

Correlación de la sensibilidad del estudio citogenético y citológico con los hallazgos toracoscópicos en el estudio de derrames pleurales malignos

R. Vázquez Oliva, F. Rodríguez Panadero, M.V. Sammartín Díez* y A. González Castro

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. *Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Se han estudiado 104 pacientes con derrame pleural. A todos ellos se les practicó toracoscopia con evaluación de las lesiones pleurales por visión directa (si existían). En el mismo acto se obtuvieron biopsias pleurales para estudio histopatológico y líquido pleural para estudio citológico y citogenético. Así mismo, se midió en ml el volumen del líquido pleural contenido en el sistema de aspiración. Los objetivos del estudio fueron: *a)* valorar la rentabilidad del estudio citogenético y citológico individualmente y tras aplicación conjunta, y *b)* correlacionar la sensibilidad de estos estudios celulares con los hallazgos toracoscópicos: estirpe histológica de la neoplasia pleural, volumen del derrame pleural y extensión de las lesiones neoplásicas en la cavidad pleural. De los 104 líquidos estudiados, 17 fueron benignos y 87 neoplásicos. En el grupo de derrames neoplásicos la rentabilidad de la citología fue de un 55% y de la citogenética de un 49%. La aplicación conjunta de ambas técnicas permitió una rentabilidad del 74%. Aunque no existieron diferencias estadísticamente significativas, la citogenética consiguió porcentualmente más aciertos diagnósticos en el grupo de las neoplasias hematológicas y la citología en los tumores sólidos. En el grupo de los mesoteliomas la aplicación de ambas técnicas permitió llegar al 92% de los diagnósticos. El número de aciertos diagnósticos de la citología tendió a aumentar con el grado de lesión pleural macroscópica mientras que la citogenética fue más rentable en pacientes con afectación pleural mínima o incipiente. No existieron diferencias en la rentabilidad de la citología ni la citogenética dependiendo del volumen del derrame pleural.

Palabras clave: *Derrame pleural. Toracoscopia. Estudios citológico y citogenético.*

Arch Bronconeumol 1995; 31: 437-442

Correspondencia: Dra. R. Vázquez Oliva. Celinda, 1-2, 2.º A. 41002 Sevilla.

Recibido: 3-2-95; aceptado para su publicación: 16-5-95.

Sensitivity of cytopathologic and cytogenetic analyses and correlation with thorascopic findings in malignant pleural effusions

We studied 104 patients with pleural effusion. All underwent thorascopic exploration to allow direct examination of any pleural lesions present. At the same time pleural biopsies for histopathologic study and samples of pleural fluid for cytopathologic and cytogenetic study were taken. The volume of fluid in pleural cavity was also measured. The aims of the study were: *a)* to evaluate the sensitivity of cytogenetic analysis and cytopathology, both separately and together, and *b)* to look for a correlation between the sensitivity of these cell studies and the following thorascopic findings: tissue biopsy of pleural neoplasms, volume of pleural effusion and extension of neoplastic lesions in the pleural cavity. Seventeen of the pleural liquids studied were benign and 87 were neoplastic. Cytopathology was sensitive in 55% of the neoplastic cases and cytogenetic study was sensitive in 49%. Sensitivity rose to 74% when both techniques were applied. Cytogenetic study yielded a higher percentage of correct diagnoses in the group with hematologic neoplasia, whereas cytopathology was correct more often in cases of solid tumors, though these differences were not statistically significant. Use of both techniques resulted in correct diagnosis in 92% of patients with mesotheliomas. The number of correct diagnoses achieved with cytopathology tended to increase with size of macroscopic pleural lesion whereas cytogenetic study was more sensitive in patients with minimal or incipient pleural involvement. There were no statistically significant differences in sensitivity of cytopathology and cytogenetic analysis with regard to volume of pleural effusion.

Key words: *Pleural effusion. Thorascopy. Cytopathology. Cytogenetic study.*

Introducción

En los últimos años la toracoscopia se ha erigido como una técnica de valor indiscutible en el diagnóstico de derrames pleurales de etiología no aclarada tras estudios de líquido pleural y/o biopsia pleural ciega¹⁻⁵.



Además de la visualización directa de la cavidad pleural que facilita la descripción macroscópica de las posibles lesiones encontradas y el estudio de extensión tumoral, esta técnica permite la obtención en el mismo acto de muestras de tejido para estudio histopatológico y de líquido pleural para estudio celular.

Aunque la citología es la técnica comúnmente aceptada en el análisis celular de derrames pleurales, el estudio cromosómico ha sido propuesto por otros autores como una técnica válida y rentable en el diagnóstico de malignidad de estos derrames. Los estudios citogenéticos en el diagnóstico de tumores comenzaron hace más de un cuarto de siglo con la identificación en el núcleo celular de alteraciones cromosómicas patognomónicas de neoplasia. Directamente dirigidos al estudio cromosómico de los derrames pleurales destacan los trabajos de Fraïsse et al en Francia, Hansson y Korsgaard en Suecia, Dewald en Norteamérica y García Quesada y Sammartín en España⁶⁻¹¹. Según estos autores esta técnica es particularmente rentable en el diagnóstico de linfomas y de mesoteliomas.

Los objetivos de este estudio han sido: *a)* valorar la rentabilidad del estudio citogenético y citológico individualmente y tras aplicación conjunta, y *b)* correlacionar la sensibilidad de estos estudios celulares con el estudio toracoscópico: estirpe histológica de la neoplasia pleural, determinada por biopsia toracoscópica, volumen del derrame pleural, obtenido durante la toracosopia, y extensión de las lesiones neoplásicas en la cavidad pleural.

Material y métodos

Se han estudiado 104 pacientes con derrame pleural, 53 varones y 51 mujeres con una edad media de 61 años (17-85).

Método

A todos los pacientes se les practicó toracosopia con evaluación de la extensión de las lesiones pleurales por visión directa. En el mismo acto se obtuvieron biopsias pleurales para estudio histopatológico y líquido pleural para estudio citológico y citogenético. También se cuantificó en ml, siempre que fue posible, el volumen del líquido pleural contenido en el sistema de aspiración.

Técnicas

Toracosopia. La toracosopia se realizó con toroscopio de Wolf de 10 mm, de una sola entrada y canal para toma de muestras, además de una fuente de luz fría de doble cable de fibra óptica, bajo anestesia local en todos los casos.

Durante la toracosopia se describieron las características, extensión y localización de las lesiones pleurales. Las biopsias de tejido pleural se enviaron siempre para estudio histológico y microbiológico. Así mismo se recogieron de 100 a 500 ml para estudio citológico y cromosómico.

Las lesiones macroscópicas pleurales se clasificaron según el método publicado por nuestro grupo¹² (fig. 1). El volumen del líquido pleural obtenido durante la realización de la prueba se cuantificó según los ml recogidos en el sistema de aspiración.

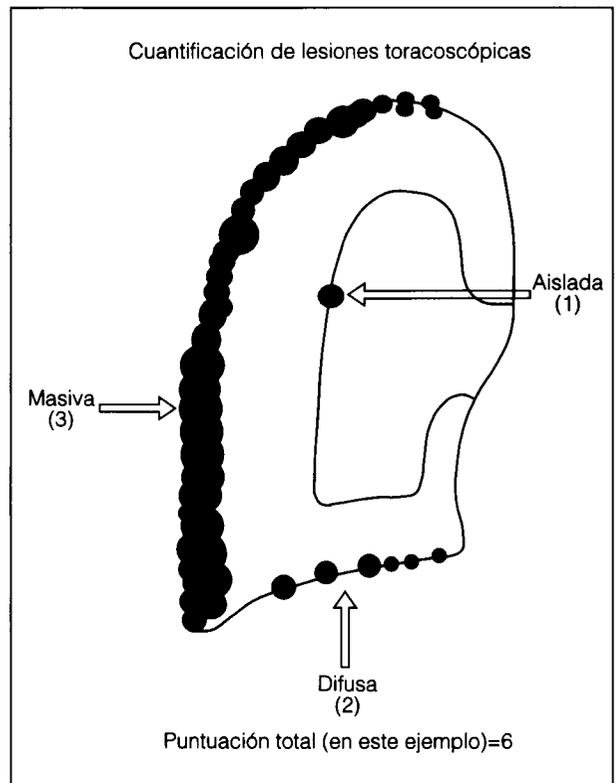


Fig. 1. Grado de lesión pleural por visión toracoscópica.

Examen citológico. Las muestras se procesaron de forma rutinaria en el laboratorio de citología. Todas las muestras se tiñeron con la técnica de Papanicolaou y se examinaron por el citólogo, que no poseía información previa del diagnóstico clínico.

Examen cromosómico. La metodología y técnicas empleadas han sido las modificadas de Sammartín¹².

Se enviaron muestras de líquido pleural (100 ml) para estudio cromosómico entre las primeras 5-6 horas tras la realización de la torocentesis. Cuando fue necesario el líquido se conservó en el frigorífico a 4 grados no más de 24 horas. El líquido pleural se centrifugó y se sometió a un choque hipotónico con cloruro potásico, conservándose en una incubadora a 37 °C un tiempo medio de 30 minutos. Posteriormente se volvió a centrifugar y se fijó la suspensión celular con Carnoy frío, compuesto de tres partes de metanol y una de ácido acético. El tiempo mínimo de fijación fue de 30 minutos, pudiendo conservarse las células en esta fase durante varios días en nevera a 4 °C. Tras la fijación, nuevamente se centrifugó la suspensión celular y después con ayuda de una pipeta se extendió sobre portaobjetos, previamente cubiertos con una delgada capa de alcohol al 30%, que se secaron a la llama y se guardaron para ser sometidos a distintas técnicas de bandeado.

Las técnicas cromosómicas utilizadas fueron las siguientes.

Tinción estándar. Se utilizó únicamente como control de crecimiento, para realización posterior de las técnicas de bandeado.

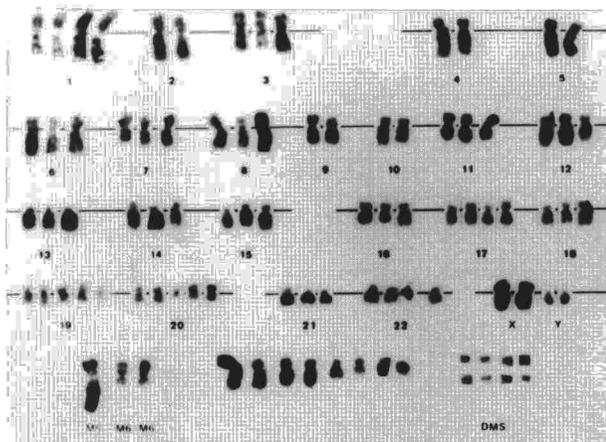


Fig. 2. Hiperdiploidía detectada en un adenocarcinoma de ovario.

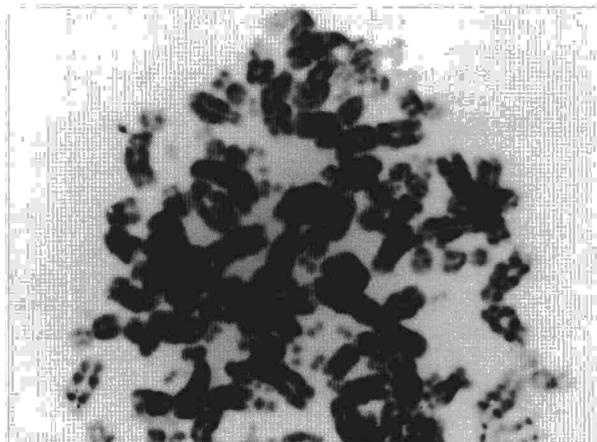


Fig. 3. Mapa cromosómico de una célula tumoral en un oat-cell. Se aprecian trisomías, tetrasomías, cromosomas marcadores y cromosomas doble minuto.

Se empleó: Giemsa (4 ml), tampón fosfato pH 6,5 (4 ml) y agua destilada (100 ml).

Bandeo G. Se prepararon las siguientes soluciones: 1) solución de PBS; 2) solución de tripsina: 2 mg de tripsina por cada 1 ml de PBS, y 3) solución de Giemsa.

Las bandas se obtuvieron de la siguiente manera: se introdujeron las preparaciones en la solución 2 durante 30 segundos, se lavaron en dos baños sucesivos de la solución 1 y luego se colorearon en la solución 3 durante 6 minutos.

Estudio microscópico. Antes de teñir, las preparaciones se estudiaron en un microscopio de contraste de fases Nikon modelo Diaphot. Tras teñir, el estudio óptico se realizó con microscopio Nikon, modelo Optiphot o microscopio Leitz, modelo Laborlux D. Las fotos se realizaron con cámaras Nikon HFX-DX y Wildphoto automac MPS 45, respectivamente, obteniéndose entre 10 y 30 según los casos. Se em-

pleó película Panatomic y papel Valca duro y normal. Para la realización del cariotipo se recortaron un mínimo de 10 fotografías por caso, ordenándose los cromosomas según las recomendaciones de la conferencia de París de 1971.

Criterios de malignidad

Hemos estudiado cada célula individualmente, considerándola anormal si presentaba hiperdiploidía (fig. 2) o contenía algún marcador cromosómico (deleciones, anillos, duplicaciones, inversiones, isocromosomas o translocaciones) (fig. 3). El líquido se definió como maligno si contenía alguna metafase con alteraciones cromosómicas. En el caso de que las células fueran hipodiploides se consideró necesario que presentaran marcadores cromosómicos.

El diagnóstico etiológico de los derrames se estableció por biopsia pleural toracoscópica en todos los casos. Una vez conocidos los diagnósticos, valoramos la sensibilidad del estudio citológico y citogenético individualmente y tras apli-

TABLA I
Etiología del derrame pleural

Derrames benignos	Número	Derrames neoplásicos	Número
Postrumático	1*	CA pulmón primario	23
Empiema	1	Epidermoide	5
Insuficiencia cardíaca	4	CA bronquioalveolar	1
Cirrosis hepática	1	Adenocarcinoma	10
Síndrome de Meigs	1	Células pequeñas	6
Tuberculosis	1	Células grandes	1
Inespecíficos	8	Adenocarcinomas metastásicos	36
		Mama	12
		Ovario	4
		Endometrio	1
		Tiroides	1
		Glándulas salivales	1
		Digestivos	3
		Renales	2
		Origen desconocido	12
		Otros	28
		Linfomas	10
		Mielomas	2
		Mesoteliomas	12
		Sarcoma	1
		Carcinomas no filiados	3

*Número de pacientes con derrame de dicha etiología.



cación conjunta. Así mismo correlacionamos la sensibilidad de estas técnicas con los hallazgos toracoscópicos: grado de la lesión pleural macroscópico, histología de la neoplasia pleural y volumen del derrame.

El análisis estadístico de los datos se realizó con el test χ cuadrado.

Resultados

De los 104 líquidos estudiados, 17 eran de etiología benigna y 87 eran de naturaleza neoplásica. El diagnóstico etiológico de los derrames está recogido en la tabla I.

En el grupo de pacientes con derrames malignos la estirpe histológica que con más frecuencia afectó a pleura fue el adenocarcinoma (53%), seguida en orden de frecuencia por las neoplasias hematológicas (14%) y el mesotelioma (14%). Por visión directa durante el estudio toracoscópico y según los criterios definidos en la metodología, el grado de afectación pleural neoplásica se recoge en la tabla II. Como puede verse la mayoría de los pacientes (76) tenían una afectación pleural importante y sólo 17 enfermos tenían una afectación grado 3 o inferior.

El volumen del líquido pleural aspirado durante la realización de la toracosopia alcanzó un promedio de 1.631 ml (rango, 100-5.000 ml).

Sensibilidad del estudio citológico y citogenético

En el grupo de los derrames neoplásicos, de 87 el estudio citológico fue positivo en 48 pacientes (55%) y la citogenética fue positiva en 43 (49%). La aplicación conjunta de ambas técnicas permitió identificar células malignas en 64 derrames (74%).

En relación con la estirpe histológica del tumor, dentro del grupo de los tumores sólidos (75) la citogenética fue positiva en 37 pacientes (50%) y el examen citológico en 45 (60%). La aplicación de ambas técnicas permitió llegar al diagnóstico etiológico en 54 derrames neoplásicos por tumores sólidos (72%).

En el grupo de las neoplasias hematológicas (12), el estudio cromosómico fue positivo en 6 (6/12) y la citología en 3 (3/12). La aplicación de ambas técnicas no mejoró el rendimiento del estudio cromosómico aislado.

Dentro del grupo de los derrames neoplásicos y según la histología tumoral, los resultados del estudio citológico y citogenético se recogen en la tabla III. Al aplicar el estudio estadístico no existieron diferencias significativas en el rendimiento diagnóstico de una u otra técnica. La citología fue más rentable en el grupo del adenocarcinoma (31/46) y el carcinoma microcítico (5/6). El estudio cromosómico permitió proporcionalmente más diagnósticos de malignidad en el grupo de las neoplasias hematológicas (6/12), del carcinoma epidermoide (2/5) y de los carcinomas de origen desconocido (2/3).

Para el diagnóstico del mesotelioma, la rentabilidad de la citología y de la citogenética fue muy similar (67 y 50%, respectivamente). En este grupo de tumo-

TABLA II
Grado de lesión pleural valorado en toracosopia

Grado de lesión pleural	Pacientes
Grado 0	1
Grado 1	2
Grado 2	3
Grado 3	11
Grado 4	11
Grado 5	18
Grado 6	17
Grado 7	13
Grado 8	7
Grado 9	4

TABLA III
Diagnósticos positivos según técnicas aplicadas

	Citología	Citogenética	Ambas
Adenocarcinomas (46)	31	23	35
Epidermoides (5)	0	2	2
Microcítico (6)	5	3	5
Mesoteliomas (12)	8	6	11
Hematológicas			
Linfoma (10)	3	4	4
Mieloma (2)	0	2	2
CA no filiado (3)	0	2	2

Las cifras entre paréntesis corresponden al número de pacientes.

TABLA IV
Diagnósticos positivos según grado de lesión pleural

Lesión pleural	Citología+	Citogenética+
1) 0 (1)	0	1
2) 1 (2)	0	2
3) 2 (3)	0	1
4) 3 (11)	7	3
5) 4 (11)	3	6
6) 5 (18)	12	8
7) 6 (17)	11	7
8) 7 (13)	8	5
9) 8 (7)	5	6
10) 9 (4)	2	1

Las cifras entre paréntesis corresponden al número de pacientes.

res es interesante destacar que la aplicación conjunta del estudio citológico y el cromosómico permitió llegar a un 92% de los diagnósticos establecidos.

La relación entre el grado de afectación pleural macroscópica y los resultados del estudio citológico y citogenético se recogen en la tabla IV. Al dividir a los pacientes según la afectación pleural fuese de grado igual o mayor a 6 y de grado inferior a 6, la citología fue más rentable que la citogenética en el grupo de pacientes con mayor infiltración pleural neoplásica ($p < 0,005$). Aunque el grupo de pacientes con lesión inferior a 3 es muy pequeño (6 pacientes), el estudio citogenético detectó anomalías cromosómicas en 4 de estos 6 enfermos, mientras que la citología no identificó células neoplásicas en ninguno de ellos.

La relación entre el volumen del líquido pleural y la positividad de la citología y la citogenética se recoge



en la tabla V. No existió ninguna correlación estadísticamente significativa entre la cuantía del derrame y el número de diagnósticos de malignidad obtenidos por el estudio citológico, cromosómico o por la aplicación conjunta de ambas técnicas.

Falsos positivos: la citogenética fue positiva en una pleuritis tuberculosa y en un empiema. El estudio citológico no proporcionó ningún falso positivo en nuestro grupo de pacientes.

Discusión

La alta incidencia de derrames neoplásicos (83,6%) es esperable en esta serie ya que la toracoscopia se practica en derrames de larga evolución y en muchos casos con tendencia a la recidiva, ambas circunstancias muy indicativas de afectación tumoral de la pleura. En el grupo de derrames malignos la rentabilidad de la citología (55%) fue muy similar a la de la citogenética (49%). Sin embargo, al aplicar ambas técnicas conjuntamente la rentabilidad se elevó al 74%. En la serie de Dewald la rentabilidad de ambas técnicas por separado es mayor que en nuestro estudio, 65% para la citología y 71% para el estudio citogenético pero también se objetiva un incremento de la rentabilidad diagnóstica al aplicarlas conjuntamente (83%)⁹. Sammartín en una serie de 215 pacientes obtiene resultados similares a Dewald¹¹.

Las diferencias de rentabilidad de los estudios celulares según los diversos autores están condicionadas por las características y procesamiento de las muestras y por la experiencia del personal que las interpreta.

La ausencia de mitosis es el problema más importante que plantea el estudio citogenético, ya que limita el estudio y el diagnóstico. En nuestro trabajo, de los 104 líquidos estudiados, 59 no presentaban mitosis. De ellos 15 eran benignos y 44 malignos. Entre los 44 líquidos malignos, 14 sufrieron problemas en el traslado al laboratorio permaneciendo durante más de 24 horas a temperatura ambiente. En dos de los exudados, una infección fúngica acompañante impidió la identificación de mitosis. Dos líquidos se congelaron inadvertidamente y los cristales de hielo rompieron las células impidiendo visualizar las mitosis. Como podemos observar, sólo un 25% de los líquidos pleurales sin mitosis correspondieron a derrames benignos. Este dato no avala la hipótesis establecida por Hansson⁷ y posteriormente por Carlevar¹³ según la cual, la ausencia de mitosis debería ser interpretada como un signo de benignidad.

Otro punto importante en la rentabilidad y especificidad del estudio cromosómico son los criterios de malignidad establecidos por los distintos autores. En esta serie estos criterios han sido menos restrictivos que los aplicados por otros autores como Dewald⁹ o Sammartín¹¹ ya que sólo se ha exigido la existencia de una célula hiperdiploide o de una célula con marcadores cromosómicos para definir el líquido como maligno. Dewald estableció la malignidad con la existencia de tres células malignas, que presentasen hiperdiploidía o un marcador cromosómico, y obtuvo un falso

TABLA V
Diagnósticos positivos según volumen de líquido pleural

Volumen líquido pleural (ml)	Citología+	Citogenética+
0-1.000 (20)	13	12
1.000-2.000 (33)	15	14
2.000-3.000 (20)	10	6
3.000-4.000 (3)	3	3
4.000-5.000 (5)	4	3

Las cifras entre paréntesis corresponden al número de pacientes.

positivo en su serie⁹. Sammartín exigió la presencia de un mínimo de 4 células con idénticas anomalías y si se trataba de células hipodiploides, sin anomalías estructurales, al menos seis metafases iguales, no obteniendo ningún falso positivo¹¹. En la presente serie existieron 2 falsos positivos. A la vista de estos resultados pensamos que aunque la técnica sea un poco más laboriosa, es necesario establecer un número más elevado de metafases alteradas para evitar los falsos positivos. De todas formas, la citogenética no deja de ser una técnica rápida que permite obtener un diagnóstico de malignidad en 3 horas, si las alteraciones se ven en el microscopio de contraste de fases, o 2-3 días si es necesario establecer el cariotipo.

En esta serie no han existido diferencias estadísticamente significativas –quizás por el pequeño tamaño de la muestra– entre la rentabilidad de la citogenética y la citología según la estirpe histológica del tumor que afectaba la pleura. Igual que en la serie de Dewald y Sammartín^{9,11}, la citogenética fue más rentable en el grupo de neoplasias hematológicas, debido al mayor índice mitótico de estos tumores. En el grupo de los tumores sólidos, las diferencias de rentabilidad entre el estudio citológico y cromosómico pueden haber estado condicionadas por las características citológicas, las alteraciones cromosómicas específicas y/o el tipo de crecimiento característico de cada tumor.

En el grupo de los mesoteliomas hay que resaltar que con la aplicación de los dos estudios celulares, se llegó al 92% de los diagnósticos. En la serie de Korsgaard y en el trabajo de Bello^{8,14}, la rentabilidad de la citogenética fue superior a la del estudio citológico, lo cual va a favor de la dificultad que encuentran los citólogos para identificar este tumor, a veces difícil de distinguir del mesotelio reactivo o de los adenocarcinomas.

Según el grado de afectación pleural macroscópica, en esta serie de derrames la citología fue más rentable que la citogenética al aumentar el grado de afectación neoplásica. No conocemos estudios de otros autores para establecer un análisis comparativo. Pensamos que cuando el tumor es más agresivo o está en un estadio más avanzado de su evolución, la infiltración neoplásica pleural es mayor y al existir más células descamadas en el derrame hay más posibilidad de identificar células citológicamente malignas. En cambio, la rentabilidad de la citogenética parece estar más relacionada con el índice mitótico del tumor y la posibilidad de encontrar células en fase de mitosis. De



hecho, en la presente serie el estudio cromosómico consiguió diagnosticar más tumores pleurales que la citología cuando la lesión pleural era mínima o incipiente (grado 0-2).

El diagnóstico precoz parece ser una ventaja del estudio cromosómico y así, 2 de los casos incluidos en esta serie con alteraciones cromosómicas tumorales tuvieron inicialmente citologías y biopsias negativas pero en su seguimiento con la práctica de una autopsia y una nueva toracoscopia con biopsia, respectivamente, resultaron ser tumores malignos. En la serie de Dewald, también hay 5 pacientes en los cuales el diagnóstico inicial de malignidad se estableció por estudio cromosómico siendo el estudio citohistológico negativo⁹.

Por último, en esta serie podemos ver que la positividad del estudio citológico y citogenético no mostró correlación con el volumen del líquido pleural obtenido durante la realización de la toracoscopia. Estos resultados pueden explicarse si tenemos en cuenta que en la formación del derrame neoplásico no sólo interviene la afectación tumoral a nivel pleural sino que existen otros mecanismos implicados, entre ellos el bloqueo de los ganglios mediastínicos¹⁵.

En conclusión, la citogenética aplicada junto a la citología en el diagnóstico de derrames malignos aumenta la rentabilidad diagnóstica. Es posible que la sensibilidad de la citología esté más condicionada por el grado de afectación pleural neoplásica mientras que la citogenética parece ser una técnica más precoz y con una rentabilidad sobre todo dependiente del índice mitótico tumoral. Aunque no existieron diferencias estadísticamente significativas, la citogenética consiguió porcentualmente más aciertos diagnósticos en el grupo de las neoplasias hematológicas y la citología en el grupo de tumores sólidos. En el diagnóstico de

mesoteliomas con la aplicación de ambas técnicas la rentabilidad fue de un 92%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brandt HG. Indikation und technik der diagnostischen thorakoskopie. Atemwegs and lungen traukheiten 1978; 1: 1.500-1.601.
2. Canto A, Blasco E, Castillas M et al. Thoracoscopy in the diagnosis of pleural effusion. Thorax 1977; 32: 550-554.
3. Pepper JR. Thoracoscopy in the diagnosis of pleural effusions and tumors. Brit J Dis Chest 1979; 75: 45-50.
4. Huguenin-Dumittan S. La thoracoscopie dans les maladies pleuropulmonaires. Med Hyg 1980; 36: 3.264-3.267.
5. Boutin C, Viallat JP, Cargnino P et al. La thoracoscopie en 1980. Revue Générale. Poumon-coeur 1981; 37: 11-20.
6. Fraisse J, Montarry M, Berard J, Brizard CP. Notes préliminaires sur l'étude cytogénétique des épanchements pleuraux. Rev Tuberc Pneumo 1972; 36: 997-1.002.
7. Hansson A, Korsgaard R. Cytogenetical diagnosis of malignant pleural effusions. Scand J Respir Dis 1974; 55: 301-308.
8. Korsgaard R. Chromosome analysis of malignant human effusions in vivo. Scand J Respir Dis 1979; 105: 1S-100S.
9. Dewald G, Dines DE, Weland LH, Gordon H. Usefulness of chromosome examination in the diagnosis of malignant pleural effusions. N Engl J Med 1976; 295: 1.494-1.500.
10. García Quesada L, Portero Sánchez JA, Carbonero Galache JA. Análisis citogenético de exudados pleurales sospechosos de malignidad. Arch Bronconeumol 1980; 16: 7-11.
11. Sammartin MV. Tesis doctoral. Contribución al estudio de la variabilidad cromosómica en neoplasias. Departamento de Anatomía Patológica, Sevilla, 1984.
12. Sánchez Armengol A, Rodríguez Panadero F. Survival and talc pleurodesis in metastatic pleural carcinoma, revisited. Chest 1993; 104: 1.482-1.485.
13. Carlevario C, Rossi GA, Cerri E, Pelucco D. Cytogenetic study of pleural effusions. Tumori 1978; 64: 335-344.
14. Bello MG, Rey JA, Avilés MG, Arévalo M, Benítez J. Cytogenetic findings in an effusion secondary from pleural mesothelioma. Cancer Genet Cytogenet 1987; 29: 75-79.
15. Rodríguez Panadero F, Borderas Naranjo F, López Mejías J. Bloqueo linfático neoplásico como causa de derrame pleural. Incidencia en una serie neoplásica. Med Clin (Barc) 1987; 89: 725-727.