

LES EPANCHEMENTS PLEURAUX NEOPLASIQUES

J.J. Body et J. Klastersky *

SUMMARY

Pleural effusions due to cancer are usually the result of involvement by the tumor of the pleura itself or the lymph nodes draining the pleural space.

Diagnosis of the malignant nature of the effusion can be made easier by new techniques such as the assay of tumoral markers, chromosome analysis of the cells found in the pleural fluid, and pleural biopsy under direct vision during pleuroscopy.

Intrapleural injection of tetracycline appears to be presently the optimal therapy of this condition.

Acta Clin. Belg. 35, 1, 24.

LES EPANCHEMENTS PLEURAUX NEOPLASIQUES

Selon les auteurs, 25 à 50 % des épanchements pleuraux sont associés à une néoplasie ; il s'agit alors le plus fréquemment de tumeurs mammaires, pulmonaires ou lymphomateuses. Par ailleurs, la moitié des malades atteints de cancer mammaire ou pulmonaire présenteront un épanchement pleural au cours de leur évolution (45). Cet épanchement représente assez souvent le premier signe de la maladie (9).

* Service de Médecine et Laboratoire d'Investigation Clinique H. Tagnon, Institut Jules Border, rue Héger-Bordet, 1, 1000 Bruxelles, Belgique.

PHYSIOPATHOLOGIE

Divers mécanismes (cf. tableau 1), souvent concomitants d'ailleurs, peuvent être responsables de la formation des épanchements pleuraux néoplasiques. Le mécanisme le plus fréquemment rencontré est l'entreprise de la séreuse par des nodules tumoraux, ce qui s'accompagne d'une exfoliation de cellules néoplasiques dans le liquide pleural (50 à 1000 cellules par mm³). Des médiateurs chimiques seraient sécrétés par ces cellules néoplasiques, provoquant une augmentation de la perméabilité vasculaire au niveau des

TABLEAU 1
PATHOGENESE DES EPANCHEMENTS
PLEURAUX NEOPLASIQUES

1. Entreprise pleurale par des nodules tumoraux.
2. Métastases ganglionnaires avec obstruction ou destruction des voies lymphatiques.
3. Cellules néoplasiques flottant librement dans le liquide pleural.
4. Pathologie liée à la néoplasie :
 - hypoalbuminémie
 - épanchements parapneumoniques
 - obstruction endobronchique avec atélectasie pulmonaire.
 - péricardite constrictive (par infiltration tumorale ou suite à la radiothérapie).
 - fibrose médiastinale après une radiothérapie intensive.
 - compression de la veine cave supérieure (l'épanchement étant plus probablement dû à 2).

* D'après Friedman et Slater (référence 14)

vaisseaux pleuraux avec comme conséquences une augmentation de la sécrétion de liquide pleural et une exsudation importante de protéines (14). D'autre part, comme nous le verrons plus loin, il existe également en cas d'envahissement néoplasique de la plèvre, une diminution de la réabsorption du liquide d'épanchement à cause de l'obstruction de vaisseaux capillaires et lymphatiques par les métastases.

Les métastases ganglionnaires avec obstruction ou destruction de voies lymphatiques de drainage de la plèvre constituent d'ailleurs un deuxième mécanisme expliquant la formation des épanchements pleuraux néoplasiques. Il est principalement invoqué dans les épanchements compliquant les lymphomes. L'interférence de la tumeur avec le drainage lymphatique provoque une accumulation de protéines dans le liquide pleural, dont la pression oncotique augmente ; il en résulte

une diminution de la réabsorption du liquide pleural. Ce mécanisme explique pourquoi les épanchements associés aux lymphomes sont le plus souvent des exsudats ne contenant pas de cellules néoplasiques.

Un troisième mode de formation des épanchements pleuraux néoplasiques a été observé chez l'animal : sans qu'il y ait d'envahissement tumoral évident de la séreuse, de nombreuses cellules néoplasiques (2000-4000 par mm³) flottent librement dans le liquide pleural ; elles provoquent la sécrétion de liquide en irritant les surfaces séreuses ou en altérant la perméabilité des capillaires (14-37). Une telle situation ne paraît se rencontrer que rarement chez l'homme.

En outre, divers autres facteurs (cf. tableau 1) liés à la néoplasie ou à son traitement peuvent être responsables de la formation d'épanchements pleuraux chez les malades atteints de cancer. Ces fac-

TABLEAU 2
CARACTERISATION D'UN EPANCHEMENT PLEURAL NEOPLASIQUE

CARACTERES BIOLOGIQUES	% DE POSITIVITE	SPECIFICITE
— protéines pleurales protéines sériques > 0,5		
— LDH pleurales LDH sériques > 0,6	98	++
— LDH pleurales > 2/3 limite supérieure de la normale		
— protéines > 3 gr/100 ml	80	+
— lymphocytes T dans le liquide pleural lymphocytes T dans le sérum > 1	80	+
— anomalies chromosomiques	70	++
— taux lymphocytes > 50 %	50	+
— CEA > 12 ng/ml	34	+
— glucose < 60 mg/100 ml	15	±
— GR > 100.000/mm ³	10	±
— taux d'amylase > 160 U/100 ml	10	±
CARACTERES HISTOLOGIQUES		
— cytologie et biopsie pleurale positives	90	+++
— cytologie positive	65	+++
— biopsie pleurale positive	55	+++

teurs responsables de la formation d'épanchements non néoplasiques peuvent accentuer ou favoriser la formation d'épanchements néoplasiques.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE ET HISTOLOGIQUE

Un transsudat pleural résulte d'une perturbation des facteurs influençant la formation et l'absorption de liquide pleural, alors qu'un exsudat résulte d'une atteinte directe de la plèvre, notamment par une néoplasie. Le critère classique de différenciation entre ces deux types d'épanchements (taux de protéines supérieur à 3 g % dans le cas d'un exsudat) classe 7 à 19 % des épanchements néoplasiques dans la catégorie des transsudats (8) (25).

Les critères de Light qui permettent de mieux distinguer les transsudats des exsudats sont plus utiles (25) : dans son étude, 42 parmi 43 épanchements néoplasiques prouvés histologiquement avaient au moins une des trois caractéristiques suivantes : a) un rapport « protéines dans le liquide pleural/protéines dans le sérum » supérieur à 0,5 ; b) un rapport « LDH (déshydrogénase lactique) dans le liquide pleural/LDH dans le sérum » supérieur à 0,6 ; c) un taux de LDH dans le liquide pleural supérieur à 2/3 de la limite supérieure normale sérique. L'étiologie néoplasique d'un exsudat doit être envisagée quand le taux des LDH est très élevé dans le liquide d'épanchement (21). Le dosage des LDH-isoenzymes pourrait être utile : la moitié des épanchements néoplasiques paraissent avoir une fraction 2 élevée (supérieure à 35 %) (23) ; la valeur de ce critère n'est cependant pas encore bien établie.

Si la leucocytose du liquide pleural n'a que peu d'intérêt dans le cadre qui nous occupe, il n'en est pas de même de la formule leucocytaire. En effet, un taux de

petits lymphocytes supérieurs à 50 % est très suggestif d'un envahissement tuberculeux ou néoplasique. Un tel taux relatif de lymphocytes est en effet observé dans plus de 50 % des épanchements néoplasiques et dans 90 % des tuberculoses pleurales (21). Deux études récentes paraissent démontrer une augmentation des lymphocytes T dans les épanchements pleuraux néoplasiques, en nombre absolu et par rapport au taux sanguin (30) (33).

Le dosage de l'acide hyaluronique peut être utile en cas de mésothéliome : des valeurs très élevées en sont spécifiques, mais tous les mésothéliomes n'ont pas cette caractéristique (35).

Les autres paramètres biologiques classiques, tels le nombre d'hématies, le taux de glucose, ou le dosage de l'amylase ont moins d'intérêt pour diagnostiquer un épanchement pleural néoplasique.

Etant donné qu'un seul ml de sang suffit pour donner une coloration rouge à 500 cc de liquide pleural (10.000 GR/mm³), la constatation d'une telle coloration n'a que fort peu d'implications diagnostiques. La détermination du nombre des hématies peut être utile mais un taux supérieur à 100.000 par mm³ ne se rencontre que dans 10 % des épanchements pleuraux néoplasiques (9).

Un taux de glucose diminué (inférieur à 60 mg %), ne se rencontre que dans 15 % des épanchements néoplasiques (21), et encore ces taux bas ne se voient que lorsque la nature néoplasique de l'épanchement ne fait que peu de doute, c'est-à-dire en présence de très grosses tumeurs ou de nombreuses cellules tumorales dans le liquide. La diminution du taux de glucose va de pair avec une acidose importante du liquide pleural qui est due à l'augmentation de la concentration dans le liquide pleural de l'acide lactique, le glucose se métabolisant en acide lactique (34).

L'augmentation du taux d'amylase se rencontre dans 10 % des atteintes pleurales néoplasiques, bien que la tumeur primitive ne soit pas nécessairement d'origine pancréatique (22).

Deux moyens récents de diagnostic, le dosage du CEA (antigène carcino-embryonnaire) et l'analyse chromosomique des cellules du liquide pleural paraissent prometteurs. Un taux d'antigène carcino-embryonnaire supérieur à 12 ng/ml fut trouvé dans 34 % des épanchements néoplasiques alors que ce taux n'était observé que dans un seul cas parmi 103 épanchements bénins. Ce dosage paraissait, dans cette étude, compléter utilement la recherche de cellules néoplasiques car la combinaison des deux examens détectait 54 % des épanchements néoplasiques alors que 40 % seulement étaient détectés par la seule recherche des cellules néoplasiques (36).

L'analyse chromosomique des cellules du liquide pleural est un autre moyen prometteur de diagnostic : sur 82 épanchements néoplasiques, 58 ont été correctement diagnostiqués par cette méthode, et en la combinant à l'examen cytologique classique, 83 % (au lieu de 65 %) des épanchements ont pu être correctement diagnostiqués (11). Toutefois, plus encore que le dosage du CEA, cette méthode est limitée par les moyens techniques qu'elle exige.

La preuve définitive de l'origine néoplasique d'un épanchement est apportée par la cytologie ou l'histologie. Dans plusieurs études, les cellules néoplasiques sont retrouvées dans le liquide dans 60 à 70 % des épanchements pleuraux néoplasiques (24) (39). Des ponctions répétées, provoquant la desquamation de cellules fraîches, augmentent ce pourcentage de positivité : un rendement de 90 % pourrait être ainsi obtenu grâce à l'examen de 3 échantillons successifs (21). La biopsie pleurale à l'aveugle, même

pratiquée 2 à 3 fois, a un rendement un peu inférieur : 55 à 60 % (29) (39); ceci n'est pas étonnant puisque l'envahissement métastatique de la plèvre est le plus souvent focal (39). La biopsie est plus souvent contributive si elle est faite sous vision directe à l'aide d'un fibroscope introduit dans la cavité pleurale : dans une série de 39 patients, le diagnostic fut obtenu par cette méthode dans près de 80 % des cas (32).

La combinaison des deux méthodes (recherche de cellules néoplasiques et biopsie pleurale à l'aveugle) diagnostique un épanchement pleural néoplasique dans 90 % des cas (9) (39).

TRAITEMENTS

La signification pronostique d'un épanchement pleural néoplasique est fonction du type de tumeur : dans la série d'Ariel (3) la survie moyenne, de 15 mois pour un épanchement lymphomateux, n'est que de 6 mois lorsque le primitif est une tumeur solide. On note cependant d'importantes variations d'une série à l'autre : de plus de 20 mois dans la série de Rosato (37) qui ne comprend que des tumeurs mammaires, la survie moyenne n'est que de 3 mois dans celle de Chernow (9) qui comprend des tumeurs d'origines diverses, pulmonaire dans 1/3 des cas.

La plupart des auteurs s'accordent pour dire qu'il convient de traiter énergiquement les épanchements pleuraux néoplasiques, afin d'améliorer la qualité de la survie et peut-être de la prolonger.

La comparaison des divers traitements décrits dans la littérature se révèle difficile à cause de différences dans la sélection des patients et dans les modes d'administration parfois différents d'une même modalité thérapeutique. De plus, les critères pour juger la réponse au traitement varient d'une étude à l'autre et

il est rarement possible de faire la part, en effet, du traitement spécifique et d'autres traitements systémiques donnés concomitamment.

Certaines conclusions paraissent cependant pouvoir être tirées.

Drainage sans adjonction d'agents. Les thoracocentèses itératives sont inutiles (97 % à 100 % de récurrences) sauf en cas de détresse respiratoire ; elles présentent également de nombreux effets secondaires tels l'infection, la création d'épanchements pleuraux enkystés risquant de compromettre l'efficacité de traitements ultérieurs, la propagation de la tumeur par l'orifice de ponction (2) (18).

Le drainage chirurgical suivi d'aspiration continue paraît, par contre, constituer un bon traitement ; les taux de « succès » rapportés par les auteurs sont toutefois extrêmement variables : de 0 à 87 % (2) (18), ce qui s'explique en partie par la diversité des critères utilisés. L'absence de réaccumulation significative de l'épanchement est généralement obtenue dans 50 % des cas (16).

Il est surprenant de constater qu'il n'existe qu'une seule étude randomisée comparant la valeur du drainage chirurgical par rapport au drainage suivi de l'injection intrapleurale d'un agent sclérosant : il s'agit en l'occurrence, du phosphore radioactif (P32) qui dans cette étude d'Izbicki (16) n'ajoute rien au drainage seul. Une conclusion définitive ne peut cependant pas être tirée de cette unique étude comparative, d'autant plus que nous disposons actuellement d'agents plus efficaces que le P32 comme nous le verrons plus loin. Néanmoins, la supériorité de l'adjonction de tels agents sclérosants par rapport au drainage seul n'a donc pas encore été clairement démontrée.

Traitements généraux. La chimiothérapie par voie générale n'est qu'occasion-

nellement efficace à elle seule, sauf peut-être dans les lymphomes. De nombreux auteurs affirment toutefois qu'elle peut contribuer au succès d'un traitement local et donc en perturber l'évaluation (14) : ainsi, dans l'étude d'Izbicki (16), dans le groupe des tumeurs mammaires, les taux de succès étaient de 100 % ou de 60 % selon qu'il y avait réponse ou non au traitement systémique.

La radiothérapie a surtout été utilisée dans des épanchements associés à des lymphomes (47) : elle doit porter sur le médiastin lorsqu'il y existe des adénopathies mais Bruneau (7) a obtenu un taux de succès de 90 % en irradiant le médiastin alors qu'il n'y avait pas d'évidence d'adénopathie médiastinale.

En cas d'entreprise pulmonaire ou pleurale, certains conseillent l'irradiation hémithoracique (47) mais celle-ci comporte un risque de fibrose pulmonaire. Ce risque pourrait toutefois être réduit par certains artifices techniques : ainsi dans le traitement d'épanchements pleuraux associés à des tumeurs solides, Strober a utilisé une technique consistant à irradier en bandes de 4 cm : il n'eut aucune fibrose pulmonaire et son taux de succès fut de 80 % (43).

Traitements locaux. Ceux-ci consistent le plus souvent en injection de produits sclérosants (isotopes radioactifs ; agents cytostatiques ; agents irritants) ou en interventions chirurgicales.

Isotopes radioactifs. L'or radioactif (Au 198) a été abandonné, à cause de sa dangereuse émission de rayonnements γ et le peu de capacité de pénétration de son rayonnement β .

Le P32 est un émetteur β pur, plus puissant et de demi-vie plus longue. Il est efficace dans 50 à 60 % des cas (12) (17), mais il semble qu'il n'ajoute rien au drainage chirurgical seul (16). Des raisons d'efficacité inférieure aux autres agents

sclérosants, de prix de revient supérieur et de maniement éventuellement dangereux pour le personnel font que les isotopes radicaux ne sont actuellement plus guère utilisés.

Agents cytostatiques. Leur efficacité est probablement due à la sclérose intense qu'ils provoquent, conduisant à l'oblitération de l'espace pleural (19). L'action antitumorale doit être moins importante ici car des métastases pleurales ont été retrouvées à l'autopsie de patients qui avaient été traités avec succès par des cytostatiques administrés in loco (20).

L'ypérite azotée est l'agent le plus efficace; son instillation constitue un très bon traitement à condition de respecter une technique rigoureuse: il faut d'abord réaliser un drainage chirurgical complet par un gros tube (la durée du drainage varie selon les auteurs: quelques jours suffisent certainement dans la majorité des cas); l'ypérite azotée est alors injectée par le tube, et aussitôt après le malade subit de très fréquents changements de position afin de bien répartir la drogue dans l'espace pleural; après 2 heures (2) l'aspiration est reprise et on n'enlève le tube qu'après avoir obtenu une ré-expansion complète du poumon. La dose totale, et à administrer une seule fois, de 15-20 mg (13), doit être diminuée en cas d'insuffisance médullaire, l'ypérite étant réabsorbée. On a ainsi obtenu des taux de succès de 66 % (13), de 75 % (27) et même supérieur à 90 % (20) mais ces derniers sur une petite série et avec inclusion de patients n'ayant qu'une survie brève. Les effets secondaires, locaux et systémiques, sont malheureusement nombreux et souvent gênants: nausées et vomissements, douleurs, leucopénie. La toxicité médullaire résultant de l'absorption systémique peut occasionnellement compromettre un traitement général par des agents médullo-toxiques. Le 5-fluorouracil et le thioTEPA (13) sont moins effi-

caces, sans doute parce qu'ils sont moins irritants.

Plus récemment, la bléomycine a également été utilisée en instillation intrapleurale. Il n'y a qu'une étude publiée concernant l'emploi de cet agent: utilisant des doses de 15 à 240 mg, Paladine (31) obtient un taux de succès de 63 % à 1 mois. L'efficacité paraît donc inférieure à celle de l'ypérite, mais les effets secondaires sont beaucoup moins importants dans cette étude. D'après Schein, toutefois, l'usage de la bléomycine est en réalité fort décevant et le risque de toxicité pulmonaire n'est pas négligeable (communication personnelle).

Agents irritants. Ces agents, la quina-crine et la tétracycline, provoquent une sclérose intense. De multiples études ont été consacrées à la quinacrine. Les taux de succès varient de 46 % (6) à 100 % (15) mais cette dernière série ne comportait que 12 patients. La plupart des autres séries rapportent des taux de succès de 70-80 % (44). La quinacrine est le seul agent pour lequel un drainage chirurgical par tube ne paraît pas être nécessaire: des injections répétées de petites doses de quinacrine après des thoracocentèses donnent le même taux de succès qu'une injection unique d'une dose plus importante après un drainage chirurgical (6). La dose optimale totale paraît être de 600-800 mg. Agent très efficace, la quina-crine a malheureusement de nombreux effets secondaires: la pyrexie est quasi de règle; une douleur locale ou des nausées s'observent dans environ 40 % des cas (6); de l'hypotension, des hallucinations et des convulsions ont également été décrites. L'aspect radiologique après ce type de traitement peut être très trompeur à cause de la fibrose pleurale dense induite par la quinacrine.

La tétracycline a récemment été réutilisée et paraît devoir s'imposer comme l'agent de choix. Elle agit uniquement

par l'effet irritant lié à son acidité. L'injection doit être précédée d'un drainage chirurgical complet durant généralement plus de 24 heures ; on injecte alors 500 mg de tétracycline dilués dans 50 ml de sérum physiologique, 20 ml supplémentaires étant injectés afin de rincer le tube. Ce dernier est alors clampé pendant une période de 30 minutes (46) à 6 heures (4) durant laquelle le patient subit de fréquents changements de position afin de bien répartir la drogue dans l'espace pleural. Le drainage est alors repris jusqu'à tarissement de l'épanchement ; cette deuxième période de drainage est généralement brève (12-24 heures). Les taux de succès vont de 83 % à 100 % (38, 46) mais cette étude ne comportait que 7 patients et le follow-up n'y était que de 1 mois. La douleur et la fièvre consécutives à l'injection sont généralement de peu d'importance.

L'étude de Bayly (4) consacre la supériorité de la tétracycline sur la quina-crine : les malades ont été randomisés pour recevoir une de ces deux drogues après drainage : si les taux de succès étaient équivalents (80-90 %), la période de contrôle était plus longue grâce à l'emploi de la tétracycline (6 mois contre 3 mois) et les effets secondaires étaient moins fréquents (33 % contre 85 %). Ces diverses études montrant la grande efficacité et la très bonne tolérance de la tétracycline n'ont été faites que sur de petits nombres de patients ; il est cependant peu probable que des études futures impliquant un plus grand nombre de patients mettront cette supériorité en doute. Récemment la tétracycline a été utilisée également avec succès dans le traitement des épanchements péricardiques néoplasiques (10).

Des études comparant l'efficacité de la tétracycline à celle d'un agent cytostatique tel que la bléomycine sont actuellement en cours (40).

Pour en terminer avec les agents irritants, signalons l'utilisation du talc : les succès sont certes nombreux (80 à 100 %) (41, 42) mais cette méthode nécessite une anesthésie générale et n'est pas dénuée d'effets secondaires dangereux. Adler (1) a développé une méthode réalisable sous anesthésie locale, au lit du malade, consistant à injecter une suspension de talc par le tube : l'efficacité paraît réelle mais les effets secondaires sont encore importants (douleurs, pyrexie, risques d'enkystement du liquide).

Traitements chirurgicaux. La pleurectomie est une méthode efficace mais assez agressive ; la mortalité chirurgicale est de l'ordre de 10 % et des complications surviennent dans plus de 20 % des autres cas (fistule, hémorragie, pneumonie, empyème) (28). A cause de cette mortalité et de cette morbidité importantes, les techniques chirurgicales ne doivent être utilisées qu'en cas d'échec des autres traitements ou en cas de poumon engagé dans de la fibrine et ne se réexpansant plus, à condition qu'il s'agisse de patients ayant une espérance de vie raisonnablement longue.

CONCLUSION

Le meilleur traitement actuel des épanchements pleuraux néoplasiques paraît être l'injection intra-pleurale de 500 mg de tétracycline après un drainage chirurgical efficace. Les injections de quina-crine ou de moutarde azotée restent deux bonnes alternatives mais elles sont associées à des effets secondaires plus fréquents que l'administration intrapleurale de tétracycline. Si ces traitements échouent ou en cas de poumon ne se réexpansant plus, une pleurectomie peut être envisagée ; il s'agit d'une intervention lourde dont l'indication est également fonction du pronostic de l'affection néoplasique sous-jacente.

RESUME

L'entreprise de la séreuse pleurale par des nodules tumoraux et l'obstruction du drainage lymphatique de la plèvre par des métastases ganglionnaires constituent les deux principaux mécanismes de formation des épanchements pleuraux néoplasiques.

Le diagnostic des épanchements pleuraux néoplasiques est facilité par une meilleure utilisation des critères classiques de différenciation des épanchements et par l'introduction de méthodes de diagnostic plus modernes telles que le dosage des antigènes tumoraux, l'analyse chromosomique des éléments cellulaires du liquide, et la biopsie pleurale sous contrôle pleuroscopique.

L'injection intra-pleurale de tétracycline constitue actuellement le meilleur traitement des épanchements pleuraux néoplasiques, les injections de quinacrine ou d'ypérite azotée paraissant moins efficaces et plus toxiques ; la pleurectomie doit être réservée à des indications particulières et relativement rares.

SAMENVATTING

De aantasting van de pleurale serosa door tumorale noduli en de verstopping van de lymfatische afvoer van het borstvlies door ganglionaire metastasen zijn de twee voornaamste mechanismen, die de vorming van neoplastische pleuravochtuitstortingen veroorzaken.

De diagnose der neoplastische pleuravochtuitstortingen wordt vergemakkelijkt door een beter gebruik der klassieke criteria van differentiëring der uitstortingen en door de toepassing van meer moderne diagnosemethoden, zoals de dosering der tumorale antigenen, de chromosomenanalyse der celementen van de vloeistof en de pleurale biopsie onder pleuroscopisch onderzoek.

De intrapleurale injectie van tetracycline vormt op dit moment de beste behandeling der neoplastische pleuravochtuitstortingen. Injecties van quinacrine of stikstofbevattend mosterdgas blijken minder doeltreffend en meer toxisch te zijn ; de pleurectomie dient voorbehouden te blijven aan bijzondere en betrekkelijk zeldzame indicaties.

REFERENCES

- ADLER R.H., SAYEK I. (1976) : Treatment of malignant pleural effusion : A method using tube thoracostomy and talc. *Ann Thorac Surg*, 22 : 8.
- ANDERSON C.B., PHILPOTT G.W., and FERGUSON T.B. (1974) : The treatment of malignant pleural effusions. *Cancer*, 33 : 916.
- ARIEL I.M., OROPEZA R. and PACK T.G. (1966) : Intracavitary administration of radio-active isotopes in the control of effusions due to cancer. Results in 267 patients. *Cancer*, 19 : 1096.
- BAYLY T.C., KISNER D.L., SYBERT A., MACDONALD J.S., TSOU E. and SCHEIN P.S. (1978) : Tetracycline and quinacrine in the control of malignant pleural effusions. A randomized trial. *Cancer*, 41 : 1188.
- BLACK F. (1972) : The pleural space and pleural fluid. *Mayo Clin Proc*, 47 : 493.
- BORJA E.R., PUGH R.P. (1973) : Single-dose quinacrine (Atabrine) and thoracostomy in the control of pleural effusions in patients with neoplastic diseases. *Cancer*, 31 : 899.
- BRUNEAU R., RUBIN P. (1965) : The management of pleural effusions and chylothorax in lymphoma. *Radiology*, 85 : 1085.
- CARR D.T., POWER M.H. (1958) : Clinical value of measurements of concentration of protein in pleural fluid. *N Engl J Med*, 259 : 926.
- CHERNOW B., SAHNI S.A. (1977) : Carcinomatous involvement of the pleura. *Am J Med*, 63 : 695.
- DAVIS S., SHARMA S.M., BLUMBERG E.D. and KIM C.S. (1978) : Intrapericardial tetracycline for the management of cardiac tamponade secondary to malignant pericardial effusion. *N Engl J Med*, 299 : 1113.
- DEWALD G., DINES D.E. and WEILAND L.H. and GORDON H. (1976) : Usefulness of chromosome examination in the diagnosis of malignant pleural effusions. *N Engl J Med*, 295 : 1494.
- EL-MAHDI A., LEVENE A. and LOTT S. (1973) : Observations and management of malignant pleural effusions in breast carcinoma. *Hopkins Med J*, 132 : 44.
- FRACHIA A.A., KNAPPER W.H., CAREY J.T. and FARROW J.H. (1970) : Intrapleural chemotherapy for effusion from metastatic breast carcinoma. *Cancer*, 26 : 626.
- FRIEDMAN M.A., SLATER E. (1978) : Malignant pleural effusions. *Cancer Treat Rev*, 5 : 49.
- HICKMAN J.A., JONES M.C. (1970) : Treatment of neoplastic pleural effusions with local instillations of quinacrine (mepacrine) hydrochloride. *Thorax*, 25 : 226.
- IZBICKI R., WEYHING B.T., BAKER L., CAIOILI E.M. and VAITKEVICIUS V.K. (1975) : Pleural effusion in cancer patients. A prospective randomized study of pleural drainage with the addition of radioactive phos-

- phorous to the pleural space vs pleural drainage alone. *Cancer*, 36: 1511.
17. JACOBS M.L. (1958): Radioactive colloidal chromic phosphate to control pleural effusion and ascites. *JAMA*, 166: 597.
 18. LAMBERT C.J., SHAH H.H., URSCHEL H.C. Jr. and PAULSON D.L. (1967): The treatment of malignant pleural effusions by closed trocar tube drainage. *Ann Thorac Surg*, 3: 1.
 19. LEFF A., HOPEWELL P.C. and COSTELLO J. (1978): Pleural effusion from malignancy. *Ann Intern Med*, 88: 532.
 20. LEININGER B.J., BARKER W.L. and LANGSTON H.T. (1969): A simplified method for management of malignant pleural effusion. *J. Thorac Cardiovasc Surg*, 58: 758.
 21. LIGHT R.W. (1977): Pleural effusions. *Med Clin North Am*, 61: 1339.
 22. LIGHT R.W., BALL W.C. Jr. (1973): Glucose and amylase in pleural effusions. *JAMA*, 225: 257.
 23. LIGHT R.W., BALL W.C. Jr. (1973): Lactate dehydrogenase isoenzymes in pleural effusion. *Am Rev Respir Dis*, 108: 660.
 24. LIGHT R.W., EROZAN Y.C. and BALL W.C. Jr. (1973): Cells in pleural fluid: their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med*, 132: 854.
 25. LIGHT R.W., MACGREGOR M.I. and LUCHSINGER P.C. (1972): Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med*, 77: 507.
 26. LOKICH J.J. (1973): The management of malignant pericardial effusions. *JAMA*, 224: 1401.
 27. MARK J.B., GOLDENBERG I.S. and MONTAGUE A.C. (1964): Intrapleural mechlorethamine hydrochloride therapy for malignant pleural effusion. *JAMA*, 187: 858.
 28. MARTINI N., BAINS M.S. and BEATTIE E.J. Jr. (1975): Indications for pleurectomy in malignant effusion. *Cancer*, 35: 734.
 29. MESTITZ P., PURVES M. and POLLARD A. (1958): Pleural biopsy in the diagnosis of pleural effusion: a report of 200 cases. *Lancet*, 2: 1349.
 30. MOISAN T., CHANDRASEKHAR A.J., ROBINSON J., MACKENNA J. and MARTI G. (1978): Distribution of lymphocyte subpopulations in patients with exudative pleural effusions. *Am Rev Respir Dis*, 117: 507.
 31. PALADINE W., CUNNINGHAM T.J., SPONZO R., DONAVAN M., OLSON K. and HORTON J. (1976): Intracavitary bleomycin in the management of malignant effusions. *Cancer*, 38: 1903.
 32. PEPPER J.R. (1978): Thoracoscopy in the diagnosis of pleural effusions and tumors. *Br J Dis Chest*, 72: 74.
 33. PETTERSON T., KLOCKARS M., HELLSTROM P.E., RISKA H. and WANGEL A. (1978): T and B lymphocytes in pleural effusions. *Chest*, 73: 49.
 34. POTTS D.E., WILLCOX M.A., GOOD J.T. Jr., TARYLE D.A. and SAHN S.A. (1978): The acidosis of low-glucose pleural effusions. *Am Rev Respir Dis*, 117: 665.
 35. RASMUSSEN K.N., FABER V. (1967): Hyaluronic acid in 247 pleural fluids. *Scand J Resp Dis*, 48: 366.
 36. RITGERS R.A., LOEWENSTEIN M.S., FEINERMAN A.E., KUPCHIK H.Z., MARCEL B.R., KOFF R.S. and ZAMCHECK N. (1978): Carcinoembryonic antigen levels in benign and malignant pleural effusions. *Ann Intern Med*, 88: 631.
 37. ROSATO F.E., WALLACH M.W. and ROSATO E.F. (1974): The management of malignant effusions from breast cancer. *J Surg Oncol*, 6: 441.
 38. RUBINSON R.M., BOLOOKI H. (1972): Intrapleural tetracycline for control of malignant pleural effusion. *South Med J*, 65: 847.
 39. SALYER W.R., EGGLESTON J.C. and EROZAN Y.S. (1975): Efficacy of pleural needle biopsy and pleural fluid cytopathology in the diagnosis of malignant neoplasm involving the pleura. *Chest*, 67: 536.
 40. SARMA P.R., MOORE M.R. (1978): Approach to the management of pleural effusion in malignancy. *South Med J*, 71: 133.
 41. SHEDBALKAR A.R., HEAD J.M., HEAD L.R., MURPHY D.J. and MASON J.H. (1971): Evaluation of talc pleural symphysis in management of malignant pleural effusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 61: 492.
 42. STARKEY G.W. (1964): Recurrent malignant pleural effusions. *N Engl J Med*, 270: 436.
 43. STROBER S.J., KLOTZ E., KUPERMAN A. and GHOSSEIN N.A. (1973): Malignant pleural disease. A radiotherapeutic approach to the problem. *JAMA*, 226: 296.
 44. TAYLOR S.A., HOOTON N.S., MACARTHUR A.M. (1977): Quinacrine in the management of malignant pleural effusion. *Br. J. Surg*, 64: 52.
 45. ULTMANN J.E. (1962): Diagnosis and treatment of neoplastic effusions. *CA*, 12: 42.
 46. WALLACH H.W. (1975): Intrapleural tetracycline for malignant pleural effusions. *Chest*, 68: 510.
 47. WEICK J.K., KIELY J.M., HARRISON E.G. Jr., CARR D.T. and SCANLON P.W. (1973): Pleural effusion in lymphoma. *Cancer*, 31: 848.