

*Originalni članci/  
Original articles*

TAČNOST CITOLOŠKE ANALIZE U  
DIJAGNOSTICI MALIGNIH OBOLJENJA  
PLEURE  
THE ROLE AND ACCURACY OF  
CYTOLOGY OF PLEURAL EFFUSION IN  
DIAGNOSIS OF PLEURAL MALIGNANT  
DISEASES

**Correspondence to:**

asist. dr **Dragana Tegeltija**

Katedra za patologiju, Medicinski fakultet,  
Univerzitet u Novom Sadu  
Hajduk Veljkova 3, 21 000 Novi Sad  
e-mail: dragana.tegeltija@mf.uns.ac.rs

Tegeltija Dragana<sup>1,2</sup>, Samardžija Golub<sup>1,3</sup>, Lovrenski  
Aleksandra<sup>1,2</sup>, Eri Živka<sup>1,2</sup>, Milan Popović<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Katedra za patologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

<sup>2</sup> Centar za patologiju, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska  
Kamenica

<sup>3</sup> Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica

<sup>4</sup> Katedra za histologiju i embriologiju, Medicinski Fakultet,  
Univerzitet u Novom Sadu

*Ključne reči*

pleuralni izliv, citologija, pleura.

*Key words*

pleural effusion, cytology,  
malignant effusions.

*Sažetak*

Citološka analiza pleuralnog izliva je: jednostavna, brza, tačna, jeftina, minimalno invazivna i najmanje bolna dijagnostička procedura za bolesnika. Ova analiza je bazirana na analizi ćelija koje su spontano odbačene u pleuralnu šupljinu. Cilj ove studije je da se oceni tačnost citološke analize pleuralnog izliva u dijagnostikovanju malignih oboljenja pleure. Retrospektivno smo analizirali 4 544 citoloških uzoraka pleuralnog izliva i 600 biopsijskih uzoraka pleure kod bolesnika lečenih na Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici od 2006. - 2010. godine. Bolesnici su imali od 1 - 97 godina (prosečno 60±14,3). Muškaraca je bilo (63.6%), a žena (36.4%). U 83.5% slučajeva pleuralni izliv je bio udružen sa benignim procesima, a suspektne maligne i maligne ćelije su nađene u 16.5% slučajeva. U biopsijskim uzorcima pleure maligno oboljenje je bilo dijagnostikovano u 24% slučajeva od kojih je adenokarcinom bio najčešći histološki tip (42%). Kod 267 bolesnika smo analizirali pleuralni izliv i biopsiju pleure. Tačno negativan nalaz pleuralnog izliva bio je kod 67.87%, tačno pozitivan kod 10.47%, lažno negativan kod 17.98% i lažno pozitivan kod 0.75% pacijenata. Senzitivnost metode iznosila je (37.6%), specifičnost (98.9%), sveukupna tačnost (81.0%), pozitivna prediktivna vrednost (94%) i negativna prediktivna vrednost (79.6%). Senzitivnost i specifičnost citologije pleuralnog izliva je dobra te ova metoda treba da se koristi kao rutinska dijagnostička metoda. Niska senzitivnost i visoka specifičnost u našoj studiji je najverovatnije posledica primene strožijih kriterijuma u citološkoj analizi pleuralnog izliva. Konačnu dijagnozu treba donositi timski. Preduslov tačnijih citoloških dijagnoza pleuralnog izliva je timski rad, utreniranost i permanentna edukacija citopatologa i citotehničara.

*UVOD*

Pleuralni izliv (PI) predstavlja nakupljanje abnormalne količine tečnosti u pleuralnom prostoru, čest je medicinski problem i značajan uzrok morbiditeta (1-4). Porast hidrostatskog i pad onkotskog pritiska u mikrovaskularnoj cirkulaciji, pad pritiska u pleuralnom prostoru, povećana permeabilnost mikrovaskularne cirkulacije, smanjena sposobnost limfne drenaže iz pleuralnog prostora, ulazak tečnosti iz abdominalnog prostora su mehanizmi koji dovode do nastanka PI (5).

Uzorak PI za: citološku, biohemijsku, mikrobiološku, imunocitohemijsku i citogenetsku analizu dobija se torakocentezom (6). S obzirom na biohemijski sastav PI može da bude transudat ili eksudat (7). Citološka analiza PI je: jednostavna, brza, tačna, jeftina, minimalno invazivna i najmanje bolna dijagnostička procedura za pacijenta. Ova analiza je zasnovana na pregledu spontano odbačenih ćelija u pleuralnu šupljinu (4,5,8). Uzorak za citološku analizu se priprema kao razmaz ćelija ili ćelijski blok (9).

Osnovu citodijagnostike malignih tumora čini nalaz morfološki očuvanih malignih ćelija koje su često maskirane ćelijama krvi ili nekrotičnim materijalom (5). Na tip izliva upućuje prisustvo: trodimenzionalnih klastera, pleomorfija ćelija, hiperhromazija jedara, iregularnost jedarne membrane i prominentni nukleolusi (10). Senzitivnost citološke analize je varijabilna, zavisi od: vrste i rasprostranjenosti tumora, stepena deskvamacije tumora i od ostvarene komunikacije sa pleuralnom šupljinom (5,8,11-13).

Diferencijalno dijagnostički problem u dijagnostikovanju malignog PI predstavljaju brojna patološka stanja (zapaljenje, regeneracija, metaplazija i hiperplazija) (5,8). U slučaju negativnog citološkog nalaza i postojanja sumnje na maligni proces preporuka je da se od izradi cito-blok ili uradi videoasistirana torakoskopija sa biopsijom i sledećom patohistološkom analizom uzorka pleure (11, 12, 14-18).

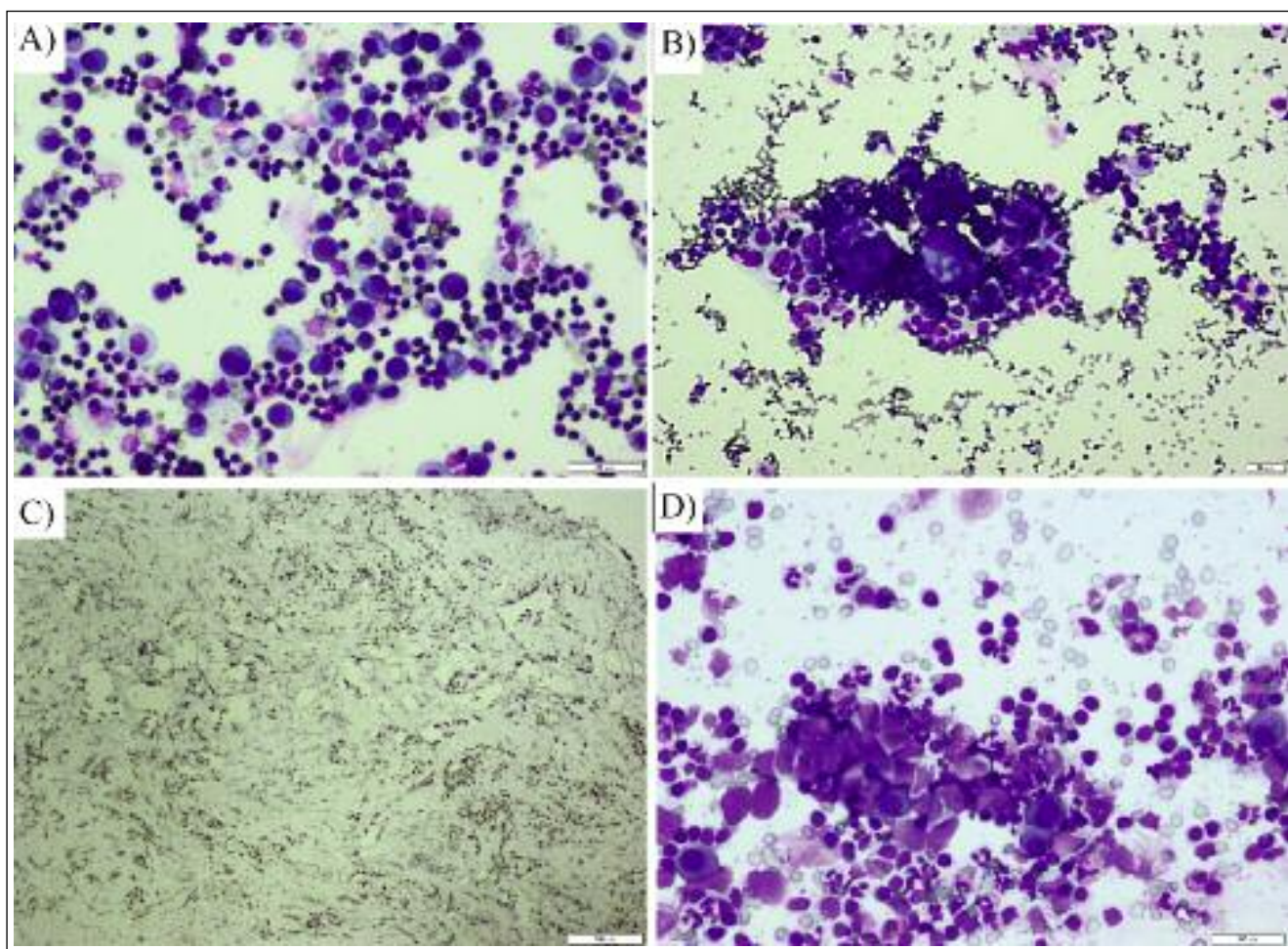
Cilj ovog istraživanja je da se oceni tačnost citološke analize PI u dijagnostikovanju malignih oboljenja pleure

#### MATERIJAL I METODE

Istraživanje je bilo retrospektivnog karaktera, sprovedeno je na Institutu za plućne bolesti Vojvodine od 2006. do 2010. godine. U istraživanju je bilo analizirano 4 544 uzorka PI i 600 biopsijskih uzoraka pleure (BP). Nakon centrifugiranja od sedimenta svakog uzorka PI napravljen je ćelijski

razmaz na dve staklene pločice, osušen na sobnoj temperaturi i zatim bojen May Grünwald Giemsa (MGG) metodom. Svaki biopsijski uzorak pleure dobijen videoasistiranom torakoskopijom je fiksiran u 10% pufersanom formalinu (12h), dehidriran u alkoholima rastuće koncentracije, prosvetljen u hloroformu, ukalupljen u parafinske blokove i sečen na kliznom mikrotomu (Leica, Germany) na serijske rezove debljine od 4µm, zatim deparafinisan, bojen rutinskom hematoksilin-eozin (H&E) metodom i montiran DPX-om.

PI je na osnovu ćelijskog sastava klasifikovan kao: limfocitni, makrofagni, neutrofilno-granulocitni, eozinofilno-granulocitni, mešani ćelijski sastav, hemoragični, suspektno maligni, maligni, neadekvatni i neklasifikovani tip. Maligni tip izliva je podeljen na osnovu tipa tumora na: adenokarcinom (AD), skvamozni karcinom (SKK), sitnoćelijski karcinom (SK), nesitnoćelijski karcinom (NK) i pleomorfni karcinom (PK). Uzorak u kome se nalaze druge ćelije (jetrene, adipociti, skvamozne ćelije i dr.) je označen kao neklasifikovani tip. Nereprezentativni tip je tip uzorka u kome je: razmaz debeo, prisutna citoloza, nekroza, strani materijal i krv. Biopsijski uzorci pleure dobijeni videoasistiranom torakoskopijom su podeljeni na osnovu patohistološke dijagnoze u grupu A (benigni proces) i B (maligni proces). Grupa B je subklasifikovana na osnovu histološkog tipa tumora u osam grupa. Demografski podaci (pol i starost) su preuzeti iz istorije bolesti.



**Slika 1:** A) Mešani celularni sastav pleuralnog izliva, May-Grünwald Giemsa, x20; B) Klasteri ćelija adenokarcinoma u pleuralnom izlivu, May-Grünwald Giemsa, x10; C) Infiltracija pleure primarnim adenokarcinomom pluća, TTF-1, x10; D) Ćelije mikrocelularnog karcinoma u pleuralnom izlivu, May-Grünwald Giemsa, x20.

Prikupljeni podaci su statistički obrađeni i tabelarno prikazani korištenjem softverskog paketa Microsoft Office. Određene su mere slaganja (senzitivnost, specifičnost, tačna pozitivnost, tačna negativnost), mere neslaganja (lažna pozitivnost i lažna negativnost), pozitivna prediktivna vrednost, negativna prediktivna vrednost i hi- kvadrat test. Za procenu slaganja nalaza citologije PI i BP upotrebljen je Yuelov koeficijent kontigencije (Q).

**Tabela 1.** Distribucija tipova pleuralnih izliva u odnosu na pol i prosečna starost bolesnika.

Tip PI	Ukupno broj / %	Muškarci broj / %	Žene broj / %	Prosečna starost Ukupno		
				Muškarci	Žene	
Limfocitni	707/15.6	466/65.9	241/34.1	59	59	59
Makrofagni	176/3.8	110/62.5	66/37.5	63	61	65
Neutrofilno-granulocitni	728/16.0	538/73.9	190/26.1	55	57	53
Eozinofilno-granulocitni	61/1.3	51/83.6	10/16.4	55	56	54
Mešani celularni sastav	1541/33.9	925/60.0	616/40.0	61	61	60
Hemoragični	354/7.8	239/67.5	115/32.5	60	62	58
Suspektno maligni	93/2.0	55/59.1	38/40.9	62	61	63
Maligni	659/14.5	357/54.2	302/45.8	63	62	63
Neklasifikovani	141/3.1	93/66.0	48/34	60	61	58
Nereprezentativni	84/1.9	56/66.7	28/33.3	60	58	61
UKUPNO	4544/100.0	2890/63.6	1654/36.4	60	60	59

**Tabela 2.** Distribucija malignih tipova PI u odnosu na pol i prosečna starost bolesnika.

Tip tumora	Ukupno Broj / %	Muškarci Broj / %	Žene Broj / %	Prosečna starost Ukupno		
				Muškarci	Žene	
Adenokarcinom	481/72.9	256/53.2	225/46.8	58	58	58
Skvamozni karcinom	38/5.8	32/84.2	6/15.8	62	60	64
Sitnoćelijski karcinom	49/7.4	38/77.6	11/22.4	63	62	64
Nesitoćelijski karcinom	87/13.2	27/31.4	59/68.6	64	66	61
Pleomorfni karcinom	5/0.7	4/80.0	1/20.0	67	78	56
UKUPNO	659/100.	357	302	63	62	63

**Tabela 3.** Distribucija malignih oboljenja pleure prema histološkom tipu, polu i prosečnoj starosti.

Tip tumora	Ukupno broj / %	Žene broj / %	Muškarci broj (%)	Prosečna starost
Mezoteliom	35 / 24.5	22 / 62.9	13 / 37.1	61
Adenokarcinom	60 / 42.0	20 / 33.3	40 / 66.7	60
Skvamozni karcinom	11 / 7.7	4 / 36.4	7 / 63.6	62
Sitnoćelijski karcinom	5 / 3.5	0 / 0	5 / 100.0	64
Nesitoćelijski karcinom	20 / 14.0	10 / 50.0	10 / 50.0	57
Sarkom	6 / 4.2	3 / 50.0	3 / 50.0	59
Limfom	5 / 3.5	2 / 40.0	3 / 60.0	44
Melanom	1 / 0.7	0 / 0	1 / 100.0	59
UKUPNO	143 / 100	61 / 42.7	82 / 57.3	58

## REZULTATI

U istraživanje je bilo uključeno 1 136 bolesnika od kojih je 64% muškaraca i 36% žena. Bolesnici su bili stari od jedne do 97 godina, prosečno 60 ±14,3 godine. Ukupno je analizirano 4 544 uzoraka PI koji su na osnovu ćelijskog sastava podeljeni na deset tipova (Tabela 1.). Tip mešanog celularnog sastava (slika 1.A) je sa udelom od 33.9% bio najčešći, a eozinofilno-granulocitni tip najređi (1.3%).

Maligne ćelije su nađene u 659 (14.5%) uzoraka, a ćelije sumnjive na maligne u 2.0% uzoraka. Iako je maligni tip PI češće dijagnostikovani kod muškaraca, uočena razlika u polnoj distribuciji nije statistički značajna ( $X^2 = 2.5$ ;  $p > 0.05$ ). Prosečna starost bolesnika sa makrofagnim i malignim tipom PI je bila najveća (63 god.).

Maligni tip PI je bio zastupljen u 659/4 544; 14.5% uzoraka. Distribucija na osnovu tipa tumora je prikazana tabelarno (Tabela 2.). Adenokarcinom je bio najzastupljeniji (72.9%) (Slika 1. B), a pleomorfni karcinom, kod koga je zabeležena i najveća prosečna starost, najređi (0.7%). Svi tipovi, osim nesitnoćelijski karcinoma su bili zastupljeniji u muškoj populaciji.

U ovom istraživanju smo analizirali 600 biopsijskih uzoraka pleure dobijenih videoasistiranim torakoskopijom, 2.5 puta češće kod muškaraca. Grupa A je bila tri puta češća u odnosu na grupu B (Tabela 3.). Biopsijski uzorci pleure su u 42% slučajeva bili infiltrirani ćelijama adenokarcinoma (Slika 1C), a melanom, limfom, sarkom i sitnoćelijski karcinom su zastupljeni u manje od 5% slučajeva. Prosečna starost je bila najveća kod bolesnika sa sitnoćelijskim karcinomom (64 god.), a najmanja kod obolelih od limfoma (44 god.).

Kod 267 bolesnika urađena je citološka analiza PI i patohistološka analiza BP. Dobijeni rezultati PI su bili: tačno negativan nalaz - maligne ćelije nisu nađene u PI i BP (67.87%); tačno pozitivan - maligne ćelije su nađene u PI i BP (10.47%); lažno negativan - tumorske ćelije nisu viđene u PI, a jesu u BP (17.98%); lažno pozitivan - tumorske ćelije su viđene u PI, a u BP nisu (0.75%). Statističkom analizom dobijenih vrednosti dobijena je: senzitivnost (37.6%), specifičnost (98.9%), sveukupna tačnost (81.0%), pozitivna prediktivna vrednost (94%), negativna prediktivna vrednost (79.6%) i koeficijent kontigencije (86.0%).

## DISKUSIJA

Transudat je rezultat disbalansa između hidrostatskog i osmotskog pritiska dok je eksudat posledica oštećenja mezotela (19). U ovoj studiji smo retrospektivno citološki i statistički analizirali 4 544 uzoraka PI kod 1 136 bolesnika u dobi od jedne do 97 godina čija je prosečna starost bila 60 godina bez statistički značajne razlike između polova. Ovi rezultati su saglasni

sa podacima koje je zabeležio Samar A. sa saradnicima koji je analizirao 606 PI bolesnika starosti od 2 do 95 godina (20).

PI je u našem istraživanju češći kod muškaraca (1.8:1) što je saglasno sa podacima Rashimia i saradnika (1.2:1), ali su u suprotnosti sa podacima Samara i saradnika kod koga je predominacija muškaraca bila znatno manja (63.6% : 36.4% vs 56.5% : 43.5%) (20).

Kod 83.50% uzoraka maligne ćelije i ćelije koje su bile sumnjive na maligne u našoj studiji nisu identifikovane. Veći broj citoloških uzoraka bez tumora (od 55-84%) zabeležili su i drugi autori (21-27). Najčešći tip benignog PI bio je tip mešane celularnosti koji smo našli u 1 541 (33.9%) uzoraka, potom neutrofilno-granulocitni tip 728 (16.0%) što je u korelaciji sa podacima iz literature (15,27,28). U našem istraživanju od 83.50% benignih PI 70.6% su bili inflamatorne prirode. Do sličnih rezultata je došao Samar sa saradnicima (74.1%) (20). Eozinofilni pleuralni izliv (EPI) se dijagnostikuje ukoliko u pleuralnom izlivu ima  $\geq 10\%$  eozinofilnih granulocita. Relativna incidenca EPI se kreće između 5% i 16% svih uzoraka (29). U našem istraživanju zastupljenost EPI je bila nešto niža (1.3%), a odnos muškaraca i žena 5:1 što je više u odnosu na rezultate studije Krenkea i saradnika (30). Najmlađu grupu bolesnika su činili bolesnici sa dijagnostikovanim EPI i neutrofilno-granulocitnim tipom (prosečno 55 god.), dok su bolesnici sa dijagnostikovanim makrofagnim i malignim tipom izliva bili u najstarijoj grupi (prosečno 63 god.). Ovakva dobna distribucija je zabeležena i u literaturi i rezultat je etiologije PI (28,29).

Od svih 4 544 uzoraka 16.5% su bili maligni. Ovi rezultati su saglasni sa podacima Shiramba i saradnika koji je analizirao 151 PI i našao da su maligni PI bili zabeleženi u 17.2% uzoraka (31). Prosečna starost bolesnika sa malignim tipom izliva bila je neznatno veća nego kod bolesnika sa benignim izlivima (63 god. vs 60 god.) (21-23). Maligni izliv je bio češći kod muškaraca u odnosu na žene (54% vs 46%). Izuzetak je nesitnoćelijski karcinom koji je češći kod žena (68.6% vs 31.4%) što nije u skladu sa podacima iz literature (32). Od svih malignih tumora najzastupljeniji je adenokarcinom (72,9%), nesitnoćelijski karcinom (13,2%), dok su pleomorfni karcinom, skvamozni i sitnoćelijski karcinom (slika 1.D) bili zastupljeni u manje od 10%. Prikazana distribucija tipova malignih tumora je zabeležena i u literaturi, a posledica je veće učestalosti primarnog adenokarcinoma, naročito pluća i dojke čije su pleuralne metastaze praćene PI je često prva dijagnostička potvrda bolesti (25,27,31).

Biopsija pleure je jednostavna, brza, laka i za bolesnika relativno pošteditna dijagnostičko-terapijska metoda. Komplikacije kao što su: manji pneumotoraks, hemoptizije i

potkožni emfizem su retke. Postotak pozitivnih nalaza (nalaza iz kojih se može postaviti etiološka dijagnoza bolesti) se kreće od 70 do 90% (27). U našem istraživanju BP je urađena 2.5 puta češće kod muškaraca. Patohistološkom analizom u grupi A bez tumora bilo je 457 slučajeva, u grupi sa malignim tumorom 143 slučaja. Od malignih tumora adenokarcinom (n=60) i mezoteliom (n=35) su bili najčešći, a najređi melanom (n=1). Rezultati našeg istraživanja su u skladu sa podacima iz literature. Prosečna starost bolesnika sa malignim tumorom u BP u ovom istraživanju je najniža u grupi obolelih od limfoma (44 god.), a najviša u grupi bolesnika sa dijagnostikovanim sitnoćelijskim karcinomom (64 god.) (32).

Kod 267 bolesnika urađena je citološka analiza PI i BP. Dobijeni rezultati su bili podudarni u obe metode kod 217 bolesnika. Od 217 bolesnika kod 188 nalaz je bio tačno negativan na prisustvo malignog tumora, odnosno ćelije tumora nisu nađene ni u PI niti u BP. Kod 29 bolesnika dobijen je tačno pozitivan nalaz malignog tumora tj. ćelije tumora su nađene u oba uzorka (PI i BP). Lažno negativan nalaz kada ćelije tumora nisu nađene u PI, ali jesu u BP dobijen je kod 48 bolesnika. Kod dva bolesnika maligne ćelije su evidentirane u PI, ali nisu nađene u BP. Kod oba bolesnika je urađena revizija citoloških razmaza. Ćelije koje su prvobitno protumačena kao maligne su odgovarale mezotelnim ćelijama sa reaktivnom atipijom. Rezultati koji su dobijeni uporednom analizom PI i BP su saglasni sa podacima iz literature (25).

Senzitivnost u našem istraživanju je niža u odnosu na senzitivnost drugih autora (37.60% vs 68.4%), a specifičnost viša (98.90% vs 84.6%). Sveukupna tačnost je u neznatno viša u odnosu na podatke u literaturi (81% vs 77.8%) (33). Pozitivna prediktivna vrednost (94%) i negativna prediktivna vrednost (76.60%) odstupaju u odnosu na podatke iz literature (26).

#### ZAKLJUČAK

Citološka analiza PI je: jednostavna, brza, minimalno invazivna, najmanje bolna za bolesnika, može da se izvodi u ambulantnim uslovima i jeftina je. Senzitivnost i specifičnost ove metode je dobra stoga treba da se koristi kao rutinska dijagnostička metoda. Niska senzitivnost i visoka specifičnost u našem istraživanju je najverovatnije posledica primene strožijih kriterijuma u citološkoj analizi PI. Preduslov tačnijih citoloških dijagnoza je: timski rad, utreniranost i permanentna edukacija citopatologa i citotehničara.

## Abstract

Cytological analysis of pleural effusion is simple, fast, precise, economic, minimally invasive and the least painful diagnostic procedure which is based on the examination of cells spontaneously released into the pleural cavity. The aim of this study is to evaluate the accuracy of cytological analysis of pleural effusion for diagnosis of malignant pleural diseases. We analyzed retrospectively 4 544 cytological samples of pleural effusion and 600 pleural biopsy samples of patients treated at the Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina in Sremska Kamenica in period from 2006. to 2010. Patient's age ranged from one to 97, with men to women ratio of 63.6% to 36.4%. In 83.4% of cases, pleural effusion was linked to the benign condition whereas malignant cells and those highly suspected for malignancy were found in 16.5% cases. In pleural biopsies malignant diseases were present in 24% cases from which the adenocarcinoma was the most frequent type (42%). In 267 patients we analyzed both pleural effusion and pleural biopsy. In patients with pleural effusions, true negative result was present in 67.87%, true positive in 10.47%, false negative in 17.98%, and false positive in 0.75% cases. Sensitivity was 37.6%, specificity was 98.9%, overall accuracy was 81%, positive predictive value was 94% and negative predictive value was 79.6%. Sensitivity and specificity of this method is satisfying and therefore this method should be used as routine diagnostic procedure. Low sensitivity and high specificity in our study is probably due to the application of very strict criteria in cytological analysis of pleural effusion. Team approach is suggested in bringing up the final diagnosis. Prerequisite for improved accuracy of cytologic diagnosis is team work, regular updates and permanent education of cytopathologists and cytotechnicians.

## LITERATURA

1. Froudarakis ME. Diagnostic Work-Up of pleural effusions. *Respiration*. 2008; 75:4-13.
2. Miserocchi G. Physiology pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J*. 1997; 10:219-25.
3. Medfard A, Maskell N. Pleural effusion. *Postgrad Med J*. 2005; 81:702-10.
4. Antony VB et al. Management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J*. 2001 Aug; 18(2):402-19.
5. Pongrac I. Atlas pulmološke citologije. Medicinska naklada, Zagreb, 2006.
6. Dewald G, Dines DE, Weiland LH, Gordon H. Usefulness of chromosome examination in the diagnosis of malignant pleural effusions. *N Engl J Med*. 1976; 295:1494-1500.
7. Naylor B. Pleural, Peritoneal, and Pericardial Effusions. In *Comprehensive cytopathology*; 3rd Edition, 510- 77, Elsevier Inc., 2008.
8. Đorđević M. Citološki atlas malignih tumora, Elit. Medica, Beograd, 1997/1998.
9. Thapar M, Mishra R, Sharma A, Goyal V. Critical analysis of cell block versus examination in effusions. *J Cytol*. 2009; 26(2):60-4.
10. Koss LG. *Diagnostic cytology and its histopatologic bases*. 4th. Philadelphia: JB Lippincot, 1992.
11. Light RW, Erozan YS, Ball WC. Cells in pleural fluid: their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med*. 1973; 132:854-60.
12. Dias CC, Andrade JM, Ferriani RA, Villanova MG, Meirelles RS. Hemorrhagic ascites associated with endometriosis. A case report. *J Reprod Med*. 2000; 45:688-90.
13. Prakash UBS, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytological analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 14 cases. *Mayo Clin Proc*. 1985; 60:158-64.
14. Maskell NA, Butland RJA. BTS guidelines for the investigation of unilateral pleural effusions in adults. *Thorax*. 2003; 58 (1,2):ii8-ii17.
15. Irani DR, Underwood RD, Johnson EH, Greenberg SD. Malignant Pleural Effusions: A Clinical Cytopathological Study. *Arch Intern Med*. 1987; 147: 1133-36.
16. Capelozzi LV, Cheke da Rosa D, Felipe da Silva AS. The value of cytology and pleural biopsy in the differential diagnostic of nonspecific pleural effusions. *J Pneumol*. 2003; 29(4):1-21.
17. Pendharkar SR, Tremblay T. Guidance on how to identify the cause- A diagnostic approach to pleural effusion. *J Respir Dis*. 2007; 28(12):565-82.
18. Loddenkeper R. Medical thoracoscopy. In: Light RW, Lee YCG (eds). *Textbook of pleural diseases*. Arnold Press, London, 2003; 498-512.
19. Cibas S. Pleural, Pericardial and Peritoneal Fluids. In *Cytology: Diagnostic Principles and Clinical Correlate*; 3rd edition, 132-153, Elsevier Inc., 2009.
20. Samar A, El-Sheikh. The Diagnostic Value of Pleural Fluid Cytology in Benign and Malignant Pleural Effusions. *Med. J Cairo Univ*. 2012 June; 80 (2):95-103.
21. Vernon SE, Rosenthal DL. Sezary cells in ascit fluid. *Acta Citol*. 1979; 23:408-11.
22. Kalaajieh WK. Etiology of exudative pleural effusion in adults in North Lebanon, *Can Respir J*. 2001 Mar- Apr; 8(2):93-7.
23. Liam CK, Lim KH, Wong CM. Causes of pleural exudates in a region with a high incidence of tuberculosis. *Respirology*. 2000 Mar; 5(1):33-8.
24. Valdes L, Alvarez D, Valle JM, Pose A, Jose E. The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis. *Chest*. 1996 Jan; 109(1):158-62.
25. Rashimi K, Shashikala P, Hiremath S, Basavaraj HG. Cells in pleural fluid and their value in differential diagnosis. *J Cytol*. 2008; 25(4):138-43.
26. Alvares E, Barrosos C, Sotto- Mayor R, Almeida AB, Freitas CM. Pleural effusions of non- neoplastic etiology in a patient with a rare form of myeloma. *Acta Med Port*. 1995 Oct; 8:579-84.
27. Martin DE, Arnau OA, Martorell CM, Canto AA. Thoracentesis for the assessment of lung cancer with pleural effusion. *Arch Bronc*. 2002 Oct; 38(10):479-84.
28. Perikleous P, Rathinam S, Waller DA. VATS and open chest surgery in diagnosis and treatment of benign pleural diseases. *J Vis Surg*. 2017 Jun; 3:84.
29. Kalomenidis I, Light RW. Eosinophilic pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med*. 2003; 9:254-60.
30. Krenke R, Nasilowski J, Korczynski P, Gorska K, Przybylowski T, Chazan R, et al. Incidence and aetiology of eosinophilic pleural effusion. *Eur Respir J*. 2009 May; 1111-17.
31. Shiramba TL, Bigirimana V, Imuragire J, Kalinganire N. Effusion cytology at king faisal hospital, Kigali: a review of 151 cases. *RMJ*. 2012 Sep; 69 (3):30-33.
32. Chesnutt MS, Prendrgast TJ, Lung I, Tierney LM, McPhee S, Papadakis J, eds *Current Medical Diagnosis & Treatment*. 43 ed. USA: McGraw- Hill; 2004.
33. Gaur DS, Chauhan N, Kusum A, Harsh M, Talekar M, Kishore S, et al. Pleural fluid analysis - role in diagnosing pleural malignancy. *J Cytol*. 2007; 24 (4):183-188.