

□ 원 저 □

악성 흉막삼출액에서 Doxycycline과 Bleomycin을 이용한 흉막경화요법의 치료효과 비교

고신대학교 의과대학 내과학교실

오원섭 · 최 진 · 김용수 · 도용희 · 장태원 · 정만홍

=Abstract=

Intrapleural Doxycycline and Bleomycin in the Management of Malignant Pleural Effusions : A Randomized Study

Won Sup Oh, M.D., Jin Choi, M.D., Yong Su Kim, M.D.
Yong Hee Do, M.D., Tae Won Jang, M.D. and Maan Hong Jung, M.D.

Department of Internal Medicine, Kosin University
College of Medicine, Pusan, Korea

Background : The standard treatment of recurrent, symptomatic malignant pleural effusion is intrapleural instillation of a chemical agent in an attempt to achieve a sterile inflammation and pleurodesis. There are many drugs used as pleural sclerosing agents, but the efficiency and side effects are different. The present study was undertaken to compare the commonly used drugs, doxycycline and bleomycin.

Methods : Thirty-four patients with malignant pleural effusion who needed repeated thoracentesis were randomized to receive treatment with intrapleural instillation of doxycycline or bleomycin. Fluid volumes before and after pleurodesis, drainage time, and side effects were analyzed, and the response to treatment was evaluated by clinical examination and chest radiography during admission in the hospital. Also median survival time were evaluated according to the responses.

Results : The response rate was higher in the patients receiving doxycycline than in those receiving bleomycin (87.5% vs 50.0%, $p=0.02$), and fever, nausea and vomiting were more common in the patients receiving bleomycin. The median survival time was significantly longer in the patients who responded to the sclerotherapy regardless of sclerosing agents.

Conclusions : Chemical pleurodesis with doxycycline or bleomycin could reduce or stop pleural effusions and prolong the median survival times in these patients. Doxycycline appeared to be more efficient as sclerosing agent than bleomycin in the short-term follow-up periods. But a prospective study with a larger number of patients is warranted.

Key Words : Malignant pleural effusion, Pleurodesis, Doxycycline, Bleomycin

서 론

악성 흉막삼출액은 진행된 악성 종양에서 발생하는 흔한 합병증 중의 하나이다. 그 결과 호흡곤란, 흉통, 기침 등이 생기는 데^{1,4)} 치료적 흉막천자나 흉관삽입으로 치료한 경우 대부분 일시적으로 호전이 된다. 그러나 악성 흉막삼출액은 원인 질환에 따라서 전신적 항암요법이나 방사선치료에 반응하는 경우도 있지만 대개는 빠른 시일안에 다시 저류되어 반복천자나 흉막경화제를 이용한 유착술이 필요하게 되고 심한 경우에는 수술요법도 필요하게 된다. 그러나 반복 천자나 수술을 할 경우에 환자가 느끼는 고통이나 합병증 및 위험성 등을 고려할 때 흉막경화제를 사용하는 유착술이 많이 시행되고 있지만 이때 사용되는 경화제의 종류, 투여 및 배액방법 등에 따라서 그 효과, 부작용, 비용 및 기술적 편의성이 달라진다.⁵⁾ 이에 저자들은 흔히 사용되어지는 흉막경화제인 doxycycline과 bleomycin의 단기 효과 및 부작용을 알아보기 위하여 본 연구를 실시하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

Table 1. Patient characteristics

	Doxycycline	Bleomycin	p value
Patient	16	18	
Age(yr)	62.7±10.0	56.7±11.0	0.11
PTD*(day)	12.0±7.8	13.6±10.7	0.62
Primary Cancer			
Lung	14	14	
Breast	0	2	
Stomach	0	1	0.60
Unknown	2	1	
PDA**			
> 100	3	6	
≤ 100	13	12	0.40

PTD* : Pretreatment tube inserted duration

PDA** : Pretreatment drainage amount (ml/day)

1993년 1월부터 1995년 9월까지 고신대학교 복음병원 호흡기내과에 입원한 흉수가 있는 환자중 흉막천자로 얻은 흉수에서 악성 세포가 관찰되었거나 흉막생검에서 악성 종양의 흉막전이로 증명되었고 호흡곤란, 흉통, 기침 등의 증상완화를 위해 1회 이상의 흉막천자가 필요했던 34예를 대상으로 하였다.

대상환자 34명중 남자가 20명, 여자가 14명이었고, 이들 중 무작위로 선택하여 흉막경화제로 16명에게 doxycycline을, 18명에게 bleomycin을 사용하였다. Doxycycline군(이하 Doxy군)과 bleomycin군(이하 Bleo군)에서 폐암이 각각 14명으로 가장 많았고 유방암, 위암이 Bleo군에서 각각 2명, 1명 있었고 원발 병소를 알 수 없었던 경우가 Doxy군과 Bleo군에서 각각 2명, 1명이었으며, 이들 두 군사이에 원발암의 유형에는 유의한 차이가 없었다. Doxy군과 Bleo군사이의 평균 연령(각각 62.7±10.0세, 52.7±10.0세), 흉막유착술전 흉관삽입기간(각각 12.0±7.8일, 13.6±10.7일), 흉막유착술 하루전 일일흉관배액량(100ml이하가 각각 13명, 12명)은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2. 방법

국소마취하에서 28-French thoracic catheter (Mallinckrodt, Ireland)를 환측 6번째 혹은 7번째 늑간에 경피적으로 삽입한 후 흉관을 통해 자연배액시켜 매일 그 양을 측정하였다. 연속적으로 매일 촬영한 흉부 방사선 사진상에서 폐의 팽창이 확인된 경우에 유착술을 시행하였다. Doxy군의 경우, 전처치로 meperidine HCl 25mg을 근육주한 후 1% lidocaine HCl 10ml를 흉강내 주입한 후 5분간격으로 30분동안 체위변동시켰다. 그후 0.9% 식염수 30ml에 용해시킨 Vibramycin®(Doxycycline hydrate, Pfizer, USA) 500mg을 흉강내에 주입한 후 흉관을 감자하고 15분마다 체위변동시켜 2시간 후에 자연배액을 시작하였다. Bleo군의 경우, 전처치로 acetaminophen 600mg을 경구투여한 후 1시간 후에 5% 포도당 용액 50ml에 용해시킨 Bleocin® (Bleomycin HCl, Kayaku, Japan) 60mg을 흉강내 주입한 후 흉관을 감자하고 15분마다 체위변동시켜 1시간 후에 자연배액을 시작하였다.

흉막경화제투여후 환자의 호흡곤란, 기침, 흉통 등의 임상증상이 호전되고, 배액량을 측정하여 24시간 이후부터 연속 2일동안 하루에 100ml이하가 배액되고 흉부 방사선 사진상에서 폐의 팽창이 확

인된 경우에 흉관을 제거하였다. 흉관제거후 3일째 흉부 방사선 사진상에 재저류가 관찰되지않는 경우를 성공으로 판정하였고, 3일 후에 흉관을 제거하지 못한 경우나 흉관제거 후 3일째 흡수의 재저류가 관찰된 경우를 실패로 판정하였다. 치료의 부작용은 치료후에 증상이 새로 나타난 것이거나 이미 있던 경우 처치후에 더 악화된 것으로 정의하였다.

퇴원 후 외래에서의 추적이 용이하지 않아서 흡수의 재저류여부 및 재발시기 등은 확인할 수가 없었으나 1995년 10월초에 생존여부 및 사망시기를 전화로 확인하여 치료약제의 종류에 관계없이 성공군과 실패군에서의 중앙생존값과 생존율을 Kaplan-Meier방법으로 구하였고 생존율곡선의 비교는 Log-Rank법으로 검정하였다.

이들 자료분석과 통계처리는 PC-SAS(version 6.04)를 이용하였고 Chi square test, Fisher exact test, student t test로 검정하였으며 통계학적 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

치료성공률은 Doxy군에서 87.5%(14예/16예), Bleo군에서 50.0%(9예/18예)로 Doxy군에서 유의하게 높았다($p=0.02$)(Table 2).

Table 2. Response rates and side effects of sclerosing agents

	Doxycycline	Bleomycin	p value
Response			
Success	14(87.5)	9(50.0)	0.02
Failure	2(12.5)	9(50.0)	
Side Effect			
Pain	13(81.3)	11(61.1)	0.27
Fever	1(6.3)	9(50.0)	0.01
Nausea	1(6.3)	7(38.9)	0.004

※ The number in parentheses is percent.

부작용은 액와체온 37.3℃이상의 발열이 Doxy군에서 1예(6.3%), Bleo군에서는 전처치로 acetaminophen을 투여했음에도 불구하고 9예(50.0%), 오심은 Doxy군에서 1예(6.3%), Bleo군에서 7예(38.9%)에서 발생하여 Bleo군에서 발열과 오심이 유의하게 많았다(각각 $p=0.01$, 0.04). 중등도이상의 통증은 Doxy군에서 13예(81.3%), Bleo군에서 11예(61.1%)에서 발생하였으나, 유의한 차이는 없었다($p=0.27$)(Table 2). 이 부작용들은 대부분 대증요법으로 호전되었다. 흉막유착술전 흉관삽입기간은 사용 약제에는 관계없이 성공군과 실패군에서 각각 평균 11.7 ± 8.0 일, 15.3 ± 11.8 일로 유의한 차이가 없었다($p=0.31$)(Table 3). 흉막유착술 하루전의 일일배액량이 100mℓ이하인 경우와 100mℓ초과된 경우의 성공률은 각각 76.0%(19예), 44.4%(4예)였으나 이들 사이에 유의한 차이는 없었다($p=0.10$)(Table 3). 사용한 흉막경화제의 종류에 관계없이 성공군에서 중앙생존기간이 11개월로 실패군의 5개월보다 유의하게 길었다($p<0.01$)(Figure 1).

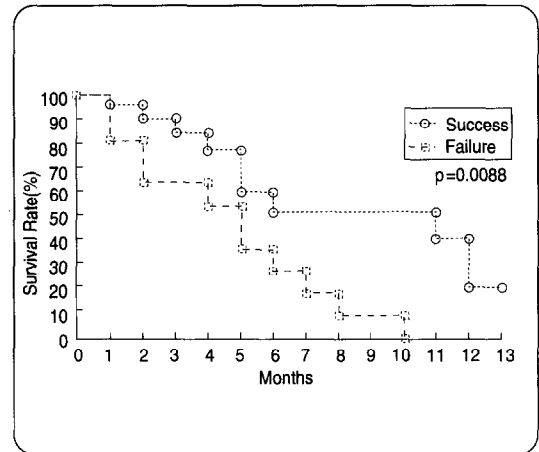


Figure 1. Survival of 34 patients with malignant pleural effusion treated with doxycycline or bleomycin as sclerosing agent

부분의 악성 흉막삼출액환자에서는 호흡곤란, 기침, 흉통 등 임상증상이 생기며 예후는 불량하다. 그러나 이들 환자에서 흉막삼출액을 치료하므로서 임상증상이 호전되고 환자의 삶의 질을 개선시킬 수 있다.

Table 3. Response rates of sclerotherapy according to pretreatment tube inserted duration and pretreatment drainage amount

	Success	Failure	p value
PTD* (day)	11.7	15.3	0.31
PDA**			
> 100	4(44.4)	5(55.6)	0.10
≤ 100	19(76.0)	6(24.0)	

PTD* : Pretreatment tube inserted duration

PDA** : Pretreatment drainage amount (mℓ/day)

※ The number in parentheses is percent.

고 찰

악성 흉막삼출액은 악성 종양의 흔한 합병증으로 거의 모든 악성 종양에서 생길 수 있지만 대개 폐암, 유방암, 악성 림프종 순으로 발생한다.^{5,6)} 대

그동안 환자의 상태나 원발암에 따라 악성 흉막삼출액을 조절하기위해 많은 방법들이 소개되었다. 소세포암이나 악성 림프종과 같이 항암요법에 잘 반응하는 경우 전신적 항암요법으로 조절되기도 하지만³⁾ 대개의 경우 항암제에 잘 반응하지않

고 항암제투여에도 불구하고 더 진행된다. 치료적 흉막천자는 즉각적인 증상호전을 가져올 수 있으나 악성 흉막삼출액의 재발을 막을 수는 없다. Anderson 등의 연구⁵⁾에 의하면 치료적 흉막천자만을 시행했을 경우 평균 4.2일부터 흉수의 재저류가 관찰되었으며 1개월 이내 97%가 재발하였다. 이로 인해 반복적인 시술이 필요하고 출혈, 기흉, 농흉, 단백질 소실, 흉수의 국소저류 등의 합병증이 생길 수 있다. 그리고 단순히 흉관삽입 후 배액만한 경우에서 치료의 반응율이 평균 22%(0%~86%)밖에 되지않았다.^{1,3,7,8)} 그래서 전신적 항암요법이나 방사선치료에 반응하지않는 종양을 가진 환자에서 흉관을 삽입하여 배액한 후 흉막유착술을 시행하는 것이 현재 가장 좋은 일차 치료법으로 되어 있다.¹⁻⁵⁾ 그외 여러가지 치료에도 불구하고 반응이 없거나 폐의 팽창이 불충분할 때는 흉막제거술을 시행할 수도 치료방법이다.^{1,9)} 흉막유착술에 흔히 사용되는 약제들은 tetracycline, bleomycin, nitrogen mustard, quinacrine, talc, radioisotope(Au¹⁹⁸, P³²)등이 있다. 이들 약제는 대부분 화학적 염증을 일으켜 흉막을 유착시키고 흉막강을 소멸시켜 흉수의 저류를 방지한다. Nitrogen mustard는 가장 먼저 사용된 약제 중의 하나로 치료 성공률이 44%(27%~95%)정도이나 골수억제와 같은 심각한 전신적인 부작용들이 보고되었다.^{1,10,11)} Talc, quinacrine, radioisotope는 각각 72%~100%(평균 96%), 64%~100%(평균 86%), 25%~89%(평균 59%)의 치료 반응률을 보이나 시술상의 문제점과 부작용이 알려져 있다.^{1,7,12,13)} Talc의 경우 치료효과가 가장 높고 talc자체의 가격이 저렴한 반면 흉강경을 이용할 경우 전신마취가 필요하고 기흉을 유도해야하는 단점이 있다. 최근에 소개된 talc slurry를 이용한 흉막유착술은 흉강경 사용이나 기흉을 유도해야하는 점이 해결되어 앞으로 기대되는 치료법이지만 급성 호흡부

전과 같은 심각한 부작용이 드물게 보고되고 있다.¹⁴⁾ 따라서 비교적 높은 치료효과와 안정성, 적은 부작용, 시술상 용이성 등으로 tetracycline과 bleomycin이 일차로 널리 사용되어^{1,15-18)} 흉막경화제로서 이들 두 약제의 비교연구는 많이 보고되었다. 그러나 주사용 tetracycline은 미국에서 생산 중지된 상태여서 최근 doxycycline이나 minocycline이 대체약제로 시도되고 있지만, 그 효과나 bleomycin과의 비교연구는 많지 않다.

Walker-Renard 등¹⁵⁾은 1966년부터 1992년까지 보고된 악성 흉수의 치료에 관한 논문들을 분석하여 각 치료방법에 따른 성공율 및 부작용을 보고하였다. 그 중 doxycycline 500mg을 흉막경화제로 사용한 경우 성공율 72%(43명/60명)로 tetracycline의 67%보다 높았으나 상당수에서 2회 이상의 약제주입이 필요하였다고 한다. Bleomycin은 15~200units를 주입한 여러 보고를 종합하면 전체반응율이 54%(108명/199명)로 tetracycline이나 oxycycline 보다는 낮았으나 약제 주입후 90일째의 성공율이 tetracycline의 47%보다 높은 70%정도라고 하였다. 본 연구에서는 유착술 시행방법 및 횟수, 성공의 판정기준, 추적기간 등에 차이가 있어서 다른 연구와 비교 분석하기에는 어려움이 있으나 단기간의 성공율은 Doxy군에서 87.5%로 다른 보고보다 높았고 Bleo군에서는 50.0%로 유사하였다.

부작용은 doxycycline의 경우에는 흉통, 발열 순으로, bleomycin은 흉통, 발열, 오심 및 구토의 순으로 생긴다고 한다.¹⁵⁾ 그리고 bleomycin은 흉막강 내로 주입된 양의 45%정도가 전신적으로 흡수되지만 탈모증, 폐섬유화증 등의 합병증은 드물다고 한다. 본 연구에서는 진통제의 투여가 필요했던 중등도의 통증은 Doxy군과 Bleo군에서 각각 81.3%, 61.1%로 이들 두 군 사이에 유의한 차이는 없었지만 다른 연구들^{15,19)}의 40%와 28%와 비교해 볼 때 비교적 높았다. 이것은 흉막유착술때 사용

된 전치치의 차이, 병실에서 시행된 흉관삽입술 자체의 기술적 문제, 카테타의 굵기 등과 관련이 있을 것으로 생각된다. 따라서 보다 강한 진통제의 사용과 작은 구경의 흉관(small bore catheter)²⁰⁾을 사용함으로써 그 빈도를 줄일 수 있으리라 생각된다. 발열과 오심은 Bleo군에서 더 많이 발생하여 전치치시 다른 해열진통제의 사용이나 진통제를 추가하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

Hausheer과 Yarbrow¹⁾는 일일 배액량이 많은 경우 흉막경화제가 회석될 수 있기 때문에 일일 배액량이 100ml 이하일 경우에 유착술을 시행해야만 그 효과를 높일 수 있다고 하였다. 본 연구에서는 흉막유착술 하루 전의 일일 배액량이 100ml 이하인 경우의 성공율이 76%로 100ml 초과된 경우의 44.4%보다 높았으나 유의한 차이는 아니었다. Robinson 등¹⁹⁾이 보고한 doxycycline을 사용한 흉막유착술의 치료 성적은 88%로 본 연구와 비슷하였으나 흉관삽입기간은 평균 3.8일, 경화제 투여 후 흉관제거까지의 기간은 평균 1.7일로 본 연구와 큰 차이가 있었다. 이는 입원경과 중 자연배액을 시킨 본 연구와는 달리 흉관삽입과 동시에 지속적으로 저압력으로 흉수를 흡인하였기 때문이었다. Villanueva 등²¹⁾도 tetracycline을 이용한 연구에서 일일 배액량에 관계없이 흉수를 계속적으로 흡인하면서 방사선학적으로 폐의 재팽창이 확인된 경우에 즉시 경화제를 투입하는 것이 입원 및 치료기간을 단축할 수 있다고 하였다. 따라서 환자의 증상완화와 치료기간을 단축하기 위해서는 본 연구에서 실시한 자연배액보다는 가능하면 흉관삽입 후 계속적인 흡인을 하는 것이 좋을 것으로 추정된다.

본 연구에서 환자의 중앙 생존기간은 약제의 종류에 관계없이 성공군에서 11개월로 실패군의 5개월보다 유의하게 연장되어 있었다. 이것은 성공군에서 치료전부터 전신상태나 병의 정도가 양호

하였기 때문일 수도 있으나 흉막유착술의 성공으로 흉수의 재저류에 의한 단백질 소실이나 합병증들을 예방한 결과 전신상태가 호전되었을 가능성도 추정해 볼 수 있다.

Doxycycline과 bleomycin을 이용한 흉막유착술은 시술적 편의성에 있어서는 큰 차이가 없었으나 사용된 약제의 원가만을 계산하면 doxycycline은 7,635원/500mg, bleomycin은 158,400원/60mg으로 doxycycline이 훨씬 더 경제적이었다.

이상에서 살펴본 바에 의하면 흉막유착술로 상당수의 환자에서 흉수의 저류를 완하시키거나 치료할 수 있었고 성공군에서는 생존율도 높았다. 그리고 흉막경화제로서 doxycycline이 단기적인 효과, 부작용 및 경제성으로 봐서 bleomycin보다 더 우수하였다. 그러나 흉막유착술의 목적이 악성 흉막삼출액을 제거하는 동시에 재발을 방지하는 것이므로 재발 또는 악화에 이르는 기간을 추적하여 장기간의 효과를 비교하는 것이 향후 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 말기암 환자에서 발생하는 악성 흉막삼출액의 치료로 흉관삽입후 경화제를 주입하여 흉막유착을 유발하는 대중요법이 많이 이용된다. 그러나 이들 경화제의 종류 및 투여방법에 따라서 그 효과 및 부작용은 달라진다. 이에 대표적으로 이용되는 경화제인 doxycycline과 bleomycin의 단기간의 효과 및 부작용을 비교 분석하기 위하여 본 연구를 실시하였다.

방법 : 1993년 1월부터 1995년 9월까지 세포조직학적으로 악성 흉막전이 확인되었으며 증상완화를 위해서 반복천자가 필요하였던 34명(폐암 28명, 기타암 6명)을 대상으로 무작위로 doxycycline (16례)과 bleomycin(18례)을 흉막강내에 주입하여 입

원기간 중의 단기간의 치료반응과 처치시에 생기는 부작용을 비교하였다. 그리고 치료 반응군과 실패군에서의 중앙생존기간을 조사하였다.

성적 : Doxycycline군의 성공률은 87.5%로 bleomycin군의 50.0%보다 유의하게 높았다($p=0.02$). 부작용으로 통증은 두 군 사이에 유의한 차이는 없었으나 발열, 오심은 bleomycin군에서 유의하게 많이 생겼다(각각 $p=0.01, 0.04$). 그러나 이들 대부분의 부작용은 대증요법으로 호전되었다. 치료약제의 종류에 상관없이 치료반응군의 중앙생존기간은 11개월로 치료 실패군의 5개월보다 유의하게 연장되었다($p<0.01$).

결론 : 이상의 성적으로 경화제를 이용한 흉막 유착술은 악성 흉막삼출액을 가진 환자의 대증요법으로 효과가 좋았다. Doxycycline과 bleomycin을 비교해 보면 doxycycline이 부작용도 적었고 단기간의 치료성적도 우수하였다.

참 고 문 헌

- 1) Hausheer FH and Yarbrow JW: Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion. *Semin Oncol* 12:54, 1985
- 2) Ruckdeschel JC: Management of malignant pleural effusion: an overview. *Semin Oncol* 15:24, 1988
- 3) Moores DWO: Malignant pleural effusion. *Semin Oncol* 18:59, 1991
- 4) Windsor PG, COMO JA, Windsor KS: Sclerotherapy for malignant pleural effusions: alternative to tetracycline. *Southern Med J* 87:709, 1994
- 5) Anderson CB, Philpott GW, Ferguson TB: The treatment of malignant pleural effusions. *Cancer* 33:916, 1974
- 6) Light RW: Chapter 228, Disorders of pleura, mediastinum and diaphragm, *In* Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL(Ed.), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13th Ed., p1229, New York, McGraw-hill Inc., 1994
- 7) Izbicke R, Weyhing BT III, Baker L: Pleural effusion in cancer patients - a prospective randomized study of pleural drainage with the addition of radioactive phosphorous to the pleural space vs pleural drainage alone. *Cancer* 36:1511, 1975
- 8) Zaloznik AJ, Oswald SG, Langin M: Intrapleural tetracycline in malignant pleural effusion: a randomized study. *Cancer* 51:752, 1983
- 9) Martini N, Bains MS, Beattie EJ Jr: Indication for pleurectomy in malignant effusion. *Cancer* 35:734, 1975
- 10) Ostrowski MJ : An assessment of the long-term results of controlling the reaccumulation of malignant effusions using intracavitary bleomycin. *Cancer* 57:721, 1986
- 11) Tattersall MHN: Intracavitary adriamycin, nitrogen mustard and tetracycline in the control of malignant effusion: a randomized study. *Med J Aust* 2:447, 1980
- 12) Arvastson B, Boe J, Stiksa J: Mepacrine in malignant pleural effusion. *Scand J Respir Dis* 54:132, 1973
- 13) Seaman WB, Sherman AI, Bonebrake M: Radioactive gold in the treatment of malignant effusions. *JAMA* 153:630, 1953
- 14) Kennedy L, Rusch VW, Ginsberg RJ, Sahn SA: Pleurodesis using talc slurry. *Chest* 106:342, 1994

- 15) Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA: Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* **120**:56, 1994
- 16) Kessinger A and Wigton RS: Intracavitary bleomycin and tetracycline in the management of malignant pleural effusion: a randomized study. *J Surg Oncol* **36**:81, 1987
- 17) Ruckdeschel JC, Moores D, Lee JY, Einhorn LH, Mandelbaum I, Koeller J, Weiss GR, Losada M, Koeller JH: Intrapleural therapy for malignant pleural effusions: a randomized comparison of bleomycin and tetracycline. *Chest* **100**:1528, 1991
- 18) Ostrowski MJ and Halsall GM: Intracavitary bleomycin in the management of malignant effusions: a multicenter study. *Cancer Treat Res* **66**:1903, 1982
- 19) Robinson LA, Fleming WH, Galbraith TA: Intrapleural doxycycline control of malignant pleural effusions. *Ann Thorac Surg* **55**:1115, 1993
- 20) Morrison MC, Mueller PR, Lee MJ, Saini S, Brink JA, Dawson SL, Cortell ED, Hahn PF: Sclerotherapy of malignant pleural effusion through sonographically placed small-bore catheters. *AJR* **158**:41, 1992
- 21) Villanueva AG, Gray AW Jr, Shahian DM, Williamson WA, Beamis JF Jr: Efficacy of short-term versus long-term tube thoracostomy drainage before tetracycline pleurodesis in the treatment of malignant pleural effusion. *Thorax* **49**:23, 1994
-