

IUCS FACULTAD DE MEDICINA, FUNDACIÓN H. A. BARCELÓ ASOCIACIÓN MÉDICA ARGENTINA

“CURSO INTERNACIONAL DE INVESTIGACIÓN”



FUNDACION H.A.BARCELO
FACULTAD DE MEDICINA

Buenos Aires, Argentina, 2013

Integrantes:

- Álvarez Fernando
- Meghdessian Agustín
- Pajón Melania.

Título: “Comparación de la eficacia terapéutica entre el uso de pleurodesis con talco y pleurodesis con Bleomicina en pacientes con derrame pleural secundario al cáncer de mama”

Lugar y año de realización: Hospital L.C. de Gandolfo. División Cirugía. BsAs, 2013

RESUMEN:

Título: comparación de la eficacia terapéutica entre el uso de pleurodesis con talco y pleurodesis con bleomicina en pacientes con derrame pleural secundario a cáncer de mama

Autores: Álvarez Fernando, Meghdessian Agustín, Pajón Melania

Padrino: Dr. Tomat, Andres

Lugar y fecha: Hospital Luisa C. de Gandulfo, Lomas de Zamora, División cirugía, Sector cirugía torácica. Bs As, 2013.

Objetivo: Comparar la eficacia y la recidiva a 90 días del tratamiento con talco y con bleomicina en derrame pleural secundario a cáncer de mama, en mujeres entre 30 y 70 años.

Materiales y métodos: Se revisaron 120 fichas de consultorio de los pacientes atendidos en el Sector Cirugía torácica, División Cirugía, del Hospital L.C. Gandulfo de Lomas de Zamora, que corresponden al período 2003-2012. Se seleccionaron aquellos pacientes que tuvieran diagnóstico de derrame pleural secundario a cáncer de mama.

De la casuística estudiada, un total de 32 pacientes pudieron ser analizados. Se calculó el porcentaje de pacientes a los cuales se le realizó pleurodesis con talco (estéril purificado en trazas de asbesto) y pleurodesis con bleomicina, ambos mediante la colocación de un catéter pleural. Se investigaron diferencias entre recidiva de las distintas variables de métodos mediante las pruebas de Student y de "Chi cuadrado". Se consideran significativos los valores de $p < 0.05$.

Resultados: De 32 casos diagnosticados con derrame pleural secundarios a cáncer de mama que fueron tratados con pleurodesis, 17 pacientes recibieron tratamiento con bleomicina (53,2%) y 15 pacientes tratamiento con talco (46,8%). De los cuales se evidenció que la recidiva es mayor en el tratamiento con bleomicina (10 pacientes, 58,82%) en comparación con el tratamiento con talco (1 paciente, 6,66%). La edad media de presentación es de 57 años (rango 30-70 años)

Conclusiones: La edad media de presentación de derrame pleural secundario a cáncer de mama en la muestra estudiada es de 57 años.

Se comprobó que el derrame pleural tratado con talco tiene menor recidiva a los 90 días (6,66%) en comparación al tratamiento con bleomicina (58,82%) ($p < 0.05$).

Palabras claves: Pleurodesis, Derrame pleural crónico, Cáncer de mama, Eficacia, Recidiva

ABSTRACT:

Title: Comparison of therapeutic efficacy between the use of pleurodesis with talc and bleomycin pleurodesis in patients with pleural effusion, secondary to breast cancer

Authors: Álvarez Fernando, Meghdessian Agustín, Pajón Melania

Mentor: Dr. Tomat Andres

Place and date: Luisa C. de Gandulfo Hospital, Surgery department, Thoracic surgery division. Lomas de Zamora, Bs As. 2013

Target: compare the efficacy and recurrence at 90 days of treatment with talc and bleomycin pleural effusion secondary to breast cancer in women between 30 and 70 years old.

Methodology: We reviewed records of 120 patients attended clinic in Sector Thoracic Surgery, Surgery Division, LC Hospital Gandulfo of Lomas de Zamora, corresponding to the years 2003-2012. Were selected patients who had a diagnosis of pleural effusion secondary to breast cancer. In the case mix studied, a total of 32 patients could be analyzed. We calculated the percentage of patients whom he performed pleurodesis with talc (purified sterile traces asbestos) and pleurodesis with bleomycin, both through the pleural catheter placement. Recurrences were investigated differences between the different variables of methods by Student tests and "Chi Square." Values were considered significant at $P < 0.05$.

Results: Of 32 cases diagnosed with pleural effusion secondary to breast cancer who were treated with pleurodesis, 17 patients were treated with bleomycin (53.2%) and 15 patients treated with talc (46.8%). Which was shown that relapse is higher in bleomycin 10 patients (58.82%) compared to treatment with talc (1 patient, 6.66%). The mean age at presentation is 57 years (range 30-70 years)

Conclusions: The mean age of onset of pleural effusion secondary to breast cancer in the study sample is 57 years. It was found that the pleural effusion treated with talc has lower recurrence at 90 days (6.66%) compared to treatment with bleomycin (58.82%) ($p < .05$).

Key words: Pleurodesis, chronic pleural effusion, Breast Cancer, Efficacy, Recurrence

INTRODUCCIÓN:

Pleurodesis: Es la aposición permanente entre la pleura parietal y la pleura visceral inducida por: 1) Estímulos "naturales" de tipo infeccioso, inflamatorio o traumático, 2) Introducción deliberada de sustancias a la cavidad pleural, pleurodesis química y 3) Procedimientos quirúrgicos realizados sobre las hojas pleurales, pleurodesis quirúrgica.

La forma más simple de pleurodesis deliberada sería la pleurodesis química, extracción del líquido e introducción de la sustancia esclerosante; la más compleja, pleurodesis quirúrgica, sería la pleurectomía parietal.

La pleurodesis ha sido utilizada en pacientes con neoplasias malignas confirmadas y esperanza razonable de sobrevida, los cuales tenían como complicación con derrame pleural recurrente en uno o ambos hemitórax, acompañado de disnea que mejora con la evacuación del líquido, un pulmón que puede expandirse hasta la pared torácica y la expectativa de un periodo de sobrevida razonable. La evacuación del líquido y la inducción de esclerosis pleural se puede intentar en una sala de urgencias con un catéter o una sonda, en una sala de procedimientos por toracoscopía de un acceso con anestesia local y sedación, o bien, en un quirófano con anestesia general por videotoracoscopía, introduciendo sustancias esclerosantes y/o realizando diversos tipos de abrasión sobre las pleuras parietal y visceral.

Se propone el empleo de pleurodesis cerrada de primera intención con un catéter pleural que sirve para evacuar todo el líquido e introducir el agente esclerosante, según el caso particular, el catéter se puede extraer, previo control radiográfico, dejarlo para repetir la pleurodesis varios días y luego retirarlo o, si falla la pleurodesis, dejarlo in situ para drenar el tórax con una jeringa cada vez que sea necesario, sin preocuparse ya por buscar la pleurodesis en estos enfermos afectados por una neoplasia terminal, y que desean vivir sin disnea los días que les quedan de vida; el procedimiento se realiza sin necesidad de hospitalización, no requiere sonda torácica ni drenaje pleural y es efectivo en el 90% de los enfermos. El consenso de la información actual no aconseja la pleurectomía parietal como procedimiento de elección.

ETIOPATOGENIA DEL DERRAME PLEURAL

Los pacientes con tumores malignos intra o extratorácicos pueden desarrollar derrames pleurales que, en algún momento de su evolución, sean tributarios de pleurodesis. El derrame puede originarse como consecuencia directa de la neoplasia o relacionarse indirectamente con ella, (derrame paraneoplásico).

Los mecanismos patogénicos involucrados son:

- 1) Por contigüidad o infiltración directa de las superficies pleurales, debido a tumores de la pared torácica, incluyendo mama y diafragma, carcinoma broncogénico, tumores de mediastino; la infiltración tumoral directa de la pleura parietal o visceral se puede ver en casos de linfoma no Hodgkin.
- 2) Microembolias por diseminación hematógena a través de la circulación pulmonar que afectan el pulmón y la superficie de la pleura visceral, a partir de la cual puede haber siembras secundarias en la pleura parietal.
- 3) Microembolias hematógenas por vía de la circulación sistémica de intercostales, mamarias, diafragmáticas, mediastinales y colaterales de las subclavias, afectando la pleura parietal y por las bronquiales cuando menos a parte de la pleura visceral.
- 4) Linfógena, secundaria a bloqueo tumoral de los nodos linfáticos mediastinales, infiltración de los conductos linfáticos o interrupción tumoral del conducto torácico,
- 5) Por aumento de la presión negativa intrapleural secundaria a obstrucción bronquial y atelectasia lobar o pulmonar.
- 6) Por patología asociada como insuficiencia cardiaca o renal, hipoproteinemia de la caquexia tumoral, etcétera.
- 7) Por contigüidad con procesos inflamatorios como neumonía infecciosa peri o paratumoral.
- 8) Acompañando al síndrome de vena cava superior, por aumento de la presión hidrostática secundaria a obstrucción tumoral, trombos o después de radioterapia,
- 9) Por efectos tempranos o tardíos de radioterapia; el primer caso se presenta de seis semanas a seis meses después de las radiaciones y en el segundo, como consecuencia de fibrosis mediastinal que puede involucrar al pericardio y la vena cava.
- 10) Secundaria a quimioterapia por ciclofosfamida, metotrexate, procarbazona, bleomicina o mitomicina.

OBJETIVOS DE LA PLEURODESIS

Se pretende prevenir la recurrencia del derrame y la práctica de toracocentesis o inserciones repetidas de sondas, evitar la morbimortalidad relacionada con estos procedimientos, mejorar la disnea y, por tanto, la calidad de vida que le resta al paciente.

Los riesgos de toracocentesis repetidas o colocación de sonda pleural son la pérdida de proteínas y electrolitos, engrosamiento pleural y encarcelamiento pulmonar, empiema, lesión pulmonar, fístula bronquiolo o broncopleural y esfacelo de la piel, principalmente.

CONDICIONES PARA PLEURODESIS Y SUS INDICACIONES

Todo paciente con diagnóstico de tumor maligno que presenta disnea asociada a derrame pleural que ocupa la mitad o más del hemitórax, con un pulmón capaz de expandirse hasta la pared torácica, sintomático o no, sin esperar recurrencia y empeoramiento del estado general

Diseminación linfangítica pulmonar, insuficiencia cardiaca, embolias pulmonares o neumonía coexistentes, puede ser muy difícil discernir cuál es la responsable de la disnea. La disnea atribuible al derrame es la única indicación genuina para pensar en pleurodesis; ningún otro síntoma mejora con ella.

CONTRAINDICACIONES Y NO INDICACIONES DE PLEURODESIS

Quizás las únicas contraindicaciones formales de la toracocentesis y la pleurodesis sean la alteración de las pruebas de coagulación y la insuficiencia renal con creatinina $> 6.0 \text{ mg}^{12}$; la indicación deberá ser muy cautelosa en derrames pequeños de enfermos con ventilación mecánica e insuficiencia respiratoria, particularmente cuando hay pulmón único.

Definitivamente la pleurodesis no está indicada para mejorar síntomas diferentes a la disnea, mejorar la radiografía, tranquilizar la conciencia del médico o de la familia, aumentar la estadística personal, cuando el mediastino está desplazado hacia el lado enfermo ni en enfermos terminales o agónicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se revisaron 120 fichas de consultorio de los pacientes atendidos en el Sector Cirugía torácica, División Cirugía, del Hospital L.C. Gandulfo de Lomas de Zamora, que corresponden al período 2003-2012. Se seleccionaron aquellos pacientes que tuvieron diagnóstico de derrame pleural secundario a cáncer de mama. Una vez seleccionados esos pacientes se estudió cada ficha en particular para determinar cuál fue el tratamiento empleado en cada caso, y se evaluó si dichos pacientes presentaron recurrencia tras el tratamiento.

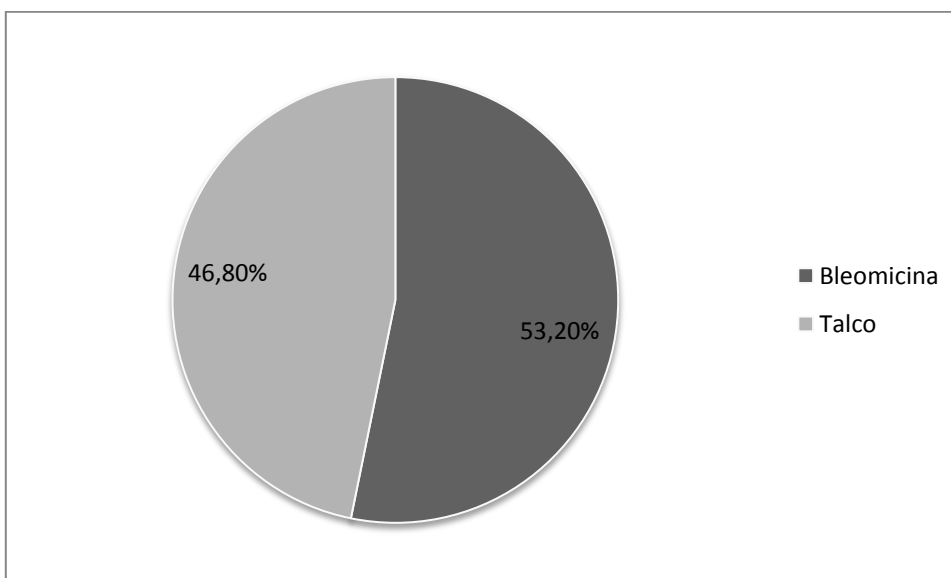
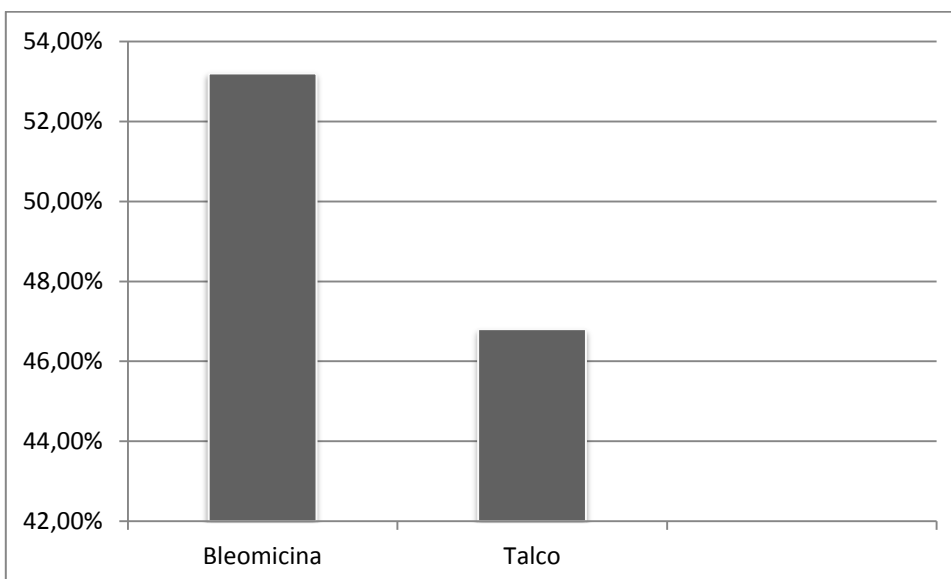
Se discriminó entre los distintos métodos empleados y se decidió estudiar a los pacientes que fueron tratados mediante la colocación de un catéter pleural. Otros métodos utilizados son la toracoscopia y la videotoracoscopia.

De la casuística estudiada, un total de 32 pacientes pudieron ser analizados. Se calculó el porcentaje de pacientes a los cuales se le realizó pleurodesis con talco (estéril purificado en trazas de asbesto) y pleurodesis con bleomicina, ambos mediante la colocación de un catéter pleural. Se investigaron diferencias entre recidiva de las distintas variables de métodos mediante las pruebas de Student y de "Chi cuadrado". Se consideran significativos los valores de $p < 0.05$.

RESULTADOS:

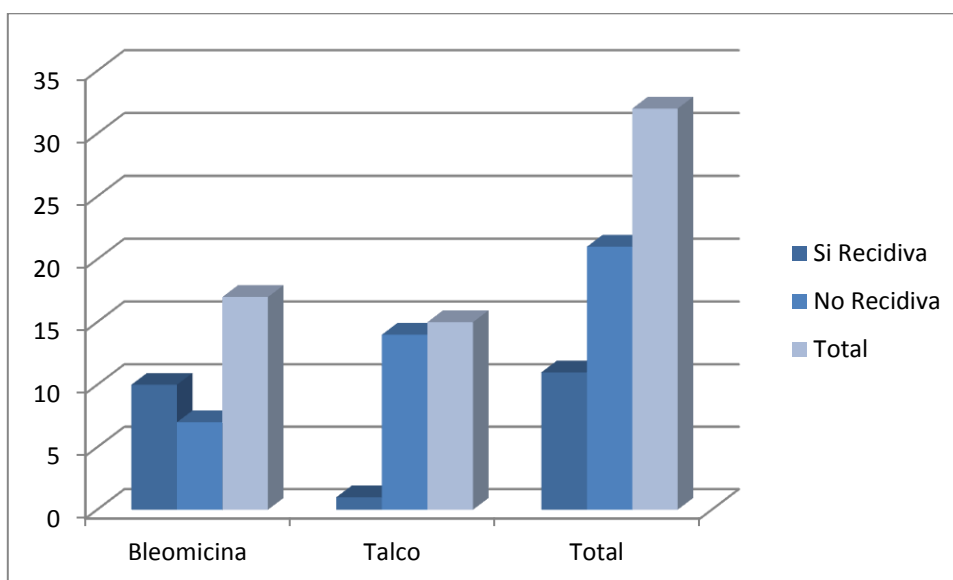
De 32 casos diagnosticados con derrame pleural secundarios a cáncer de mama que fueron tratados con pleurodesis, 17 pacientes recibieron tratamiento con bleomicina (53,2%) y 15 pacientes tratamiento con talco (46,8%).

Tratamiento	N° de pacientes
Bleomicina	17
Talco	15
Total	32



Mediante el análisis de ambos métodos se obtuvo que la recidiva es mayor en el tratamiento con bleomicina 10 pacientes, (58,82%) en comparación con el tratamiento con talco el cual recidivó únicamente 1 paciente,(6,66%).

Recidiva	Bleomicina	Talco	Total
Si Recidiva	10	1	11
No Recidiva	7	14	21
Total	17	15	32



Para analizar estos datos se realizó la prueba de T de student para medias de dos pruebas emparejadas la cual arrojó un valor de p de 0,048, siendo significativo este valor para la muestra analizada y la prueba de chi cuadrado la cual arrojó un valor de 0,047.

Recidiva	Bleomicina	Talco	Total
Si	5,84375	5,15625	11
No	11,15625	9,84375	21
Total	17	15	32

Resultado: 0,04754511

La edad media de presentación es de 57 años (rango 30-70 años)

DISCUSIÓN:

De los resultados obtenidos a partir de la casuística estudiada observamos que el porcentaje de recidiva de el tratamiento con talco es menor que el de bleomicina lo cual coincide con otros estudios analizados (38 27 28 25) y en algunos estudios el porcentaje de recidiva fue el mismo en ambos métodos, sin embargo se observo que el tratamiento con Bleomicina es de mayor costo que el tratamiento con talco (14).

La edad media de presentación del derrame pleural en pacientes con cáncer de mama del estudio es de 57 años el cual coincide con otro estudio (29).

Encontramos en este trabajo algunas limitaciones que nos obligan a ser cautelosos con las conclusiones obtenidas. Por un lado, la muestra que se obtuvo es de pocos pacientes debido a que solo se pudo analizar las fichas de consultorio, teniendo algunas limitaciones con el servicio de ginecología, a la vez se consideraron solo aquellas pacientes con diagnostico de derrame pleural secundario al cáncer de mama excluyendo todas aquellas que tuvieran diagnostico de derrame pleural de otro origen, limitando aun mas la muestra y se seleccionaron solo aquellas que tuvieron seguimiento en el servicio, perdiendo algunos datos de las pacientes que no realizaron el control adecuado. Sin embargo, creemos que este estudio es de utilidad dado que no hay muchos que comparen la eficacia de la pleurodesis con bleomicina y talco específicamente en derrame pleural secundario al cáncer de mama, lo que permite en un futuro seguir profundizándolo con una mayor muestra empleada.

CONCLUSIONES:

A lo largo de la investigación y en vista de los resultados obtenidos, se concluyó que en el caso del derrame pleural secundario a cáncer de mama la edad media de presentación fue de 57 años de edad, encontrándose fuertemente vinculado con la mayor incidencia del cáncer de mama a partir de los 50 años de edad.

Además, se evidenció en cuanto a las pautas de tratamiento, aquellos pacientes tratados con Talco mediante la colocación de un catéter pleural tuvieron un índice de recidiva a los 90 días significativamente menor que aquellos pacientes tratados con Bleomicina por la misma vía de abordaje.

El índice de recidiva a los 90 días para aquellos pacientes tratados con Talco fue de 6,66%, en cambio, los pacientes tratados con Bleomicina presentaron un índice de 58,82% ($p < 0.05$).

Luego de terminada la investigación y en vista de los resultados, tanto en este trabajo como en otros nombrados en la bibliografía, se concluye que el mejor tratamiento para la patología en cuestión es la utilización de Talco, y que, la población de mayor susceptibilidad a contraer derrame pleural en asociación a cáncer de mama ronda entre los 55 y 60 años de edad, con una edad media de presentación de 57 años señalada previamente.

AGRADECIMIENTOS:

Principalmente cabe destacar la gran ayuda que hemos recibido de nuestro padrino el Dr. Tomat, Andrés, quien además de proporcionarnos la vasta información para la realización de nuestro trabajo se encargó esencialmente de guiarnos a lo largo de todo el proceso de aprendizaje y armado de nuestra investigación.

Agradecer al Hospital Luisa C. de Gandulfo de Lomas de Zamora y al Servicio de Cirugía de Tórax por albergarnos a lo largo de este año y en especial a los profesionales que lo componen por habernos hecho sentir sus pares y tratarnos siempre con calidez y paciencia mientras desarrollábamos un aprendizaje importante para nuestra formación.

Finalmente agradecer al Prof. Dr. Carlos Alvarez Bermúdez, la Dra Beatriz Gravano y a Guadalupe Morais, por haber compartido su vasta experiencia en el área y por habernos enseñado la utilización de una herramienta de suma utilidad como lo es el desarrollo de trabajos de investigación para nuestro futuro.

Bibliografía:

- 1) Ried M, Speth U, Potzger T, Neu R, Diez C, Klinkhammer-Schalke M, Hofmann HS. "Regional treatment of malignant pleural mesothelioma: Results from the tumor centre Regensburg." *Chirurg.* 2013 Jun 6.
- 2) Inoue T, Ishida A, Nakamura M, Nishine H, Mineshita M, Miyazawa T. "Talc pleurodesis for the management of malignant pleural effusions in Japan." *Intern Med.* 2013;52(11):1173-6
- 3) Ried M, Hofmann HS. "The treatment of pleural carcinosis with malignant pleural effusion." *Dtsch Arztebl Int.* 2013 May;110(18):313-8.
- 4) Xu BL, Yu JQ, Tang KJ, Liu DY, Kuang YK. "Elevation of Serum Procalcitonin in Patients after Chemical Pleurodesis with Intrapleural Injection of OK-432." *Clin Respir J.* 2013 May 27.
- 5) Zeybek A, Kalemci S, Gürünlü Alma O, Süzen A, Akgül M, Koç K. "The Effect of Additional Pleural Procedures onto Recurrence Rates on the Spontaneous Pneumothorax Surgery." *Iran Red Crescent Med J.* 2013 Feb;15(2):136-41.
- 6) Davies HE, Lee YC. "Management of malignant pleural effusions: questions that need answers." *Curr Opin Pulm Med.* 2013 Jul;19(4):374-9.
- 7) Shen Y, Zhong M, Jiang W, Fan H, Wang H, Wang Q. "Video-assisted radiofrequency ablation for pleural disseminated non-small cell lung cancer." *BMC Surg.* 2013 Jun 13;13(1):19.

- 8) Freeman RK, Ascoti AJ, Mahidhara RS. "A Propensity-Matched Comparison of Pleurodesis or Tunneled Pleural Catheter in Patients Undergoing Diagnostic Thoracoscopy for Malignancy." *Ann Thorac Surg.* 2013 May 11. pii: S0003-4975(13)00644-9.
- 9) Srour N, Amjadi K, Forster A, Aaron S. "Management of malignant pleural effusions with indwelling pleural catheters or talc pleurodesis." *Can Respir J.* 2013 Mar-Apr;20(2):106-10.
- 10) Jankovicova K, Kondelkova K, Habal P, Andrys C, Krejsek J, Mandak J. "TLR2 in pleural fluid is modulated by talc particles during pleurodesis." *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:158287 Epub 2012 Dec 10.
- 11) Habal P, Jankovicova K, Omran N, Kondelkova K, Krejsek J, Mandak J. "The dynamics of selected local inflammatory markers to talc in the treatment of malignant pleural effusions." *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2012 Dec 7.
- 12) Gillen J, Lau C. "Permanent indwelling catheters in the management of pleural effusions." *Thorac Surg Clin.* 2013 Feb;23(1):63-71
- 13) Kitamura K, Kubota K, Ando M, Takahashi S, Nishijima N, Sugano T, Toyokawa M, Miwa K, Kosaihiro S, Noro R, Minegishi Y, Seike M, Yoshimura A, Gemma A. "Bevacizumab plus chemotherapy for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer with malignant pleural effusion." *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013 Feb;71(2):457-61. Epub 2012 Nov 21
- 14) Walker-Renard PB , Vaughan LM , Sahn SA. "Pleurdesis quimica de los derrames pleurales malignos" *Annals of internal medicine.* 1994
- 15) Gu Q, Hu C, Qu J. "Good response of malignant pleural effusion from carcinoma of unknown primary site to the anti-tuberculosis therapy: a case report." *Int J Clin Exp Pathol.* 2013 Apr 15;6(5):973-7.
- 16) Godazandeh G, Qasemi NH, Saghafi M, Mortazian M, Tayebi P. "Pleurodesis with povidone-iodine, as an effective procedure in management of patients with malignant pleural effusion." *J Thorac Dis.* 2013 Apr;5(2):141-4.
- 17) Tsukioka T, Inoue K, Oka H, Mizuguchi S, Morita R, Nishiyama N. "Intraoperative mechanical and chemical pleurodesis with 50 % glucose solution for secondary spontaneous pneumothorax in patients with pulmonary emphysema." *Surg Today.* 2013 Jan 31.
- 18) Ibarra-Perez C. "Pleurodesis en Derrame Pleural Maligno/ Pleurodesis in Malignant pleural effusions". *Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Mex.* 2005; 18(2).
- 19) Agarwal P, Shaw P. "Pleurodesis para los derrames pleurales malignos". *COCHRANE-REVIEWS-PLUS.* 2008; 4.

- 20) Burnett CM, Ross RT. "Talc pleurodesis: a new technique". *Am. Surg.* 2001; 67(5): 467-8.
- 21) Siyamek N. "Surgical and other invasive approaches to recurrent pleural effusion with malignant etiology". *Sup. Care. Can.* 2008; 16: 1323-1331.
- 22) Basso SM, Chiara G, Marzano B, Mazza F, Santeufemia D. "Improved quality of life in patients with malignant pleural effusion following videoassisted thoracoscopic talc pleurodesis. Preliminary results." *Anticancer Res.* 2012; 32 (11): 5131-4.
- 23) Krenke K, Kulus M, Lange J, Peradzynska J, Ruszczynski M, Szajewska H. "Local treatment of empyema in children: a systematic review of randomized controlled trials". *Acta Pediátrica.* 2010; 99 (10): 1449-1453.
- 24) Gleeson F, Maskell N. "Effect of Intrapleural Streptokinase on a Loculated Malignant Pleural Effusion". *N Engl J Med.* 2003; 4: 348.
- 25). Diacon AH , Wyser C , Bolliger CT , Tamm M , Pless M , Perruchoud AP , Solèr M Comparación aleatoria de insuflación toracoscopica de talco bajo anestesia local versus instilacion de bleomicina para pleurodesis en derrames pleurales malignos. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2000.
- 26) Hafner R, Raviglione M, Von Reyn F, Zumla A. "Tuberculosis". *N Engl J Med.* 2013; 368: 745-755.
- 27) Habal P, Jankovicova K, Omran N, Kondelkova K, Krejsek J, Mandak J. The dynamics of selected local inflammatory markers to talc in the treatment of malignant pleural effusions. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2012 Dec 7. doi: 10.5507/bp.2012.095.
- 28) Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis para los derrames pleurales malignos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4.
- 29) FERNANDO ANDRÉS ANGARITA, SERGIO ANDRÉS ACUÑA, LILIAN TORREGROSA, MAURICIO TAWIL ÁLVARO J. RUIZ, Presentación inicial de las pacientes con diagnóstico de cáncer de seno en el Centro Javeriano de Oncología. presentación inicial de cáncer de seno .*Rev Colomb Cir.* 2010;25:19
- 30) Crosthwaite N, Davies C, Davies H, Davies R. "Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial". *J. Am. Med. Asoc.* 2012; 307: 2383-2389.
- 31) Ananidou O, Haj-Yahia S, Meshref M, Mohsen T, Zeid A. "Local iodine pleurodesis versus thoracoscopic talc insufflation in recurrent malignant pleural effusion: a prospective randomized control trial". *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011; 40 (2): 282-286.

- 32) Agarwal A, Agarwal R, Khan A, Gupta D. "Efficacy & safety of iodopovidone pleurodesis: a systematic review & meta-analysis". *Indian J Med Res.* 2012; 135: 297-304.
- 33) Kobr J, Fremuth J, Pizingerova K, Racek J, Sasek L, Siala K. "Treatment of encapsulated pleural effusions in children: a prospective trial". *Pediatr Int.* 2010; 52 (3): 453-458.
- 34) Arce Aranda C, Giangreco M, Canale M, Galeano B, Giammarinaro M, González M, Torres A, Samaniego C. "Tratamiento del derrame pleural maligno con pleurodesis química" *Rev. Cir. Parag.* 2012. Vol. 36; N° 2. Pag 17-22.
- 35) Acencio M, Antonangelo R M, Damico FM, Lisete R, Marchi E, Pitta F, Puka J, Terra RM, Vargas FS. "Effectiveness and safety of iodopovidone in an experimental pleurodesis model" *Clinics (Sao Paulo).* 2013 April; Vol 68(4). Pag 557-562.
- 36) Ried Michael, Hofmann Hans-Stefan. "The Treatment of Pleural Carcinosis With Malignant Pleural Effusion" *Dtsch Arztebl Int.* 2013 May; Vol 110(18). Pag 313-318.
- 37) Basso SM, Chiara GB, Ermani M, Lumachi F, Mazza F. "Talc pleurodesis as surgical palliation of patients with malignant pleural effusion. Analysis of factors affecting survival" *Anticancer Res.* 2012 Nov ; Vol 32(11) Pag 5071-4
- 38) Almeida Varela R, Collado Otero JC, Guerra Mesa JL, Roriguez Borges Y, Vázquez González JM. "Resultados preliminares de la pleurodesis con talco para el tratamiento de los derrames pleurales de causa maligna" *Rev Cubana Cir ene.-mar.* 2007 v.46 n.1
- 39) Lisete R, Teixeira, Francisco S, Vargas, Juliana Puka, Milena M. P. Acencio, Leila Antonangelo, Ricardo M. Terra, Francisco M. Damico, Fabio G. Pitta, and Evaldo Marchi "Effectiveness and safety of iodopovidone in an experimental pleurodesis model" *Clinics (Sao Paulo).* 2013 April; Vol 68(4): Pag 557-562.
- 40) Ried M, Hofmann HS "The treatment of pleural carcinosis with malignant pleural effusion" *Dtsch Arztebl Int.* 2013 May; Vol 110(18) Pág 313-8.
- 41) Lumachi F, Mazza F, Ermani M, Chiara GB, Basso SM. "Talc pleurodesis as surgical palliation of patients with malignant pleural effusion. Analysis of factors affecting survival" *Anticancer Res.* 2012 Nov Vol 32(11) Pág 5071-4.
- 42) Al-Alao BS, Parissis H, Rychlik IJ, Graham A, McGuigan J. "Prognostic factors in malignant pleural mesothelioma: role of talc pleurodesis" *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2012 Aug Vol 20(4) Pág 443-9.
- 43) Genestreti G, Moretti A, Piciucchi S, Giovannini N, Galassi R, Scarpi E, Burgio MA, Amadori D, Sanna S, Poletti V, Matteucci F, Gavelli G. "FDG PET/CT

Response Evaluation in Malignant Pleural Mesothelioma Patients Treated with Talc Pleurodesis and Chemotherapy” J Cancer. 2012 Vol 3 Pág 241-5.

- 44)Puri V, Pyrdeck TL, Crabtree TD, Kreisel D, Krupnick AS, Colditz GA, Patterson GA, Meyers BF. “Treatment of malignant pleural effusion: a cost-effectiveness analysis” Ann Thorac Surg. 2012 Aug Vol 94(2) Pág 374-9
- 45)Hooper CE, Elvers KT, Welsh GI, Millar AB, Maskell NA. “VEGF and sVEGFR-1 in malignant pleural effusions: association with survival and pleurodesis outcomes” Lung Cancer. 2012 Aug Vol 77(2) Pág 443-9
- 46)Rodriguez-Panadero F, Montes-Worboys A. “Mechanisms of pleurodesis” Respiration. 2012 Vol 83(2) Pág 91-8
- 47)Ando K, Ohkuni Y, Makino H, Komatsu A, Matsunuma R, Nakashima K, Asai N, Kaneko N. “A clinical review of pleurodesis for patients with poor performance status” Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 2011 Oct Vol49(10) Pág723-8
- 48)Muduly D, Deo S, Subi Ts, Kallianpur A, Shukla N. “An update in the management of malignant pleural effusion” Indian J Palliat Care. 2011 May Vol 17(2) Pág 98-103
- 49)Okur E, Baysungur V, Tezel C, Ergene G, Okur HK, Halezeroglu S. “Streptokinase for malignant pleural effusions: a randomized controlled study” Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2011 Jun Vol 19(3-4) Pág 238-43.
- 50)Hokschi B, Seidel N, Beshay M, Schmid RA. “The thoracoscopic talc pleurodesis with intraoperative pleural biopsy - a retrospective analysis in patients with malignant pleural effusion” Zentralbl Chir. 2010 Feb Vol 135(1) Pág 54-8.