

MALİGN PLEVRAL EFÜZYONDA YAKLAŞIM

Sibel ARINÇ

Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL

ÖZET

Malign plevral efüzyonlar tanı ve tedavi yönünden yaygın bir klinik problemdir. Mezotelyomayı da içeren akciğer kanserleri malign efüzyonların en sık nedeni olsa da meme, over, mide kanseri ve lenfomanın bütün formları da malign plevral efüzyona neden olabilir. Malign plevral efüzyon tanısı için hem histolojik hem de sitolojik malign hücrelerin plevra sıvısı veya dokuda gösterilmesi gerekir. Ortalama yaşam süresi altta yatan hastalığın tipine ve evresine bağlıdır. Malign plevral efüzyonların ayrıntılı tanısında birçok sıvı testleri ve invazif işlemler yararlıdır. Bu yazıda, malign plevral efüzyonlara tanı yaklaşımı sunulmuştur.

Anahtar kelime: malign plevral efüzyon, tanı

SUMMARY

Management of Malign Pleural Effusion

Malign pleural effusion is a common clinical problem because of difficulties in diagnosis and treatment. Lung cancer including malign mesothelioma is the most cause of malign pleural effusion however, all form of cancer including cancer of breast, ovary, stomach, lymphoma may cause malign pleural effusion. The diagnosis of malign pleural effusion requires either histological or cytological demonstration of malignant cells in the pleural tissue or pleural fluid. Median survival is dependent on the stage and type of the underlying malignancy. Many pleural fluid tests and invasive procedure are useful in differential diagnosis of malign effusions. In this review, approach to diagnosis of malign pleural effusion is presented.

Key words: diagnosis, malign pleural effusion.

FİZYOPATOLOJİ

Plevra dinamik bir yapıya sahip olup plevradaki sıvının büyük bir bölümü parietal kısımdaki kapiller yataktan kaynaklanır. Araştırmacılar her gün 5 ile 10 L arasında sıvı üretildiğini tahmin etmektedirler^(1, 2). Plevral sıvının 30 mL dışındaki büyük kısmı parietal plevradaki venöz kapillerden daha az oranda ise lenfatiklerden drene olur⁽³⁾.

Malign plevral efüzyonlar (MPE) çeşitli kanserlerle birlikte olabilir. Bu durum sıklıkla plevra dışındaki malignitelerden olduğu gibi plevranın malignitelerinden de kaynaklanabilir. Akciğer kanseri, lenfoma, meme kanseri ve over kanseri plevrayı tutan maligniteler olup malign plevra efüzyonların %80'inden sorumludurlar. Primer ya da metastatik pulmoner kanserler viseral plevrayı bozarak parietal plevradan viseral plevraya sıvı rezorpsiyonunu engeller. Alternatif olarak viseral

Yazışma adresi: Sibel ARINÇ, Göktepe sok. 2/14 Feneryolu/ İSTANBUL

Tel: (0216) 567 91 21

e-mail:sarinc@superonline.com

Alındığı tarih: 24.12.2006, revizyon sonrası alınma: 24.12.2006, kabul tarihi: 17.03.2007

ve parietal plevra metastatik hücreler ile istila edilmiş olabilir. Tümör hücreleri ile endotelial bozulma ve inflamasyona bağlı olarak kapiller permeabilite artar⁽⁴⁾. Ayrıca tümörün bronşa kompresyonu ile oluşan postobstrüktif pnömönideki efüzyon, duktus torasikus basısı ve postobstrüktif atelektazinin neden olduğu transudatif sıvı ve şilotoraks, pulmoner emboli, kaşeksi ile düşen onkotik basınç ile oluşan sıvı, radyasyon ve kemoterapide kullanılan metotreksat, prokarbazin, siklofosamid ve bleomisin'in neden olduğu sıvı direkt plevranın tutulumu ile ilgili olmayan, fakat primer tümör ile ilgili efüzyon çeşitleridir⁽⁵⁾. Kanslerle ilgili olmayan diğer komorbid hastalıklar da plevral efüzyonun artmasına katkıda bulunur. Bu hastalıklar tablo l'de sıralanmıştır⁽⁶⁾.

Tablo I: Malign plevral efüzyon oluşumuna katkısı olan diğer plevral hastalıklar⁽⁶⁾.

Tümör ile lenf bezi tutulumu
Obstrüktif pnömöninin eşlik etmesi
Önceki mediastinal veya torakal radyoterapi
Eşlik eden perikardial restriksiyon/obstrüksiyon/efüzyon Asit
Konjestif kalp yetmezliği
Renal yetmezlik
Malnütrisyon(hipoalbuminemi)
Pulmoner emboli
Eşlik eden romatolojik hastalıklar(serozit)

Mezotelyomanın insidansı dünyada farklılıklar gösterir. Mezotelyoma insidansının yüksek olduğu bölgelerde sıklıkla plevral efüzyon eşlik eder ve bu oran %95'in üzerindedir^(7,8). Mezotelyomada metastatik kanserlerden farklı olarak tümör visceral plevraya yayılmadan önce parietal plevradan kaynaklanır⁽⁷⁾. Parietal plevra tutulumu gösteren mezotelyomalı olgular erken evrededir ve her iki plevra tutulumu gösteren olgulardan daha iyi prognoz gösterirler⁽⁹⁾.

SEMPTOMLAR

Dispne en sık görülen semptom olup olguların yarısından fazlasında görülür⁽¹⁰⁾. Hastalığın ileri evre olması ile beraber iştahsızlık, zayıflama ve kilo kaybı semptomlarına sık rastlanır. Büyük plevral efüzyonlarda dispne semptomu tam olarak aydınlatılmamakla birlikte, göğüs duvarının kompliansının

azalması, mediasten'in karşı tarafa şifti, karşı taraf akciğerde volum azalması, göğüs duvarı ve akciğerden gelen refleks uyarılar gibi ciddi faktörlerden etkilenmektedir⁽¹¹⁾.

Göğüs ağrısı sıklıkla mezotelyomada efüzyonun olduğu tarafta görülür ve plerötik ağrıdan çok künt şekildedir⁽¹²⁾. Plevral efüzyonda hemoptizi öyküsü genelde bronş kanseri lehinedir. Fizik muayenede solunum seslerinde azalma, perküsyonda matite ve vokal fremitusta azalma saptanır. Büyük miktardaki sıvılarda trakeal deviasyon görülebilir⁽⁴⁾.

TANISAL YAKLAŞIM

Görüntüleme Yöntemleri: Ultrasonografi, malign plevral efüzyonlu olgularda plevral lezyonların değerlendirilmesini ve az miktarda sıvı bulunan olgularda torasentez yerinin belirlenmesine yardımcı olur. MPE'li olgularda tomografi düz filmlerde fark edilmeyen az miktardaki sıvıyı gösterir.

Bilgisayarlı akciğer tomografisi aynı zamanda altttaki parankimi, mediasten tutulumunu, pulmoner ve plevral metastazları ve asbeste bağlı plevral plakların değerlendirilmesi için kullanılır. Ultrasonografi, malign plevral efüzyonlu olgularda plevral lezyonların değerlendirilmesini ve az miktarda sıvı bulunan olgularda torasentez yerinin belirlenmesine yardımcı olur. MRI (magnetik rezonans)'ın kullanımı MPE'da sınırlı olmakla beraber tümörün göğüs duvarına yayılımını değerlendirmede önemlidir. Malign plevral efüzyonlarda PET (Fluorodeoksoglukoz pozitron emision tomografisi)'nin kullanımı ile sınırlı bilgi olmakla beraber malign mezotelyomanın uzanımı hakkında bilgi verir⁽¹³⁾.

Torasentez: MPE'lerin tanısında plevra sıvısı veya biyopsisinde malign hücrelerin ya da histolojinin gösterilmesi şarttır. Hemorajik plevral efüzyonlar sıvının malignite kaynaklı olduğunu gösteren önemli bir bulgudur ancak malign sıvıların yarısından fazlasında sıvı non-hemorajiktir⁽¹⁴⁾. Tanısı olmayan plevral efüzyonlarda sıvı sitolojisi deneyimli bir patolog tarafından değerlendirilmelidir⁽¹⁵⁾. Tanı oranı tümörün yaygınlığına bağlı olarak değişir. Çeşitli çalışmalarda sıvı sitolojisinin tanı değeri %62 ile 90 arasında bulunmuştur. Bu oran mezotelyoma için %60'a yakındır^(11, 16-19). Malign plevral efüzyonların çoğu Light kriterlerine göre eksuda

olmakla beraber çok nadir de olsa bazen transüda özelliği gösterebilir⁽²⁰⁾. Malign sıvılarda pH takip endikasyonu olmasa da düşük pH enfeksiyona işaret edebilir. Ayrıca hemotoraklarda da pH düşüktür ve sıvıdaki düşük pH değeri kısa yaşam süresi ile paralellik gösterir⁽⁴⁾.

Plevra biyopsisi: MPE'larda kapalı plevra biyopsisi plevra sıvı sitolojisinden daha az duyarlıdır⁽¹⁰⁾. Kapalı plevra biyopsilerinin tanı değeri %40 ile %75 arasında değişir^(19, 21-24). Mezotelyoma gibi plevra lezyonunun BT ile tesbit edilebildiği olgularda biyopsi BT eşliğinde yapılabilir. Plevra biyopsisindeki düşük tanı oranı; erken evrede plevra invazyonun küçük olması, tümörün tutulum yerinden biyopsi alınmaması ve biyopsiyi yapan kişinin deneyimsizliği gibi birçok faktöre bağlıdır⁽¹¹⁾.

Plevra biyopsisinde başlıca kontrendikasyonlar; kanama diyatezi, antikoagülan kullanımı, göğüs duvarı enfeksiyonu ve hastanın koopere olmaması gibi durumlardır. Plevra biyopsisinin en önemli komplikasyonları vazovagal refleksi, pnömotoraks ve hemotorakstır. Pnömotoraks genellikle invaziv girişimi gerektirmeyecek kadar azdır. Biyopsi sonrası hızlı gelişen sıvı ve klinik bozulma klinisyenin hemotoraks yönünden dikkatli olmasını gerektiren bir durumdur⁽²⁵⁾. Plevra biyopsisinin torasenteze üstünlüğü çok az olup tüberkülozun endemik olduğu bölgelerde tüberkülozu dışlamak için kullanılabilir.

Bronkoskopi: Tanısı olmayan plevral efüzyonlarda bronkoskopinin tanı değeri düşüktür ve rutin olarak yapılması önerilmez. Büyük efüzyonlarda, endobronşiyal lezyon, hemoptizi ve atelektazi şüphesi varsa bronkoskopi önerilir. Torasentez sonrası akciğer ekspansiyonu yoksa plöredezis öncesi endobronşiyal obstrüksiyonu dışlamak amacı ile de bronkoskopi uygulanır^(11,26).

Torakoskopi: Torakoskopi sıvı sitolojisinin ve plevra biyopsilerinin negatif kaldığı durumlarda uygulanır. Torakoskopinin tanı değeri tüberküloz ve MPE'larda %90'ın üzerindedir. Malignite şüphesi olan olgularda ve hücre tanısı pozitif olan olgularda aynı zamanda plöredezis de uygulanabilir⁽²⁷⁾.

Tümör belirteçleri ve tümör büyüme faktörleri: MPE'da çeşitli tümör belirteçleri kullanılmasına rağmen klinikte rolü kesinleşmemiştir. CA 5-9, CEA, CA 15-3'in kombinasyonu muhtemel malign mezotelyomayı gösterir. CEA, skuamoz ve

adenokarsinoma bağlı MPE'lerde yüksek bulunurken CA -3 meme kanserinin neden olduğu plevra sıvılarda yüksek bulunur. Tümör belirteçleri sitolojik incelemeye kısmen katkı sağlayabilir ve rutin istenmesi gerekmez⁽²⁸⁾.

İnflamatuar parametrelerin ve tümör growth faktör(TGF)'in tanıdaki değeri kesinleşmemiştir. Vasküler endotelial growth faktör(VEGF) büyük oranda hastalıklı plevra dokusundan üretilir ve plevra sıvısı oluşumu, anjiogenezis ve vasküler permeabilite de rol oynayan önemli bir mediyatördür. VEGF'in vasküler endotel hücreleri üzerine mitojenik ve kemotaktik etkileri vardır. VEGH küçük hücreli dışı akciğer kanserinde, mezotelyoma ve meme kanserinde yüksek bulunur. Anti VEGH reseptörleri vasküler permeabiliteyi düzenler ve MPE'larda faydalı olabilir⁽²⁸⁾.

SPEŞİFİK HASTALIKLARDA MALİGN PLEVRAL EFÜZYON

Akciğer kanseri: Akciğer kanserli olguların %7-15'inde malign plevral efüzyon gelişir. Adenokarsinom, akciğer kanserli olgularda en sık efüzyona neden olan histolojik tiptir⁽²⁹⁾.

Plevral efüzyonun görülmesi akciğer kanserinde ileri evre ve kötü prognozu gösterir ama bazı olgularda tümör plevrayı invaze etmemiş olabilir. Plevrayı invaze etmeksizin oluşan paramalign efüzyonlar arasında postobstrüktif pnömöni veya atelektazi, tümör basısına bağlı venöz obstrüksiyon, mediasten lenf nodlarına bağlı lenf drenajının bozulması sayılabilir⁽³⁰⁾.

Hücre sitolojisi pozitif plevral efüzyonlu KHAK'li olgular sınırlı efüzyonsuz olgulara göre daha kötü prognoza sahiptirler. İlerlemiş ve inoperbl KHDAK akciğer kanserli olgularda plöredezis düşünülmemelidir. Santral tümör obstrüksiyonu şüphesi ve büyük miktarda sıvı olan, tomografi ile karşı tarafa mediastinal şifin olmadığı desteklenen olgularda ilk olarak bronkoskopi yapılmalı, mümkünse obstrüksiyon girişimsel bronkoskopi yöntemlerinden en uygun olanı ile açılmalıdır. Ardından sıvı uzaklaştırılarak akciğerin ekspansiyonuna izin verilmelidir. Sistemik kemoterapi KHDAK olgularda lokal tedaviye gerek duyulmadan sıvının kaybolmasına neden olabilir. Plöredezis kemoterapinin kontrendike ve

efektif olmadığı olgularda denenebilir⁽²⁹⁾.

Mezotelyoma: Ortalama yaşam süresi 6-18 ay olup ölüm sıklıkla lokal yayılım ve/veya solunum yetmezliğine bağlı olarak oluşur. Son evrede hematogen yayılıma bağlı olarak uzak metastaz görülür⁽³¹⁻³³⁾. Sarkomatoz veya mikst histolojik tip, trombositoz, sebebi bilinmeyen ateş, >65 yaş, kötü Karnofsky skalası mezotelyomada kötü prognoz kriterleri iken epitelyal histolojik tip, evrel (özellikle parietal plevrada sınırlı hastalık), göğüs ağrısının olmaması, semptomların tanıdan önce altı aydan kısa olması iyi prognoz kriterleridir^(29,34).

Mezotelyomada tekli tedavi seçenekleri başarısız olmuştur. Yüksek doz radyoterapi, intraplevral radyoaktif ajanlar, kemoterapi ajanlarının yaşam süresi üzerine olumlu etkisi olmadığı gibi tek başına cerrahi yaklaşımın da yaşam süresine katkısı yoktur. Cerrahi yaklaşımın küratif olması için rezeksiyon plevra (evrel), akciğer (evreB, II, III), sıklıkla diyafragma, perikard, göğüs duvarının bir bölümünü içermelidir. Olguların dikkatli seçilmesine rağmen (<60 yaş, epitelyal tip, erken evre) 5 yıllık yaşam süresi yalnızca %11'dir^(32, 35,36).

Erken evre tedavi başarısında anahtar rol oynar. Bu evrede hastalık plevrada sınırlıdır ve intraplevral tedavi denenebilir. Evre II ve III mezotelyomalı olgularda iki tedavi seçeneği olup birbirine üstünlüğü yoktur. Birinci seçenek radikal cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiyi içerirken, ikinci seçenek koruyucu radyoterapi ile gerekli ise plöredezis ve kemoterapi kombinasyondur⁽³⁷⁾. Evre IV olgularda ise palyatif ağrı kontrolü ve konservatif tedavi önerilir⁽²⁹⁾.

Meme kanseri: Meme kanserli olguların %7-11'inde malign plevral efüzyon gelişir. %43'ünün ilk semptomu plevra metastazına bağlıdır ve meme kanseri tanısı ile plevral efüzyon gelişimi arasında geçen süre ortalama 41.5 aydır⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. Meme kanserinde plevral efüzyon nadiren göğüs duvarı yolu ile daha çok da lenfatik ve hematogen yayılım ile oluşur⁽²⁹⁾. Meme kanserine bağlı efüzyonda sitotoksik ajanlar ve hormonlar etkili olabilir. Bu yaklaşımların yetersiz kaldığı durumlarda lokal tedavi denenebilir⁽²⁹⁾.

Lenfoma ve lösemi: Genellikle lenfomaların ileri evresinde ortaya çıkar. Bazen ilk semptom olabilir. Hodgkin lenfomada mediastende büyüyen lenf bezlerinin bası ile lenfatik drenajı bozması, non-Hodgkin lenfomada ise tümörün parietal veya

viseral plevrayı invaze etmesine bağlı olarak tek taraflı veya iki taraflı efüzyon gelişebilir⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾. Lenfomaya bağlı efüzyonlar genelde eksüdatif vasıfta olmakla beraber bazen transüda olabilir. Efüzyonlar seröz, hemorajik veya şilöz olabilir. Şilotoraksın en sık nedeni ise non-Hodgkin lenfomalardır^(44, 45). Tedavi seçimi sistemik kemoterapidir ve bu kemoterapi mediastinal lenf bezi tutulumunda ve şilotoraksta etkili olabilir. Parenteral beslenme ile beraber plöredezis, şilöz üretimi azaltma amacıyla ve kemoterapinin başarısız olduğu durumlarda denenebilir⁽⁴⁵⁾.

KAYNAKLAR

1. Black LF. The pleural space and pleural fluid. Mayo Clin Proc 1972; 47 :493-506.
2. Light R. Pleural effusions. Med Clin North Am 1977; 61: 1339-52.
3. Stewart PB. The rate of formation and lymphatic removal of fluid in pleural effusion. J Clin Invest 1963;42: 258-62.
4. Decamp MM, Mentzer SJ, Swanson SJ, Sugarbaker DJ. Malign effusive Disease of the pleura and pericardium. Chest 1997; 112: 291-5
5. Aleman C, Alegria J, Segura RM, et al. Polymorphonuclear elastase in early diagnosis of complicated pyogenic pleural effusion. Respiration 2003;70:462-7.
6. Ruckdeschel JC. Management of malignant pleural effusion. Semin Oncol 1988; 5: 24-8.
7. Lee YCG, DeKlerk NH, Henderson DW, Musk AW. Malign mesothelioma. In: Hendrick DJ, Burge PS, Beckett WS, Churg A, eds. Occupational disorder of the lung. Recognition, management and prevention. London: WB Saunders; 2002;359-79.
8. Lee YCG, Dean A, Thompson RI, Robinson BWS. Robinson BWS, Chahinian P. Mesothelioma. London: Martin Dunitz; 2002; 111-26.
9. Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma. A prospective study of 188 consecutive patients. Part I: Diagnosis. Cancer 1993;72:389-93.
10. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. Am J Med 1977; 63: 695-702.
11. American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusions. Am J Resp Crit Care Med 2000; 162:1987-2001.

12. Tammilehto L, Maasilta P, Kostianen S, et al. Diagnosis and prognostic factors in malignant pleural mesothelioma: a retrospective analysis of sixty-five patients. *Respiration* 1992;52:129-35.
13. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, et al. Management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J* 2001;18:402-19.
14. Bernard F, Stermen D, Smith RJ, et al. Metabolic imaging of malign pleural mesothelioma with fluoro-deoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 1998; 144: 713-22.
15. Lee YCG, Davies RJO. Management of pleural effusions in acute medical settings: a practical guide. *CPD J Acute Med* 2004;3:26-32.
16. Johnston WW. The malignant pleural effusion: a review of cytopathological diagnosis of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer* 1985;56:905-9.
17. Hsu C. Cytologic detection of malignancy in pleural effusion: a review of 5255 samples from 3811 patients. *Diag Cytopathol* 1987; 3: 8-12.
18. Starr RL, Sherman ME. The value of multiple preparations in diagnosis of malignant pleural effusions. *Acta Cytol* 1991; 35: 533-7.
19. Loddenkemper R, Grosser H, Gabler A, et al. Prospective evaluation of biopsy methods in the diagnosis of malignant pleural effusion: inpatient comparison between pleural fluid cytology, blind needle biopsy and thoracoscopy. *Am Rev Resp Dis* 1983;127 (suppl4): 114.
20. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, et al. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972;77:507-13.
21. Prakash UBS, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusions: analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc* 1985;60:158-64.
22. Star RL, Sherman ME. The value of multiple preparations in the diagnosis of the malignant effusions. *Acta Cytol* 1991; 35: 533-7,
23. Poe RH, Israel RH, Utell MJ, et al. Sensivity, specificity and predictive values of closed pleural biopsy. *Arch Intern Med* 1984; 144: 325-8.
24. Escudero BC, Garcia CM, Cuesta CB, et al. Cytologic and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle. *Arch Intern Med* 1990; 150:1190-4.
25. Sahn SA. Thoracentesis and pleural biopsy. In: Shelhamer J, Pizzo PA, Parillo JE, Masur H, eds. *Respiratory disease in the immunosuppressed host*. Philadelphia: J B Lippincott; 1991:129.
26. Kelly P, Fallouh M, O'Brien A, Clancy L. Fiberoptic bronchoscopy in the management of alone effusion: a negative study. *Eur Respir J* 1990;3:397-8.
27. Lee YCG, Light RW. Management of malignant pleural effusions. *Respirology* 2004;9:148-56.
28. Neragi-Miandoab S. Malign pleual effusion, current and evolving approaches for its diagnosis and managment. *Lung Cancer* 2006;54:1-9.
29. Antony VB, Loddenkemper RL, Astoul P, et al. Management of pleural effusion. *Eur Respir J* 2001; 18: 402-19.
30. Decker DA, Dines DE, Payne WS, et al. The significance of cytologically negative pleural effusion in bronchogenic carcinoma. *Chest* 1978; 74: 640-2(abstract).
31. Antman KH, Pass HI, Li FB, et al. Benign and malignant mesothelioma. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1993:1489-508.
32. Antman KH. Natural history and epidemiology of malignant mesothelioma. *Chest* 1993;103:373S-6S.
33. Umsawasdi T, Dhingra HM, Charsangavej C, Luna MA. A Case Report of malignant pleural mesothelioma with long term disease control after chemotherapy. *Cancer* 1991;67:48-54.
34. Johansson L, Linden CJ. Aspect of histopathological subtype as a prognostic factor in 85 pleural mesotheliomas. *Chest* 1996; 109: 109-14.
35. Fento FN, Richardson JD. Diagnosis and management of malignant pleural effusion. *Am J Surg* 1995;170:69-74.
36. Ong ST, Vogelzang NJ. Chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: a review. *J Clin Oncol* 1996; 14:1007-17(abstract).
37. Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomize trial of local radiotherapy. *Chest* 1995;108:754-8.
38. Apfelstaedt JP, Muller AG. Breast cancer complicated by pleural effusion. *J Surg Oncol* 1995;58:173-5.
39. Kreisman H, Wolvok N, Schwartz FH, et al. Breast cancer and thoracic metastasis: a review of 119 patients. *Thorax* 1983;38:175-9.
40. Weichselbaum R, Marck A, Hellman S. Patogenesis of pleural effusion in carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977; 2:963-5.

41. Vieta JO, Craver LF. Intrathoracic manifestation of the lymphomatoid diseases. *Radiology* 1943;37:138-59.
42. Çelikođlu F, Teirstein AS, Krellenstein DJ, Strauchen JA. Pleural effusion in non-Hodgkin's lymphoma. *Chest* 1992; 101: 1357-60.
43. Whitcomb ME, Schwan MI, Keller AR, et al. Hodgkin disease of lung. *Am Rev Respir Dis* 1972;106:79-85.
44. Jenkis PF, Ward MJ, Davies P, Fletcher J. Non-Hodgkin lymphoma, chronic lymphatic, leukaemia and the lung. *Br J Dis Chest* 1981;75: 22-30.
45. Xaubet A, Diuinenjo MC, Masin A, et al. Characteristic and prognostic value of pleural effusions in non-Hodgkin lymphomas. *Eur J Respir Dis* 1985;6:135-40.