

Lokuð fleiðrusýnataka með nál á Íslandi árin 1990-1999

Ágrip

Jónas Geir
Einarsson¹

LÆKNANEMI Á 5. ÁRI

Helgi J. Ísaksson²

LÆKNIR, SÉRFRÆÐINGUR Í

LÍFFÆRAMEINAFRÆÐI

Gunnar
Guðmundsson³

LÆKNIR, SÉRFRÆÐINGUR Í

LUNGNASJÚKDOMUM

Inngangur: Lokuð fleiðrusýnataka er gerð til að finna orsök fyrir vökvasöfnun í fleiðruholi sem ekki hefur fundist skýring á með vökvarannsókn eingöngu. Tilgangur rannsóknarinnar var að kanna niðurstöður lokaðrar fleiðrusýnatöku með nál á Íslandi.

Efniviður og aðferðir: Hjá Rannsóknastofu Háskólans í meinafræði voru athuguð vefjarannsóknasvör allra fleiðrusýna frá 1990-1999. Sjúkraskýrslur voru kannaðar.

Niðurstöður: Um var að ræða 130 sýni frá 120 einstaklingum, 74 körlum og 46 konum. Látnir eru 75/120. Algengasta greiningin var fleiðrubólga eða bandvefsaukning hjá 85/120, krabbamein hjá 15 og þrjú voru með berkla en hjá 17/120 voru aðrar niðurstöður. Næmi fleiðrusýnis var um það bil 27% við greiningu á illkynja vexti. Ef frumurannsókn var einnig gerð á vökvanum jókst næmið í 56%. Af þeim sem greindust með fleiðrubólgu var orsökinn illkynja vöxtur hjá 33/85, lungnabólga hjá 11, fimm vegna áverka og hjá átta voru aðrar orsakir, en hjá 25/85 fannst engin skýring. Með frekari rannsóknum var hægt að sýna fram á að orsökinn fyrir vökvanum var krabbamein hjá 55/120. Af þeim voru langflestir með lungnakrabbamein, eða 24/55, því næst kom brjóstakrabbamein með sjö tilfelli. Þrátt fyrir frekari rannsóknir fannst engin skýring á vökvasöfnuninni hjá 32.

Ályktanir: Lokuð fleiðrusýnataka með nál hefur fremur lágt næmi í greiningu illkynja æxla en auka má næmið með því að gera frumurannsókn á vökvanum. Þörf er frekari rannsókna og eftirlits hjá þeim sem hafa bólgu í fleiðrusýni.

Inngangur

Vökvasöfnun í fleiðru er algengt klínískt vandamál sem getur stafað af mörgum orsökum. Nýlegar bandarískar tölur sýna að hjartabilun er algengasta ástæðan, þá lungnabólga, krabbamein, lungnarek, veirusýking og kransæðahjáveituaðgerð (1). Rannsókn sem gerð var á orsökum fleiðruvökva á Borgarspítalanum og birtist í Læknablaðinu 1992 sýndi að algengasta orsökinn fyrir fleiðruvökva hjá innliggjandi sjúklingum var hjartabilun, þá kom lungnabólga, svo vökvu eftir aðgerð, áverka og loks krabbamein (2). Ef orsökinn er ekki augljós og um er að ræða það mikið magn fleiðruvökva að hann myndar meira en eins cm vökvalag á hliðarlegumynd er stungið á vökvanum og vökvasýnið rannsakað. Ef um er að ræða útvessa

ENGLISH SUMMARY

Einarsson JG, Ísaksson HJ, Guðmundsson G

Closed needle pleural biopsy in Iceland 1990-1999

Læknablaðið 2003; 89: 215-9

Objective: Closed pleural biopsy is done to determine causes of pleural effusion after fluid analysis has been nondiagnostic. The aim of the study was to evaluate results of closed pleural biopsy in Iceland.

Material and methods: All pathology reports of closed pleural biopsy from 1990-1999 at the Department of Pathology were reviewed. Hospital records for these patients were screened.

Results: There were 130 samples from 120 individuals. There were 74 males and 46 females. Deceased are 75/120. The most common diagnosis was pleuritis or fibrosis in 85/120, cancer in 15 and three had tuberculosis but 17/120 had other results. The sensitivity of a closed pleural biopsy for diagnosing cancer was 27%. Adding cytology increased the sensitivity to 56%. Of those that had pleuritis on initial biopsy the cause was found to be cancer in 33/85, pneumonia in 11, trauma in 5 and in 8 there were other causes. In 25/85 no etiology could be found. By doing further studies it was demonstrated that the cause for the fluid was malignancy in 55/120. Of those most had lung cancer or 24/55, and the second most common cause was breast cancer in 7. Despite further studies no cause was found in 32/85.

Conclusions: Closed pleural biopsy has fairly low sensitivity for diagnosis of cancer but it can be increased by adding cytologic evaluation. It is necessary to do further investigations and follow-up in patients that have inflammation in pleural biopsy.

Keywords: pleura, needle biopsy, cancer.

Correspondance: Gunnar Guðmundsson, ggudmund@landspitali.is

¹Læknadeild Háskóla Íslands, ²Rannsóknastofa Háskólans í meinafræði, ³Lyflækningadeild E7 Landspítala Fossvogi.

Bréfaskipti og fyrirspurnir: Gunnar Guðmundsson, Lyflækningadeild E7 Landspítala Fossvogi, 108 Reykjavík. Sími 543-6876, fax 543-6568. ggudmund@landspitali.is

Lykilord: fleiðra, nálarsýnataka, krabbamein.

(transudate) eru mismunagreiningar ekki mjög margar og er hjartabilun, lungnarek eða skorpulifur algengustu ástæður. Það er því sjaldnast þörf á frekari rannsóknum ef um útvessa er að ræða. Ef vökvinn er vilsa (exudate) eru mismunagreiningar mun fleiri og oftast þörf á frekari rannsóknum til að komast að ástæðum vökvasöfnunarinnar. Algengast er að um sé að ræða lungnabólgu en því næst er krabbamein og síðan lungnarek. Það eru þó fjölmargir aðrir sjúkdómar sem valda vilsu og má þar nefna ýmsa bólgu-sjúkdóma, berkla, brisbólgu og marga fleiri sjúk-

dóma en einnig geta lyf verið orsakavaldurinn (3). Ef almennar rannsóknir á vökvanum gefa ekki greiningu er gjarna framkvæmd lokað fleiðrusýnataka með nál og vefjarannsókn framkvæmd. Á þetta sérstaklega við ef grunur er um krabbamein og er þá einnig gerð frumurannsókn á fleiðrúvökvanum.

Lokað fleiðrusýnataka með nál hefur aðallega verið í höndum lungnalækna hér á Íslandi. Engar rannsóknir eru til hér á landi sem sýna fram á hver árangurinn af þessum rannsóknum er eða hversu margar þær eru. Tilgangur þessarar rannsóknar var að kanna árangur lokaðrar fleiðrusýnatöku með nál á Íslandi á árunum 1990-1999 og bera saman við erlendar rannsóknir. Tilgáta rannsóknarinnar var að í flestum tilvikum leiði lokað fleiðrusýnataka til sjúkdómsgreiningar. Sérstaklega var ætlunin að leggja áherslu á greiningu á illkynja sjúkdómum í fleiðru með þessari aðferð og jafnframt gildi frumurannsóknar á vökva í því sambandi. Þá var það kannað hvaða aðrar rannsóknaraðferðir eru notaðar þegar lokað fleiðrusýni og frumurannsókn á vökva duga ekki til. Einnig var ætlunin að kanna sérstaklega þá sem greinast með fleiðrubólgu (pleuritis) og hver afdrif þeirra eru. Fleiðrubólga er ósérhæfð greining sem getur haft margvíslegar orsakir og er því mikilvægt að finna út hvað veldur bólgunni. Ekki er vitað hversu oft fleiðrubólga greinist með lokaðri fleiðrusýnatöku og ekki er þekkt hver afdrif þeirra sem greinast með fleiðrubólgu eru.

Efniviður og aðferðir

Efniviður þessarar rannsóknar eru allir einstaklingar sem tekið hefur verið hjá lokað fleiðrusýni á árunum 1990-1999 með svokallaðri Abrams- eða Copes-nál. Sýnataka er gerð í staðdeyfingu. Oftast situr sjúklingur og læknir er fyrir aftan hann og stingur nál í millirifjabil neðarlega í brjóstakassa aftantil. Stungið er rétt ofan við rífið. Hægt er að taka vökvasýni í gegnum nálina. Síðan er nálin dregin út og á leiðinni festist hluti af fleiðruhímnunni í nálinni og verður þar eftir (4). Oftast eru tekin fjögur til sex sýni. Notast var við gagnabanka Rannsóknastofu Háskólans í meinafræði og fengust þar vefjarannsóknarsvör allra fleiðrusýna sem rannsökuð hafa verið á umræddu tímabili. Þessi sýni koma frá fjórum sjúkrahúsum á höfuðborgarsvæðinu: Landspítala Hringbraut, Fossvogi, Vífilstöðum og frá St. Jósefsspítala í Hafnarfirði. Sýni frá Fjórðungssjúkrahúsinu á Akureyri voru undanskilin en þau voru fá og ekki rannsökuð á Rannsóknastofu háskólans í meinafræði. Skoðaðar voru sjúkraskrár þessara einstaklinga og unnar úr þeim upplýsingar. Í tíu tilvikum fundust skýrslur viðkomandi einstaklinga ekki og voru þá læknaþréf frá þeim innlögnum sem um ræðir skoðuð. Rannsakendur greindu á milli vilsu og útvessa með hefðbundnum aðferðum (5). Undanskilin voru tilfelli þar sem fleiðrusýnis var afl-

Table I. Results of initial closed pleural biopsy.

Diagnosis	Number	%
Inflammation or fibrosis	85	71
Cancer	15	12
Adenocarcinoma	9	–
Carcinoma	2	–
Lymphoma	1	–
Synovial sarcoma	1	–
Carcinoma vs. mesothelioma	1	–
Non small cell carcinoma	1	–
Normal tissue	11	–
Tuberculosis	3	2
Inadequate tissue	3	2
Pleural plaque	2	2
Rheumatoid effusion	1	1
Total	120	100

Table II. Results of cytologic analysis regarding cancer.

Cytologic analysis	Number	%
Positive	26	22
Negative	85	70
Not done	7	6
Not known	2	2
Total	120	100

að með öðrum aðferðum en lokaðri fleiðrusýnatöku, til dæmis með fleiðruspeglun eða í skurðaðgerð. Dánarvottorð látinna einstaklinga voru fengin hjá Hagstofu Íslands. Vísindasiðanefnd og Persónuvernd gáfu leyfi fyrir rannsókninni. Gagnagrunnur og tölfræðilegir útreikningar voru unnir í Excel-tölvuforritinu.

Niðurstöður

Karlar voru í nokkrum meirihluta í þessum hópi, eða 74/120, og konur 46/120. Meðalaldur við sýnatöku var 67 ár og miðgildi 68 ár. Yngsti sjúklingurinn var 19 ára en sá elsti 98 ára. Í febrúar árið 2002 voru 75/120 sjúklinganna láttnir. Um var að ræða 130 sýni frá 120 einstaklingum en hjá átta einstaklingum voru tekin tvö sýni og hjá einum einstaklingi voru tekin þrjú sýni. Í flestum tilvikum, eða hjá 101/120, var um að ræða vilsu en 19/120 voru með útvessa.

Reykingar voru algengar í þessum hópi en alls voru það 86/120 af hópnum sem reyktu eða höfðu áður reykt. Við fyrstu sýnatöku voru langflestir, eða 85/120, sem fengu greininguna fleiðrubólga eða bandvefsaukning (fibrosis) en í 15 sýnum sást illkynja sjúkdómur. Í töflu I má sjá sundurliðun á þeim greiningum sem um var að ræða hjá 120 einstaklingum eftir vefjarannsókn á fyrsta fleiðrusýni. Algengasta krabbameinið í fyrsta lokaða vefjasýni var kirtilfrumukrabbamein. Hjá átta einstaklingum voru tekin tvö sýni og hjá einum þrjú sýni vegna þess að ekki fékkst greining með fyrsta sýni. Hjá þremur einstak-

Table III. Final diagnosis in those who underwent closed pleural biopsy.

Causes of pleural fluid	Number	%
Cancer	55	46
Idiopathic	32	27
Pneumonia	12	10
Congestive heart failure	6	5
Trauma	5	4
Tuberculosis	4	3
Subphrenic abscess	2	2
Pulmonary embolism	1	1
Rheumatoid effusion	1	1
Post CABG* surgery	1	1
Ovarian hyperstimulation syndrome	1	1
Total	120	100

* Coronary artery bypass grafting

Table V. Cause of death in study patients.

Cause of death	Number	%
Lung cancer	23	31
Ischemic heart disease	19	25
Breast cancer	7	9
Pneumonia	5	7
Ovarian cancer	3	4
Mesothelioma	3	4
Gastric cancer	2	3
Pancreas cancer	2	3
Colon cancer	2	3
Lymphoma	2	3
Peritoneal cancer	2	3
Renal cancer	1	1
Oral cavity cancer	1	1
Small bowel cancer	1	1
Leukemia	1	1
HIV*	1	1
Total	55	100

* Human immunodeficiency virus

lingum sýndi annað fleiðrusýni krabbamein og hjá þeim eina einstaklingi sem tekin voru hjá þrjú sýni var þriðja sýnið með krabbameinsgreiningu. Í einu af þessum tilvikum var þegar búið að sýna fram á illkynja sjúkdóm með frumurannsókn á vökva.

Frumurannsókn á vökva var athuguð með tilliti til krabbameins (tafla II) og var hún jákvæð í 26 tilfellum. Við nánari skoðun kom í ljós að í einu tilfelli var um falskt jákvætt svar að ræða þar sem við krufningu fundust engin merki um illkynja vöxt. Sá einstaklingur var með fleiðrúvökva vegna lungnabólgu en hann hafði verið með smáfrumukrabbamein í lunga fyrir 12 árum sem svarað hafði meðferð á þeim tíma. Ekkert benti til endurkomu smáfrumukrabbameins við krufninguna.

Við lestur á sjúkraskýrslum og göngudeildarnótum var reynt að komast nær orsökum vökvafnunna, ef vefjasýni tekin með nál gáfu ekki greiningu, og þá með hvaða hætti greining var gerð. Samantekt á því leiddi í ljós að 55 af þeim 120 sem í rannsókninni voru reyndust vera með krabbamein sem orsök fyrir

Table IV. Origin of cancer in pleura.

Origin of cancer	Number	%
Lung	24	44
Breast	7	13
Pleura	4	7
Ovary	3	5
Lymph nodes	3	5
Kidney	2	4
Stomach	2	4
Pancreas	2	4
Peritoneum	2	4
Colon	2	4
Small bowel	1	2
Bone marrow	1	2
Oral cavity	1	2
Adrenals	1	2
Total	55	100

vökvafnuninni. Hjá 32/120 var ekki hægt að sýna fram á með vissu hver ástæðan fyrir vökvafnuninni var. Lungnabólga og hjartabilun voru aðrar algengar orsakir (tafla III). Af þeim sem ekki fannst skýring á vökvafnuninni hjá eru tíu látnir, níu úr hjarta- og æðasjúkdómum og einn úr lungnabólgu. Ein kona var með heilkenni ofurseytris-eggjastokka sem stafar af hormónagjöf sem gefin er til undirbúnings eggjatöku fyrir gervifrjóvgun. Hormónagjöfin leiðir til vökvafnunar í kviðar- og fleiðruholi sem gengur yfirleitt yfir án eftirkasta (6).

Uppruni æxlis var athugaður (tafla IV) og einnig dánarorsök þeirra 75 einstaklinga sem látnir voru í febrúar árið 2002 (tafla V). Lungnakrabbamein er bæði algengasta krabbameinið og einnig algengasta dánarorsökin. Árið 2002 voru fjórir enn á lífi sem greinst höfðu með krabbamein í fleiðru en þeir voru með upprunastað krabbameins í nýra, lunga, eggjastokk og í fleiðru (mesothelioma). Einn greindist árið 1992, tveir árið 1996 og einn árið 1999 og er því eftirfylgnitími þessara einstaklinga orðinn nokkur. Einn sjúklingur var með alnæmi og lést af þeim sökum en hann var einnig með eitlakraabbamein sem orsakaði fleiðrúvökvann.

Hjá 85 einstaklingum greindist fleiðrúvökva eða bandvefsaukning í fyrsta sýni en af þeim reyndust 33 vera með illkynja sjúkdóm sem orsök fyrir vökvafnuninni við nánari uppvinnslu. Hjá 25/85 fannst engin skýring á vökvafnuninni þrátt fyrir ítarlega uppvinnslu en aðrar ástæður, eins og lungnabólga, áverki og hjartabilun, voru sjaldgæfari (tafla VI).

Með lokuðu fleiðrusýni var sýnt fram á krabbamein hjá 15 einstaklingum við fyrstu sýnatöku en frumurannsókn á vökva gaf greiningu hjá 25 einstaklingum. Með fleiðrusýni er unnt að greina illkynja vöxt þar sem frumurannsókn nær ekki að sýna fram á hann og öfugt. Í sumum tilfellum geta bæði fleiðrusýnataka og frumurannsókn á vökva greint krabbamein. Með þessum tveim rannsóknaraðferðum var því hægt að sýna fram á krabbamein í fleiðru hjá 31,

Table VI. Cause of pleural effusion in those who had inflammation or fibrosis on initial biopsy.

Cause of pleural fluid	Number	%
Cancer	33	39
Idiopathic	25	29
Pneumonia	11	13
Trauma	5	6
Congestive heart failure	4	5
Subphrenic abscess	2	2
Pulmonary embolism	1	1
Rheumatoid effusion	1	1
Tuberculosis	1	1
Post CABG* surgery	1	1
Ovarian hyperstimulation syndrome	1	1
Total	85	100

* Coronary artery bypass grafting

Table VII. Method used to determine cancer diagnosis. In one case a cytologic analysis was diagnostic while a second closed pleural biopsy showed cancer.

Method	Number	%
Closed pleural biopsy and cytologic analysis	31	56
Thoracoscopy	5	9
Mediastinoscopy	4	7
Second closed pleural biopsy	3 (4)	6
Autopsy	2	4
Bronchoscopy	2	4
Sample from operation	2	4
Transthoracic aspiration	1	2
History of cancer	5	9
Total	55	100

Table VIII. Comparison of sensitivity of closed pleural biopsy and cytologic analysis in diagnosing cancer.

Sensitivity of closed pleural biopsy	27%
Sensitivity of cytologic analysis	46%
Sensitivity of both methods	56%

eða 56% af þeim sem höfðu illkynja sjúkdóm. Hjá 24 einstaklingum voru aðrar greiningaraðferðir notaðar til að sýna fram á illkynja vöxt (tafla VII). Næmi fleiðrusýnis og frumurannsóknar við greiningu á krabbameini í fleiðru var 56% en næmi fleiðrusýnis eingöngu var 27% og frumurannsóknar eingöngu var 45% (tafla VIII).

Umraða

Hér er um að ræða afturskyggnarannsókn með til-
tölulega fáum tilfellum og því ekki hægt að alhæfa um niðurstöður. Karlmennt voru fleiri en konur í þessari rannsókn og langflestir voru núverandi eða fyrrverandi reykingamenn.

Meinvörp eru algengasta orsök illkynja æxla í fleiðru greindum með lokaðri fleiðrusýnatöku á Íslandi í þessari rannsókn, þar af eru lungnakrabba-

meinn algengustu krabbameinin, og því næst koma meinvörp frá brjóstakrabbameini en uppruni í öðrum líffærum er sjaldgæfari. Þetta eru svipaðar niðurstöður og í erlendum rannsóknum (7-10). Frumæxli í fleiðru (mesothelioma malignum) reyndust þriðja algengasta krabbameinið sem greindist með lokaðri fleiðrusýnatöku í okkar rannsókn.

Einungis þrjú sjúklingar greindust með fleiðru-berkla á þessu tíu ára tímabili í fleiðrusýni teknu með lokaðri sýnatöku með nál sem barst Rannsóknastofu háskólans í meinafræði og er þetta lægra hlutfall af heildinni en í erlendum rannsóknum (7, 11-13). Þessi munur skýrist að einhverju leyti af mismunandi tíðni berkla milli landa sem og því að rannsóknirnar eru gerðar á mismunandi tímasteiðum.

Erlendar rannsóknir hafa sýnt að næmi lokaðs fleiðrusýnis við greiningu krabbameina er á bilinu 29-54% (7, 8, 11-16) en að næmi frumurannsóknar á fleiðruvökva sé á bilinu 40-87% (7, 8, 14, 17). Næmi vefjasýnis við greiningu krabbameina í okkar rannsókn er fremur lágt. Næmi frumurannsóknar er heldur hærra, eða 46%, og greinilegt að lokað fleiðrusýnataka með nál og frumurannsókn á vökva bæta hvor aðra upp. Margir þættir hafa áhrif á mismunandi næmi lokaðrar fleiðrusýnatöku og má þar nefna fjölda sýna sem tekin eru, hvar sýnið er tekið í brjóstholi og ýmis fleiri atriði (9, 18).

Fjöldi sýna þar sem ekki fékkst greining á orsökum fleiðruvökvans var 27% af heildarfjöldanum í þessari rannsókn en erlendar rannsóknir hafa sýnt mjög mismunandi tölur hvað þetta varðar, eða allt frá 6-50% (1, 8, 11, 12, 19). Af þeim 25 sjúklingum í okkar rannsókn þar sem orsök fleiðruvökvans fannst ekki voru tíu látnir í febrúar 2002. Hafa þeir allir dáið af öðrum orsökum en krabbameini. Virðist því hætta á illkynja sjúkdómi þegar ekki fæst greining á orsökum fleiðruvökvans vera lítil eftir uppvinnslu. Þess ber þó að geta að áreiðanleiki dánarvottorða hefur verið dreginn í efa (20).

Fleiðrubólga eða bandvefsaukning er algengasta greining við fyrstu sýnatöku en orsakir bólgunnar geta verið fjöldamargar. Algengasta orsök fleiðrubólgu og bandvefsaukningar í rannsókn okkar var krabbamein. Ljóst er af rannsókninni að greinist sjúklingur með fleiðrubólgu eða bandvefsaukningu í fleiðru við lokaða sýnatöku er nauðsynlegt að rannsaka hann nánar og fylgja honum vel eftir.

Í okkar rannsókn var mjög mismunandi hvaða öðrum greiningaraðferðum var beitt auk töku lokaðs fleiðrusýnis til að greina krabbamein í fleiðru. Líklegt er að það tengist einkennum sjúklinganna og niðurstöðum rannsókna þeirra hvaða greiningaraðferð var notuð. Algengast var að frumurannsókn væri gerð og jók það næmi verulega. Fleiðruspeglun og miðmætisspeglun var einnig beitt. Fleiðruspeglun hefur mun meira næmi til greiningar krabbameina í fleiðru heldur en lokað fleiðrusýnataka (21). Stafar

Þetta af því að illkynja vöxtur í fleiðru er oftast mjög dreifður og því tilviljun háð hvort lokað sýnataka lendi á æxlisvexti eða ekki. Með fleiðruspeglun er hægt að sjá æxlisvöxt og taka frá honum sýni. Það veur því upp þá spurningu hvort fleiðruspeglun eigi ekki að koma í stað lokaðrar sýnatöku. Á undanförunum árum hefur rutt sér til rúms fleiðruspeglun lungnalækna (medical thoracoscopy). Hún krefst ekki skurðstofuaðstöðu heldur má gera hana í aðgerðarstofu og hún er gerð í staðdeygingu en ekki í svæfingu (22). Þessi aðgerð er einfaldari, hættuminni og ódýrari en margar þær greiningaraðferðir sem voru notaðar á sjúklinga í þessari rannsókn til að komast að greiningu. Erfitt er þó að fullyrða um að hún gæti komið í stað allra þeirra greiningaraðferða sem notaðar voru vegna þess hve sjúklingarnir höfðu mismunandi einkenni og mismunandi rannsóknaniðurstöður.

Í þessari rannsókn hefur verið sýnt fram á að krabbamein er algengasta orsök fleiðruvökva þar sem fleiðrusýni er tekið með lokaðri nál. Fleiðrubólga og bandvefsaukning eru algengar greiningar við fyrstu sýnatöku og þarf frekari rannsóknir til að fá nákvæmari sjúkdómsgreiningu. Frumurannsókn er gagnleg við greiningu krabbameins í fleiðru og samverkandi með fleiðrusýni.

Heimildir

1. Light RW. Clinical practice. Pleural effusion. *N Engl J Med* 2002; 346: 1971-7.
2. Guðmundsson G, Jónsson MS. Fleiðruholsvökvi: Rannsókn á níutíu og sex sjúklingum á Borgarspítala. *Læknaþláðið* 1992; 78: 357-61.
3. Sahn SA. State of the art. The pleura. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 184-234.
4. Einarsson JG, Guðmundsson G. Vökvasöfnun í fleiðruhol – orsakir og greining. *Læknaneminn* 2002; 53: 12-18.
5. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972; 77: 507-13.
6. Elchalal U, Schenker JG. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome – views and ideas. *Hum Reprod* 1997; 12: 1129-37.
7. Nance KV, Shermer RW, Askin FB. Diagnostic efficacy of pleural biopsy as compared with that of pleural fluid examination. *Mod Pathol* 1991; 4: 320-4.
8. Prakash UB, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 158-64.
9. Light RW. *Pleural diseases*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
10. Johnston WW. The malignant pleural effusion. A review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer* 1985; 56: 905-9.
11. Hirsch A, Ruffie P, Nebut M, Bignon J, Chretien J. Pleural effusion: laboratory tests in 300 cases. *Thorax* 1979; 34: 106-12.
12. Scerbo J, Keltz H, Stone DJ. A prospective study of closed pleural biopsies. *JAMA* 1971; 218: 377-80.
13. Poe RH, Israel RH, Utell MJ, Hall WJ, Greenblatt DW, Kallay MC. Sensitivity, specificity, and predictive values of closed pleural biopsy. *Arch Intern Med* 1984; 144: 325-8.
14. Escudero Bueno C, Garcia Clemente M, Cuesta Castro B, Molinos Martin L, Rodriguez Ramos S, Gonzalez Panizo A, et al. Cytologic and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle. Study of 414 patients. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1190-4.
15. Frist B, Kahan AV, Koss LG. Comparison of the diagnostic values of biopsies of the pleura and cytologic evaluation of pleural fluids. *Am J Clin Pathol* 1979; 72: 48-51.
16. Salyer WR, Eggleston JC, Erozan YS. Efficacy of pleural needle biopsy and pleural fluid cytopathology in the diagnosis of malignant neoplasm involving the pleura. *Chest* 1975; 67: 536-9.
17. Light RW, Erozan YS, Ball WC Jr. Cells in pleural fluid. Their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med* 1973; 132: 854-60.
18. Canto A, Rivas J, Saumench J, Morera R, Moya J. Points to consider when choosing a biopsy method in cases of pleurisy of unknown origin. *Chest* 1983; 84: 176-9.
19. Bartter T, Santarelli R, Akers SM, Pratter MR. The evaluation of pleural effusion. *Chest* 1994; 106: 1209-14.
20. Björnsson J, Nielsen GP. Áreiðanleiki dánarvottorða. *Læknaþláðið* 1992; 78: 181-5.
21. Harris RJ, Kavuru MS, Rice TW, Kirby TJ. The diagnostic and therapeutic utility of thoracoscopy. A review. *Chest* 1995; 108: 828-41.
22. Colt HG. Thoracoscopy: Window to the pleural space. *Chest* 1999; 116: 1409-15.