients with breast cancer. *Cancer* 1983; 52: 737–739

- 149 Yin AC, Chan AT, Lee TW et al. Thoracoscopic talc insufflation versus talc slurry for symptomatic malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1655–1658
- 150 Weissberg D, Ben-Zeev I. Talc pleurodesis: experience with 360 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 689–695
- 151 Viallat JR, Rey F, Astoul P et al. Thoracoscopic talc poudrage pleurodesis for malignant effusions: a review of 360 cases. *Chest* 1996; 110: 1387–1393
- 152 Kennedy L, Sahn SA. Talc pleurodesis for the treatment of pneumothorax and pleural effusions. *Chest* 1994; 106: 1215–1222
- 153 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: 559–561
- 154 Knowles JH, Storey CF. Effects of pleural talc poudrage on pulmonary function. *J Thorac Surg* 1957; 34: 250–256
- 155 Paul JS, Beattie EJ, Blades B. Lung function studies in poudrage treatment of recurrent spontaneous pneumothorax. *J Thorac Surg* 1951; 22: 52–61
- 156 Kleinfeld M, Messite J, Kooyman O et al. Mortality among talc miners and millers in New York State. *Arch Environ Health* 1967; 14: 663–667
- 157 Chappell AG, Johnson A, Charles WJ et al. A survey of the long-term effects of talc and kaolin pleurodesis. *Br J Dis Chest* 1979; 73: 285–288
- 158 Rodriguez-Panadero F. Talc pleurodesis for treating malignant pleural effusions. *Chest* 1985; 108: 1178–1179
- 159 Sanchez-Armengol A, Rodriguez-Panadero F. Survival and talc pleurodesis in metastatic pleural carcinoma, revisited: report of 125 cases. *Chest* 1993; 104: 1482–1485
- 160 Sahn SA. Pleural malignancies in pulmonary and critical care medicine. In: Bone RC, Dantzker DR, George RB, Matthay RA, Reynolds HB (eds). *Pulmonary and Critical Care Medicine*. 5th ed. St. Louis, MO: CV Mosby, 1997
- 161 Mager HJ, Maesen B, Verzijbergen F et al. Distribution of talc suspension during treatment of malignant pleural effusions with talc pleurodesis. *Lung Cancer* 2002; 36: 77–81
- 162 Dryzer S, Allen ML, Strange C et al. A comparison of rotation and non-rotation in tetracycline pleurodesis. *Chest* 1993; 104: 1763–1766
- 163 Petrou M, Kaplan D, Goldstraw P. The management of recurrent malignant pleural effusions: the complementary role of talc pleurodesis and pleuroperitoneal shunting. *Cancer* 1995; 75: 801–805
- 164 Pien GW, Gant MJ, Washam CL et al. Use of an implantable pleural catheter for trapped lung syndrome in patients with malignant pleural effusion. *Chest* 2001; 119: 1641–1646
- 165 Fry WA, Khandekar JD. Parietal pleurectomy for malignant pleural effusion. *Ann Surg Oncol* 1995; 2: 160–164
- 166 Al-Kattan KM, Kaplan DK, Goldstraw P. The non-functioning pleuroperitoneal shunt: revise or replace? *Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 42: 310–312
- 167 Figlin R, Mendoza E, Piantadosi S et al. Intrapleural chemotherapy without pleurodesis for malignant pleural effusions. *LCSG trial 861*. *Chest* 1994; 106: 363S–366S
- 168 Masuno T, Kishimoto S, Ogura T et al. A comparative trial of LC 9018 plus doxorubicin alone for the treatment of malignant pleural effusion secondary to lung cancer. *Cancer* 1991; 68: 1495–1500
- 169 Ike O, Shimuzu V, Hitomi S et al. Treatment of malignant pleural effusions with doxorubicin hydrochloride-containing poly(-L-lactic acid) microspheres. *Chest* 1991; 99: 911–915
- 170 Rosso R, Rimoldi R, Salvati F et al. Intrapleural natural beta interferon in the treatment of malignant pleural effusions. *Oncology* 1988; 45: 253–256
- 171 Astoul PH, Viallat JR, Laurent JC et al. Intrapleural recombinant IL-2 in passive immunotherapy for malignant pleural effusion. *Chest* 1993; 103: 209–213
- 172 Viallat JR, Boutin C, Rey F et al. Intrapleural immunotherapy with escalating doses of IL-2 in metastatic pleural effusions. *Cancer* 1993; 71: 4067–4071
- 173 Boutin C, Viallat JR, Van Zandwijk N et al. Activity of intrapleural recombinant gamma-interferon in malignant mesothelioma. *Cancer* 1991; 67: 2033–2037
- 174 Boutin C, Nussbaum E, Monnet I et al. Intrapleural treatment with gamma-interferon in early stage malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 1994; 74: 2460–2467
- 175 Monti G, Jaurand MC, Monnet I et al. Intrapleural production of interleukin 6 during mesothelioma and its modulation by gamma-interferon treatment. *Cancer* 1994; 54: 4419–4423
- 176 Hartmann CA, Schutze H. Mesothelioma-like tumours of the pleura: a review of 72 autopsy cases. *Cancer Res Clin Oncol* 1994; 120: 331–347
- 177 Le Roux BT. *Bronchial Carcinoma*. Edinburgh: E & S Livingstone, 1968: 127–130
- 178 Decker DA, Dines DE, Payne WS et al. The significance of cytologically negative pleural effusion in bronchogenic carcinoma. *Chest* 1978; 74: 640–642
- 179 Livingston RB, McCracken JD, Trauth CJ et al. Isolated pleural effusion in small cell lung carcinoma: favorable prognosis. *Chest* 1982; 81: 208–210
- 180 Rodriguez-Panadero F. Lung cancer and ipsilateral pleural effusion. *Ann Oncol* 1995; 6 1982 (Suppl. 3): S25–S27
- 181 Weissberg D, Kaufman M, Schwocher I. Pleuroscopy in clinical evaluation and staging of lung cancer. *Poumon Coeur* 1981; 37: 241–243
- 182 Antman KH, Pass HI, Li FP et al. Benign and malignant mesothelioma. In: Devita Jr. VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer: principles and practice of oncology*, 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1993: 1489–1508
- 183 Antman KH. Natural history and epidemiology of malignant mesothelioma. *Chest* 1993; 103: 373S–376S
- 184 Umsawasdi T, Dhingra HM, Charnsangavej C et al. A case report of malignant pleural mesothelioma with long-term disease control after chemotherapy. *Cancer* 1991; 67: 48–54
- 185 Serke M, Loddenkemper R. Therapeutische Optionen beim diffusen malignen Pleuramesotheliom. *Pneumologie* 2005; 59: im Druck
- 186 Raju RN, Kardinal CG. Pleural effusions in breast carcinoma: analysis of 122 cases. *Cancer* 1981; 48: 2524–2527
- 187 Dines DE, Pierre RV, Franzen SJ. The value of cells in the pleural fluid in the differential diagnosis. *Mayo Clin Proc* 1975; 50: 571–572
- 188 Bachmann AL, Macken K. Pleural effusions following supervoltage radiation for breast carcinoma. *Radiology* 1959; 2: 699–702
- 189 Lees AW, Hoy W. Management of pleural effusions in breast cancer. *Chest* 1979; 75: 51–53
- 190 Poe RH, Qazi R, Israel RH et al. Survival of patients with pleural involvement by breast carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1983; 6: 523–527
- 191 Martin JJ. The Nisbet Symposium: Hodgkin's disease. Radiological aspects of the disease. *Australas Radiol* 1967; 11: 206–218
- 192 Hughes JC, Votaw ML. Pleural effusion in multiple myeloma. *Cancer* 1979; 44: 1150–1154
- 193 Wong FM, Grace WJ, Rottino A. Pleural effusions, ascites, pericardial effusions and edema in Hodgkin's disease. *Am J Med Sci* 1963; 246: 678–682
- 194 Whitcomb ME, Schwan MI, Keller AR et al. Hodgkin's disease of the lung. *Am Rev Respir Dis* 1972; 106: 79–85
- 195 Jenkins PF, Ward MJ, Davies P et al. Non-Hodgkin's lymphoma, chronic lymphatic leukaemia, and the lung. *Br J Dis Chest* 1981; 75: 22–30
- 196 Xaubet A, Diuemenjo MC, Masin A et al. Characteristics and prognostic value of pleural effusions in non-Hodgkin's lymphomas. *Eur J Respir Dis* 1985; 6: 135–140
- 197 Bruneau R, Rubin P. The management of pleural effusions and chylothorax in lymphoma. *Radiology* 1965; 85: 1085–1092
- 198 Melamed MR. The cytological presentation of malignant lymphomas and related diseases in effusions. *Cancer* 1963; 16: 413–431
- 199 Dewald G, Dines DE, Weiland LH et al. Usefulness of chromosome examination in the diagnosis of malignant pleural effusions. *N Engl J Med* 1976; 295: 1494–1500
- 200 Whitcomb ME, Schwarz MI. Pleural effusion complicating intensive mediastinal radiation therapy. *Am Rev Respir Dis* 1971; 103: 100–107
- 201 Van Renterghem D, Hamers J, De Schryver A et al. Chylothorax after mantle field irradiation for Hodgkin's disease. *Respiration* 1985; 48: 188–189
- 202 Mares DC, Mathur PN. Medical thoracoscopic talc pleurodesis for chylothorax due to lymphoma: a case series. *Chest* 1998; 114: 731–735
- 203 Murphy MC, Newman BM, Rodgers BM. Pleuroperitoneal shunts in the management of persistent chylothorax. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 195–200
- 204 Safa AM, Van Ordstrand HS. Pleural effusion due to multiple myeloma. *Chest* 1973; 64: 246–248

- ²⁰⁵ Rodriguez JN, Pereira A, Martinez JC et al. Pleural effusion in multiple myeloma. *Chest* 1991; 105: 622–624
- ²⁰⁶ Brambilla C, Brambilla E, Carpentier F et al. Pleural immunocytoma with Waldenström's macroglobulinemia. *Respiration* 1981; 41: 139–144
- ²⁰⁷ Antony VB, Nasreen N, Mohammed KA et al. Talc pleurodesis: Basic fibroblast growth factor (bFGF) mediates pleural fibrosis. *Chest* 2004; 126: 1522–1528
- ²⁰⁸ Sterman DH, Treat J, Litzky LA et al. Adenovirus-mediated herpes simplex virus thymidine kinase/ganciclovir gene therapy in patients with localized malignancy: results of a phase I clinical trial in malignant mesothelioma. *Hum Gene Ther* 1998; 9: 1083–1092
- ²⁰⁹ Treat J, Kaiser L, Sterman DH et al. Clinical protocol. Treatment of advanced mesothelioma with the recombinant adenovirus H5.010RSVTK: a phase I trial (BB-IND 6274). *Hum Gene Ther* 1996; 7: 2047–2057
- ²¹⁰ Shetty S, Kumar A, Johnson A et al. Urokinase receptor in human malignant mesothelioma cells: role in tumour cell mitogenesis and proteolysis. *Am J Physiol* 1995; 12: L972–L982
- ²¹¹ Idell S, Pueblitz S, Emri S et al. Regulation of fibrin deposition by malignant mesothelioma. *Am J Pathol* 1995; 147: 1318–1329
- ²¹² Shetty S, Idell S. A urokinase receptor mRNA binding protein mRNA interaction regulates receptor expression and function in human pleural mesothelioma cells. *Arch Biochem Biophys* 1998; 356: 265–279
- ²¹³ Shetty S, Idell S. Post-transcriptional regulation of urokinase receptor gene expression in human lung carcinoma and malignant mesothelioma cells in vitro. *Mol Cell Biochem* 1999; 199: 189–200

Bereits publizierte Beiträge zu dieser Serie:

- ¹ Bildgebende Diagnostik bei Pleuraerkrankungen. *Pneumologie* 2004; 58: 238–254
- ² Pleura: Pathologie nicht-neoplastischer Erkrankungen. *Pneumologie* 2004; 58: 516–524
- ³ Pleuramesotheliom – Pathologie und Pathogenese. *Pneumologie* 2004; 58: 670–679
- ⁴ Diagnostisches Vorgehen beim Pleuraerguss. *Pneumologie* 2004; 58: 777–790