



TRATAMIENTO DEL DERRAME PLEURAL MALIGNO

R. Rami Porta y J. L. Bravo Bravo*.

Servicio de Cirugía Torácica.

Hospital Clínico y Provincial. Barcelona

*Sección de Cirugía Torácica. R.S. Ntra. Sra. de Covadonga. Oviedo.

Para el tratamiento del derrame pleural maligno se dispone de varias modalidades terapéuticas. 1) Técnicas evacuadoras: los diuréticos, las toracocentesis y el drenaje con tubo eliminan el derrame, pero la recidiva suele ser la regla. Las derivaciones pleuro-venosas y pleuro-peritoneales, así como los reservorios para toracocentesis repetidas, están en fase de experimentación clínica y su uso se restringe a pacientes en mal estado general que no soportarían tratamientos más agresivos. 2) La radioterapia está indicada ante la presencia de adenopatías mediastínicas, linfoma o atelectasia pulmonar por obstrucción tumoral endobronquial. 3) La pleurectomía se reserva para pacientes con buen estado general, sin otras metástasis, cuando ha fracasado el tratamiento intrapleural. 4) Terapia intracavitaria: los productos sinfisantes, sobre todo el talco y el clorhidrato de tetraciclina, son los más indicados por producir pleurodesis duradera. Es la modalidad terapéutica más empleada por su elevada eficacia y baja morbilidad.

Arch Bronconeumol 1988; 24: 209-214

Introducción

La aparición de derrame pleural en un paciente que ha sido, o es portador, de una neoplasia es un problema clínico que concierne a internistas, neumólogos, oncólogos y cirujanos torácicos. Los tratamientos combinados de muchos tumores malignos, ofrecen supervivencias prolongadas a unos pacientes que, de otro modo, hubieran fallecido a consecuencia de la evolución natural del tumor; pero que, más tarde o más temprano, deben enfrentarse al hecho de la progresión tumoral. Así, se calcula que un 7 % de pacientes con cáncer de pulmón y un 3 % de pacientes con cáncer de mama desarrollan metástasis pleurales¹. Estos dos tipos de tumores, junto a los linfomas, son los que con mayor frecuencia las producen, situándose en primer, segundo y tercer lugar, respectivamente^{2,3}. En casi la cuarta parte de los pacientes, el derrame es el único signo de recidiva tumoral y, aunque suele aparecer dentro de los seis primeros años tras el descubrimiento del tumor, se han descrito derrames neoplásicos pasados 23 años del diagnóstico y tratamiento del tumor primario⁴.

Recibido el 7-1-1988 y aceptado el 25-1-1988.

Treatment of malignant pleural effusion

Many therapeutic modalities exist to manage the malignant pleural effusion. 1. Evacuative techniques: Diuretics, thoracocentesis and drainage with tube remove the effusion but recurrency is the rule. The pleuro-venous and pleuro-peritoneal bypass as well as the reservoir for repeated thoracocentesis are in clinical experimental stage and their use is restricted to patients in bad conditions who probably did not undergo a more aggressive treatment. 2. When mediastinal adenopathies, lymphoma or pulmonary atelectasia are present, radiotherapeutic treatment is indicated. 3. The pleurectomy is reserved for the patients in good condition with no other metastases, when the intrapleural treatment has failed. 4. Intracavitary therapy: the symphisant products, such as talc and tetracycline hydrochloride, are the most indicated to produce a durable pleurodesis. This is the most employed therapeutic modality owing to its high efficacy and low morbidity.

Modalidades terapéuticas

Una de las principales características, no exclusiva, del derrame pleural maligno es la recidiva. Por ello, a lo largo de los años, se han probado numerosas modalidades terapéuticas para intentar su control, con la finalidad de aliviar al enfermo de la progresiva disnea.

1. Técnicas evacuadoras:

A. Diuréticos

El uso de diuréticos, como única medida para tratar el derrame pleural neoplásico, no está justificado, ya que los resultados medianamente favorables, y poco documentados, obtenidos por Weeth y Segaloff⁵ no se han visto confirmados por otros trabajos.

B. Toracocentesis y drenaje pleural con tubo

Existe muy escasa evidencia clínica que permita recomendar la toracocentesis evacuadora, o el drenaje pleural con tubo, como único tratamiento del derrame pleural maligno. En un estudio sobre 102 pacientes realizado por Lambert et al⁶, los 68 derrames tratados únicamente mediante toraco-



centesis recidivaron; y de los 22 tratados con tubo de drenaje, recidivaron tres. Posteriormente, tanto en los estudios que han comparado la eficacia de la toracocentesis aislada frente a la toracocentesis seguida de instilación de mepacrima o thio-tepa⁷, como en los que el drenaje torácico aislado se comparaba al drenaje e instilación de clorhidrato de tetraciclina⁸, coinciden en señalar la escasa eficacia, tanto de la toracocentesis como del drenaje con tubo, si no se acompaña de terapia intracavitaria.

C. Derivación pleuro-venosa

La utilización de un catéter valvulado para el drenaje del líquido pleural al torrente venoso, a través de la vena axilar, se ha utilizado en dos ocasiones^{9,10}. Ambos pacientes neoplásicos fallecieron entre 4 y 6 semanas después de la colocación de la derivación, habiéndose conseguido el control del derrame. El uso anecdótico de esta modalidad terapéutica no permite extraer conclusiones consistentes.

D. Derivación pleuro-peritoneal

El drenaje del líquido pleural hacia la cavidad peritoneal se consigue mediante la colocación de un catéter valvulado, similar al utilizado para la derivación pleurovenosa, pero que lleva interpuesto un reservorio que queda anclado subcutáneamente sobre las últimas costillas, en la línea axilar anterior, y que el paciente debe comprimir varias veces al día para facilitar el flujo del líquido. La colocación de los extremos del catéter, el pleural y el peritoneal, así como del reservorio, se realiza bajo anestesia local¹¹. Weese y Schouten¹² han utilizado esta técnica en cuatro pacientes con derrames neoplásicos no quilosos, cuyo tratamiento intracavitario había fracasado y consiguieron el control del derrame. Milsom et al¹³ emplearon esta derivación en 7 niños y un adulto con quilotórax, consiguiendo su control en seis casos. Otros autores¹⁴⁻¹⁶ coinciden en resaltar la utilidad de este procedimiento en derrames pleurales malignos refractarios a la pleurodesis y en los quilotórax, antes de proceder al tratamiento quirúrgico.

La utilización de estas derivaciones permite prescindir de la hospitalización prolongada, que requiere un drenaje pleural permanente en casos de derrame pertinaz.

E. Reservorio para toracocentesis evacuadoras repetidas

Mediante la implantación subcutánea de un pequeño reservorio, que lleva una membrana punccionable y que va conectado a la cavidad pleural por medio de un catéter, se pretende disponer de un lugar fijo para la evacuación periódica de líquido pleural. La aplicación de este tipo de reservorios para esta finalidad ha sido recientemente propuesta por Janni et al¹⁷. Empleado en tres pacientes, dos con derrame de etiología maligna, se consiguió el control a razón de una toracocentesis semanal y sin complicaciones. La sencillez de esta técnica, la hace particularmente indicada en pacientes extremadamente debilitados, que no soportarían acciones terapéuticas más agresivas y cuyos derrames no hubieran respondido a otras medidas más conservadoras.

2. Radioterapia

La radioterapia tiene tres indicaciones fundamentales: cuando existe compromiso del drenaje linfático a consecuencia de adenopatías mediastínicas¹⁸; en los derrames asociados a linfomas^{19,20}; y en aquellos derrames asociados a atelectasia pulmonar por obstrucción bronquial tumoral. En este último caso, cualquier acción local sobre el derrame, sin haber conseguido antes la reexpansión pulmonar, está condenada al fracaso.

3. Pleurectomía

La pleurectomía es una técnica ampliamente utilizada para el tratamiento del neumotórax espontáneo. Consigue la obliteración del espacio pleural y la recidiva del neumotórax, como mucho, es del 1 %²¹⁻²⁴. Sin embargo, para el tratamiento del derrame pleural maligno tiene indicaciones muy concretas y restringidas, ya que pocos pacientes están en condiciones de ser sometidos a una intervención de tal envergadura.

Ya en 1959, Ferguson y Burford²⁵ apuntaron la posibilidad de practicarla en aquellos casos en los que se había llegado a la toracotomía para dilucidar la etiología del derrame no diagnosticado por otros métodos menos cruentos. Posteriormente, Jensik et al²⁶ la practicaron a 50 pacientes con derrame pleural maligno y sus resultados les llevaron a concluir, que era un método eficaz para paliar el derrame unilateral; sobre todo en casos de carcinoma de mama, entre los que se encontró la máxima supervivencia media: 14 meses, frente a 6,4 meses en los casos de carcinoma de pulmón. Martini et al²⁷, basados en una experiencia de 106 casos, la indican cuando el derrame no se puede controlar con el drenaje y la instilación intrapleural de agentes químicos o radioactivos; en presencia de atrapamiento pulmonar y cuando se diagnostica el derrame maligno en el transcurso de una toracotomía exploradora. La mortalidad operatoria en esta serie alcanza el 10 %, pero la supervivencia media lograda, 16 meses, justifica esta intervención en los supuestos mencionados, cuando el paciente tiene un estado funcional, mínimamente conservado para soportar la toracotomía.

4. Terapia intracavitaria

En esta misma revista, Rivas de Andrés et al²⁸ publicaron un exhaustiva revisión sobre este tema. A ella remitimos a los lectores, para una mayor información sobre los productos citados en este apartado.

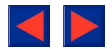
La terapia intracavitaria pretende la eliminación duradera del derrame pleural de dos maneras distintas: mediante la instilación de productos sinfisantes o mediante la instilación de agentes antineoplásicos.

A. Agentes sinfisantes

Para que su administración consiga la unión de ambas capas pleurales es imprescindible: 1) Que el derrame se haya evacuado totalmente, o que el volumen residual sea mínimo; 2) Que el pulmón conserve su capacidad expansiva, a fin de que ambas superficies pleurales estén en contacto y puedan adherirse; 3) Que el producto administrado se distribuya homogéneamente por toda la cavidad pleural para producir adherencias uniformes y 4) Que las características del producto (volumen, dosis, pH) sean las adecuadas para ejercer su acción.

El talco, el clorhidrato de tetraciclina y la quinacrina son los productos sinfisantes que más se han utilizado, junto con otros de uso ocasional²⁹⁻³².

El talco se viene utilizando desde hace más de 30 años³³. Su elevada eficacia y su escasa morbilidad le mantienen plenamente vigente. En la actualidad se administra, preferentemente, a través del toracoscopio³⁴⁻³⁶, pero se ha introducido también por el tubo de drenaje torácico^{33,37}, por toracotomía^{38,39} y mediante un trocar-aerosol⁴⁰. A dosis variables de entre 2g⁴¹ y 10g³⁷, se obtienen resultados satisfactorios del 90 %. Su eficacia se debe a las adherencias que provoca, constituidas por tejido fibroso denso con granulomas de cuerpo extraño⁴². El dolor torácico y la hipertermia transitoria son las complicaciones más frecuentemente descritas. El síndrome del distrés respiratorio del adulto⁴³ y la neumonitis aguda bilateral con derrame pleural⁴⁴ son complicaciones excepcionales.



La introducción clínica del clorhidrato de tetraciclina es mucho más reciente⁴⁵ que la del talco, si bien su gran capacidad destructora del mesotelio, que conduce a una intensa fibrosis pleural, había sido comprobada por Thorsrud en 1965⁴⁶. Su elevada eficacia para crear pleurodesis se atribuye a su pH ácido⁴⁷. Habitualmente se administra a dosis de 500 mg en 50 ml de suero fisiológico o agua destilada, con lo que se obtienen resultados satisfactorios entre el 70 % y el 100 % de los casos, según las series⁴⁸⁻⁵¹. Al tratarse de una solución, la vía de administración preferente es el tubo de drenaje torácico, una vez evacuado todo el derrame. El dolor local es el principal efecto secundario. Debe prevenirse con analgesia por vía general o con lidocaína intrapleural⁵².

La quinacrina se empezó a utilizar para el tratamiento intracavitario del derrame pleural maligno a principios de los años 60. Con ella se evitaba la recidiva del derrame entre el 60 % y el 100 % de los casos⁵³⁻⁵⁶, gracias a la producción de una intensa serositis local y proliferación fibrosa. Sin embargo, la frecuente aparición de efectos secundarios (fiebre, dolor local, náuseas, vómitos, disnea transitoria), hasta en el 60 % de los casos⁵⁷ y sobre todo, la posibilidad de toxicidad para el sistema nervioso central^{56,58-60}, frente a la elevada eficacia y escasa morbilidad del talco y de la tetraciclina, la han apartado del uso clínico.

B. Agentes antineoplásicos

a. Isótopos radioactivos

Se utilizaron mucho en los años 50 y primera mitad de los 60. El producto más empleado fue el oro coloidal radioactivo⁶¹⁻⁶⁵ y, de manera más secundaria, el fosfato crómico⁶⁶⁻⁶⁹ y el ytrio⁷⁰.

La capacidad de estos productos para evitar la recidiva del derrame se atribuye al efecto letal sobre las células cancerosas libres en el líquido pleural y sobre los implantes tumorales; y a la fibrosis de la superficie tumoral y serosa secundaria a la obliteración de pequeños vasos. Ocasionalmente se han encontrado adherencias pleurales, pero no pueden atribuirse con certeza al radioisótopo, ya que las cavidades habían sido puncionadas en múltiples ocasiones previamente^{71,72}.

Su utilización obtuvo resultados favorables muy dispares, oscilando entre el 25 %⁷³ y el 80 %⁶⁵ de los casos.

El elevado coste del tratamiento, la vida media corta de los radioisótopos y su difícil obtención, las medidas estrictas contra la irradiación que debían tomarse y el peligro de irradiación de pacientes y personal médico obligaron a abandonar su uso.

b. Quimioterápicos y antibióticos

Con la instilación intrapleural de estos productos, de probada eficacia antitumoral por vía sistémica, se pretende controlar el tumor gracias a las elevadas concentraciones que se pueden alcanzar intrapleuralmente.

La mostaza nitrogenada y, en menor medida, el tiopepa⁷⁴⁻⁷⁷ y el 5-fluorouracilo⁷⁸ se utilizaron, sobre todo, en los años 50 y 60. En la actualidad son la adriamicina y la bleomicina las que gozan de mayor atención.

La mostaza nitrogenada actúa sobre las células del líquido pleural y sobre los implantes tumorales, alquilando su ADN y evitando su división y proliferación. Además, Weisberger et al⁷⁹ y Taylor⁸⁰ encontraron obliteración completa del espacio pleural en 3 y 4 pacientes, respectivamente, a los que se les practicó necropsia, por lo que se le atribuye, también, capacidad sinfisante. Las náuseas y vómitos son los efectos secundarios más frecuentes, seguidos del dolor local, depresión medular leve e hipertermia. Se obtienen resultados satisfactorios por encima del 60 % de los casos⁷⁹⁻⁸⁴.

La adriamicina es un antibiótico con actividad antitumoral, sobre cuya aplicación intrapleural para tratar el derrame pleural maligno, hay muy poca experiencia publicada. Se han empleado dosis entre 10 mg⁸⁵ y 30 mg⁸⁶. Produce dolor local y náuseas, pero no mielosupresión ni otra toxicidad sistémica. El número de pacientes tratado es muy escaso, por lo que se debe considerar a la adriamicina en fase de experimentación clínica.

Más atención ha recibido la bleomicina, que se viene utilizando desde 1972⁸⁷, tanto para el tratamiento de derrames neoplásicos pleurales, como peritoneales. Su acción citotóxica se atribuye a la escisión de las cadenas y fragmentación de las moléculas del ADN. Carece de capacidad sinfisante, aunque, ocasionalmente, se han descrito adherencias pleurales fibrinosas⁸⁸. La dosis recomendada es de 60 mg⁸⁹, que se administra en 100 cc de suero fisiológico. Se introduce por el drenaje torácico, o por toracocentesis, tras la evacuación del derrame. Es apta para el tratamiento ambulatorio, al no precisar drenaje posterior a su introducción intrapleural. Los porcentajes de eficacia son dispares, entre el 40 % y el 90 %⁸⁷⁻⁹². También es eficaz en los derrames asociados a mesotelioma⁹³.

Estudios farmacocinéticos han demostrado que su absorción sistémica, después de la administración intrapleural, es del 40 % al 50 %^{94,95}, lo que se debe tener en cuenta al calcular la dosis total que recibe el paciente, si se da bleomicina por vía sistémica al mismo tiempo.

Los efectos secundarios de la administración intracavitaria son mucho menos graves que los de la administración sistémica. En un 20 % de los pacientes aparece fiebre, dolor local, náuseas o hipotensión. Entre los casos revisados, tres fallecimientos se atribuyeron directamente al tratamiento^{89,96}.

Actitud terapéutica

En el esquema adjunto (fig. 1), se presenta un sencillo algoritmo de tratamiento del derrame pleural maligno, basado en las indicaciones de las modalidades terapéuticas discutidas en esta revisión.

Ante la presencia de un derrame pleural maligno, debemos preguntarnos lo siguiente:

¿Es el derrame sintomático?

Dado que cualquier tipo de tratamiento local para evitar la recidiva del derrame pleural maligno, es meramente paliativo y no prolonga la supervivencia del paciente⁹⁷, solamente deben tratarse aquellos derrames que causen disnea incapacitante, ya que no hay qué paliar en los asintomáticos.

¿Qué tipo de tumor lo produce?

La naturaleza anatomopatológica del tumor debe conocerse, para decidir la aplicación de otras modalidades terapéuticas. Así, los derrames asociados a linfomas deberán tratarse con quimio y radioterapia. Igualmente, los tumores susceptibles de quimio u hormonoterapia deberán ser tratados de acuerdo con sus indicaciones específicas.

¿Hay atelectasia pulmonar?

La atelectasia pulmonar, asociada a derrame pleural maligno contraindica cualquier acción local sobre el derrame. En este caso, la disnea del paciente no se verá mejorada, o muy escasamente, por la evacuación del derrame y, además, la falta de reexpansión pulmonar impedirá la acción sinfisante de los agentes administrados localmente. Por ello, en esta circunstancia hay que practicar una broncoscopia, para determinar si la atelectasia está producida por una obstrucción intrabronquial. Si existe un tumor intrabronquial, la primera modalidad terapéutica a emplear será la radioterapia o la laserterapia, en un intento de repermabilizar el bronquio.

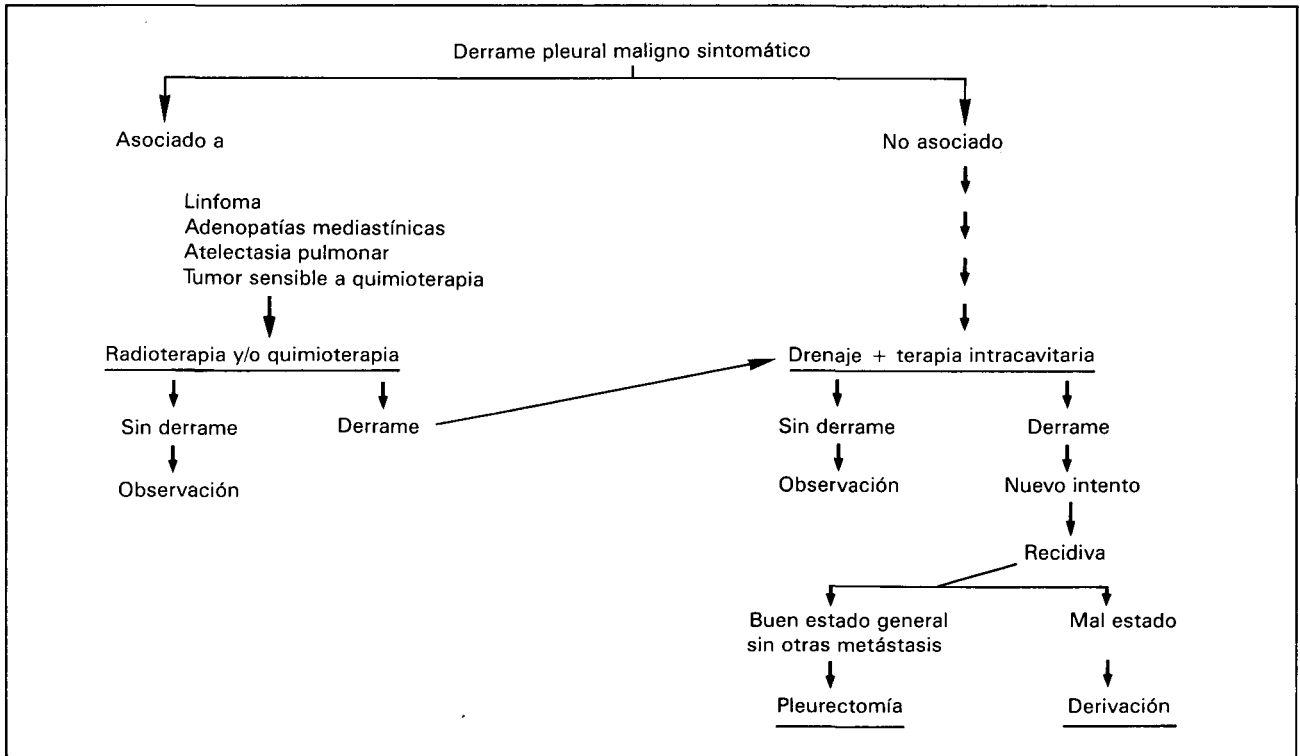
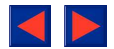


Fig. 1. Algoritmo terapéutico del derrame pleural maligno.

¿Hay metástasis en otras localizaciones?

La extensión tumoral tiene interés para seleccionar a los pacientes de cara, sobre todo, a indicar la pleurectomía tras el fracaso de otras medidas terapéuticas. Solamente aquellos pacientes en condiciones óptimas, y sin signos de extensión tumoral fuera del tórax serán candidatos a esta operación.

¿Qué agente usar intracavitariamente?

De entre los numerosos productos utilizados, debemos escoger el que posea la máxima eficacia y la menor morbilidad. En el momento actual, el talco y el clorhidrato de tetraciclina son los agentes sinfisantes que poseen ambas cualidades. Por las características de las adherencias pleurales que producen, la pleurodesis es duradera. Otra opción es el empleo de la bleomicina, muy en boga en los últimos años. Tiene el inconveniente que, al no producir sínfisis pleural, el derrame puede recidivar una vez transcurrido el efecto de la dosis administrada, lo que obliga a una nueva evacuación y a la instilación de más bleomicina.

Pronóstico

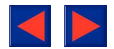
El pronóstico es malo. La supervivencia mediana para estos pacientes es algo superior a los tres meses y no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos, ni con el resultado de la terapia intracavitaria, ni con el tipo de tumor, aunque las pacientes con carcinoma de mama tienen tendencia a presentar una supervivencia algo más favorable. Tras la aparición del derrame, la supervivencia actuarial de un grupo de 51 pacientes tratados con agentes de acción intrapleural a 1, 3, 5, 12 y 24 meses fue de 72 %, 48 %, 36 %, 32 % y 11 %, respectivamente⁹⁷.

BIBLIOGRAFIA

1. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977; 63:695-702.
2. Leuallen EC, Carr DT. Pleural effusion: a statistical study of 436 patients. *N Engl J Med* 1955; 252:79-83.
3. Hirsch A, Ruffie P, Nebut M, Bignon J, Chrétien J. Pleural effusion. Laboratory test in 300 cases. *Thorax* 1979; 34:106-112.
4. Raju RN, Kardinal CG. Pleural effusion in breast carcinoma: analysis of 122 cases. *Cancer* 1981; 48:2.524-2.527.
5. Weeth JB, Segaloff A. Diuretic therapy for malignant effusion. *JAMA* 1962; 181:258-260.
6. Lambert CJ, Shah HH, Urschel HC Jr, Paulson DL. The treatment of malignant pleural effusions by closed trocar tube drainage. *Ann Thorac Surg* 1967; 3:1-5.
7. Mejer J, Mortensen KM, Hansen HH. Mepacrine hydrochloride in the treatment of malignant pleural effusion. *Scan J Resp Dis* 1977; 58:319-323.
8. O'Neil W, Spurr C, Muss H, Richards F, White D, Cooper C. A prospective study of chest tube drainage and tetracycline (TCN) sclerosis versus chest tube drainage alone in the treatment of malignant pleural effusion. *Proc Am Ass Cancer Res and ASCO Abstract C-120* 1980; 349.
9. Pollock AV. The treatment of resistant malignant ascites by insertion of a peritoneo-atrial Holter valve. *Br J Surg* 1975; 62:104-107.
10. Oosterlee J. Peritoneovenous shunting for ascites in cancer patients. *Br J Surg* 1980; 67:663-666.
11. Weese JL, Schouten JT. Pleural peritoneal shunts for the treatment of malignant pleural effusions. *Surg Gynec Obstet* 1982; 154:391-392.
12. Weese JL, Schouten JT. Internal drainage of intractable malignant pleural effusions. *Wisconsin Med J* 1984; 83:21-23.
13. Milsom JW, Kron IL, Rheuban KS, Rodgers BM. Chylothorax: an assessment of current surgical management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:221-227.
14. Pass HI, Roth JA. Treatment of chylothorax. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90:451.



15. Hussain SA. Pleuroperitoneal shunt. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90:795.
16. Kron IL, Rodgers BM. Management of chylothorax. *Ann Thorac Surg* 1985; 40:315.
17. Janni A, Dini P, Macchiarini P, Menconi GF, Ricagna F. A new device permanently implanted in pleural effusion relapse. En: Stam J, Siebelink J, Vanderschueren R, Wagenaar J (Eds.) *The lung and the environment. 6th Congress of the European Society of Pneumology (SEP)*. Amsterdam, 1987; Abstract 488; 194.
18. Strober SJ, Klotz E, Kuperman A, Ghossein NA. Malignant pleural disease. A radiotherapeutic approach to the problem. *JAMA* 1973; 226:296-299.
19. Brueneau R, Rubin P. The management of pleural effusions and chylothorax in lymphoma. *Radiology* 1965; 85:1.085-1.092.
20. Weick JK, Kiely JM, Harrison Jr EG, Carr DT, Scanlon PW. Pleural effusion in lymphoma. *Cancer* 1973; 31:848-853.
21. Thomas PA, Gebauer PW. Pleurectomy for recurrent spontaneous pneumothorax. *J Thorac Surg* 1958; 35:111-117.
22. Ruckley CV, McCormack RJM. The management of spontaneous pneumothorax. *Thorax* 1966; 21:139-144.
23. Askew AR. Parietal pleurectomy for recurrent pneumothorax. *Br J Surg* 1976; 63:203-205.
24. Singh SV. The surgical treatment of spontaneous pneumothorax by parietal pleurectomy. *Scan J Thor Cardiovasc Surg* 1982; 16:75-80.
25. Ferguson TB, Burford TH. The role of surgery in the management of unilateral pleural effusion. *Ann Int Med* 1959; 50:981-998.
26. Jensik R, Cagle JE Jr, Milloy F, Perlia C, Taylor S, Kofman S, Beattie Jr EJ. Pleurectomy in the treatment of pleural effusion due to metastatic malignancy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963; 46:322-330.
27. Martini N, Bains MS, Beattie Jr EJ. Indications for pleurectomy in malignant effusion. *Cancer* 1975; 35:734-738.
28. Rivas de Andrés JJ, Cantó A, Moya J. Pleurodesis: indicaciones, técnicas y resultados. *Arch Bronconeumol* 1984; 20:256-263.
29. Bezanilla AR. Treatment for malignant pleural effusions. *Chest* 1976; 70:408.
30. Pecora DV. Chemical pleurodesis. *Chest* 1982; 82:514.
31. Webb HE, Oaten SW, Pike CP. Treatment of malignant ascitic and pleural effusions with *Corynebacterium parvum*. *Brit Med J* 1978; 1:338-340.
32. Millar JW, Hunter AM, Horne NW. Intrapleural immunotherapy with *Corynebacterium parvum* in recurrent malignant pleural effusions. *Thorax* 1979; 35:856-859.
33. Chambers JS. Palliative treatment of neoplastic pleural effusion with intercostal intubation and talc instillation. *Western J Surg Obst Gynec* 1958; 66:26-28.
34. Scarbonchi J, Boutin C, Cargnino P, Scarbonchi-Efimieff T. Le talcage pleural dans les pleurésies cancéreuses. *Poumon-Coeur* 1981; 37:283-289.
35. Miguères J, Jover A. Indications du talcage de plèvre sous pleuroscopie au cours des pleurésies malignes récidivantes. *Poumon-Coeur* 1981; 37:295-297.
36. Fentiman IS, Rubens RD, Hayward JL. Control of pleural effusions in patients with breast cancer. A randomized trial. *Cancer* 1983; 52:737-739.
37. Adler RH, Sayek I. Treatment of malignant pleural effusion: a method using tube thoracostomy and talc. *Ann Thorac Surg* 1976; 22:8-15.
38. Camishion RC, Gibbon Jr JH, Nealon Jr TF. Talc poudrage in the treatment of pleural effusion due to cancer. *Surg Clin North Am* 1962; 42:1.521-1.526.
39. Shedbalkar AR, Head JM, Head LR, Murphy DJ, Mason JH. Evaluation of talc pleural symphysis in management of malignant pleural effusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971; 61:492-497.
40. Adler RH, Rappole BW. Recurrent malignant pleural effusions and talc powder aerosol treatment. *Surgery* 1967; 62:1.000-1.006.
41. Weissberg D. Talc pleurodesis. A controversial issue. *Poumon-Coeur* 1981; 37:291-294.
42. Frankel A, Krasna I, Baronofsky ID. An experimental study of pleural symphysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961; 42:43-51.
43. Rinaldo JE, Owens GR, Rogers RM. Adult respiratory distress syndrome following intrapleural instillation of talc. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85:523-526.
44. Bouchama A, Chastre J, Gaudichet A, Soler P, Gibert C. Acute pneumonitis with bilateral pleural effusion after talc pleurodesis. *Chest* 1984; 86:795-797.
45. Rubinson RM, Bolooki H. Intrapleural tetracycline for control of malignant pleural effusion. *South Med J* 1972; 65:847-849.
46. Thorsrud GK. Pleural reactions to irritants. *Acta Chir Scand (Suppl)* 1965; 355:1-74.
47. Sahn SA, Good Jr JT, Pott DE. The pH of sclerosing agents. A determinant of pleural symphysis. *Chest* 1979; 76:198-200.
48. Wallach HW. Intrapleural tetracycline for malignant pleural effusions. *Chest* 1975; 68:510-512.
49. Wallach HW. Treatment for malignant pleural effusions. *Chest* 1976; 70:408-409.
50. Bayly TC, Kisner DL, Sybert A, MacDonald JS, Tsou E, Schein PS. Tetracycline and quinacrine in the control of malignant pleural effusion. *Cancer* 1978; 41:1.188-1.192.
51. Zaloznik AJ, Oswald SG, Langin M. Intrapleural tetracycline in malignant pleural effusions. A randomized study. *Cancer* 1983; 51:752-755.
52. Olivier AF. Tetracycline pleurodesis for refractory pneumothorax among inoperable elderly surgical candidates. *Chest* 1982; 82:512.
53. Ultman JE, Gellhorn A, Osnos M, Hirschberg E. The effect of quinacrine on neoplastic effusions and certain of their enzymes. *Cancer* 1963; 16:283-288.
54. Dollinger MR, Krakoff IH, Karnofsky DA. Quinacrine (atabrine) in the treatment of neoplastic effusions. *Ann Inter Med* 1967; 66:249-257.
55. Hickman JA, Jones MC. Treatment of neoplastic pleural effusions with local instillations of quinacrine (mepacrine) hydrochloride. *Thorax* 1970; 25:226-229.
56. Stika G, Korsgaard R, Simonsson BG. Treatment of recurrent pleural effusion by pleurodesis with quinacrine. Comparison between instillation by repeated thoracenteses and by tube drainage. *Scand J Respir Dis* 1979; 60:197-205.
57. American Medical Association Council on Drugs: An agent for the palliative treatment of neoplastic effusions: quinacrine hydrochloride. *JAMA* 1966; 195:1.139.
58. Rochlin DB, Smart CR, Wagner DE, Silva ARN. The control of recurrent malignant effusions using quinacrine hydrochloride. *Surg Gynec Obstet* 1964; 118:991-994.
59. Taylor SA, Hooton NS, MacArthur AM. Quinacrine in the management of malignant pleural effusions. *Br J Surg* 1977; 64:52-53.
60. Borda I, Krant M. Convulsions following intrapleural administration of quinacrine hydrochloride. *JAMA* 1967; 201:1.049-1.050.
61. Seaman WB, Sherman AI, Bonebrake M. Radioactive gold in the treatment of malignant effusions. *JAMA* 1953; 153:630-633.
62. Kent EM, Moses C, Ford WB, Kutz ER, George RS. Radioactive isotopes in management of carcinomatous of serous body cavities. *Arch Int Med* 1954; 94:334-340.
63. Mackay N. Radioactive colloidal gold in the treatment of pleural and peritoneal effusions of malignant origin (review of 235 cases). *Lancet* 1957; 2:761-764.
64. Rose RG. Intracavitary radioactive colloidal gold. Results in 257 cancer patients. *J Nucl Med* 1962; 3:323-331.
65. Botsford TW. Experiences with radioactive colloidal gold in the treatment of pleural effusion caused by metastatic cancer of the breast. *N Engl J Med* 1964; 270:552-555.
66. Jaffe HL. Treatment of malignant serous effusions with radioactive colloidal chromic phosphate. *Am J Roentgen* 1955; 74:657-666.
67. Lange RH, Shields JL, Rozendaal HM. Colloidal radioactive chromic phosphate in the control of malignant effusions. *N Y S J Med* 1956; 56:1.928-1.931.
68. Jacobs ML. Radioactive colloidal chromic phosphate to control pleural effusion and ascites. *JAMA* 1958; 166:597-599.
69. Nori D, Moorthy CR, Hilaris BS, Batata MA, Chu F, Martini N. Intrapleural instillation of radioactive chromic phosphate in malignant pleural effusion. *Indian J Cancer* 1981; 18:288-291.
70. Siegel EP, Hart HE, Brothers M, Spencer H, Laszlo D. Radioyttrium (Y 90) for the palliative treatment of effusions due to malignancy. *JAMA* 1956; 161:499-503.
71. Rose RG, Osborne MP, Stevens WB. The intracavitary administration of radioactive colloidal gold. *N Engl J Med* 1952; 247:663-667.



72. Kniseley RM, Andrews GA. Pathological changes following intracavitary therapy with colloidal Au 198. *Cancer* 1953; 6:303-312.
73. Walter J. Radioactive gold in malignant effusions. *Proc R Soc Med* 1953; 46:466-471.
74. Bateman JC, Moulton B, Larsen NJ. Control of neoplastic effusion by phosphoramidate chemotherapy. *Arch Int Med* 1955; 95:713-719.
75. Groesbeck HP, Cudmore JTP. Intracavitary thio-tepa for malignant effusions. *Amer Surg* 1962; 28:90-95.
76. Andersen AP, Brincker H. Intracavitary thio-tepa in malignant pleural and peritoneal effusions. *Acta Radiol* 1968; 7:369-378.
77. Macgregor AB, Macleod DAA, Thomson JWW. Combined chemotherapy in the treatment of malignant effusions. *Br J Surg* 1969; 56:489-491.
78. Suhrlund LG, Weisberger AS. Intracavitary 5-fluorouracil in malignant effusions. *Arch Intern Med* 1965; 116:431-433.
79. Weisberger AS, Levine B, Storaasli JP. Use of nitrogen mustard in treatment of serous effusions of neoplastic origin. *JAMA* 1955; 159:1.704-1.707.
80. Taylor L. A catheter technique for intrapleural administration of alkylating agents: a report of ten cases. *Am J Med Sci* 1962; 244:706-716.
81. Weisberger AS. Direct instillation of nitrogen mustard in the management of malignant effusions. *Ann N Y Acad Sci* 1958; 68:1.091-1.096.
82. Levison VB. Nitrogen mustard in palliation of malignant effusions. *Br Med J* 1961; 5233:1.143-1.145.
83. Mark JBD, Goldenberg IS, Montague ACW. Intrapleural mechlorethamine hydrochloride therapy for malignant pleural effusion. *JAMA* 1964; 187:858-860.
84. Leininger BJ, Barker WL, Langston HT. A simplified method for management of malignant pleural effusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969; 58:758-763.
85. Desai SD, Figueredo A. Intracavitary doxorubicin in malignant effusions. *Lancet* 1979; 1:872.
86. Tatterstal MHN, Fox RM, Newlands ES, Woods RL. Intracavitary doxorubicin in malignant effusions. *Lancet* 1979; 1:390.
87. Cunningham TJ, Olson KB, Horton J, Wright A, Hussain M, Davies JNP, Harrington G. A clinical trial of intravenous and intracavitary bleomycin. *Cancer* 1972; 29:1.413-1.419.
88. Paladine W, Cunningham TJ, Sponzo R, Donovan M, Olsson K, Horton J. Intracavitary bleomycin in the management of malignant effusions. *Cancer* 1976; 38:1.903-1.908.
89. Ostrowski MJ, Halsall GM. Intracavitary bleomycin in the management of malignant effusions: a multicenter study. *Cancer Treat Rep* 1982; 66:1.903-1.907.
90. Lippman AJ, Cohen FB, Custodio MC. A clinical trial of intracavitary bleomycin. *Proc Am Assoc Cancer Res and ASCO* 1975; 16:1.104.
91. Gupta N, Opfell RW, Padova J, Margileth D, Souadjian J. Intrapleural bleomycin versus tetracycline for control of malignant pleural effusions: a randomized study. *Proc Am Assoc Cancer Res and ASCO* 1980; 21:189.
92. Bitran JD, Brown C, Desser RK, Kozloff MF, Shapiro C, Billings AA. Intracavitary bleomycin for the control of malignant effusions. *J Surg Oncol* 1981; 16:273-277.
93. Law MR, Hodson ME, Turner-Warwick M. Malignant mesothelioma of the pleura: clinical aspects and symptomatic treatment. *Eur J Respir Dis* 1984; 65:162-168.
94. Alberts D, Chen HS, Liu R, Chen J, Mayersohn M, Perrier D, Moon T, Gross J, Broughton A, Salmon S. Systemic absorption of bleomycin after intracavitary administration. *Proc Am Assoc Cancer Res and ASCO* 1978; 19:305.
95. Alberts DS, Chen HSG, Mayersohn M, Perrier D, Moon TE, Gross JF. Bleomycin pharmacokinetics in man II: intracavitary administration. *Cancer Chemother Pharmacol* 1979; 2:127-132.
96. Trotter JM, Stuart JFB, McBeth F, McVie JG, Calman KC. The management of malignant effusions with bleomycin. *Brit J Cancer* 1978; 40:310.
97. Rami Porta R, Bravo Bravo JL, Pastor Durán X, Mañés Bonet N, Alix Trueba A, Serrano Muñoz F. Survival after intracavitary therapy for malignant pleural effusion. En: Stam J, Siebelink J, Vanderschueren R, Wagenaar J (Eds). *The lung and the environment. 6th Congress of the European Society of Pneumology (SEP). Amsterdam, 1987; Abstract 40; 16.*