

Valor pronóstico de la citología positiva hallada en el lavado pleural de pacientes con cáncer de pulmón. Estudio prospectivo

A. Arnau Obrer, A. Cantó Armengod, E. Martín Díaz, R. Navarro Ibáñez*, M. Ramón Capilla*, R. García Aguado** y M. Martorell Cebollada***

Servicios de Cirugía Torácica, *Neumología, **Anestesia y Reanimación y ***Anatomía Patológica. Hospital General Universitario de Valencia.

Existe la posibilidad de que las neoplasias pulmonares puedan emitir células malignas a la cavidad pleural por distintos mecanismos. Esta posibilidad depende no sólo del tipo histológico, sino también del estadio clínico.

Se analiza si la citología maligna hallada en el lavado pleural influye en la supervivencia y aparición de metástasis pleurales en su evolución postoperatoria.

Presentamos una serie de 200 pacientes intervenidos quirúrgicamente en el Hospital General Universitario de Valencia desde el 1 de febrero de 1990 al 30 de marzo de 1993.

Consta de dos grupos: el grupo primero está formado por 150 pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón (CP), ninguno de los cuales tuvo derrame pleural previo ni sufrió punción transtorácica durante su estudio preoperatorio. Se excluyen de este grupo los pacientes tratados con quimioterapia (QT) o radioterapia (RT) neoadyuvantes, con el fin de evitar falsos positivos, y el grupo segundo o grupo testigo estaba formado por 50 pacientes sin patología tumoral a los que se realizó toracotomía por otras circunstancias.

A todos ellos se les practicó lavados pleurales con suero fisiológico antes y después de las maniobras destinadas a la exéresis pulmonar.

Encontramos un 26,6% (40/150) de citologías positivas en la totalidad de lavados pre y posquirúrgicos del grupo primero. No encontramos citologías positivas en el grupo testigo.

Palabras clave: *Cáncer de pulmón. Lavados pleurales. Citología pleural.*

Arch Bronconeumol 1996; 32: 321-326

Introducción

El encontrar citologías positivas en el derrame pleural que acompaña al cáncer de pulmón (CP) sin metástasis pleurales¹ nos hizo pensar en la posibilidad que

Prognostic value of positive findings of pleural lavage cytology in lung cancer patients. A prospective study

Pulmonary neoplasms can deposit malignant cells in the pleural cavity by a variety of mechanisms, depending not only on histological type but also on clinical stage.

We investigated the effect on survival rate of a finding of malignant cells in pleural lavage. We also investigated the effect of the presence of pleural metastasis on postoperative course of disease.

Two hundred surgical patients at Hospital General Universitario in Valencia between 1 February 1990 and 30 March 1993 were studied.

Two groups were formed. Group one: 150 patients with lung cancer, none of whom had had pleural effusion prior to suffering transthoracic puncture during the preoperative study. Patients treated with parallel chemotherapy or radiotherapy were excluded in order to circumvent false positives. Group two: 50 patients with no tumors who underwent thoracotomy for reasons other than lung cancer.

All patients underwent pleural lavage with saline before and after lung exeresis.

We found 26.6% (40/150) positive cytologies in the pre- and postoperative lavages in the first group. None were found in the control group.

Key words: *Lung cancer. Pleural lavage. Pleural cytology.*

podrían tener dichas neoplasias de exfoliar células a la cavidad pleural. De hecho los trabajos realizados por otros autores^{2,3} así lo demuestran.

La dificultad diagnóstica que presentan las células mesoteliales modificadas dentro de la cavidad pleural nos obliga a utilizar un grupo testigo de pacientes sin CP y a que sean revisadas por distintos patólogos.

En el presente trabajo escogemos a 150 pacientes, intervenidos por CP a los que practicamos lavados pleurales y en los que estamos seguros que ha pasado un tiem-

Correspondencia: Dr. A. Arnau Obrer. Servicio de Cirugía Torácica. Hospital General Universitario de Valencia. Avda. de las Tres Cruces, s/n. 46014 Valencia.

Recibido: 15-6-95; aceptado para su publicación: 30-1-96.



po suficiente para desarrollar metástasis pleurales. Analizamos detenidamente la existencia de celularidad maligna en los líquidos estudiados, su procedencia y significado pronóstico.

Material y métodos

Consta de dos grupos:

Grupo primero, formado por 150 pacientes consecutivos afectados de CP, que no presentaban metástasis ni derrames pleurales comprobados durante la toracotomía. Ningún sujeto de este grupo fue tratado con quimioterapia (QT) ni radioterapia (RT) neoadyuvantes ni con punciones transparietales para no falsear resultados.

Grupo testigo, formado por 50 personas sin patología tumoral maligna, intervenidas durante el mismo período por otras circunstancias, principalmente neumotórax y bronquiectasias.

La muestra tuvo una edad media de 60,44 años, un rango de 28-78 años, una desviación típica de 9,43 y un error estándar de 0,77. Por sexos se divide en 138 varones (92%) y 12 mujeres (8%).

Los lavados pleurales se practican en el grupo primero antes y después de las maniobras quirúrgicas destinadas a la exéresis tumoral con 200 ml de suero fisiológico al 0,9% derramados sobre la superficie pleural, recogiendo 50 ml que se remiten al laboratorio para su estudio y procesamiento en fresco, centrifugado y ultracentrifugado. En el segundo grupo también realizamos lavados de las mismas características.

Los resultados del examen citológico de los lavados no fueron evaluados para la clasificación del TNM de estos pacientes. Empleamos la clasificación histológica de los tumores según la OMS⁴.

Su evolución ha sido revisada hasta febrero de 1995, dirigida no sólo a la supervivencia sino también a localizar posibles metástasis pleurales, mediante radiografías convencionales y, en algunos casos con dudas interpretativas, mediante la tomografía axial computarizada (TAC). No hizo falta en ningún caso de los revisados recurrir a la biopsia pleural.

En el análisis estadístico empleamos la t de Student en caso de variables homogéneas y el test de Mann-Whitney en las no homogéneas en la comparación de medias de los valores numéricos obtenidos de cada variable. Para la comparación de variables cualitativas hemos empleado el test de χ^2 con corrección de Yates, con agrupaciones en los casos de valores menores de 5 elementos y el test de Fisher en los casos de muestra escasa.

La supervivencia se halló por el método de Kaplan-Meier y la comparación de supervivencias por el método de Mantel-Gehan-Tarone. Se consideraron estadísticamente significativos valores de p comprendidos entre 0,001 y 0,05.

Resultados

Análisis descriptivo

Las intervenciones realizadas fueron 63 neumonecтомías (42%), 43 lobectomías (28,66%), 9 bilobectomías (6%), 2 segmentectomías típicas (1,33%), 20 cuñas (13,33%) y 13 toracotomías exploradoras (8,66%) (fig. 1).

Con respecto al grado de tumor encontramos, 5 T1 (3,33%) 99 T2 (66,%) 36 T3 (24%) y 10 T4 (6,66%).

Atendiendo al grado de invasión ganglionar hallamos 93 N0 (62%), 27 N1 (18%) y 30 N2 (20%).

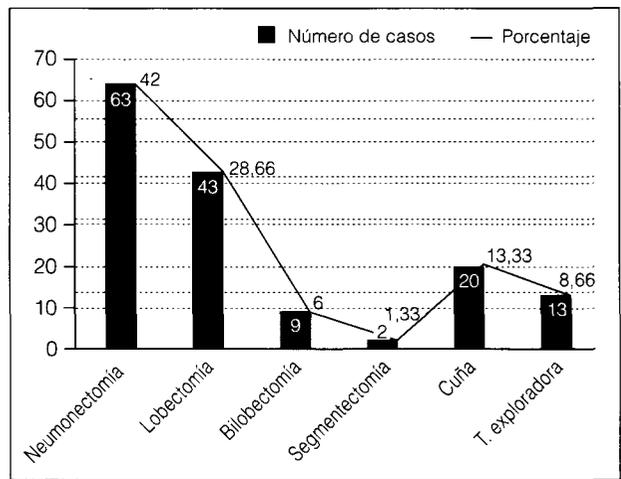


Fig. 1. Distribución de los pacientes según el tipo de intervención.

TABLA I
Porcentaje de citologías positivas según el tipo histológico en los lavados del grupo I

Tipo histológico	Porcentaje de citologías (+) en lavados quirúrgicos	Porcentaje de citologías (+) en lavados posquirúrgicos
Epidermoide (82)	9,70% (8)	9,70% (8)
Adenocarcinoma (53)	43,39% (23)	47,16% (25)
Células pequeñas (2)	50% (1)	50% (1)
Otros (13)	7,60% (1)	0% (0)
Total (150)	22% (33)	22,66% (34)

CP: cáncer de pulmón. Entre paréntesis aparece el número de pacientes con CP.

Según la localización fueron centrales en 119 pacientes (79,33%) y periféricos en 31 (20,66%).

En 91 pacientes (60,66%) afectaba el hemitórax derecho y en 59 (39,33%) el izquierdo.

El tamaño medio hallado fue de 4,91 cm, con una desviación típica de $\pm 2,57$ cm, un error estándar de 0,21 cm, con un máximo de 18 cm y un mínimo de 0,30 cm.

Se han subdividido en dos grupos, el primero constituido por tumores hasta 4 cm de diámetro máximo (nódulo) y el segundo desde 4,01 cm (masa).

Histológicamente predominan 82 escamosos (54,66%), seguidos de 53 adenocarcinomas (35,73%), 2 de células pequeñas (1,3%) y 13 miscelánea (10,66%).

La invasión pleural se distribuyó de la siguiente manera, 53 viscerales (35,33%), de ellos fue completa en 38 e incompleta en 15 casos; 24 costal (16%), 14 mediastínica (9,33%); en ningún caso estaba afectada la pleura diafragmática, estando 59 casos libres de afectación pleural (40%).

El bronquio de resección se encontraba libre de tumor en 125 casos (91,24%) y afectado en 12 (8,75%), sobre 137, que requerían recorte del muñón bronquial, sin haberse determinado en el resto por corresponder a toracotomías exploradoras.



TABLA II
Porcentaje de citologías positivas según el estadio clínico en los lavados del grupo I

Estadios	Porcentaje de citologías (+) en lavados prequirúrgicos	Porcentaje de citologías (+) en lavados posquirúrgicos
I (62)	12,90% (8)	3,22% (2)
II (15)	13,33% (2)	13,33% (2)
IIIA (54)	25,92% (14)	37,03% (20)
IIIB (14)	50% (7)	57,14% (8)
IV (5)	40% (2)	40% (2)
Total (150)	22% (33)	22,66% (34)

CP: cáncer de pulmón. Entre paréntesis aparece el número de pacientes con CP.

Por estadios clínicos posquirúrgicos (confirmación anatomopatológica) se distribuyeron de la siguiente manera: 62 (41,33%) en el I; 15 (10%) en el II; 54 (36%) en el IIIA; 14 (9,33%) en el IIIB y 5 pacientes (3,33%) en el estadio IV.

Se dividieron en dos grupos: grupo A (estadios I, II y IIIA) con 131 (87,33%) y grupo B (estadios IIIB y IV) con 19 (12,66%).

La relación de citologías halladas respecto al tipo histológico y estadio se representan en las tablas I y II.

La mortalidad postoperatoria fue de 15 casos (10%), siendo la causa más frecuente la fístula broncopleurales y el edema agudo de pulmón.

Análisis estadístico

La relación entre las variables cualitativas citológicas positivas y negativas con respecto al tipo de intervención (resección reglada, cuña o exploradora), localización (central o periférica), tamaño tumoral (nódulo/masa), tipo histológico (adenocarcinoma > epidermoide en proporción de 4 a 1), grado de invasión pleural (completa/incompleta) y estadio TNM fueron significativos para los lavados prequirúrgicos con unos valores de $p < 0,05$.

En los lavados posquirúrgicos se añaden significativamente al de los lavados prequirúrgicos el grado de tumor ($T3 > T2 > T1$), grado de invasión ganglionar ($N0 < N1 < N2$) y el grado de invasión del bronquio de resección (sí > no).

Sin embargo, la edad, sexo, hemitórax afectado y la mortalidad postoperatoria no fueron significativos en ninguno de los lavados.

En el lavado prequirúrgico, un 72,72% (24/33) de los pacientes con citología positiva pertenecen al grupo A y el 27,27% (9/33) al grupo B. En el lavado posquirúrgico el 70,58% (24/34) pertenecen al grupo A y el 29,41% (10/34) al grupo B.

En el grupo testigo no encontramos ningún falso positivo en los 50 casos en los que practicamos lavados pleurales.

El global de la supervivencia ($n = 150$) fue del 40% a los 3 años de iniciado el estudio y la mediana de aproximadamente 2 años (fig. 2).

No hubo diferencias significativas en la supervivencia en cuanto a la citología en los lavados prequirúrgicos

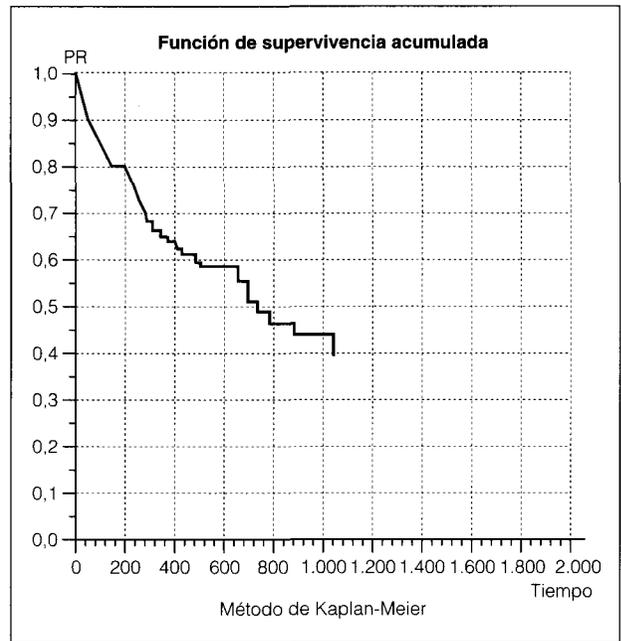


Fig. 2. Supervivencia global de la serie en el grupo I ($n = 150$).

cos del grupo A (fig. 3) y sí en cuanto a los grupos de estadios a favor del grupo A (fig. 4).

En los lavados posquirúrgicos en el grupo A, la supervivencia se correlacionó con el resultado de la citología, siendo significativamente mejor con citología negativa (fig. 5).

El grupo de pacientes resecaos con citología positiva en el lavado prequirúrgico ($n = 26$) no han presenta-

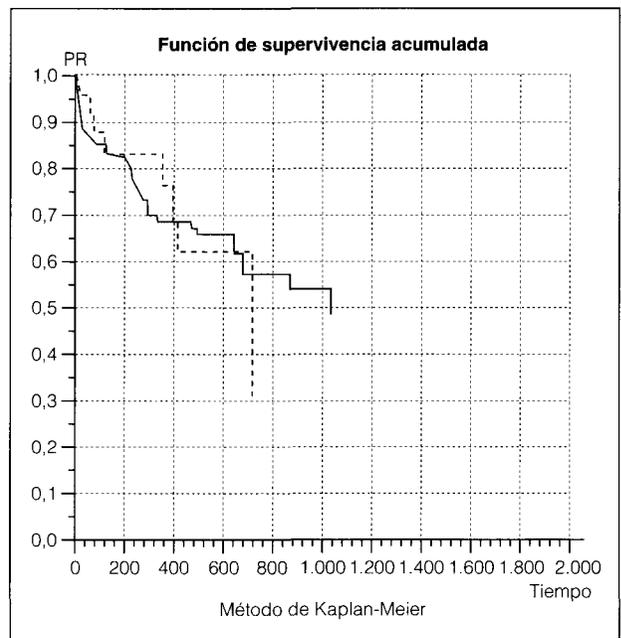


Fig. 3. Supervivencia según la citología. Grupo A (lavado prequirúrgico). Línea continua: citología negativa ($n = 107$). Línea discontinua: citología positiva ($n = 24$). Valor de $p > 0,05$.

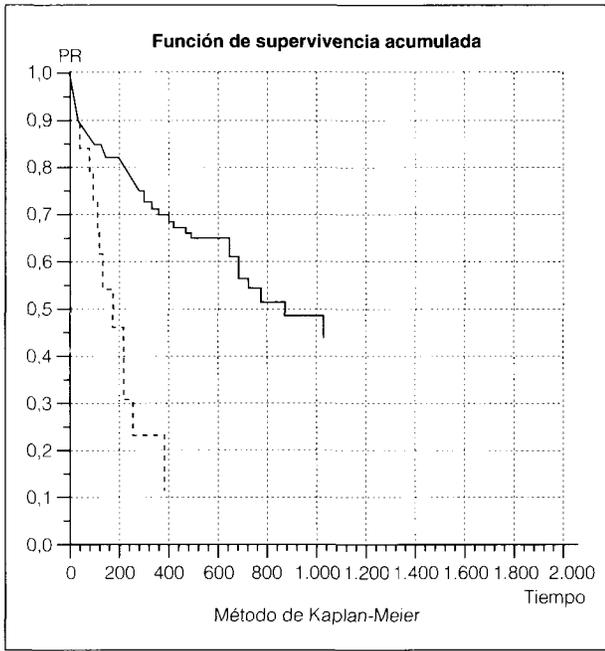


Fig. 4. Supervivencia en relación a la estadificación clínica (grupos A y B). Línea continua: grupo A (n = 131); línea discontinua: Grupo B (n = 19). Valor de $p < 0,001$.

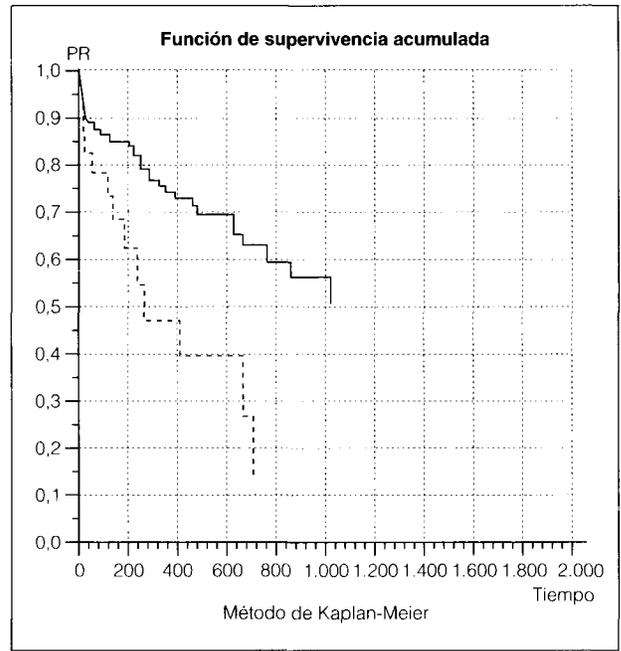


Fig. 5. Supervivencia según la citología. Grupo A (lavado posquirúrgico). Línea continua: citología negativa (n = 107); línea discontinua: citología positiva (n = 24). Valor de $p < 0,001$.

do metástasis pleurales en el devenir, y la mediana de supervivencia ha llegado a los 2 años.

En el grupo de citologías positivas ningún paciente superó los 2 años y un mes del tiempo de estudio y en el grupo de citologías negativas el 46% alcanzó los 3 años.

Discusión

En ausencia de derrame pleural en pacientes diagnosticados de CP la presencia de células tumorales es constatada por otros autores^{2,3}. Este hallazgo es considerado como factor pronóstico negativo³. Practicamos el estudio histológico en una serie de lavados pleurales para valorar la posible descamación celular y su implicación pronóstica.

La incidencia de pacientes con citología positiva en los lavados fue del 26,6% (40/150), tasa inferior a la conseguida por Buhr et al⁵ que la encuentran en el 49,15% en un grupo de pacientes sometidos a cirugía de exéresis por CP.

En 27 casos, el 67,5% de las citologías fueron coincidentes, presentes en los lavados pre y posquirúrgicos. Sin embargo, Buhr et al⁵ los encuentran en un 85,15%.

En 6 pacientes (15%) sólo se confirmó la citología positiva en el lavado prequirúrgico (estadio I con afectación completa de la pleura visceral) y en siete (17,5%) en el lavado posquirúrgico (estadios IIIA y IIIB). A todos practicamos cirugía presuntamente curativa y paliativa, con porcentajes de citologías positivas superiores a los descritos en la serie de Eagan et al⁶, que las encuentran en el 8,9% de los casos.

En este hecho influyen una serie de variables en función de nuestros resultados:

El tipo histológico, fundamentalmente el adenocarcinoma, es significativo en cuanto a la presencia de citología tumoral en los lavados pleurales ($p < 0,001$) con una proporción del 69,69% (23/33) en lavado prequirúrgico y del 73,52% (25/34) en el lavado posquirúrgico, coincidiendo con la mayoría de las series⁶, no obstante en la serie de Buhr et al⁵ el mayor porcentaje correspondió al carcinoma escamoso (56,7%) ($p > 0,05$); justificamos este hecho debido a la localización periférica de los adenocarcinomas, con mayor tendencia a invadir la pleura visceral y parietal y más posibilidad de exfoliación tumoral dada la frágil cohesión de las células de las capas más superficiales, pudiéndose descamar con los movimientos respiratorios, circunstancia que hemos constatado al aparecer citologías positivas en los lavados prequirúrgicos aisladamente y con invasión pleural, sobre todo en los adenocarcinomas (fig. 6).

El grado de invasión ganglionar es un factor determinante en la presencia de citologías positivas en los lavados posquirúrgicos, fundamentalmente en los casos considerados N2 con un 53,33%, del 22,22% en N1 y del 14,8% en N0 ($p < 0,001$), tasa muy superior a la presentada por Eagan et al⁶, que fue del 27,8% en N2, del 13,8% en N1 y del 3,4% en N0, e inferior a la serie de Buhr et al⁵ que fue del 100% en N2, del 50% en N1 y del 46,71% en N0, creemos que la presencia de citologías positivas está incrementada debido a las maniobras de la disección ganglionar con apertura de linfáticos a la cavidad pleural y salida de células tumorales. De ahí el aumento que experimentan en los estadios IIIA y IIIB con presencia ganglionar. Opinión compartida por otros autores^{6,7}.

El grado de invasión pleural determina la presencia de citologías en el lavado prequirúrgico, y con unos porcen-

tajes del 48,5% en casos de invasión de la pleura visceral y parietal conjuntamente y del 3% sin invasión pleural ($p < 0,001$). Autores como Buhr et al⁵ encuentran porcentajes del 27,8% en casos sin invasión pleural.

En el lavado posquirúrgico obtuvimos el 44,11% cuando invadía la pleura visceral y el 55,88% cuando era la parietal ($p < 0,001$). Ningún paciente sin afectación pleural dio positividad de la citología en el lavado posquirúrgico y sólo uno en el lavado prequirúrgico, lo que va a favor de la importancia de esta variable con relación a la presencia de citología positiva ($p < 0,001$).

El grupo de Eagan et al⁶ piensa en que deben realizarse lavados pleurales en todos los pacientes con invasión pleural, ya que la presencia de citologías positivas influye determinantemente en el pronóstico. Circunstancia que no hemos constatado en el transcurso del estudio, al no encontrar significado estadístico en la comparación de la supervivencia en cuanto a la citología positiva o negativa en el lavado prequirúrgico (fig. 3).

Por estadios, en nuestra serie de lavados pleurales el porcentaje de citologías positivas halladas en estadio I fue del 24,2% con afectación completa de la pleura visceral (T2). Por contra, Buhr et al⁵ los presentan en el 27,8% en estadio I sin afectación pleural (T1) y justifican la presencia de dicha citología por vía linfática directa. Estamos a favor de la exfoliación de células tumorales de las capas más superficiales, al igual que defiende el grupo de Kondo et al⁸. En los estadios siguientes encontramos un aumento considerable de las citologías positivas con un claro aumento del porcentaje en el lavado posquirúrgico, estadios III y IV ($p < 0,001$), ya que en estos casos se suman las manipulaciones destinadas a la limpieza ganglionar sobre todo mediastínica y exéresis parietal. Sin embargo, en la serie de Hsu et al⁹ no encuentran relación con el estadio.

El mecanismo por el que las células tumorales aparecen dentro de la cavidad pleural presenta controversia, fundamentalmente en el estadio I y sin invasión pleural (T1). Autores como Buhr et al⁵, Tobin et al¹⁰, lo justifican por la vía linfática directa. Otros como Kim¹¹ y Zeidman y Buss¹², lo señalan vía linfática retrógrada sobre todo en N2, por extravasación de los tejidos, o bien por diapédesis a través de la pleura visceral¹³.

Compartimos con el grupo de Kondo et al⁷ que el grado de invasión de la pleura es fundamental en la presencia de citología tumoral en la cavidad pleural antes de las maniobras destinadas a la exéresis tumoral. Ello puede deberse a extravasación o exfoliación de las células situadas en las capas más superficiales del tumor al roce provocado por los movimientos respiratorios (a partir del estadio I con invasión pleural completa), ya que en caso de invasión pleural incompleta, probablemente la vía linfática submesotelial sea la causante de su existencia.

Una citología positiva del lavado pleural tras la apertura de la cavidad pleural no es sinónimo de derrame pleural maligno o de diseminación pleural cancerosa, y debería considerarse en la estadificación del TNM como entidad diferenciada, criterio que compartimos con el grupo de Kondo et al⁷, aunque en nuestro estudio al comparar supervivencias no tuvo significación alguna en

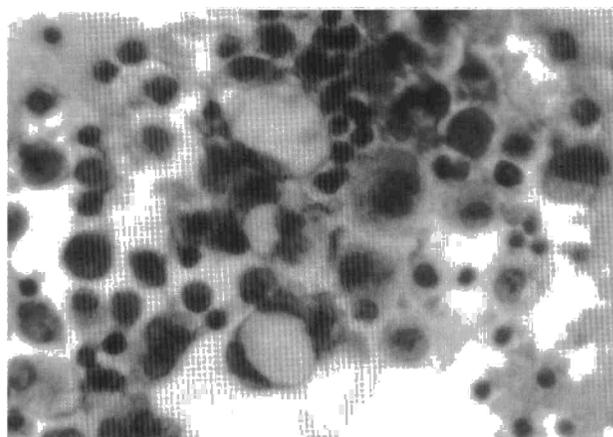


Fig. 6. Citología de adenocarcinoma en lavado pleural.

cuanto a la citología en los lavados prequirúrgicos y sí con el estadio clínico en el momento de la intervención.

En el grupo testigo no encontramos ningún falso positivo en los pacientes sometidos a lavados pleurales en patología no tumoral, lo cual confirma la validez del procedimiento utilizado.

La supervivencia acumulada del global de la serie a los 3 años de iniciado el estudio es del 40%. La mediana de supervivencia aproximadamente es de 2 años.

A pesar de estos valores aparentemente indicativos de una mayor supervivencia en el grupo de citologías negativas, semejante a la mayoría de series revisadas^{5,6,8}, al comparar la población global de citología negativa con la de citología positiva en los lavados prequirúrgicos, no encontramos diferencias significativas (fig. 3).

Este hecho nos hace reconsiderar la improbable viabilidad de las células malignas presentes en la cavidad pleural por exfoliación, en cuanto a su anidación en la serosa pleural, por lo menos a corto plazo, ya que durante el seguimiento ningún paciente vivo presentó recidiva pleural ni falleció por metástasis pleurales exclusivas.

Sí encontramos diferencias significativas al comparar los resultados de las citologías obtenidas en relación al estadio clínico (fig. 4), por lo que podemos definir que en nuestro estudio la presencia de células malignas en la cavidad pleural obtenidas mediante el lavado pleural prequirúrgico no tiene valor pronóstico. Sin embargo, la totalidad de las series revisadas en el grupo de los lavados^{5,6,7,9} encuentran que la presencia de células malignas sí tiene valor pronóstico desfavorable en estos casos.

Para nosotros es el estadio clínico del paciente el que tiene valor pronóstico sobre la supervivencia, circunstancia cuestionada por otros autores⁹, e independiente de la citología del lavado pleural prequirúrgico.

Conclusiones

La citología positiva hallada en los lavados pleurales está en relación directa con el tipo histológico (adenocarcinoma > epidermoide), el grado de invasión ganglionar (N2 > N1 > N0), el grado de afectación pleural



([costal > visceral] [completa > incompleta]) y el estado clínico de la enfermedad.

La presencia o no de citología positiva en el lavado pleural prequirúrgico no influye directamente en la supervivencia a corto plazo, por lo que no debe considerarse factor de mal pronóstico.

Sí tiene significación la presencia de citología positiva en los lavados pleurales posquirúrgicos, ya que su presencia está relacionada directamente con el grado de invasión ganglionar mediastínica (N2) y la afectación tumoral del bronquio de resección y, por consiguiente, con el estadio clínico de la enfermedad.

Ningún paciente con citología positiva en los lavados prequirúrgicos evolucionó hacia el desarrollo de metástasis pleurales, lo que indica la incapacidad de anidamiento y formación de nichos tumorales de dichas células.

BIBLIOGRAFÍA

- Canto A, Arnau A, Guijarro R, Fernández A, Martorell M. Actitud quirúrgica en el carcinoma broncopulmonar que se acompaña de un derrame pleural homolateral. *Arch Bronconeumol* 1992; 28: 332-336.
- Good JT JR, Taryle DA, Sahn SA. The pathogenesis of low glucose, low pH malignant effusions. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 737-741.
- Spriggs AI, Boddington MM. The cytology of effusions (2.^a ed.). Nueva York: Grune and Stratton, 1968.
- WHO. The world organization typing of lung tumors. *Ann J Clin Pathol* 1982; 9: 283-318.
- Buhr J, Berghäuse H, Morr H, Dobroschke J, Ebner HJ. Tumor cells in intraoperative pleural lavage. An indicator for the poor prognosis of bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1990; 65: 1.801-1.804.
- Eagan RT, Bernatz PhE, Spencer Payne W, Pairolero PC, Williams DE, Goellner JR et al. Pleural lavage after pulmonary resection for bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88: 1.000-1.003.
- Kondo H, Naruke T, Tsuchiya R, Goya T, Suemasu K, Yamagishi K et al. Pleural lavage cytology immediately after thoracotomy as a prognostic factor for patients with lung cancer. *Jpn J Cancer Res* 1989; 80: 233-237.
- Kondo H, Asamura H, Suemasu K, Goya T, Tsuchiya R, Naruke T et al. Prognostic significance of pleural lavage cytology immediately after thoracotomy in patients with lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 1.092-1.097.
- Hsu JY, Chen EY, Huang CM, Chiang CD. Intraoperative pleural lavage in lung cancer patients [resumen]. *Taiwan I Hsueh Hui Tsa Chih* 1992; 91: 47-51.
- Tobin CE. Human pulmonary lymphatics. *Anat Record* 1957; 127: 611-633.
- Kim U. Pathogenesis of lung metastasis. En: Weiss L, Gilbert HA, editores. *Pulmonary metastasis*. La Haya: Nijhoff, 1978; 76-90.
- Zeidman I, Buss JM. Experimental studies on the spread of cancer in the lymphatic system IV. Retrograde spread. *Cancer Res* 1959; 19: 1.114-1.117.
- Nicolson GL. Cell surfaces and cancer metastasis. *Hosp Pract* 1982; 17: 75-86.