



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

CIRUGIA

SIGNIFICADO PRONOSTICO DEL
DERRAME PLEURAL IPSILATERAL AL
CANCER DE PULMON.

AUTOR: Antonio Arnau Obrer

DIRECTORES: Jesús Loscertales Abril

Antonio Canto Armengod

30 de Septiembre de 1995

R. 21789

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Medicina

Excmo. Sr. Director de la Biblioteca de la Universidad
n.º 13 número 150 del libro
concreto de la...

Sevilla, _____

El Jefe del Negociado de Teles,

África Roffill

T.D.
A/402

SIGNIFICADO PRONOSTICO
DEL
DERRAME PLEURAL IPSILATERAL
AL
CANCER DE PULMON

MEMORIA PRESENTADA POR:

ANTONIO ARNAU OBRER

**Para optar al grado de doctor
en Medicina y Cirugía.**

Sevilla, 1.994



Avda. Doctor Fedriani s/n
Teléf. (95) 438 42 62
Fax (95) 490 03 24
41009 SEVILLA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA
FACULTAD DE MEDICINA

JESUS LOSCERTALES ABRIL, CATEDRATICO DE CIRUGIA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA Y ANTONIO CANTO ARMENGOD, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA,

C E R T I F I C A N:

Que el trabajo titulado " SIGNIFICADO PRONOSTICO DEL DERRAME PLEURAL IPSILATERAL AL CANCER DE PULMON" que ha realizado el Licenciado en Medicina y Cirugía D. Antonio Arnau Obrer bajo nuestra dirección, reúne todos los requisitos exigibles para optar con él al Grado de Doctor.

Y para que conste donde convenga, extienden la presente Certificación en Sevilla a veintiseis de abril de mil novecientos noventa y cuatro.

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

Expreso mi más sincero agradecimiento al Profesor Jesús Loscertales Abril por haber aceptado la dirección de la tesis, ya que nuestra amistad y colaboración ha sido permanente desde mi llegada a Sevilla, ciudad en donde me formé como cirujano torácico, en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital "Virgen del Rocío", que dirige el Dr. M.Torres Cansino.

Al Profesor Antonio Cantó Armengod, codirector, Jefe del Servicio de Cirugía de Tórax del Hospital General Universitario (H.G.U.) de Valencia, y a mis compañeros E.Martín, R.Guijarro, A.Fernández y J.Galbis que han contribuido a que el estudio emprendido llegase a su fin.

A M.Martorell, P.Blanquer, T.Navarro y F. Maranchón del Servicio de Anatomía Patológica del H.G.U. de Valencia.

A los doctores Angel Redondo y Luís Pallardó de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínico Universitario y Nefrología de "La Fe", respectivamente, Elvira Buch y Jaime Sanchez del Hospital de Sagunto, Rafael Navarro y Roberto García Aguado, neumólogo y anestesista del H.G.U. de Valencia por su colaboración y amistad. A mi compañera y amiga Ascensión.

INDICE

1.- INTRODUCCION.....	1
1.1.- Características fundamentales de los tumores malignos.....	2
1.2.- Evolución histórica del cáncer de pulmón (CP).....	8
1.2.1.- Incidencia.....	9
1.2.2.- Factores etiológicos.....	9
1.3.- Clasificación histológica	10
1.4.- Clasificación TNM.....	15
1.4.1.- Categorías TNM.....	17
1.4.2.- Estadios Clínicos.....	22
1.5.- Métodos diagnósticos para el estadiaje	23
1.5.1.- Técnicas no invasivas.....	23
1.5.2.- Técnicas invasivas.....	25
1.6.- Tratamiento del cáncer pulmonar.....	26
1.6.1.- Tipos de cirugía	27
1.6.2.- Tratamiento según el estadio clínico...	30
1.6.3.- Pronóstico.....	42
1.7.- Derrame pleural ipsilateral al cáncer de pulmón.....	45
1.7.1.- Recuerdo anatomo-embriológico-fisiopatológico y clínico de la pleura.....	45
1.7.2.- Características radiográficas del derrame.....	48

1.7.3.-	Toracocentesis y análisis del líquido pleural.....	51
1.7.4.-	Toracoscopia en el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural.....	54
1.7.5.-	Derrames malignos: etiología y mecanismos de producción.....	55
1.7.6.-	Patogenia de las metástasis pleurales en el cáncer pulmonar.....	56
1.7.7.-	Forma de presentación y características de los derrames malignos.....	58
1.7.8.-	Actitud ante un derrame pleural asociado al carcinoma de pulmón.....	61
2.-	HIPOTESIS DE TRABAJO.....	62
3.-	MATERIAL Y METODOS.....	65
3.1.-	Grupo primero: Pacientes con derrame pleural.....	66
3.1.1.-	Pacientes con gran derrame pleural.....	67
3.1.2.-	Pacientes derrame pleural pequeño.....	71
3.2.-	Grupo segundo : Pacientes sin derrame pleural.....	73
3.3.-	Grupo testigo.....	74
3.4.-	Metodología estadística:.....	75

4.-	RESULTADOS.....	84
4.1.-	GRUPO PRIMERO (CARCINOMA PULMONAR Y DERRA-	
	ME PLEURAL.....	85
4.1.1.-	Estadística descriptiva	85
4.1.2.-	Eficacia de las pruebas diagnósticas...102	
4.1.3.-	Estudio de la supervivencia de los	
	pacientes con derrame pleural.....106	
4.2.-	GRUPO SEGUNDO (CARCINOMA PULMONAR SIN DERRA-	
	ME MAS LAVADOS PLEURALES).....113	
4.2.1.-	Estadística descriptiva.....	113
4.2.2.-	Significado de la citología positiva,	
	en los lavados pre y postquirúrgicos,	
	de las distintas variables.....	129
4.2.3.-	Estudio de la supervivencia.....	145
5.-	DISCUSION.....	156
6.-	CONCLUSIONES.....	178
7.-	RESUMEN.....	181
8.-	BIBLIOGRAFIA.....	190

INTRODUCCION

En ocasiones, cuando aparecen células neoplásicas malignas en el líquido pleural que acompaña al cáncer de pulmón, se considera su origen metastásico pleural y el paciente deja de ser candidato para el tratamiento quirúrgico de exéresis. Mountain⁽¹⁾ en la última clasificación del TNM para los cánceres pulmonares los clasifica como T4.

1.1. CARACTERISTICAS FUNDAMENTALES DE LOS TUMORES MALIGNOS:

Debemos recordar algunos aspectos fundamentales que caracterizan a todos los tumores malignos⁽²⁾, y que resumimos:

. El crecimiento, por infiltración, invasión y destrucción progresiva del tejido normal que les rodea.

. La posibilidad de dar metástasis. Los cánceres están mal delimitados del tejido adyacente normal y falta plano de separación bien definido, lo que no ocurre con las neoplasias benignas que se encapsulan generalmente. Aunque en ocasiones algunos cánceres parecen estar macroscópicamente encapsulados, el patólogo demostrará en la mayoría de los casos que existen prolongaciones que penetran e infiltran las estructuras vecinas. Comúnmente no se reconocen los límites anatómicos normales y a menudo se invaden los vasos, los

Introducción

linfáticos y los espacios perineurales. Sólo en aquellos cánceres "in situ" no sobrepasan la membrana basal, pero lo irán haciendo paulatinamente. Es por eso, que en su tratamiento quirúrgico, siempre que se pueda, se realizará una cirugía radical. Las células cancerosas son menos cohesivas que las células normales, por lo que se pierden continuamente por descamación. Algunos autores sugieren que dichas células son móviles, y aunque se conoce poco o nada de su locomoción, ésta puede ser parcialmente explicada por la acción de fragmentos quimiotácticos de la matriz extracelular (MEC) o por factores moleculares segregados por las células tumorales que estimulan su propia motilidad por mecanismos autocrinos⁽³⁾.

Morfologicamente no es posible predecir la capacidad metastásica de un tumor, en general, cuanto más agresivo es un tumor mayor posibilidad tiene de dar metástasis o de haberlas dado. Siempre existen excepciones, pues lesiones pequeñas, localizadas y de crecimiento lento, pueden metastatizar y otras de crecimiento rápido pueden detenerse y permanecer localizadas durante años, e incluso existir "el milagro" de su desaparición. Los factores tanto tumorales como del huésped, que intervienen en el proceso de aparición de las metástasis, son múltiples. Las vías conocidas de diseminación de las células cancerígenas son⁽⁴⁾:

. **SIEMBRA DIRECTA** a cavidades o superficies orgánicas. En el caso que nos ocupa sería la cavidad pleural. Otros espacios orgánicos torácicos serían el pericardio y el árbol traqueobronquial. Todos los tumores pueden descamar en dichas cavidades.

. **DISEMINACION LINFATICA.** Es la vía más frecuente en los carcinomas. Es excepcional en los sarcomas. El patrón de afectación sigue la vía natural del drenaje linfático. Los carcinomas pulmonares que nacen en bronquios principales metastatizan primero los ganglios perihiliares, después los traqueobronquiales y por último los mediastínicos⁽⁹⁾. Aunque se han descrito metástasis " en salto" por los siguientes factores:

- Anastómosis linfático-vasculares.
- Inflamación y obstrucción de linfáticos por infección o por radioterapia.
- Por la destrucción de las células en los ganglios, como consecuencia del desarrollo de defensas del huésped frente a los tumores:
- Células citotóxicas (T) específicamente sensibilizadas, capaces de reconocer antígenos tumorales asociados a las membranas.

Introducción

- Células citotóxicas naturales (NK) capaces de destruir a las células malignas sin sensibilización específica⁽⁶⁾.
- Mecanismos humorales.

En muchos casos, los ganglios linfáticos regionales actúan como eficaces barreras que dificultan la diseminación tumoral durante algún tiempo. El drenaje de células o antígenos tumorales o ambas cosas a la vez provocan cambios en los ganglios, por lo que las hipertrofias ganglionares pueden deberse además a:

- . Diseminación y crecimiento de las células cancerosas.
- . Hiperplasia folicular.
- . Proliferación de las células T paracorticales o histiocitosis sinusal.

. **DISEMINACION VASCULAR.**- Para que las células tumorales se separen de la masa primaria o tumor primitivo y penetren en los vasos sanguíneos (como en los linfáticos) deben tener lugar una serie de pasos sujetos a múltiples influencias, ya descritas alguna de ellas, en los que las células pueden perecer, es la llamada "cascada metastásica". Dichas células se adhieren e invaden la membrana basal para pasar a continuación la MEC y alcanzar la circulación. La célula

Introducción

tumoral abandona el vaso y se establece en la MEC de un órgano distante. La diseminación vascular es típica de los sarcomas, aunque también puede ocurrir en los carcinomas⁽⁷⁾. Las arterias son más resistentes que las venas a la invasión, pero las células pueden pasar a través de capilares, de cortocircuitos arteriovenosos, o cuando las propias metástasis dan lugar a nuevos émbolos tumorales. Cuando es venosa, las metástasis aparecen preferentemente en hígado y/o pulmones vía vena cava. La invasión venosa peritumoral, que se observa en algunos tumores, no indica necesariamente que se produzcan metástasis.

El crecimiento de un tumor a partir de una sola célula se denomina monoclonal, y cuando resultan de la proliferación de varias policlonal.

Sobre el crecimiento tumoral, gracias a trabajos de laboratorio, se ha descrito que:

- 1) En el momento que un tumor sólido es detectable clínicamente, ha completado ya parte importante de su ciclo vital.

- 2) El crecimiento de los tumores no está habitualmente asociado a un acortamiento del tiempo de duración del ciclo celular.

- 3) La mayoría de las células de un tumor clínicamente detectable no se encuentran en fase de replicación.

4) La velocidad de crecimiento de un tumor depende de la fracción de crecimiento y de la pérdida de células.

5) El período de latencia antes de detectarse el tumor es largo, posiblemente de años, lo que significa que son diagnosticados cuando han alcanzado estadios avanzados de su ciclo vital.

6) Factores que influyen en el crecimiento tumoral son la irrigación y el entorno hormonal.

7) Entre los descendientes de una sola célula (monoclonales) se identifican subpoblaciones que difieren en su cariotipo, capacidad de infiltración, velocidad de crecimiento, respuesta a las hormonas, capacidades metabólicas y sensibilidad a los fármacos antineoplásicos.

En general, las metástasis no son el resultado de la supervivencia aleatoria de las células tumorales liberadas a la circulación, sino que tienen su origen en la proliferación de subpoblaciones especializadas de células metastásicas.

Muchas metástasis, al igual que los tumores primarios, se pueden originar a partir de una célula, y las metástasis únicas pueden provenir de diferentes células progenitoras en el mismo tumor primario, sin embargo, es más probable que los agregados celulares produzcan metástasis pulmonares que lo hagan células únicas.

Introducción

El diverso origen celular puede explicar el diferente comportamiento entre metástasis en el mismo individuo.

Así, podemos concluir⁽⁸⁾ que las neoplasias primarias no son uniformes, y que están constituidas por células que muestran heterogeneidad en sus capacidad metastásica. El desarrollo de metástasis no es aleatorio, sino secuencial y selectivo. La formación de metástasis pulmonares depende de las propiedades de las células tumorales y de las células normales (factores del "huésped"). El balance entre estas interacciones puede variar en tumores que se originan en diferentes órganos o en tumores de histología similar en distintos pacientes.

Para producir metástasis las células tumorales deben completar cada paso de este proceso:

neoplásia maligna primaria > vascularización > invasión > embolismo > transporte > secuestro en órganos > adherencia > extravasación > establecimiento de un microambiente > proliferación celular tumoral.

1.2. EVOLUCION HISTORICA DEL CANCER BRONCOPULMONAR

El carcinoma broncogénico fue descrito por Laennec a principios del siglo XIX, siendo infrecuente hasta principios del siglo XX. Durante esta época el diagnóstico se hacía generalmente postmortem⁽⁹⁾.

1.2.1. Incidencia. A partir del siglo XX, la incidencia del cáncer de pulmón aumentó considerablemente, hasta el punto de producir sólo en USA, en 1973, cerca de 70.000 muertes, y en los últimos años alrededor de 161.000 nuevos casos y 143.000 muertes, correspondiendo a un 16% de todos los nuevos cánceres y al 28% de las muertes por cáncer⁽¹⁰⁾.

1.2.2. Factores etiológicos. El cáncer de pulmón representa en la actualidad el cáncer visceral más frecuente en el hombre (24%); seguido del carcinoma gástrico (11%)⁽¹¹⁾. En parte este aumento puede atribuirse al avance de las técnicas de diagnóstico, si bien se ha constatado que los factores ambientales como el tabaco⁽¹²⁾⁽¹³⁾, exposición a agentes carcinogénicos tales como el radón⁽¹⁴⁾, cromo⁽¹⁵⁾ la presencia de enfermedades obstructivas crónicas, el papel de la dieta con la ausencia de vitamina A⁽¹⁶⁾ y posiblemente la predisposición familiar⁽¹⁷⁾, desempeñan un papel añadido en el aumento de la incidencia⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾.

En las células cancerosas del pulmón se ha descrito la presencia de factores autocrinos de crecimiento que influyen en la patogénesis tumoral del epitelio bronquial⁽¹⁸⁾.

La cirugía se ha considerado como la terapéutica óptima una vez diagnosticado, desde que Graham⁽²⁰⁾ practicase la primera neumonectomía con éxito. Desde entonces se han

efectuado miles de resecciones pulmonares por esta enfermedad, detectándose una disminución del número de muertes postoperatorias y un incremento en los índices de resecabilidad, aunque el número total de pacientes "curados" permanece invariable⁽²¹⁾.

Con el aumento progresivo en el diagnóstico de nuevos casos de cáncer broncopulmonar, fue preciso establecer una clasificación morfológica que condujera al conocimiento de la estirpe tumoral para poder establecer la terapéutica apropiada.

1.3. CLASIFICACION HISTOLOGICA:

La presencia de factores, tales como la variabilidad morfológica, la existencia de diversas estirpes celulares, la dificultad que entraña el discernir los rasgos específicos glandulares, neuroendocrinos y escamosos tanto en los tumores indiferenciados como en los pobremente diferenciados al microscopio óptico de rutina y finalmente la similitud que presentan diversas neoplasias con histogénesis distintas, ha creado dificultades a la hora de establecer una clasificación histopatológica que en función del tumor condiciona unos criterios pronósticos y terapéuticos^{(22) (23) (24) (25)}.

La Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽²⁶⁾ los clasifica:

Clasificación histológica de los tumores
--

<p> Carcinoma epidermoide (escamoso) Carcinoma de células pequeñas Oat-cell Tipo intermedio Tipo combinado (escamoso, adeno, etc) Adenocarcinoma (con o sin mucina) Broncogénico Bronquioalveolar Carcinoma de células grandes Variedad de células gigantes Variedad de células claras Mixto epidermoide y adenocarcinoma Tumores carcinoideas Tumores de glándulas bronquiales Tumores papilares de epitelio superficial Tumores mixtos y carcinosarcomas Sarcomas Inclasificables Melanoma </p>
--

Si bien el 95% de éstas neoplasias está constituido por el carcinoma epidermoide, el adenocarcinoma, el carcinoma indiferenciado de células grandes y el carcinoma indiferenciado de células pequeñas⁽²⁷⁾.

. Carcinoma epidermoide: Constituyen aproximadamente el 35%, caracterizandose por la presencia de puentes intercelulares y formación de nidos de células, con la presencia de una imagen escamosa, polarización o remolino de células, preferentemente centrales, en relación con los bronquios principales y lobares fundamentalmente, pueden

Introducción

cavitarse por necrosis central y de consistencia dura por la gran reacción desmoplástica que provocan, se presentan en la perifería cuando se originan sobre una lesión cicatricial (Scar Cancer), si bien hoy día se sabe que la cicatriz es secundaria al tumor debido a una reacción desmoplástica⁽²³⁾.

Los rasgos ultraestructurales de diferenciación queratoblástica que se pueden observar, aún en los poco diferenciados son: Presencia de tonofilamentos, desmosomas, espacios claros intercelulares, gránulos de queratina y ocasionalmente zonas anulares electrodensas paramitocondriales, formando "excrecencias polipoideas" en la membrana citoplásmica⁽²⁸⁾. Existen variantes como el fusocelular que plantea el diagnóstico diferencial con el sarcoma; el exofítico endobronquial que se plantea con el papiloma y finalmente el adenoescamoso.

. Adenocarcinoma: Son el 30%, siendo más comunes las estructuras glandulares y acinares. Al microscopio electrónico (ME) se pueden observar diferentes tipos celulares, tales como, células calciformes, células mucosas de glándula bronquial, células similares a neumocitos alveolares tipo II, células similares a las células bronquiolares no ciliadas y células claras.

Introducción

Dentro de este grupo recibe especial interés el carcinoma bronquioloalveolar. En su etiopatogenia interviene la acción viral, presentando distintos tipos de crecimiento nodular, multicéntrico y en forma difusa de infiltrado pulmonar⁽²⁹⁾.

. Indiferenciado de células en "avena": El 20%. Es el menos diferenciado dentro del espectro de las neoplasias del sistema neuroendocrino broncopulmonar⁽²³⁾. Se incluyen el tumor carcinoide, el carcinoma neuroendocrino bien diferenciado, el carcinoma de células intermedias y el carcinoma tipo "oat cell", estos dos últimos suelen dar positividad para la enolasa neuronal específica⁽³⁰⁾.

Al ME es llamativa la escasez de organelas citoplásmicas, presencia de uniones intercelulares y gránulos neuroendocrinos que se observan como granulos electrodensos con un halo claro electrolúcido, rodeados por unidad de membrana⁽³¹⁾.

. Indiferenciado de células "grandes": El origen es común a los epidermoides, diseminando más rápidamente. Suelen situarse preferentemente en la perifería del pulmón, tendencia a cavitarse. Representan el 15% aproximadamente. Constituidos por células grandes de citoplasma amplio, claro o granular, en ocasiones hay células gigantes multinucleadas,

Introducción

que en algunos casos ocupan extensas áreas del tumor, correspondiendo a la variedad denominada de células gigantes. Los estudios ultraestructurales demuestran que pueden presentar las mismas características de las diversas estirpes tumorales y en el 35% de los casos el ME no muestra ninguna diferenciación con el adenocarcinoma ⁽³²⁾.

La característica fundamental del carcinoma broncogénico es su gran capacidad de diseminación metastásica, incluso en las formas "localizadas", bien por contigüidad, por vía linfática o hematógena. Aunque son infrecuentes las metástasis en el mismo pulmón, hay que tenerlas presentes. No existe un organotropismo determinado, siendo la afección metastásica más frecuentemente localizada en hígado, suprarrenal, hueso y cerebro. Por orden de frecuencia en la capacidad de diseminar a distancia se encuentra el carcinoma de células en "avena", seguido del de células grandes, el adenocarcinoma y por último del carcinoma epidermoide.

El tiempo de duplicación de los diversos tipos histológicos del CB varía desde los 29 días del cáncer de células pequeñas hasta alrededor de los 160 días para el adenocarcinoma, pasando por los 85-90 días de los carcinoma de células escamosas y de células grandes⁽³³⁾.

1.4. CLASIFICACION TNM

La complejidad del carcinoma broncogénico, su frecuencia, capacidad agresiva, permaneciendo clínicamente oculto, y diversidad en sus formas de presentación hace que su clasificación y estadiaje sean necesarios, atendiendo fundamentalmente a criterios histológicos, morfológicos como el tamaño, localización, afección de tejidos de vecindad, y de extensión bien por vía linfática o hematógena.

Mediante su clasificación histológica y estadiaje cumpliremos los objetivos primordiales mantenidos de manera constante desde hace más de treinta años, tales como: favorecer la decisión terapéutica, pronóstico estimado, control de calidad en las fases primeras o posteriores al tratamiento y finalmente agrupamiento y comparabilidad de las diferentes modalidades de tratamiento.

Denoix⁽³⁴⁾ introdujo el sistema TNM en el que se valoraban tres parámetros (tumor, ganglios loco-regionales y metástasis a distancia) en el cáncer de mama. Mountain ⁽¹⁾ en agosto de 1985 en la IV conferencia Mundial sobre el Cáncer de Pulmón en Toronto (Canadá), estableció la nueva clasificación del TNM en base a 3000 historias clínicas (con factores clínicos, histopatológicos y pronósticos) y cuenta con el apoyo del Comité Conjunto Americano para el Cáncer (AJCC) y de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC), del Comité TNM japonés

y alemán y de la Asociación Internacional para el estudio del cáncer de pulmón.

En nuestro país SEPAR recomienda la adopción de la Nueva Clasificación Internacional del Carcinoma Broncogénico a todos los miembros de la Sociedad en base a que dicha clasificación corrigió la mayoría de las deficiencias y produce la desaparición de la contradictoria situación creada hasta entonces al disponer de diferentes clasificaciones recomendadas por las diversas organizaciones con responsabilidad en el tema⁽³⁵⁾.

Una clasificación completa del carcinoma broncopulmonar debe contemplar todas las variables o factores que tengan un pronóstico y/o determinen una terapéutica distinta. Estos factores son fundamentalmente los derivados de la clasificación morfológica o anatómica del tumor, incluyendo la caracterización y definición de variables ligadas al tumor (T), a las adenopatías regionales (N) y a las metástasis a distancia (M). Esta clasificación por estadios es válida incluso para los anaplásicos de células pequeñas.

Entre los factores pronósticos tenemos: sintomatología tumoral propia, síntomas constitucionales, síndrome paraneoplásicos y síntomas metastásicos, otros como enfermedades simultáneas, gravedad funcional de los síntomas, pérdida de peso voluntaria o involuntaria reciente, tipo de cirugía, síntomas inmunológicos etc.

1.4.1. CATEGORIAS TNM

TUMOR PRIMARIO (T)	
Tx	Tumor probado por la presencia de células malignas en secreciones pulmonares, pero no visualizado radiológicamente, ni broncoscopicamente, o cualquier tumor que no puede ser evaluado, como ocurre en la clasificación de retratamiento.
T0	No evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma "in situ".
T1	Un tumor cuyo diámetro mayor es de 3 cm o menos, rodeado de pulmón o de pleura visceral y sin evidencia de invasión proximal a un bronquio lobar en broncoscopia *.
T2	Un tumor cuyo diámetro mayor sea superior a 3 cm, o un tumor de cualquier tamaño que invade la pleura visceral o presente atelectasias o neumonitis obstructiva asociada, extendiéndose hasta la región hiliar. En la broncoscopia, la extensión más proximal demostrable del tumor debe estar en un bronquio lobar o más de 2 cm distal de la carina principal. Cualquier atelectasia o neumonitis obstructiva asociada debe afectar a menos de un pulmón entero.
T3	Un tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica (incluyendo tumores del sulcus superior), diafragma, o a la pleura mediastínica o pericardio sin afectación del corazón, grandes vasos, tráquea, esófago o cuerpo vertebral, o un tumor en el bronquio principal en los 2 cm cercanos a la carina pero sin invasión de esta última.
T4	Un tumor de cualquier tamaño con invasión de mediastino o que afecte a corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral o carina, presencia de derrame pleural maligno**.

Introducción

* Se clasifica como T1 el infrecuente tumor superficial cualquier tamaño, en el que su componente invasivo está limitado a la pared bronquial y que puede extenderse proximalmente al bronquio principal.

** T4. La mayoría de los derrames pleurales asociados con cáncer de pulmón son debidos al tumor. Hay, sin embargo, algunos pocos pacientes en los que el exámen citopatológico repetido del líquido pleural es negativo para el tumor, el líquido no es hemorrágico y no es un exudado. En tales casos en los que estos elementos y el juicio clínico indican que el derrame pleural no está relacionado con el tumor, el paciente debe ser clasificado T1, T2, T3, excluyendo el derrame pleural como un elemento de clasificación.

Mountain, en 1993, añade las siguientes consideraciones⁽³⁶⁾:

. Tumor afectando discontinuamente la pleura visceral y parietal podría ser considerado T4. Tumor discontinuo fuera de la pleura parietal o afectando diafragma debe considerarse M1.

. La afectación del nervio frénico implica extensión directa del tumor, siendo clasificado T3.

Introducción

. La afectación del nervio recurrente usualmente indica inoperabilidad por su peor pronóstico, puede ser por extensión del tumor estadio IIIB (T4) o estadio IIIA (N2), es recomendable clasificar T4 por afectación ganglionar.

. La invasión de los grandes vasos (aorta, vena cava superior (VCS) e inferior (VCI), arteria pulmonar principal, arteria y venas pulmonares intrapericardicas), esófago y tráquea son considerados T4, debiendo considerar como T3 la invasión de los vasos pulmonares extrapericárdicos.

. El pronóstico es similar para todos los estadios IIIB. Sin embargo, si el tumor primario no tiene continuidad con las estructuras del mediastino, en tal caso el T y N se sitúan según el rol preestablecido.

. La presentación de masas tumorales ipsilaterales bien sea como tumor primario y nódulo satélite, o como varios nódulos en el mismo lóbulo pulmonar, deben considerarse T4

AFECTACION GANGLIONAR (N)	
---------------------------	--

- | | |
|-----------|--|
| N0 | No se demuestran metástasis en adenopatías regionales. |
| N1 | Metástasis en adenopatías peribronquiales o de la región hiliar homolateral, o ambas, incluyendo extensión directa. |
| N2 | Metástasis en adenopatías mediastínicas homolaterales: paratraqueal ipsilateral, traqueobronquial, aorta, paraesofágicas, subcarínicas y del ligamento triangular. |
| N3 | Metástasis en adenopatías mediastínicas contralaterales,iliares contralaterales o en adenopatías de la región escalénica o supraclavicular homo o contralateral. |

La nomenclatura para la clasificación de nódulos linfáticos intrapulmonares o mediastínicos propuesta por Naruke⁽³⁷⁾ por la AJCC para el estadiaje es el siguiente:

- | | |
|-----------|---|
| N2 | <u>Nódulos mediastino superior</u> : mediastino alto, paratraqueal alto, pretraqueal y retrotraqueal y paratraqueal baja (incluyendo nódulos linfáticos de la vena ácigos).
<u>Nódulos aórticos</u> : ventana aórtica (subaórticos) y de la aorta ascendente y nervio frénico (paraaórticos).
<u>Nódulos mediastino inferior</u> : subcarínicos, paraesofágicos y del ligamento triangular. |
| N1 | Hiliares, interlobares, lobares y segmentarios. |

Posteriormente la Sociedad Torácica Americana⁽³⁸⁾ (ATS) los clasifica en:

- | |
|--|
| 2R - peritraqueales derechos superiores. |
| 2L - peritraqueales izquierdos superiores. |
| 4R - peritraqueales inferiores derechos. |
| 4L - peritraqueales inferiores izquierdos. |
| 5 - nódulos aortopulmonares. |
| 6 - nódulos del mediastino anterior. |
| 7 - nódulos subcarínicos. |
| 9 - ligamento pulmonar inferior. |
| 10R - traqueobronquial derecho. |
| 10L - peribronquial izquierdo. |
| 11 - intrapulmonares. |

METASTASIS A DISTANCIA (M)	
MO	No metástasis a distancia conocidas.
M1	Presencia de metástasis a distancia. Especificar lugar/es.

1.4.2. ESTADIOS CLINICOS

Carcinoma oculto	Tx	N0	M0
Estadio 0	Tis	(Carcinoma in situ)	
Estadio I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Estadio II	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Estadio III-A	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T1-3	N2	M0
Estadio III-B	Cualquier T	N3	M0
	T4 Cualq.	N	M0
Estadio IV	Cualq. T	Cualq.N	M1

Estado clínico del paciente (criterios de Karnofsky) ⁽³⁹⁾ :

- . Actividad normal. Valores comprendidos entre el 90-100%.
- . Sintomático pero ambulatorio; se cuida a si mismo 70-80%.
- . Ambulatorio más del 50 % del tiempo ; ocasionalmente necesita asistencia.50-60%.
- . Ambulatorio menos del 50% del tiempo ; necesita cuidados de enfermería. 30-40%.
- . Encamado; puede necesitar hospitalización. 10-20%.

Valoración de la pérdida de peso. Se considera este criterio cuando la pérdida de peso es involuntaria (no debida a dieta hipocalórica), no atribuible a ningunas otra enfermedad y es superior al 10% del peso habitual.

**1.5. METODOS DIAGNOSTICOS PARA EL ESTADIAJE DEL CANCER
PULMONAR (CP)**

1.5.1. Técnicas no invasivas: disponemos fundamentalmente de:

Radiografía de tórax : debe ser la primera exploración a realizar ante la sospecha de cáncer pulmonar, presenta mayor sensibilidad que la citología de esputo⁽⁴⁰⁾, con ella se puede evaluar el tamaño, características del tumor y tejidos de vecindad como la presencia de necrosis, cavitación, atelectasias asociadas, invasión parietal y sospecha de adenopatías hiliomediastínicas⁽⁴¹⁾. El derrame pleural puede estar libre o encapsulado y puede resultar de la acción directa del tumor o bien por causas indirectas⁽⁴²⁾.

Tomografía Axial Computarizada(TAC): para valorar la extensión tumoral directa, hacia el mediastino o la pared, invasión ganglionar hilar o mediastínica y el estudio de metástasis pulmonares y a distancia, sobre todo en hígado y suprarrenales 20-38% y en cerebro 10-15% e incluso sin sintomatología, sobre todo en el adenocarcinoma ⁽⁴³⁾. En un estudio practicado por Rendina⁽⁴⁴⁾ la TAC presentaba una sensibilidad/especificidad del 95/83% para los N2 (>1cm); del

68/72% con respecto a la infiltración mediastínica por contacto directo de la masa y del 50/90% con respecto a la pleura parietal (descartando los pacientes con afectación ósea).

Resonancia magnética (RM): cuyas ventajas residen en visualizar cualquier plano y no presentan radiación ionizante, y en función de los grupos ganglionares de la ventana aortopulmonar, en los subcarinales y en la cadena ganglionar laterotraqueal izquierda es preferible al TAC. Al igual que para visualizar estructuras vasculares, fácilmente diferenciables de la de los ganglios⁽⁴⁵⁾, y extensión a pared torácica⁽⁴⁶⁾. En la detección de nódulos pulmonares contralaterales es superior la TAC⁽⁴⁷⁾ y para determinar la extensión extratorácica la ecografía hepática es tanto o más eficaz que la TAC. No obstante en la actualidad ninguna de ellas puede sustituir los métodos invasivos puesto que son los que determinan el estudio histopatológico.

Esofagograma: fundamentalmente para las adenopatías paratraqueales izquierdas, subcarinales y receso pleuroazigoesofágico, debido al desplazamiento que estas producen sobre el esófago baritado.

Gammagrafía isotópica con Galio-67: la utilización sistemática de Galio-67 en el estudio de extensión del CP en la actualidad esta desplazada por la TAC y RM, por la baja rentabilidad de la técnica en las localizaciones extratorácicas⁽⁴⁸⁾.

1.5.2. Técnicas invasivas : **mediastinoscopia cervical⁽⁴⁹⁾, mediastinotomía anterior paraesternal e hilioscopia^{(50) (51)}, biopsia escalénica y de cresta ilíaca** en los oat-cell, pueden evitar toracotomías exploradoras y junto a la baja tasa de mortalidad permiten porcentajes de reseccabilidad superiores al 90%, teniendo una definición en la precisión de extensión mediastínica del CP superior a la TAC. Son el complemento diagnóstico y de extensión de la **broncoscopia⁽⁵²⁾ y punción transbronquial⁽⁵³⁾ y transparietal⁽⁵⁴⁾**. También mediante la utilización de técnicas fotodinámicas con láser⁽⁵⁵⁾ y hematoporfirinas⁽⁵⁶⁾ para la detección del carcinoma oculto de pulmón.

1.6. TRATAMIENTO DEL CANCER PULMONAR (CP):

El tratamiento quirúrgico es la modalidad terapéutica con un potencial curativo más efectivo para los pacientes diagnosticados de CP no oat-cell, (alrededor del 25% de los pacientes), siendo sólo del 8% en los oat-cell⁽⁵⁷⁾.

Un 95% de casos se agrupa en las siguientes estirpes histológicas:

- 1- Carcinoma epidermoide
- 2- Carcinoma de células pequeñas.
- 3- Adenocarcinoma
- 4- Carcinoma de células grandes.
- 5- Carcinoma de estirpe no concretada
- 6- Carcinoma mixto adenoescamoso.

Las posibilidades de supervivencia después de tratar un cáncer broncopulmonar guardan estrecha relación con la etapa en que se halla la neoplásia cuando se efectúa el tratamiento⁽⁵⁸⁾. Pacientes con enfermedad asintomática localizada en estadio I del American Joint Cancer Center (AJCC) tienen muchas posibilidades de sobrevivir después de la resección⁽⁵⁹⁾.

Desafortunadamente la gran mayoría de los pacientes buscan atención médica cuando aparecen los síntomas, bien locales o por diseminación metastásica, disminuyendo las posibilidades de supervivencia cualquiera que sea el tratamiento⁽⁶⁰⁾. Se considera en el momento del diagnóstico del CP que más de un tercio de los pacientes presentan enfermedad localmente avanzada⁽⁶¹⁾.

En los últimos años la resecabilidad aumenta progresivamente, llegando alcanzar cifras del 85-90%, disminuyendo ostensiblemente la mortalidad operatoria del 15 al 3% y pasando la supervivencia global a los 5 años del 23 al 40%⁽⁶²⁾.

1.6.1. Tipos de cirugía en el CP.

- . **Cirugía diagnóstica:** toracotomía diagnóstica.

- . **Cirugía estándar, presuntamente curativa:** En ella se respetan los límites anatómicos (lobectomía, neumonectomía), incluyendo las adenopatías hiliares.

- . **Cirugía extendida, presuntamente curativa:** Implica la extirpación de estructuras locales invadidas por

Introducción

tejido tumoral (aurícula, diafragma etc.) debiendo reunir los criterios siguientes:

- . Estudio preoperatorio que no demuestre enfermedad metastásica o afectación de estructuras no extirpables.
 - . Límites de resección quirúrgica tanto hiliares como periféricos libres de tumor.
 - . Adenopatías mediastínicas reseçadas sin invasión tumoral periganglionar.
 - . Ausencia de tumor en otros tejidos biopsiados pero no resecados.
-
- . **Cirugía no curativa.** Cuando tras la resección demuestran la presencia de tumor tanto hilar como en periferia, infiltración periganglionar de adenopatías reseçadas y existencia de tumor en zonas biopsiadas y no reseçadas (pleura, pericardio, diafragma, etc.) incluyendo tejido mediastínico no ganglionar.
 - . **Cirugía paliativa.** Se indica para controlar síntomas.

Introducción

- . **Cirugía exploradora.** Cuando conocido o nó el diagnóstico de CP primitivo, este se demuestra irreseccable en el acto quirúrgico.
- . **Cirugía citorreductora.** Se intenta extirpar la mayor parte de tejido tumoral posible para el inicio de terapéutica coadyuvante (quimio, radio o inmunoterapia).

En cuanto a la nomenclatura y definición de los grupos adenopáticos regionales no existe acuerdo internacional si bien no se consideran imprescindibles para la clasificación básica, siendo recomendable la utilización de la Nomenclatura de la Sociedad Torácica Americana(1983).

1.6.2. Tratamiento según estadio clínico:

Según la clasificación Internacional del TNM⁽¹⁾ distinguimos:

1.6.2.1. ESTADIO I

Cuando se exploran varios órganos con radionúclidos en ausencia de signos o síntomas de metástasis, cerca del 13% de las pruebas resultan anormales, pero el 94% de estas son falsas positivas. La proporción global de positivos ciertos para exploración de cáncer metastásico, en ausencia de síntomas sistémicos, es de 0.78%⁽⁶³⁾. Un paciente con TAC negativa de mediastino, hígado y suprarrenales, asintomático y fosfatasas alcalinas normales, puede pensarse en la ausencia de metástasis⁽⁶⁴⁾. Por lo que se considera la búsqueda de posibles metástasis a distancia antes de tratar la enfermedad clasificada radiográficamente etapa I como poco útil.

1.6.2.1.1. T1N0M0

Se definen como lesiones periféricas pequeñas, igual o menor de 3 cm, completamente rodeadas de pulmón sano y sin metástasis ganglionar y a distancia. La biopsia transtorácica

Introducción

resultará positiva para lesiones malignas en el 86% de los pacientes⁽⁶⁵⁾. El neumotórax incide en el 20% aproximadamente en dichos pacientes como consecuencia de la punción⁽⁶⁶⁾. La biopsia transbronquial o la citología aspirada viene a determinar la lesión en el 60-90% de los casos con lesiones malignas⁽⁶⁷⁾⁽⁶⁸⁾.

Ante el diagnóstico y/o sospecha elevada del CP, la toracotomía se efectuará para la extirpación del carcinoma, siendo el tratamiento más eficaz siempre que el paciente pueda resistir la resección necesaria, dejando la biopsia transtorácica para pacientes no candidatos a la cirugía⁽⁶⁹⁾.

La mortalidad global oscila alrededor del 3.7%⁽⁷⁰⁾. Las resecciones segmentarias conllevan una mortalidad alrededor del 1.7%⁽⁷¹⁾. Mountain⁽¹⁾ y Martini⁽⁷²⁾ presentan una supervivencia entre 70 y 83% a los 5 años en T1N0.

1.6.2.1.2. T2N0M0

Incluye lesiones mayores de 3 cm. de diámetro, y limitadas al parenquima pulmonar, o invaden la pleura visceral sea cual sea su volumen, o dentro de un bronquio lobar o en el bronquio principal a más de 2 cm. distal a carina principal. Cualquier atelectasia o neumonitis obstructiva asociada debe afectar a menos de un pulmón entero.

Introducción

La resección quirúrgica es el mejor tratamiento, con una supervivencia aproximada del 65% a los 5 años⁽³⁹⁾.

En un principio se pensó que la neumonectomía era imprescindible para curar el cáncer⁽⁷³⁾. A partir de 1955 se comprobó que las resecciones lobares brindan igual o mejor supervivencia con menos morbilidad y mortalidad⁽⁷⁴⁾. Estudios dirigidos por Bennet⁽⁷⁵⁾, y comparando lobectomía-segmentectomía-cuña para valorar supervivencia, limitandose a la exéresis del parenquima pulmonar mínimo, sobre todo en pacientes restrictivos, mejorando la función ventilatoria, también porque el 20% de los pacientes desarrollan nuevos tumores primarios que requieren una retorcotomía⁽⁷⁶⁾⁽⁷⁷⁾.

La lobectomía suele ser la resección ideal, agrandandose o limitandose a resecciones en cuña según las necesidades, las lesiones que se originan en el orificio del bronquio lobar superior izquierdo, si es posible, ha de practicarse resección en "manguito"⁽⁷⁸⁾, con re inserción del lobar inferior al bronquio principal izquierdo, ya demostrado que no influye en la supervivencia a largo plazo⁽⁷⁹⁾, pero si en la función pulmonar, siendo la indicación princeps un volumen espiratorio máximo por segundo (VEMS) previsto menor de 1000ml⁽⁸⁰⁾⁽⁸¹⁾.

Autores como Read⁽⁸²⁾, Padilla⁽⁸³⁾ han objetivado mejores resultados en los T1N0 que en los T2N0.

Introducción

En el carcinoma de células pequeñas en estadio I habrá que descartar la enfermedad metastásica, incluyendo mediastinoscopia o hilioscopia ipsilateral, punción aspirado de médula ósea y exploración de varios órganos antes de la exéresis, y quimioterapia adyuvante en todos los casos con radioterapia complementaria⁽⁸⁴⁾. Shields y col⁽⁸⁵⁾, consiguieron en este estadio supervivencias comprendidas entre el 59 y 28% a los 5 años según T1 y T2, salvo algunas excepciones⁽⁸⁶⁾, otros autores consiguen resultados semejantes a los carcinomas no células pequeñas⁽⁸⁷⁾. El índice de mortalidad es más elevado, alrededor del 17%, fundamentalmente en las neumonectomías⁽⁸⁸⁾.

La inmunoterapia: BCG cutáneos, levamisole, y corynebacterium parvum no han resultado eficaces como coadyuvantes de la resección quirúrgica en cáncer pulmonar de células no pequeñas en estadio I⁽⁸⁹⁾. La radioterapia como coadyuvante, no modificó la supervivencia. La recurrencia en etapa I se da en el 75% alejada al tumor primitivo.

Los pacientes sometidos a resección completa en los casos de CP localizado en pulmón (T1 y T2) y sin adenopatías afectas, están libres de recurrencia a los 5 años en el 70% de los casos⁽⁷⁷⁾.

1.6.2.2. ESTADIO II:

Incluye T1N1 y T2N1. En esta etapa el tipo celular es un importante factor pronóstico. Martini⁽⁹⁰⁾ señala una supervivencia del 56% a los 5 años en enfermedad T1N1 y 48% en enfermedad T2N1. La supervivencia fue menor en pacientes con adenocarcinoma y la zona de recurrencia más frecuente en cerebro, siendo quirúrgicas las metástasis únicas y supratentoriales en el 85% de los casos⁽⁹¹⁾. En el estudio de Ludwig Lung Cancer Group el 41% de los fracasos fueron locales, cuando se consideraron los tres tipos celulares de cáncer pulmonar de células no pequeñas. El cerebro fue el primer asiento de recurrencia en el 15% de los casos, desde el 18% de los adenocarcinomas y células grandes al 9% de los escamosos⁽⁹²⁾. En casos de recurrencia local y función pulmonar aceptable, se debe reintervenir⁽⁹³⁾.

La radioterapia no encontró beneficio alguno⁽⁹⁴⁾. En un estudio de revisión bibliográfica Cox⁽⁹⁵⁾ comprobó que la supervivencia de tres años en pacientes con ganglios positivos era el 5% sin radioterapia postoperatoria y del 31% con radioterapia. El grupo Lung Cancer Study⁽⁹⁶⁾ sobre 230 pacientes demostraron que la radioterapia no mejoraba la supervivencia global en estadio II. La Rt mejora a los pacientes en estadio III con N2⁽⁹⁷⁾.

Introducción

La quimioterapia (ciclofosfamida, dexorrubicina y cisplatino), administrada mensualmente durante medio año, mejoró la supervivencia global⁽⁹⁸⁾, en los tipos celulares adenocarcinoma y células grandes.

Un estudio particular con BCG, *Corynebacterium parvum* eran ineficaces para prolongar la supervivencia. Alfa Interferon es inactivo en estadio II⁽⁹⁹⁾⁽¹⁰⁰⁾. Actualmente está en estudio la interleucina 2 y las células asesinas activadas por linfocina⁽¹⁰¹⁾.

Entre los factores de riesgo tenemos: función pulmonar grave, cardiopatía isquémica y enfermedades cerebrovasculares, estos factores deben corregirse lo antes posible antes de la intervención⁽¹⁰²⁾.

Se contraíndica la intervención: por infarto de miocardio de menos de tres meses de evolución, arritmias ventriculares incontrolables e hipertensión arterial severa. Si el paciente presenta un estado general muy alterado con un índice de Karnofsky menor de 20, este debe ser mejorado antes de la intervención.

En cuanto a la valoración preoperatoria funcional disponemos hoy día de estudios gasométricos y pruebas funcionales respiratorias (PFR) (broncoespirometría, scanning de perfusión, arteriografías), que pueden determinar con bastante exactitud la capacidad funcional del paciente tras la intervención. Así se consideran contraíndicaciones

Introducción

formales: Vems < 1000 o <35% del valor teórico; CV <50%, Una relación Vems/CV <50% y una pCo2 >45% mmHg mantenida y no asociada a alcalosis metabólica; Hipertensión pulmonar (HP) en reposo o > 35mm Hg en ejercicio⁽¹⁰³⁾.

No obstante estos factores hay que situarles en el contexto de cada paciente en particular ya que ninguna prueba es capaz de evitar el riesgo quirúrgico funcional del todo. El consenso del equipo quirúrgico y familiar pone el tope de la indicación quirúrgica⁽¹⁰⁴⁾.

1.6.1.3. ESTADIO III.-

Un 5% de los CP afectan a la pared torácica⁽¹⁰⁵⁾. En un estudio practicado en la Mayo Clinic⁽¹⁰⁶⁾, se obtuvo una supervivencia del 58.8% para pacientes N0 y del 24% en N1, N2. Resultados semejantes se obtuvieron en el MSKCC. Variando en ambas series el porcentaje de mortalidad entre el 4 y 15% con una supervivencia más favorable en los que practicaron una resección extrapleural.

La supervivencia se relacionó con una serie de factores como: edad, tipo celular, diámetro tumoral, profundidad de invasión en la pared torácica, extensión de resección de la pared y radioterapia coadyuvante postoperatoria en N2⁽¹⁰⁷⁾. En pacientes menores de 60 años y N0, la supervivencia a los 5 años es semejante a los T2N0

estadio I⁽¹⁰⁸⁾. Martini⁽⁷²⁾, presenta supervivencias del 83 y 65% respectivamente.

La radioterapia es ideal si presenta afectación mediastínica en cuanto a supervivencia⁽¹⁰⁹⁾.

En cuanto a la resección extrapleurales/pared, el grupo de la Mayo Clinic, demostraron una supervivencia del 75% en pacientes con extirpación en masa de la pared torácica, comprobado que invadía pleura parietal, en comparación con sólo el 30% ($p=0.57$) en pacientes sometidos a resección extrapleurales⁽¹¹⁰⁾.

El tumor del surco superior (tumor de Pancoast)⁽¹¹¹⁾, dado su situación e independiente del tipo celular primitivo o metastásico, produce síntomas causados por la afectación de raíces nerviosas cervical inferior y torácica superior del plexo braquial, afectación de la cadena simpática, incluyendo ganglio estrellado y erosión costal de la 1ª y 2ª costillas. Difícilmente afecta la arteria subclavia⁽¹¹²⁾.

Shaw⁽¹¹³⁾ aconseja el uso de la radioterapia preoperatoria a dosis de 3000 rads en 12 días seguido de extirpación en masa de la pared afectada, nervios intercostales, porciones de las tres primeras costillas, incluyendo apófisis transversa, ganglio estrellado y una porción de la cadena simpática, junto con el pulmón afectado. Posteriormente se dió a conocer el valor potencial curativo y paliativo de la braquiterapia intersticial⁽¹¹⁴⁾.

Introducción

En el MSKCC practicaron un estudio con un total de 129 pacientes. El diagnóstico tisular se estableció primero por biopsia percutánea de la lesión con aguja bajo guía fluoroscópica. La broncoscopia no suele dar resultados positivos dada la periferia en que se encuentran este tipo de tumores. Si hay ganglios cervicales o supraclaviculares, se efectúa biopsia, seguido de radiación externa del tumor primario, mediastino vecino y zona supraclavicular, con una dosis tumoral de 4000 rads en 20 fracciones durante un período de cuatro semanas. Después de 3-4 semanas se valoraba el paciente, si la enfermedad seguía localizada, se practicaba la toracotomía. Los pacientes con tumor residual recibían braquiterapia intraoperatoria intersticial empleando implantación permanente de Iodo-125 o implantación temporal con iridio-192⁽¹¹⁵⁾.

La quimioterapia se empleó en enfermedad recurrente o para pacientes seleccionados, generalmente con ganglios mediastínicos positivos, extensión supraclavicular, tumores primarios voluminosos o asociación de estos problemas.

La recurrencia locorregional no fue estadísticamente significativa con respecto a los tratados con radioterapia preoperatoria o no, al igual que las metástasis a distancia, siendo el cerebro con el 21-22% el órgano situado en primer lugar, seguido del hueso en el 9-11% en segundo lugar.

Introducción

La supervivencia a los 5 años fue del 25%. Mejor en el adenocarcinoma y células grandes que en el epidermoide (30 y 19%) respectivamente.

Las adenopatías supraclaviculares tienen mejor pronóstico que las mediastínicas en proporción del 29/10%.

Entre las variables múltiples, el estadio ganglionar y la radiación preoperatorias fueron las únicas significativas en cuanto a valor de predicción ($p=0.05$). Los pacientes con ganglios mediastínicos negativos y radiación preoperatoria son los de mayor supervivencia, 34% a los 5 años.

Ni la presencia del síndrome de Horner asociado presente en el 20% de estos pacientes, ni la de metástasis en ganglios cervicales ipsilaterales en el 17% de los casos, descartan su tratamiento con radioterapia preoperatoria, cirugía y braquiterapia transoperatoria si es necesaria.

Los pacientes con ganglios mediastínicos positivos, o con afectación de los bordes de resección, pueden beneficiarse con la radioterapia postoperatoria⁽¹¹⁶⁾. Informes recientes adjudican a la radioterapia externa a dosis elevadas un efecto tan beneficioso, como la modalidad combinada⁽¹¹⁷⁾.

En los casos de afectación del ángulo traqueo-bronquial, carina, o parte baja de tráquea y pulmón, se utiliza la neumonectomía y lobectomía en manguito,

Introducción

reconstruyéndose el lóbulo y/o el pulmón contralateral al bronquio o tráquea correspondiente⁽¹¹⁸⁾⁽¹¹⁹⁾. Ambos son objeto de controversia, ya que las complicaciones suelen ser mayores, no prolongan la supervivencia y sí aumentan la mortalidad a la exéresis estándar, sin embargo en los epidermoides los resultados son más optimistas⁽¹²⁰⁾. El Láser es útil en resecciones traqueobronquiales⁽¹²¹⁾.

La RT preoperatoria puede reducir la etapa del tumor y conducir a resección parcial en vez de total, e incluso lograr mayor supervivencia⁽¹²²⁾. Si se asocia QT sistémica optimiza los resultados en estadios IIIA y IIIB⁽¹²³⁾.

En los casos que precisen reparación por defectos de la pared torácica, se pueden utilizar colgajos musculares, injertos autólogos y materiales sintéticos⁽¹²⁴⁾.

La supervivencia si hay afectación de la pleura mediastínica, en un estudio de la MSKCC sobre 225 pacientes la supervivencia global fue a los 5 años del 7%; 10% en N0 y 8% en N2⁽¹²⁵⁾.

Según el órgano afecto la supervivencia osciló entre el 11% para los que invadían pericardio, 14% esófago, 7% n. frénico y v. pulmonar. No hubo supervivencia a los 2 años con extensión directa a miocardio y ninguna a 5 años con afectación de la cava superior, aorta o nervio laríngeo recurrente. La afección más frecuente en mediastino es la arteria pulmonar con una supervivencia del 4% a los 5 años.

Introducción

Trastek⁽¹²⁶⁾ de la Mayo Clinic obtuvo una supervivencia del 38% después de extirpación masiva en ausencia de metástasis ganglionares locorreregionales, cayendo al 29% en N1N2. Si bien en este estudio se incluyeron la afectación de pleura parietal en el 45% de los pacientes, sin embargo este grupo tiene más posibilidades de resección completa y una supervivencia a los 5 años del 60% aproximadamente.

La invasión ganglionar mediastínica ensombrece terriblemente el pronóstico, ya que la supervivencia a los 5 años oscila entre el 8-24% según las series^{(127) (128) (129) (130)}.

La supervivencia parece estar en relación con la localización, número de ganglios afectados, y el tipo histológico del tumor⁽¹³¹⁾. El adenocarcinoma como el indiferenciado de células grandes empeoran el pronóstico a largo plazo⁽¹³²⁾, si bien parece que dependan más de terapias coadyuvantes empleadas. Martini⁽¹³³⁾ obtiene supervivencias del 30% a los 5 años con RT coadyuvante, sin relación con el tipo histológico hasta los 5 años. Ramos⁽¹³⁴⁾ presenta supervivencias del 27%, siendo más favorables en pacientes menores de 60 años y los tratados con RT postoperatoria. El tamaño del tumor, también tiene relación con la supervivencia, siendo del 46% en T1, 27% en T2 y del 14% en T3⁽¹³⁵⁾.

La categorización del N2 se practica con la confirmación anatomopatológica de la biópsia ganglionar bien

por mediastinoscopia o mediastinotomía anterior fundamentalmente⁽¹³⁶⁾⁽¹³⁷⁾⁽¹³⁸⁾⁽¹³⁹⁾, pudiendo tratarse con QT neoadyuvante⁽¹⁴⁰⁾⁽¹⁴¹⁾. Algunos grupos lo realizan sistemáticamente⁽¹⁴²⁾, si bien aumentan el número innecesario de intervenciones en un 80% de los casos⁽¹⁴³⁾. Hoy día suele admitirse la cirugía en N2 con adenopatías paratraqueales bajas y subcarinales, siendo presuntamente curativa en el 70% de los casos y expectativas de vida del 25% a los 5 años.

Actualmente en pacientes catalogados de N2 algunos grupos los tratan con QT neoadyuvante⁽¹⁴⁴⁾ y coadyuvante⁽¹⁴⁵⁾, consiguiéndose resultados esperanzadores⁽¹⁴⁶⁾, si bien dada la dificultad de atravesar la barrera hematoencefálica de las drogas citotóxicas, no se controlan las recurrencias a este nivel.

1.6.2. Pronóstico:

En la actualidad, la mortalidad operatoria que conlleva la cirugía en el cáncer broncopulmonar no oat-cell viene a ser globalmente del orden del 3%⁽¹⁴⁷⁾. La mortalidad varía con respecto al tipo de resección llevada a cabo y de las características individuales del paciente y del equipo quirúrgico. La cirugía extendida a estructuras intratorácicas pared costal, sulcus superior, mediastino y diafragma, en los

Introducción

casos considerados T3, oscila entre el 4 y 15.2% ⁽¹⁴⁸⁾⁽¹⁴⁹⁾. En las resecciones en manguito la mortalidad varía entre el 10 al 20% ⁽¹⁵⁰⁾⁽¹⁵¹⁾, siempre que el parénquima reimplantado mantenga buena funcionalidad la mortalidad operatoria desciende.

Referente a las características del paciente, la mortalidad es mayor en ancianos, Varela ⁽¹⁵²⁾ presenta una mortalidad global del 11% y en estadio III-A la mortalidad asciende al 27% por lo que sugiere se adopte una actitud expectante para la cirugía.

Con respecto al tratamiento quirúrgico de los cánceres "metacrónicos" autores ⁽¹⁵³⁾⁽¹⁵⁴⁾, presentan una supervivencia muy alentadora tras la exéresis de un 2º o 3º cáncer, debiendo ser lo más económica posible y con baja tasa de mortalidad ⁽¹⁵⁵⁾⁽¹⁵⁶⁾.

La supervivencia en el cáncer de pulmón por estadio clínico de la enfermedad está en relación con el estadio clínico de la enfermedad en el momento del diagnóstico clínico. $p < 0.01$

ESTADIO	Nº	12M	24M	36M	48M	60M
I	760	65.3%	45.0%	36.4%	33.3%	30.1%
II	138	53.1%	34.5%	26.2%	18.7%	18.0%
IIIA	264	37.7%	12.7%	9.2%	7.2%	6.1%
IIIB	737	31.8%	10.8%	6.5%	4.8%	3.9%
IV	894	19.8%	5.4%	2.6%	1.7%	1.3%

Introducción

Supervivencias en cáncer de pulmón no-células pequeñas por estadio quirúrgico de la Universidad de Texas M.D. Anderson Cancer Center 1975-1982. Mountain⁽¹⁵⁷⁾. $p < 0.05$.

ESTADIOS	n°	12M	24M	36M	48M	60M
I	760	65.3%	45.0%	36.4%	33.3%	30.1%
II	138	53.1	34.1	26.2	18.7	18.0
IIIA	264	37.7	12.7	9.2	7.2	6.1
IIIB	737	31.8	10.8	6.5	4.8	3.9
IV	894	19.8	5.4	2.6	1.7	1.3

Otros según el tipo histológico relacionado con la supervivencia:

Estadio I: T1N0=85% epidermoides y T2N0=64% epidermoides⁽¹⁵⁸⁾.

Estadio II: T1N1=75% epidermoides y 46% adenocarcinomas
T2N1=40% globalmente

Estadio III: Global 36-50%. Mejor supervivencia N0.

En un estudio prospectivo sobre 651 pacientes realizado por el grupo de Edimburgo⁽¹⁵⁹⁾ en el que valoran estadio, tipo histológico y Karnofsky la supervivencia global a los 5 años fue del 7% y del 30% en los pacientes sometidos a la cirugía.

Podemos afirmar que el tratamiento de elección en el paciente diagnosticado de CP no células pequeñas es

Introducción

quirúrgico en todos los pacientes en estadio I y II de la clasificación internacional del TNM⁽¹⁾ con pruebas funcionales aceptables, junto a pacientes en estadio IIIA (pleura parietal, mediastínica, pericardio, bronquio principal a menos de 2 cm de carina traqueal, N2 y algunos del estadio IIIB (tráquea y carina).

La resección debe ser lo más completa posible, en consonancia con el estado funcional del paciente.

La mortalidad postoperatoria varía entre el 3-6% de los casos ampliándose en resecciones amplias.

La supervivencia a los 5 años viene a estar entre el 35-40% del global, aumentando considerablemente en los casos catalogados de T1N0M0.

El tratamiento coadyuvante presenta gran disparidad en cuanto signifique prolongar la supervivencia. El neoadyuvante está en fase de estudio todavía⁽¹⁶⁰⁾.

1.7. DERRAME PLEURAL IPSILATERAL AL CANCER PULMONAR:

1.7.1 Recuerdo anatomo-embriológico-fisiopatológico y clínico de la pleura: El reconocimiento clínico de un derrame pleural indica un anormal estado patofisiológico que resulta de un desequilibrio entre el líquido pleural formado y absorbido.

El foco más común de patología son los pulmones y la pleura pero puede ser extrapleural: cardíaco, renal, hepático, pancreático; también puede acompañar a las enfermedades sistémicas, tales como el lupus eritematoso o como reacción a terapia (nitrofurantoína)⁽¹⁶¹⁾.

El espacio pleural es real, aproximadamente 10-20 micras en ancho entre el mesotelio de la pleura visceral y parietal⁽¹⁶²⁾.

Ambas pleuras, parietal y visceral constan de una lamina simple de células mesoteliales, membrana basal y laminas de colágeno y elástico, junto a vasos y linfáticos.

Las células mesoteliales contienen microvellosidades, siendo más numerosas en la pleura visceral, atrapando ácido hialurónico particularmente en la porción inferior del tórax, disminuyendo la fricción entre el pulmón y la pared del tórax⁽¹⁶³⁾.

Los estomas o aperturas entre las células mesoteliales de 2 a 12 nanomicras, se encuentran sólo en la pleura parietal visto por microscopio electrónico (ME)⁽¹⁶⁴⁾. Los estomas comunican directamente con lagunas linfáticas, cuyo techo contiene bandas de colágeno. Los estomas son el punto de salida usual para el líquido pleural, proteínas y células que son removidas del espacio pleural⁽¹⁶⁵⁾.

La vascularización de la pleura visceral procede de un sistema de baja presión (circulación pulmonar), a diferencia

de la pleura parietal que está menos vascularizada pero recibe su irrigación de un sistema de alta presión (circulación sistémica), a través de los capilares del sistema aórtico, mamaria interna e intercostales. La hoja parietal posee abundantes terminaciones sensitivas y escasos linfáticos, mientras que en la hoja visceral la red linfática es rica y los receptores sensitivos son prácticamente inexistentes⁽¹⁶⁶⁾.

Los linfáticos del pulmón contienen plexos superficiales situados en el tejido conjuntivo subpleural y plexos profundos localizados alrededor de los bronquiolos y vasos sanguíneos. La densidad de los linfáticos subpleurales es mayor sobre los lobullos inferiores, probablemente debido a la mayor presión venosa⁽¹⁶⁷⁾. Los linfáticos subpleurales drenan a lo largo del colector linfático situado entre los segmentos y lóbulos, estando más llenos a nivel del mediastino que sobre la superficie pulmonar costal⁽¹⁶⁸⁾.

La pleura de la pared torácica anterior y la porción anterior del diafragma drena a los ganglios linfáticos del esternón, la porción media de la pleura diafragmática drena en los ganglios linfáticos del mediastino medio, la porción posterior de la pleura diafragmática drena en los ganglios linfáticos del mediastino posterior y la pleura parietal drena en los ganglios linfáticos intercostales. La mayoría de la pleura visceral drena en los ganglios linfáticos del

mediastino medio mientras que el drenaje de la pleura visceral de los lobulos inferiores fluye en los ganglios linfáticos del mediastino posterior⁽¹⁴⁹⁾.

Normalmente el líquido pleural es claro, incoloro, concentración protéica menor de 1.5 gramos/decilitro con un espectro electroforético similar al de la sangre aunque con valores ligeramente superiores de albúmina e inferiores de fibrinógenos y betaglobulinas; la tasa de LDH es inferior a la mitad de la sangre y el pH y la glucosa tienen valores similares a los sistémicos⁽¹⁷⁰⁾. Aproximadamente se hallan 1500 células/nl, con predominio de monocitos, pequeño número de linfocitos, macrófagos y ausencia de hematíes.

En la patogenia del derrame pleural pueden intervenir, solos o combinados los siguientes factores: Aumento de la presión hidrostática y de la permeabilidad en la circulación microvascular, descenso en la presión oncótica de la circulación microvascular y del espacio pleural, débil drenaje linfático del espacio pleural y movimiento de líquido desde el espacio peritoneal⁽¹⁶⁰⁾.

1.7.2 Características radiográficas del derrame:

En la Rx de tórax convencional pueden detectarse anomalías pleurales cuando se utiliza la técnica adecuada, si bien en las capas de asbesto sólo del 15 al 20% pueden

Introducción

detectarse, aunque la tomografía computarizada (TAC) es más sensitiva, sobre todo las situadas sobre las vértebras⁽¹⁷¹⁾.

La sospecha de derrame pleural se tendrá ante la ocupación del seno costofrénico, entre 500 y 600 ml, procediéndose al decúbito lateral para confirmarlo, llegando a descubrirse cantidades desde 200 ml⁽¹⁶⁰⁾. En los decúbitos pueden pasar desapercibidos incluso derrames voluminosos. Un derrame subpulmonar puede sugerirnos una elevación del hemidiafragma ipsilateral y en el lado izquierdo aumenta la distancia a la cámara gástrica mayor de 2 cm, en definitiva se manifiesta en una elevación del hemidiafragma sin causa aparente. Aunque el derrame subpulmonar se ha descrito en los trasudados y exudados, suele ser más propenso en el síndrome nefrótico⁽¹⁷²⁾.

Aparece un pseudotumor cuando se localiza en una cisura interlobar, siendo más frecuente en la cisura menor⁽¹⁷³⁾ y suele adoptar una forma biconvexa y lenticular.

La presencia de otros descubrimientos en la radiografía de tórax, junto a la clínica, puede ayudar a ajustar el diagnóstico diferencial en los pacientes con efusión pleural vgr: derrame paraneumónico, enfermedades malignas tales como el carcinoma de pulmón, linfoma, mesotelioma, carcinoma metastásico que se manifiesta o por siembra hematógica (nódulos pulmonares) o linfangítica

(densidades reticulares); embolia pulmonar con infarto; fallo cardíaco congestivo y ruptura esofágica⁽¹⁷⁴⁾.

Un derrame masivo (completa opacificación del hemitórax) normalmente causa desplazamiento contralateral del mediastino y generalmente suele corresponder a un proceso maligno⁽¹⁷⁵⁾. La ausencia de desviación mediastínica nos hará sospechar que se trate de un carcinoma del bronquio principal ipsilateral junto a atelectasia pulmonar con o sin metástasis pleurales, presencia en mediastino de fibrosis o nódulos linfáticos malignos y el mesotelioma maligno difuso⁽¹⁷⁶⁾.

Ante un derrame pleural localizado o punción pleural en blanco se aconseja la utilización de los ultrasonidos⁽¹⁷⁷⁾. La TAC o los ultrasonidos no pueden hacernos el diagnóstico de presunción salvo en casos de quilotórax por la densidad del líquido⁽¹⁷⁸⁾ o en la enfermedad metastásica de la pleura. También nos sitúan el punto exacto para la colocación de un drenaje torácico, nos permiten diferenciar un absceso de un empiema, en el estadiaje del cáncer de pulmón pero no puede determinar la presencia de invasión pleural⁽¹⁷⁹⁾. Una contigüidad mayor de 3 cm entre el tumor y la pared del tórax y la destrucción asociada de las costillas son predictores de la invasión pleural tumoral y frecuentemente se pueden detectar con la radiografía estándar⁽¹⁶⁹⁾.

1.7.3 Toracocentesis y análisis del líquido pleural:

La toracocentesis es diagnóstica en aproximadamente el 75% de los casos⁽¹⁸⁰⁾. El diagnóstico que puede establecerse definitivamente por toracocentesis incluye: malignidad ante la presencia de células malignas, empiema por la aparición de pus, pleuresia TBC (positividad en bacilos ácido-alcohol resistentes, pleuritis lúpica por la presencia de células LE, quilotórax por la presencia de quilomicrones o alta concentración de triglicéridos, urinotórax en donde la relación líquido pleural/creatinina en suero es mayor que 1⁽¹⁸¹⁾, rotura esofágica por el aumento de amilasa en el líquido pleural y ph de 6⁽¹⁸²⁾. Raramente el carcinoma, metástasis pleurales, pueden ser la causa de una alta concentración de amilasas en el líquido pleural⁽¹⁸³⁾, pero el ph del líquido pleural usualmente no suele ser menor de 7.05.

El único diagnóstico que puede establecerse a la cabecera es el empiema si el pus es aspirado en el espacio pleural. La presencia de un olor pútrido establece que el empiema es debido a organismos anaerobios. No hay contraindicaciones absolutas para practicar toracocentesis diagnóstica. Como relativas pueden considerarse: diátesis hemorrágica, anticoagulación, derrame pleural mínimo, pacientes con ventilación mecánica y una ratio de bajo beneficio/riesgo. Como complicaciones más frecuentes tenemos

el dolor local, sangrado (local intrapleural o intraabdominal), neumotórax, empiema y punción de bazo o hígado). Hipoxemia y edema unilateral ocurren sólo en las toracocentesis terapéuticas. Una caída de la presión PaO₂ ha sido demostrada en el casi 50% de pacientes seguido a la toracocentesis terapéutica⁽¹⁸⁴⁾.

Estenne y col⁽¹⁸⁵⁾ sugieren que el alivio de la disnea seguida a la toracocentesis es debida a la reducción en el tamaño de la caja torácica, siguiendo a los músculos inspiratorios operando sobre una más avanzada porción de su relación longitud-tensión. El edema pulmonar unilateral es más comúnmente visto con el carcinoma y con el pulmón atrapado ya que ambos condicionan una caída de la presión intrapleural⁽¹⁸⁶⁾.

Un derrame hemático en ausencia de trauma es más probable a malignidad⁽¹⁶¹⁾.

Los exudados son causados predominantemente por la inflamación pleural. En estado agudo, contiene elevado número de leucocitos y predominio de polimorfonucleares y en los subagudos y crónicos existe bajada de leucocitos y gran predominio de mononucleares generalmente linfocitos⁽¹⁶¹⁾.

Aunque todos los pacientes con fallo cardíaco congestivo y otros trasudados tienen concentración proteica total menor de 3 gr/dl. Sin embargo algunos pacientes con fallo congestivo tratados a su vez con diuréticos pueden

Introducción

tener concentraciones del líquido pleural entre 3-4 gr/dl. Derrames específicos tienen concentraciones de proteínas por encima de 4 gr/dl, mientras pacientes con derrames paraneumónicos la concentración proteica se encuentra entre 2.5 gr a 6 gr/dl, en los malignos de 1.5 a 8 gr/dl⁽¹⁸⁷⁾.

En un derrame pleural maligno un pH menor de 7.30 predice una corta supervivencia y un incremento del rendimiento sobre la biopsia pleural y citología y una pobre respuesta a los agentes esclerosantes⁽¹⁸⁸⁾.

El examen citológico del líquido pleural tiene un rendimiento diagnóstico entre el 50-90% en pacientes con malignidad⁽¹⁸⁹⁾, la más importante razón para la variabilidad en positividad es que el derrame sea paramaligno.

Los derrames paramalignos están asociados con malignidad pero no son debidos a la pleura que envuelve el tumor, ejemplos como las atelectasias postobstructivas y dificultad de drenaje linfático al espacio pleural⁽¹⁹⁰⁾. Razones adicionales para un examen citológico negativo incluye la variedad del tipo tumoral⁽¹⁹¹⁾, alta con el adenocarcinoma y baja en Hodgkin, número de muestras sometidas, el rendimiento a incrementarse con muestras adicionales debido a la exfoliación de células frescas⁽¹⁹²⁾, y el interés y experiencia del citopatólogo.

La mayor parte del suero simple tiende a coagularse haciendo el examen citológico imposible, por lo que el

Introducción

líquido pleural podría ser situado inmediatamente dentro de frascos esteriles con un anticoagulante, heparina, 200 unidades, ya que es un anticoagulante satisfactorio . Aunque es preferible estudiar las células del líquido pleural inmediatamente, una demora de unas 24h. generalmente no deteriora, si no hay contaminación bacteriana. Las células en líquido pleural sanguinolento tienden a deteriorarse más rapidamente que en el líquido seroso⁽¹⁹³⁾ .

Con los avances en técnicas diagnósticas citológicas, la citología del líquido pleural es más sensible que la biópsia pleural para el diagnóstico de malignidad. En algunas series, el rendimiento diagnóstico de citología fue alrededor del 90%⁽¹⁹⁴⁾ y mejora con toracocentesis seriadas⁽¹⁹⁵⁾ .

La biopsia en el diagnóstico de malignidad sigue al análisis citológico del líquido pleural en especificidad⁽¹⁹⁶⁾ .

1.7.4 La toracoscopia en el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural.-

Descrita inicialmente por Jacobeus⁽¹⁹⁷⁾ en 1910 para el estudio y tratamiento de la cavidad pleural y en la actualidad se han ampliado considerablemente las aplicaciones de esta técnica quirúrgica fundamentalmente en el diagnóstico etiológico de los derrames de etiología desconocida, evaluación de reseabilidad del carcinoma broncogénico⁽¹⁹⁸⁾ y

en la práctica de pleurodesis bajo control visual junto a la indicación de la vía a seguir en el tratamiento del neumotórax espontáneo⁽¹⁹⁹⁾ y en casos de fibrosis pulmonar con una rentabilidad cercana al 94%⁽²⁰⁰⁾. La elevada rentabilidad de la toracoscopia en el diagnóstico de los derrames pleurales se debe fundamentalmente a la posibilidad de la elección del área más patológica para la toma de biopsia⁽²⁰¹⁾.

1.7.5 derrames malignos: etiología y mecanismos de producción:

Los derrames pleurales malignos probablemente son la causa más común de exudados en pacientes de más de 60 años. Son frecuentemente la primera manifestación y fuente diagnóstica de malignidad⁽²⁰²⁾ señal de incurabilidad, a menudo representan la primera manifestación de enfermedad (recidiva) y dan información pronóstica⁽¹⁶¹⁾. Entre el 28 y el 61% de los derrames vistos en un Hospital son malignos y el 50% de los pacientes con cáncer de mama desarrollan derrame en el transcurso de la enfermedad, seguidos del pulmón, ovario y los linfomas⁽²⁰³⁾. El diagnóstico se establece al encontrar células malignas en el derrame pleural o en el tejido pleural. Algunos derrames se asocian a malignidad, no pudiendo ser demostrada la presencia de células en el líquido pleural o en el tejido pleural, son los llamados derrames

paramalignos, causados por la malignidad pero no resultan de una acción directa del tumor.

La etiología más común de estos derrames son:

- Efecto directo local del tumor: obstrucción linfática, obstrucción bronquial con neumonia o atelectasia.
- Efecto sistémico del tumor: embolismo pulmonar, descenso de la presión oncótica plasmática.
- Resultados de la terapia: radioterapia, nitrofurantoína etc.

La obstrucción linfática es el mecanismo predominante de formación de derrames en malignidad, pueden ocurrir con el bloqueo del sistema linfático en cualquier punto desde el estoma de la pleura parietal a los ganglios linfáticos del mediastino⁽²⁰⁴⁾. Chernow⁽²⁰²⁾, demuestra la presencia de derrame con afectación ganglionar mediastínica y no en casos con afectación pleural. En casos de sarcomas estos no ocurren debido a la ausencia de metástasis linfática⁽²⁰⁵⁾.

1.7.6 Patogenia de las metástasis pleurales en el CP:

Con el desarrollo de las metástasis pleurales, células tumorales también implantan la superficie mesotelial o invaden la lámina subserosa. Tanto con la afectación de la superficie mesotelial o de la lámina subserosa pueden

Introducción

encontrarse células malignas en el líquido pleural⁽²⁰⁶⁾. Las infiltraciones tumorales de la pleura provocan cambios reactivos en el mesotelio pudiendo llevar a la exfoliación de células mesoteliales y a la fibrosis pleural. El aumento de depósito de colágeno en la pleura submesotelial frecuentemente es un hallazgo en un estudio avanzado de afectación tumoral y es responsable, al menos parcialmente, de los pH bajos y glucosas observadas en algunos derrames pleurales⁽²⁰⁷⁾.

Meyer⁽²⁰⁵⁾ en una serie de autopsias dió una información valiosa acerca de la patogénesis de las metástasis pleurales en el carcinoma de pulmón mediante la invasión arterial y subsiguiente embolización. Una vez que la pleura visceral es sembrada, las células malignas emigran a través del espacio pleural o de adherencias inducidas por el tumor. Alternativamente células tumorales libres almacenadas en la cavidad pleural pueden adherirse a la pleura parietal y multiplicarse, El tipo histológico no parece determinar la propensión de la invasión pleural. El adenocarcinoma al ser más periférico en su localización invade la pleura con más frecuencia y se extiende por contigüidad⁽¹⁹⁹⁾. Cuando se producen metástasis bilaterales en el carcinoma pulmonar normalmente hay evidencia de extensión hepática y de invasión en el pulmón contralateral⁽²⁰⁵⁾.

Cuando el carcinoma primario no es pulmonar, la afectación pleural normalmente representa extensión terciaria de metástasis hepáticas establecidas⁽²⁰⁵⁾.

1.7.7 Forma de presentación y características de los derrames malignos:

Salvo el pulmón y en menor frecuencia la mama, parece que no hay predilección de homolateralidad y los derrames bilaterales son comunes⁽²⁰⁸⁾. La disnea es el síntoma más común en la forma de presentación de los derrames que acompañan al carcinoma pulmonar y parece tener relación directa con la disminución de la compliance de la pared torácica, con el desplazamiento mediastínico contralateral, la pérdida de volumen pulmonar ipsilateral y asociación de factores neurogénicos del parenquima pulmonar⁽¹⁶⁰⁾.

Un derrame hemático sugiere una relación pleural directa con el tumor. Una afección serosa puede resultar de una obstrucción linfática o de lesión endobronquial con atelectasias⁽²⁰⁹⁾.

La presencia de células malignas varía de muy raros a ser virtualmente todas las células⁽²¹⁰⁾.

Los trasudados representan entre el 5-10% de los derrames asociados a carcinoma pulmonar⁽²⁰¹⁾, siendo el resultado de estadios iniciales de obstrucción linfática,

atelectasias por obstrucción bronquial o fallo cardíaco congestivo con implantación concomitante de células malignas en el derrame.

Los derrames crónicos con un pH y glucosas bajas tienden a tener una concentración proteica más alta y casi nunca dan trasudados⁽²¹¹⁾. A veces, la relación proteica pleural/sérica puede ser baja pero el líquido se califica de exudado por el criterio de la láctico deshidrogenasa (LDH), sugiere malignidad. Suelen estar asociados tumor y fibrosis pleural⁽²⁰⁹⁾.

En unas series de 500 pacientes documentados de malignidad el diagnóstico obtenido del líquido pleural fue del 66% y de biopsia del 46%, combinando ambos procedimientos el diagnóstico se establece en un 73%, estos datos sugieren que la sensibilidad de la citología pleural es mayor que en la biopsia, ambos tests son complementarios⁽²¹²⁾, aunque la biopsia añade poco al examen citológico, los bajos porcentajes obtenidos representan un error de técnica o de muestra.

El antígeno carcinoembrionario (CEA) Ca-125, fosfohexosa isomerasa, ferritina, Beta-coriogonadotropina, beta-2 microglobulina y las isoenzimas LDH no son de valor diagnóstico en los derrames pleurales ya que ofrecen una información complementaria acerca de la situación clínica de la neoplásia y grado de extensión, la batería que mejores

Introducción

resultados dan son: CEA, Ca-125 y PHI con una sensibilidad del 84% y especificidad del 91% con sujetos sanos y 54% con patología benigna⁽²¹³⁾.

Niveles elevados de ácido hialurónico son sospechosos, pero no específicos de diagnóstico de mesotelioma. El examen al microscopio electrónico de rutina del líquido pleural parece ofrecer poca ventaja sobre la evaluación citológica. Los análisis cromosómicos del líquido son caros y no están en todos los laboratorios, pero pueden ser de ayuda en casos equívocos.

Los pacientes con un derrame maligno tienen mal pronóstico⁽¹⁸²⁾. La supervivencia una vez diagnosticado es relativamente escasa con respecto a los ocurridos con cáncer de mama, dependiendo fundamentalmente de la respuesta a la quimioterapia.

Un derrame pleural asociado al cáncer pulmonar es un hallazgo que empobrece el pronóstico, en cualquier caso aproximadamente entre el 5 al 10% tendrán un derrame paramaligno o de otra causa y pueden ser operados con una supervivencia de interés⁽²¹⁴⁾. Entre los hallazgos que sugieren un derrame paramaligno de cáncer de pulmón tenemos la atelectasia lobar, neumonitis obstructiva, afectación pleural por el tumor primario y la obstrucción linfática⁽¹⁶¹⁾.

1.7.8 Actitud ante un derrame pleural que acompaña al cáncer pulmonar (CP):

El CP representa entre el 29 y 44% de los derrames de etiología maligna. La confirmación de malignidad dependerá del diagnóstico citohistológico encontrado en el líquido pleural y biopsia pleural obtenidos, con un porcentaje del 60-45% respectivamente, indicando mayor eficacia de la citología⁽²¹⁵⁾.

Ante la presencia de un derrame ipsilateral al cáncer pulmonar, siempre que el paciente presente condiciones de operabilidad (estado general aceptable, funcionalismo pulmonar dentro de los límites de la normalidad, ausencia de enfermedades irreversibles a corto plazo etc), independientemente de la citología pleural por el alto grado de falsos negativos (FN) hallados⁽²¹⁶⁾ y dependiendo del volumen aproximado del líquido pleural o bien con presencia de cámara pleural, practicaremos toracoscopia, visualización completa de la cámara pleural tras vaciado del líquido correspondiente, toma de biopsias por las distintas pleuras y talcaje⁽²¹⁷⁾ u otros procedimientos⁽²¹⁸⁾, en caso de que el resultado de las biopsias fuese negativo para malignidad se procederá a la toracotomía previa mediastinoscopia⁽²¹⁹⁾, o bien intentar exéresis directamente⁽²²⁰⁾.

HIPOTESIS DE TRABAJO

Hipótesis de trabajo

La citología positiva en el esputo no implica diseminación tumoral en el árbol bronquial. Sin embargo, en el líquido pleural la presencia de citología positiva se considera T4. Por lo tanto, nos cuestionamos la siguiente **HIPOTESIS** de trabajo:

Si la citología positiva en el líquido pleural ipsilateral en el cáncer pulmonar es suficiente para descartar al paciente de la cirugía de exéresis tal como propone la clasificación TNM Internacional⁽¹⁾.

Con esta premisa nos planteamos unos **OBJETIVOS** de trabajo:

1º.- Valorar la rentabilidad de la citología en el diagnóstico de metástasis pleurales detectables mediante toracoscopia y/o toracotomía.

2º.- Estudiar el significado de la citología positiva en el derrame de pacientes con cáncer de pulmón sin metástasis pleurales visibles macroscópicamente e histologías pleurales negativas.

Hipótesis de trabajo

3^o.- Investigar, mediante lavados pleurales antes y después de las maniobras destinadas a la exéresis tumoral, la posible descamación espontánea y por la manipulación quirúrgica de los tumores pulmonares.

4^o.- Pronóstico y supervivencia de los distintos grupos de pacientes según la positividad de la citología en el líquido pleural y en los lavados.

MATERIAL Y METODOS

Para clasificar los diferentes grupos de estudio según los objetivos planteados anteriormente, dividimos a la serie en tres grupos de pacientes de 151, 150 y 50 enfermos respectivamente, a los que se les practicaron distintas técnicas quirúrgicas:

3.1 GRUPO PRIMERO: PACIENTES CON DERRAME PLEURAL:

Consta de 151 pacientes afectados de un cáncer de pulmón (CP) asociado a derrame pleural ipsilateral diagnosticados y tratados por los Servicios de Cirugía Torácica del Hospital General Universitario de Valencia y del Hospital Universitario de Bellvitge de Barcelona entre junio de 1983 y marzo de 1993. Con una edad media de 60.5 años (rango 33-84), 82.1% (124/151) de sexo masculino y el 17.8% (27/151) femenino.

Según la cuantía de derrame pleural asociado, diagnosticado por ecografía, TAC o Rx simple de tórax, se les efectuó una toracotomía y/o toracoscopia independientemente de la citología del líquido pleural hallado y de las características del derrame pleural.

3.1.1 PACIENTES CON GRAN DERRAME PLEURAL: En los derrames mayores de 500 ml visibles en la radiografía de tórax estándar, se ejecuta la toracoscopia en quirófano con la técnica total intravenosa (TIVA). Lógicamente y debido a la cantidad de derrame, se suelen obtener buenas cámaras pleurales, permitiendo generalmente la observación de la totalidad de la cavidad.

Utilizamos el toracoscopio Wolf que permite una visión lateral de 5-10mm. Este instrumento endoscópico consta de los siguientes elementos:

- . Tubo rígido para sistema óptico tipo bayoneta.
- . Cable de conexión eléctrica a la fuente de luz fría.
- . Trócar-guía del sistema óptico de 5-10mm de diámetro.
- . Aspersor manual con sistema de pera de goma con guía larga metálica para administrar anestésico y talco a cavidad pleural.
- . Pinzas de biopsia para toracoscopia tipo cucharilla de 4mm en abertura máxima.
- . Fuente de luz fría de 1000 wátios marca Wolf.
- . Monitor de arritmias marca Hellige modelo Cardiotest EK 41 con capacidad de memoria en pantalla y registro en papel milimetrado, con desfibrilador incorporado.

Material y métodos

- . Electrocoagulador o sistema de diatermia para biopsia que consta de los siguientes elementos:
 - .. Conexión eléctrica a la pinza de biopsia.
 - .. Sistema de toma de tierra para aislamiento del paciente durante el acto de electrocoagulación.
 - .. Videocámara Richard Wolf con monitor de 14 pulgadas S-VHS Sony Trinitron.
 - .. Cámara de fotografiar Canon para sistema óptico de toracoscopio.

La técnica anestésica se realiza sistemáticamente en la sala de quirófano, vigilada por el anestesista. Se efectúa la técnica total intravenosa (TIVA), usando propofol en infusión continua con bomba volumétrica Liffe Care de Abott PUMP Model 4, la dosis en función del grado ASA y edad de los pacientes, oscilando entre 5-10 mg/Kg/h en la premedicación, desde la inserción de la vía endovenosa hasta la inducción, asociando un simpaticolítico, atropina o glicopirrolato; en este período y tras la desinfección con antiséptico local (povidona yodada al 10%) se infiltra con anestésico local (solución de lidocaína al 5% sin adrenalina en ampollas de 5 ml). Es requisito indispensable para realizar la exploración el conseguir una buena cámara pleural. A mayor derrame, más posibilidades de que la exploración sea positiva. La posición

Material y métodos

del paciente es en decúbito lateral (contrario al derrame) o supino, según el grado de disnea.

Como vía de entrada elegimos el 6º ó 7º espacio intercostal en la línea axilar anterior (triángulo de auscultación). Tras la colocación de los campos quirúrgicos y realizada la anestesia local, la inducción previa a la sección de la piel e inserción del toracoscopio se realiza a una mayor velocidad (150-250 ml/h) hasta la dosis calculada previamente de 1.5-2.5 mg de alfentanil como analgésico opiáceo de acción rápida y disminuimos la infusión de propofol a la velocidad de mantenimiento entre 5 a 7 mg/Kg/h, adaptando la profundidad anestésica a las necesidades quirúrgicas, pudiendo recuperarse la conciencia en pocos minutos si se precisase una tos efectiva; durante este período, el paciente permanece con ventilación espontánea respirando una mezcla de O₂ al 100% mediante mascarilla, se repiten las dosis fraccionadas de alfentanil si se precisa, bien por prolongarse más allá del tiempo de acción clínica o por situaciones especialmente dolorosas como pudieran ser la biopsia pleura parietal, pleurodesis y pericardiodesis. Tras la finalización de la exploración se cesa la infusión de propofol y se administra, en caso de talcaje en pleuras sanas, morfina 0.5-1mg/kg en dosis fraccionadas, los pacientes recuperan la conciencia entre 3-7 minutos después de cesar la perfusión, siendo enviados a su habitación con

Material y métodos

ventimask al 30-35%. Monitorizamos en todo momento el ECG, la tensión arterial y la saturación de O₂ (Criticare Systems INC 1100).

Una vez aspirado el líquido, en su totalidad a ser posible, y remitiendo siempre muestra para citología, se introduce el toracoscopio completando el aspirado del líquido restante observando la cámara pleural con las ópticas correspondientes llevando un orden para que la exploración sea lo más completa posible. Observamos las cuatro zonas pleurales por separado (costal, visceral, diafragmática y mediastínica) y seleccionamos las zonas a biopsiar. Si observamos la existencia de metástasis, efectuamos las correspondientes biopsias dirigidas con control visual y finalizamos el acto con la correspondiente pleurodesis con talco y terminamos el acto quirúrgico con la colocación de un drenaje tipo Argyle de calibre 18-24 French por la misma incisión, conectado a un sistema de sello bajo agua (Bülau), se invita al paciente a toser durante cinco minutos, seguido de aspiración hasta conseguir la reexpansión pulmonar. Si ésta es bien tolerada, se procede al traslado con mascarilla Ventimask y una vez en la sala se conecta a aspiración continua a menos 5 cm H₂O.

El drenaje en general lo mantenemos de 48 a 72 horas con la aspiración necesaria para mantener el pulmón reexpandido.

Material y métodos

Ante la duda diagnóstica, hacemos biopsias peroperatorias. Si no encontramos patología tumoral visible, practicamos tomas de biopsias pleurales y no ejecutamos la pleurodesis. Las localizaciones a observar y biopsiar en el CP serán sobre todo la pleura vecina al tumor (visceral y/o costal) y en su defecto obtendremos las tomas sobre las pleuras (visceral, costal inferior, mediastínica inferior y diafragmática), remitiéndose las biopsias en formol al laboratorio de Anatomía Patológica para inclusión de las muestras en parafina, practicándose cortes de 4 a 5 micras que se tiñen por la técnica de Hematoxilina-Eosina. Si el diagnóstico lo requiere se utilizan técnicas de inmunohistoquímica. En ambas situaciones dejamos un drenaje aspirativo que retiramos a las 48-72 horas.

3.1.2 PACIENTES CON DERRAME PLEURAL PEQUEÑO: Cuando la colección líquida es de pequeño volumen (<500 ml), sólo detectable en la ecografía o TAC (**Figura 1**), y en los estudios radiográficos simples de tórax se presenta como pinzamientos de los senos costofrénicos (**Figura 2**), preferimos efectuar la toracotomía directamente, es decir, sin punción previa.

Una vez realizada la toracotomía, aspiramos el líquido, que en muchas ocasiones es de aspecto serohemático, ya sea

Material y métodos

por su propia naturaleza o por contaminación hemática acontecida durante la apertura torácica, y lo remitimos al Servicio de Anatomía Patológica. Se explora minuciosamente la cavidad pleural buscando metástasis, sobre todo la pleura (costal y visceral) adyacente al tumor, que se biopsian. Se comprueba si está invadida la pleura visceral por el tumor primario y si existen adherencias satélites. En caso de duda se realizan biopsias peroperatorias. Si existen metástasis, tras la práctica de la pleurodesis se cierra la toracotomía dejando un drenaje pleural. Si no se confirman las metástasis, practicamos la resección lo más económica posible utilizando sistemáticamente autosutura (GIA o TA) con grapas de tipo vascular, bronquial o pulmonar, según sea la estructura tratada y se realiza el cierre parietal con suturas continuas de un material reabsorbible, ácido poliglicólico (Dexon) o poliglactin 910 (Vicril). La piel se cierra con grapas metálicas.

Procuramos que al inicio de la intervención, la incisión de la toracotomía sea reducida pero ampliable en caso de apreciarse la posibilidad de resección.

3.2 GRUPO SEGUNDO: PACIENTES SIN DERRAME PLEURAL.

Consta de 150 pacientes diagnosticados de CP (se excluyen los pacientes con derrame pleural previo, punción transtorácica durante el estudio diagnóstico preoperatorio y los tratados con quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) neoadyuvante con el fin de evitar los posibles falsos positivos, intervenidos en el Hospital General Universitario de Valencia desde el 1 de febrero de 1.990 al 30 de marzo de 1.993, con una edad media de 60.44 años, una desviación típica de 9.438 y un error estándar de 0.770 con un máximo de 78 y un mínimo de 28 años.

La muestra consta de 138 (92%) varones y 12 (8%) mujeres, a los que realizamos lavados pleurales, inmediatamente tras la apertura de la cavidad pleural y tras las manipulaciones destinadas a la exéresis pulmonar.

Consistirá en un lavado de la cavidad pleural antes y después de las maniobras quirúrgicas destinadas a reseca la tumoración pulmonar (**Figura 3**). Practicamos biopsias a distancia del tumor en caso de sospecha de implantes tumorales, fundamentalmente sobre pleura parietal, mediastínica, diafragmática y en la visceral en casos de contraindicación funcional. Los resultados del examen citológico de los lavados no fueron evaluados para la clasificación TNM de estos pacientes.

Material y métodos

Utilizamos 200 ml de suero fisiológico (solución isotónica de ClNa al 0.9% (Braun Medical S.A. Rubí Barcelona) derramado sobre la superficie pleural, recogiénose a continuación 50 ml y remitiéndose al laboratorio con 1.000 U.I. de heparina Leo al 1%.

Los lavados pleurales son procesados para su estudio citológico y demostración de la posible presencia de células malignas (**Figuras 4, 5 y 6**). El proceso consiste en un centrifugado durante 10 minutos a 3.000 r.p.m.. Mediante una pipeta de Pasteur, se quita el sobrenadante y montamos con el sedimento un ultracentrifugado de las mismas características que el anterior. Se pasa al Cytospin, se fija con alcohol de 96° y se aplica la técnica de tinción de Papanicolau. Por tanto, el estudio se efectuará en fresco, por centrifugación y por ultracentrifugación.

3.3 GRUPO TESTIGO:

Consta de 50 pacientes sin evidencia de neoplasia pulmonar a los que practicamos lavados pleurales y realizamos toracotomía por otras patologías de naturaleza benigna.

El método de los lavados pleurales sigue el mismo proceso que el de los pacientes del grupo segundo.

3.4. METODOLOGIA ESTADISTICA:

El análisis estadístico se efectuó en un ordenador PC 386 DX utilizando el programa estadístico SIGMA (Horus Hardware). Los estudios estadísticos son clasificados en 4 apartados:

A- Eficacia de las pruebas diagnósticas y terapéuticas empleadas:

La validez de las pruebas diagnósticas empleadas toracoscopia/toracotomía y la rentabilidad global del análisis citológico en el grupo con derrame, es analizada mediante los índices de sensibilidad y especificidad⁽²²¹⁾.

Sensibilidad (S): Proporción de sujetos enfermos detectados por la prueba en el grupo de enfermos.

S= Verdaderos positivos (VP)/Total de enfermos.

Especificidad (E): Proporción de sujetos sanos detectados por la prueba en el grupo de sujetos sanos.

E= Verdaderos negativos (VN)/Total de sanos.

Valor predictivo positivo (VPP): Proporción de enfermos en el conjunto de sujetos con resultado positivo en la prueba.

$$VPP = VP / \text{Total de positivos.}$$

Valor predictivo negativo (VPN): Proporción de sujetos sanos en el total de sujetos con resultado negativo en la prueba.

$$VPN = VN / \text{Total negativos.}$$

Malas clasificaciones (MC): Proporción de sujetos mal clasificados por la prueba .

$$MC = \frac{\text{Falsos positivos (FP)} + \text{Falsos negativos (FN)}}{\text{Total de sujetos.}}$$

Valor global (VG): Proporción de sujetos bien clasificados por la prueba.

$$VG = \frac{VP + VN}{\text{Total de sujetos.}}$$

B- Variables de tipo cuantitativo:

Empleamos la Prueba T de Student en caso de variables homogéneas y el Test de Mann-Witney en las no homogéneas en la comparación de medias de los valores numéricos obtenidos de cada variable.

C- Variables de tipo cualitativo:

Para la comparación de variables cualitativas hemos empleado el Test de Chi-cuadrado con corrección de Yates, con agrupaciones en los casos de valores menores de cinco elementos y el Test de Fisher en los casos de escasa muestra.

D- El análisis estadístico de la supervivencia:

El análisis estadístico es hallado por el Método de Kaplan-Meier⁽²²²⁾.

Se realizó comparación de supervivencias en los distintos grupos por el Método de Mantel-Gehan-Tarone⁽²²²⁾, considerándose como estadísticamente significativos valores de p inferiores a 0.05 (la habitual en los estudios de tipo biológico).

RESULTADOS

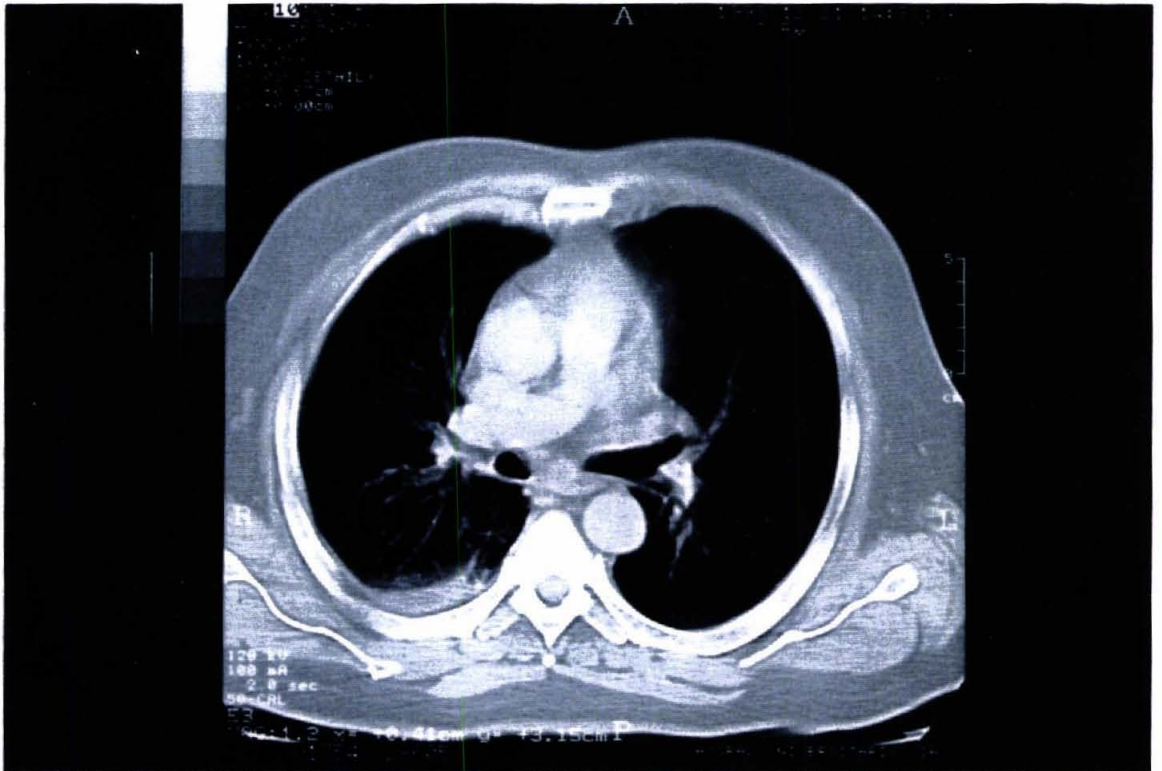


FIGURA 1
Derrame pleural derecho de pequeño volumen

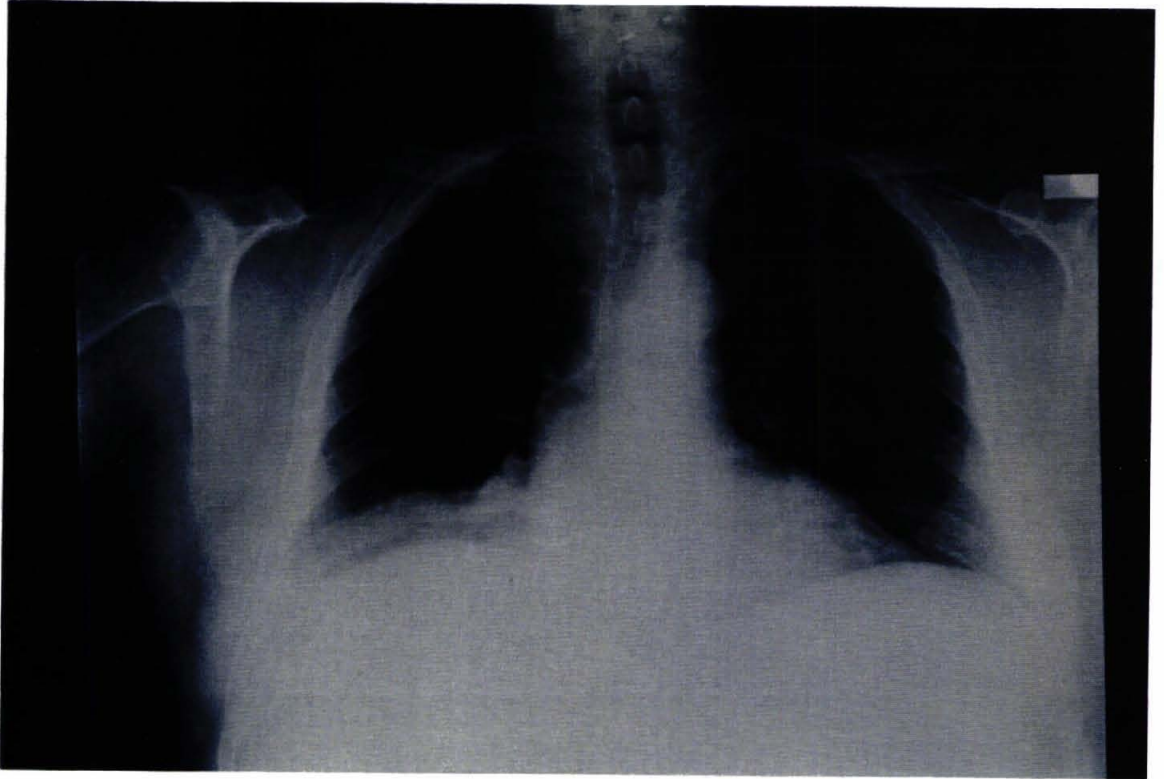


FIGURA 2
Derrame pleural derecho de pequeño volumen



FIGURA 3
Técnica de lavado pleural

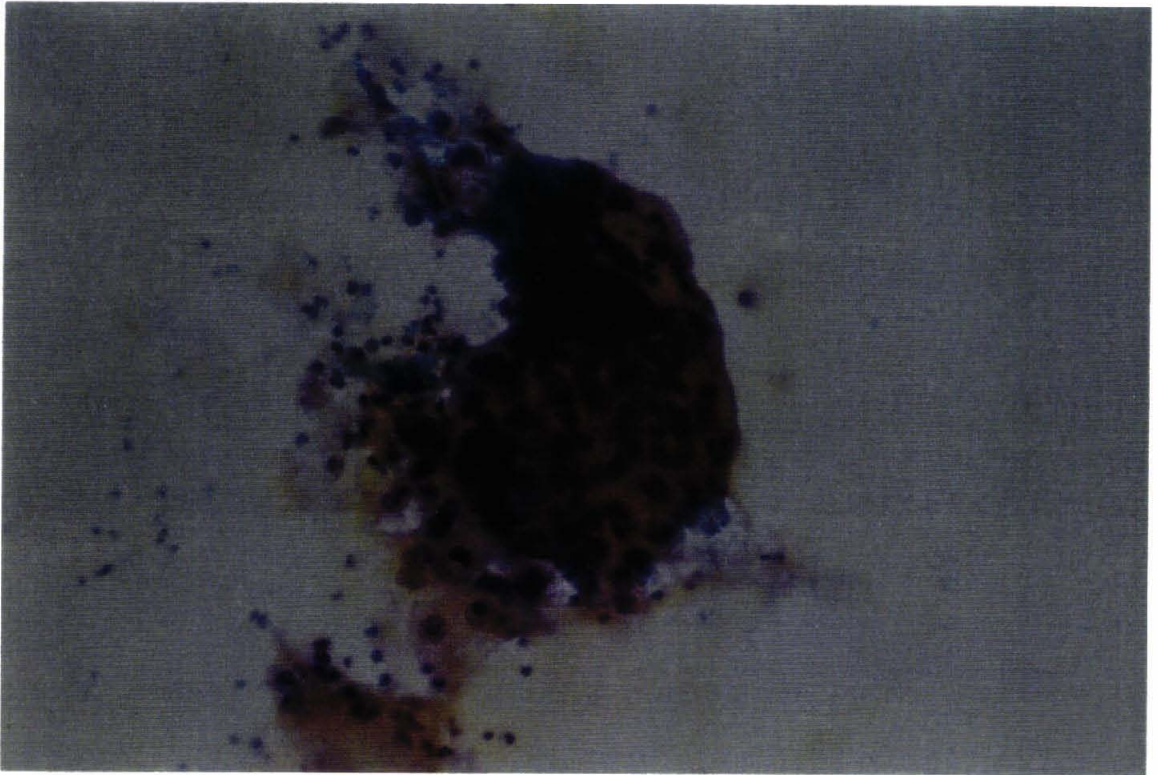


FIGURA 4
Citología en el cáncer de pulmón
Carcinoma escamoso

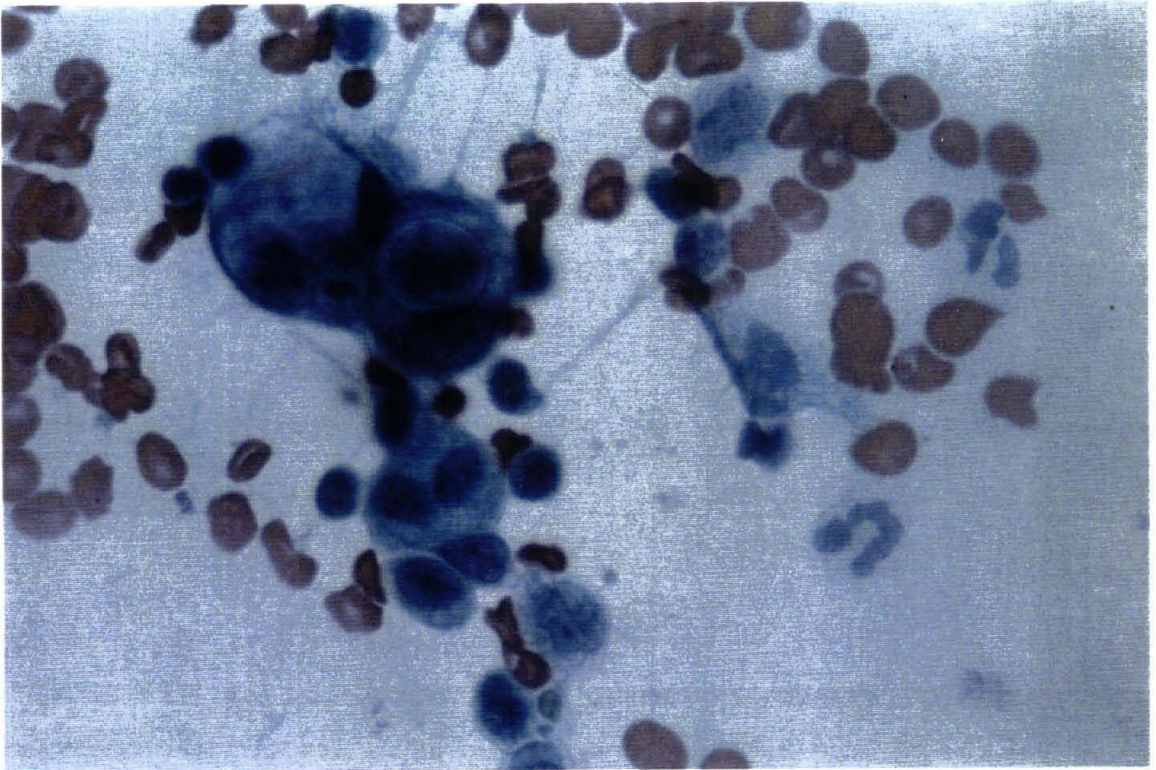


FIGURA 5
Citología en el cáncer de pulmón
Adenocarcinoma

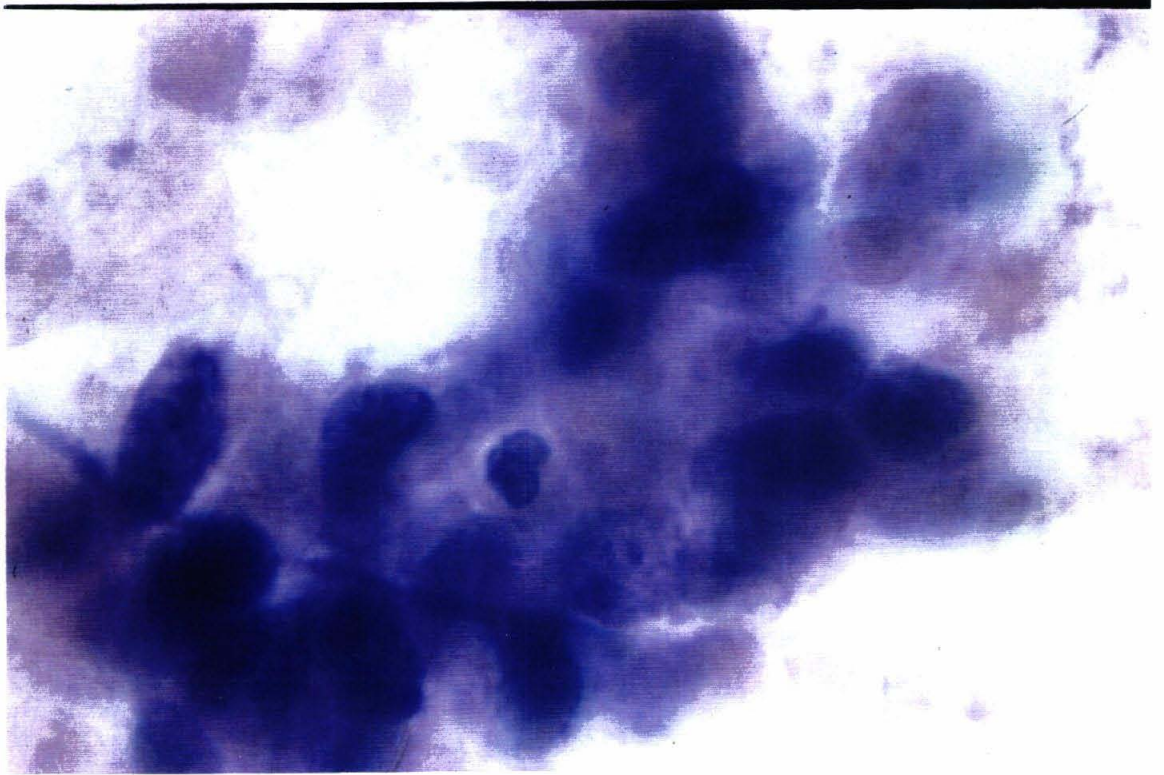


FIGURA 6
Citología en el cáncer de pulmón
Microcítico (Oat cell)

4.1 GRUPO PRIMERO: (C. PULMONAR Y DERRAME PLEURAL)

4.1.1 Estadística descriptiva:

* HISTOLOGIA TUMORAL.-

La histología de la serie consta de 67 (44.3%) adenocarcinomas, de 38 (25.1%) microcíticos, 34 (22.5%) de escamosos y un grupo de otras histologías en 12 (7.9%) (Figura 7).

* ASPECTO MACROSCOPICO DEL DERRAME.-

El aspecto del derrame fue seroso en 98 casos (64.9%) y serohemático en 53 (35.1%) (Figura 8).

* VOLUMEN DEL DERRAME.-

Atendiendo al volumen en mililitros los clasificamos en: grandes, 111 casos (73.5%), mayores de 500 ml y visibles en las radiografías de tórax convencionales y los pequeños, menores de 500 ml visibles en la ecografía y TAC, fueron 40 casos (26.5%) (Figura 9).

* HEMITORAX AFECTO.-

En el hemitórax derecho se localizaron 91 casos (60.26%) y el izquierdo en 60 casos (39.73%) (Figura 10).

Resultados

* ASPECTO MACROSCOPICO DE LA IMPLANTACION PLEURAL METASTASICA.-

La forma de presentación de las metástasis pleurales (presentes en el 62.9% de los casos), fueron por orden de frecuencia: nódulos 93.5%, linfangítis 4.2% , placas y formas rugosas inespecíficas en el 2.3% (**Figura 11**).

* LOCALIZACION DE LA IMPLANTACION PLEURAL METASTASICA.-

Las metástasis pleurales aparecieron en una sola pleura fundamentalmente en casos incipientes en el 30% de la serie, y en más de una en casos avanzados en el 70%. El adenocarcinoma tiene preferencia por invadir las pleuras visceral en el 62% y costal en el 38%. El escamoso, por la visceral el 50% y mediastínica el 50% y el oat-cell por todas fundamentalmente en las fases incipientes (**Figura 12**).

* RELACION DE LA CITOLOGIA CON EL TIPO HISTOLOGICO.-

El porcentaje de citologías en el líquido pleural fue de 47.68% (72/151), destacando un 68% para los adenocarcinomas, un 25% para los escamosos, un 5.5% para los microcíticos y 1.5% miscelánea (**Figura 13**).

Resultados

Las citologías positivas obtenidas en el líquido pleural de aspecto serohemático superan a las encontradas en los derrames serosos en proporción de 3 a 1.

* SUBGRUPOS DE PACIENTES.-

Este primer grupo de enfermos se divide en dos subgrupos, atendiendo a las características iconográficas diagnósticas (Rx, Ecografía o TAC) que nos permiten diagnosticar el derrame pleural:

El **primer subgrupo** consta de 111 pacientes con grandes derrames, recidivantes o no, a los que se les practicó sistemáticamente una toracoscopia diagnóstica.

El **segundo subgrupo**, 40 pacientes que presentaban pequeños derrames localizados generalmente en la base del tórax (visibles sobre todo con TAC), a los que se les practicó una toracotomía.

A) En el subgrupo de las TORACOSCOPIAS: No se encuentran metástasis pleurales en el 22.5% (25/111) de la serie. Dicho pequeño grupo se programa para toracotomía, descartando de ellos 10 pacientes que por su histología (microcítico), presencia de ganglios contralaterales (N3), invasión mediastínica (T4) o mal estado general (índice de Karnofsky menor del 60%). Se resecaron el 12.6% (14/111), de 15 pacientes programados para toracotomía de exéresis, un

Resultados

paciente tuvo contraindicación funcional (VEMS previsible < 800 ml), haciendo constar la existencia de un microcítico operado, ya que la biopsia endobronquial previa no era coincidente con el estudio histológico de la pieza de resección (Tabla 1).

En este subgrupo, de los 86 pacientes con metástasis pleurales hubo 57 casos de Verdaderos Positivos (citología positiva con metástasis pleurales confirmadas) y 29 Falsos Negativos (citología negativa en presencia de metástasis pleurales) tratados con pleurodesis química con talco y en 25 pacientes sin metástasis encontramos 3 Falsos Positivos (citología positiva sin metástasis) y 22 Verdaderos Negativos (citología negativa sin metástasis). El porcentaje de resecabilidad fue del 12.6% (14/111), uno de ellos considerado Falso Positivo, habiéndose descartado dos Falsos Positivos para la cirugía de exéresis por mal estado general y criterio funcional (Tabla 2).

B) En el subgrupo de TORACOTOMIAS: Un 77.5% (31/40) de los pacientes no presentaron metástasis pleurales, y se resecaron el 70% (28/40), cinco de ellos considerados Falsos Positivos. Tres pacientes sin metástasis pleurales no se resecaron por criterios funcionales. En el resto (9/40) sí se detectaron metástasis pleurales, procediéndose a la pleurodesis química (Tabla 3).

Resultados

En este grupo encontramos tres Falsos Negativos y seis Falsos Positivos (**Tabla 4**).

Globalmente, en ambos subgrupos, la citología del líquido pleural fue positiva en un 47.68% (72/151). Seis Falsos Positivos de los nueve encontrados fueron resecados, siendo el índice de resecabilidad del 66.66% (6/9) (**Tabla 5**).

GRUPO PRIMERO: CANCER PULMONAR CON DERRAME PLEURAL IPSILATERAL
ESTADISTICA DESCRIPTIVA

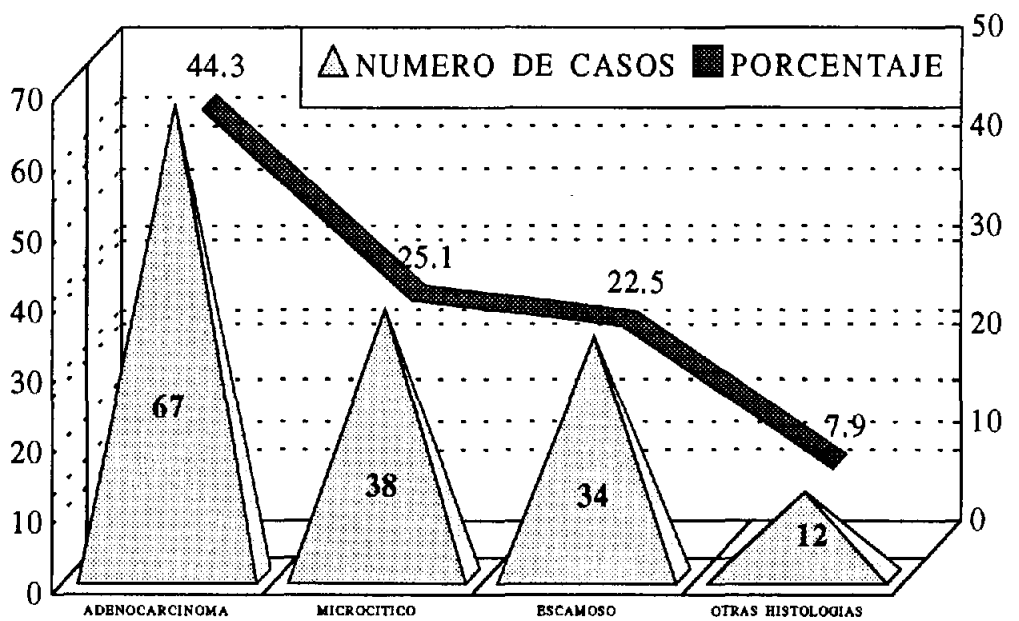


FIGURA 7
Distribución de la serie por histología tumoral

GRUPO PRIMERO: CANCER PULMONAR CON DERRAME PLEURAL IPSILATERAL
ESTADISTICA DESCRIPTIVA

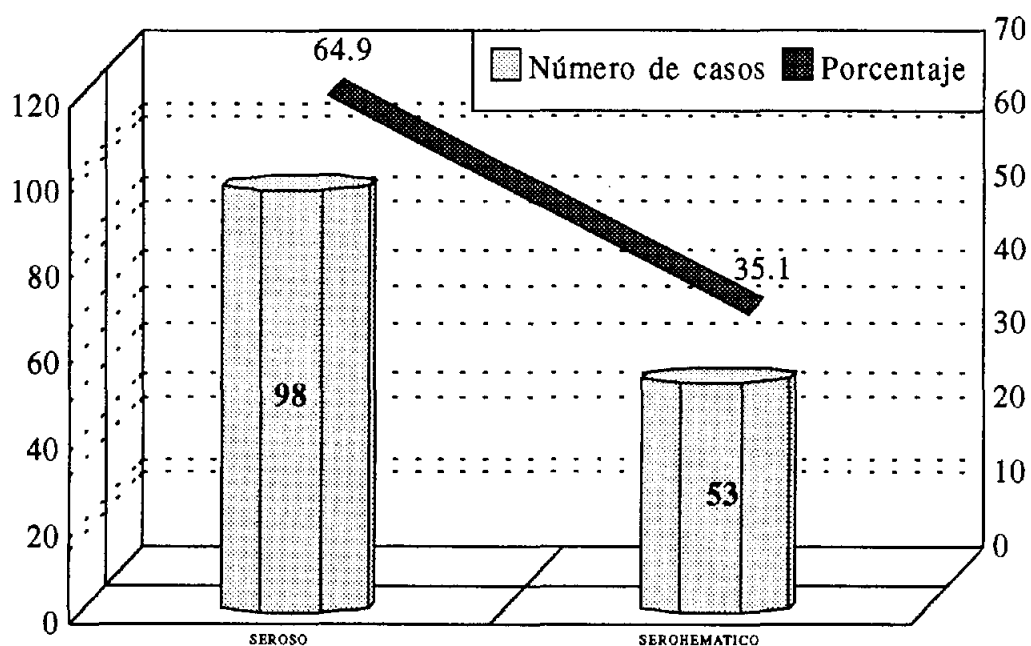


FIGURA 8
Aspecto macroscópico del derrame

GRUPO PRIMERO: CANCER PULMONAR CON DERRAME PLEURAL IPSILATERAL
ESTADISTICA DESCRIPTIVA

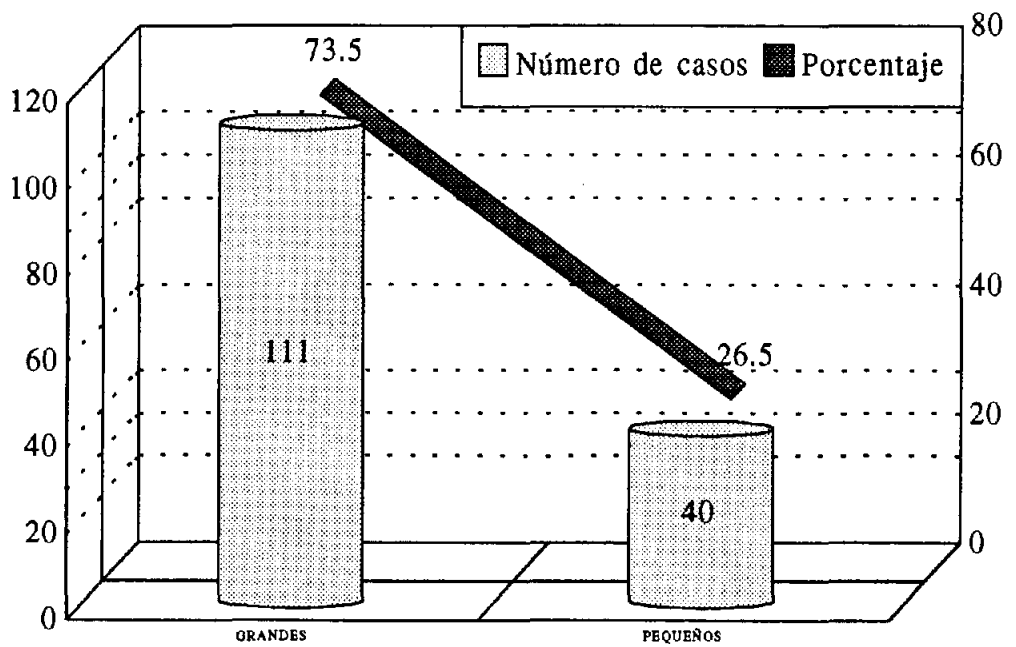


FIGURA 9
Distribución de los derrames según su volumen

GRUPO PRIMERO: CANCER PULMONAR CON DERRAME PLEURAL IPSILATERAL
ESTADISTICA DESCRIPTIVA

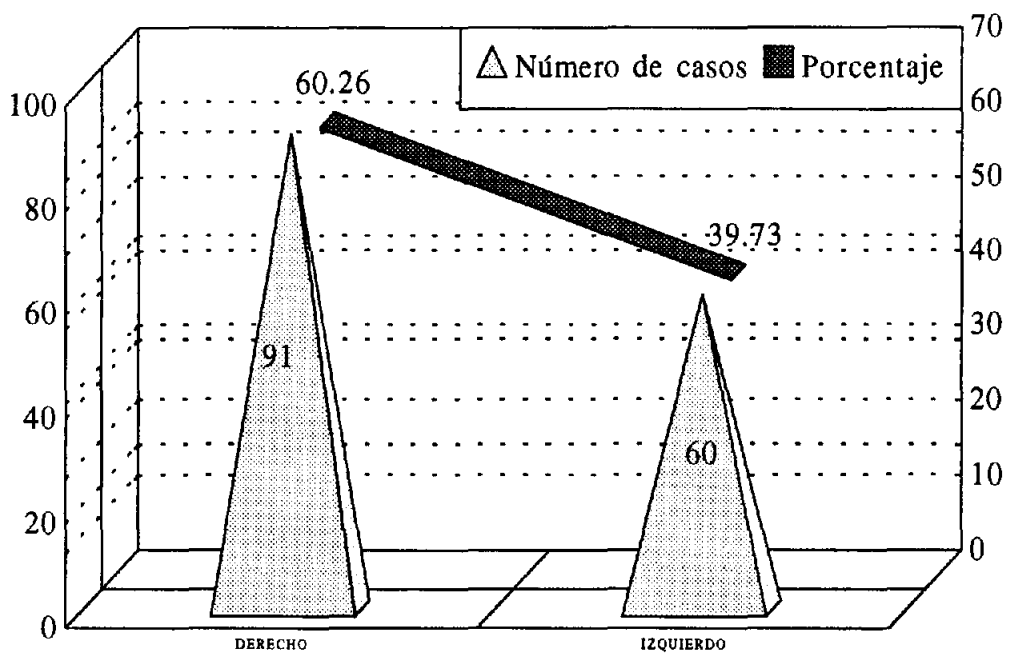


FIGURA 10
Distribución de los derrames según hemitórax afecto

**GRUPO PRIMERO: CANCER PULMONAR CON DERRAME PLEURAL IPSILATERAL
ESTADISTICA DESCRIPTIVA**

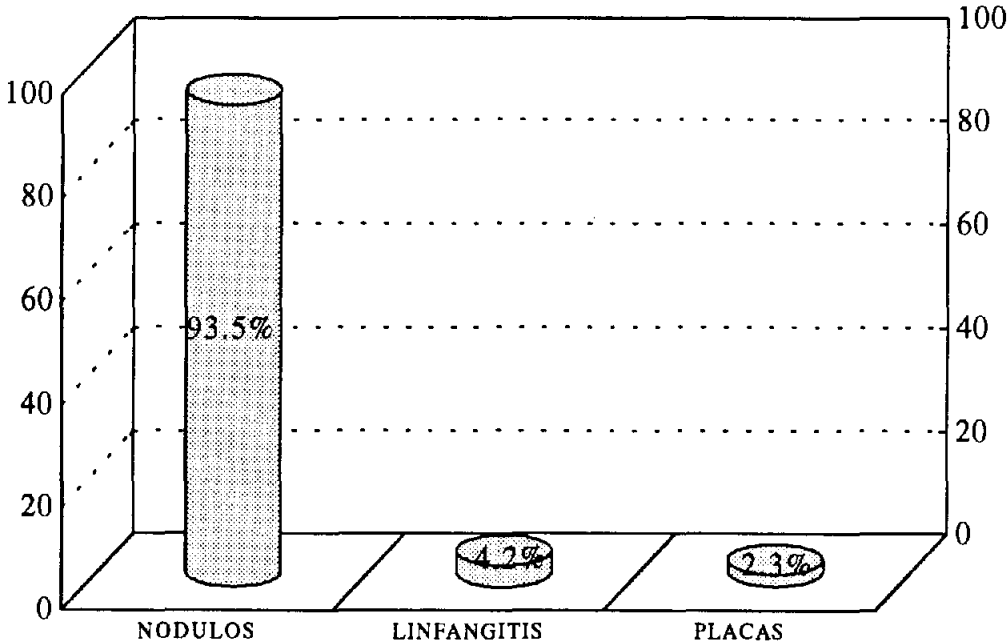


FIGURA 11
Aspecto macroscópico del implante pleural metastásico

**GRUPO PRIMERO: CANCER PULMONAR CON DERRAME PLEURAL IPSILATERAL
ESTADISTICA DESCRIPTIVA**

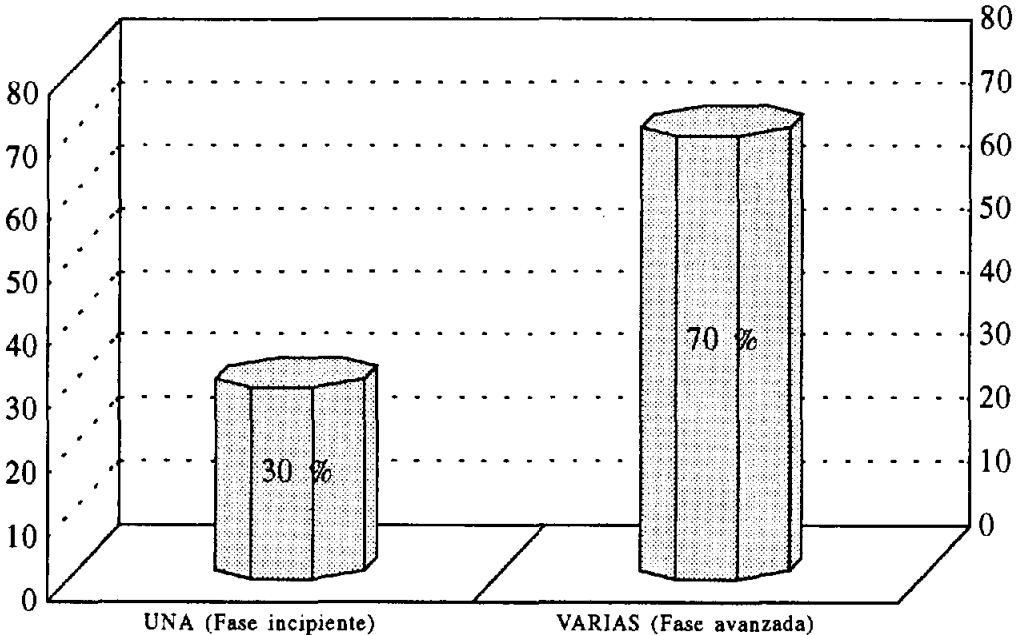


FIGURA 12
Número de hojas pleurales con metástasis

GRUPO PRIMERO: CANCER PULMONAR CON DERRAME PLEURAL IPSILATERAL
ESTADISTICA DESCRIPTIVA

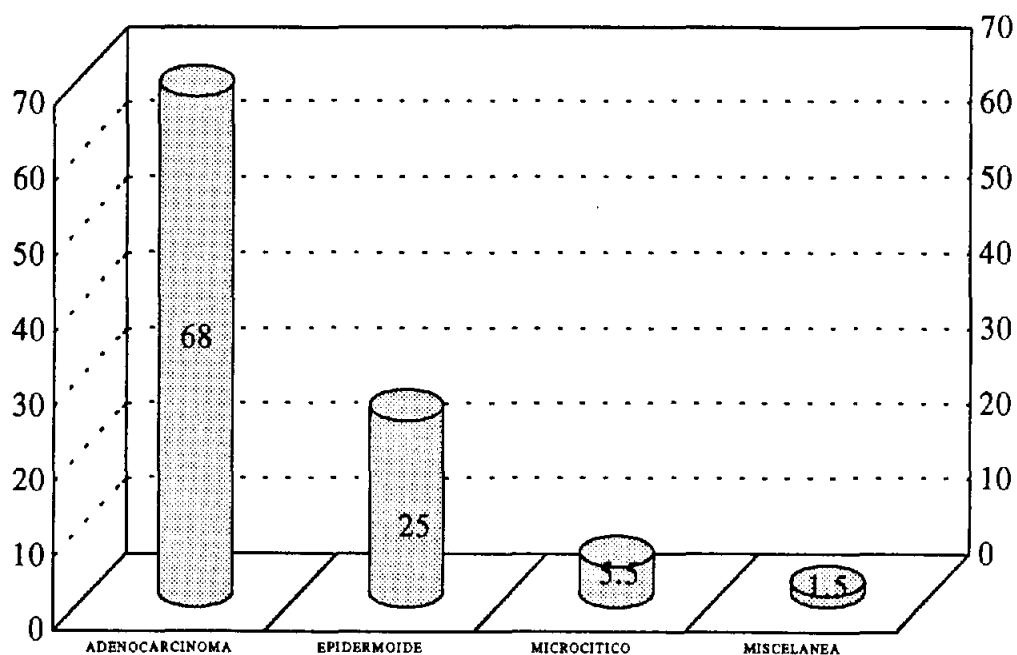


FIGURA 13
Porcentaje de citología positiva según la histología tumoral

Tabla 1: Relación de las citologías y la presencia de metástasis en los derrames pleurales grandes.

GRUPO TORACOSCOPIAS		Nº CASOS = 111
		CITOLOGIA + 57
CON METASTASIS =	86 (77.47%)	
		CITOLOGIA - 29
		CITOLOGIA + 3
SIN METASTASIS =	25 (22.50%)	
		CITOLOGIA - 22
RESECABILIDAD 12.6 % (14/111)		

Tabla 2: Relación de la citología positiva con respecto a la existencia de metástasis pleurales en los grandes derrames (Grupo de la toracoscopia).

TORACOSCOPIA	CIT +	CIT -	Total
Metas. (+)	57 (VP)	29 (FN)	86
Metas. (-)	3 (FP)	22 (VN)	25
TOTAL	60	51	111

Tabla 3: Relación de las citologías con la presencia de metástasis en los derrames pequeños.

GRUPO TORACOTOMIAS		Nº CASOS = 40
		CITOLOGIA + 6
CON METASTASIS =	9 (22.5 %)	CITOLOGIA - 3
		CITOLOGIA + 6
SIN METASTASIS =	31 (77.5 %)	CITOLOGIA - 25
RESECABILIDAD 70 % (28/40)		

Tabla 4: Relación de la citología positiva con respecto a la existencia de metástasis pleurales en el grupo de las toracotomías.

TORACOTOMIA	CIT (+)	CIT (-)	Total
Metas. (+)	6 (VP)	3 (FN)	9
Metas. (-)	6 (FP)	25 (VN)	31
Total	12	28	40

Tabla 5: Relación global de la citología positiva con respecto a la existencia de metástasis pleurales.

	CIT (+)	CIT (-)	Total
Metas. (+)	63 (VP)	32 (FN)	95
Metas. (-)	9 (FP)	47 (VN)	56
Total	72	79	151

Resultados

4.1.2 Eficacia de las pruebas diagnósticas: Exponemos la rentabilidad global del estudio citológico en relación a la presencia de metástasis pleurales diagnosticadas por toracoscopia y toracotomía.

La validez de las pruebas diagnósticas se acostumbra a evaluar mediante los índices de sensibilidad y especificidad.

En el **subgrupo de las toracoscopias** los resultados fueron sensibilidad del 66.27%, especificidad del 88.00%, valor predictivo positivo del 95.00% y valor predictivo negativo del 43.13% (**Tabla 6**).

En el **subgrupo de las toracotomías** los resultados fueron sensibilidad del 66.66%, especificidad del 80.64%, valor predictivo positivo del 50.00% y valor predictivo negativo del 89.29% (**Tabla 7**).

Globalmente la sensibilidad fue del 66.31%, la especificidad del 83.92%, el valor predictivo positivo del 87.50% y el valor predictivo negativo del 59.49% (**Tabla 8**).

Tabla 6: Rentabilidad por toracoscopia de la citología en relación a la presencia de metástasis.

SENSIBILIDAD	66.27%
ESPECIFICIDAD	88.00%
VP POSITIVO	95.00%
VP NEGATIVO	43.13

Tabla 7: Rentabilidad por toracotomía de la citología en relación a la presencia de metástasis.

SENSIBILIDAD	66.66%
ESPECIFICIDAD	80.64%
VP POSITIVO	50.00%
VP NEGATIVO	89.28

Tabla 8: Eficacia de la citología en el global de los derrames pleurales en relación a la existencia de metástasis.

SENSIBILIDAD	66.31%
ESPECIFICIDAD	83.92%
VP POSITIVO	87.50%
VP NEGATIVO	59.49%

4.1.3 Estudio de la supervivencia de los pacientes con derrame pleural:

4.1.3.1 Los pacientes con derrame pleural (n=21) han tenido una supervivencia total de 760 días aproximadamente, mientras que el 50% de la supervivencia de los pacientes fue aproximadamente de 1 año (**Figura 14**).

4.1.3.2 Si diferenciamos los derrames según su citología obtenemos que el 50% de la supervivencia en los pacientes con citología positiva es aproximadamente de 400 días, mientras que los pacientes con citología negativa en su derrame, el 50% de la supervivencia no alcanza el año (**Figura 15**).

4.1.3.3 Dependiendo de su estadio, el grupo A (estadio I, II y IIIA) tiene el 50% de supervivencia superior al año, mientras que en el grupo B (estadio IIIB y IV) el 50% de supervivencia no supera los 3 meses (**Figura 16**).

4.1.3.4 Según la alternativa quirúrgica resecados o no resecados distinguimos dos grupos:

a) Grupo de pacientes resecados: Los pacientes resecados con citología positiva (n=6) no han presentado metástasis pleurales exclusivamente y han seguido la curva de supervivencia descrita en la **Figura 17**. El 50% de la supervivencia de los pacientes con citología positiva se encontró alrededor del año de vida.

Resultados

Los pacientes resecados con citología negativa (n=11) siguen la curva de supervivencia descrita en la **Figura 17**. Con una supervivencia del 50%, menor de 1 año.

La comparación de las curvas de supervivencia de los pacientes resecados no dió diferencias significativas, sin embargo, hay que resaltar la mayor supervivencia de los pacientes con citología positiva en su derrame y resecados (**Figura 17**).

b) Grupo de pacientes no resecados: Siguen la curva de supervivencia mostrada en la **Figura 18**, no pudiendo obtener datos significativos dada la escasez de la muestra.

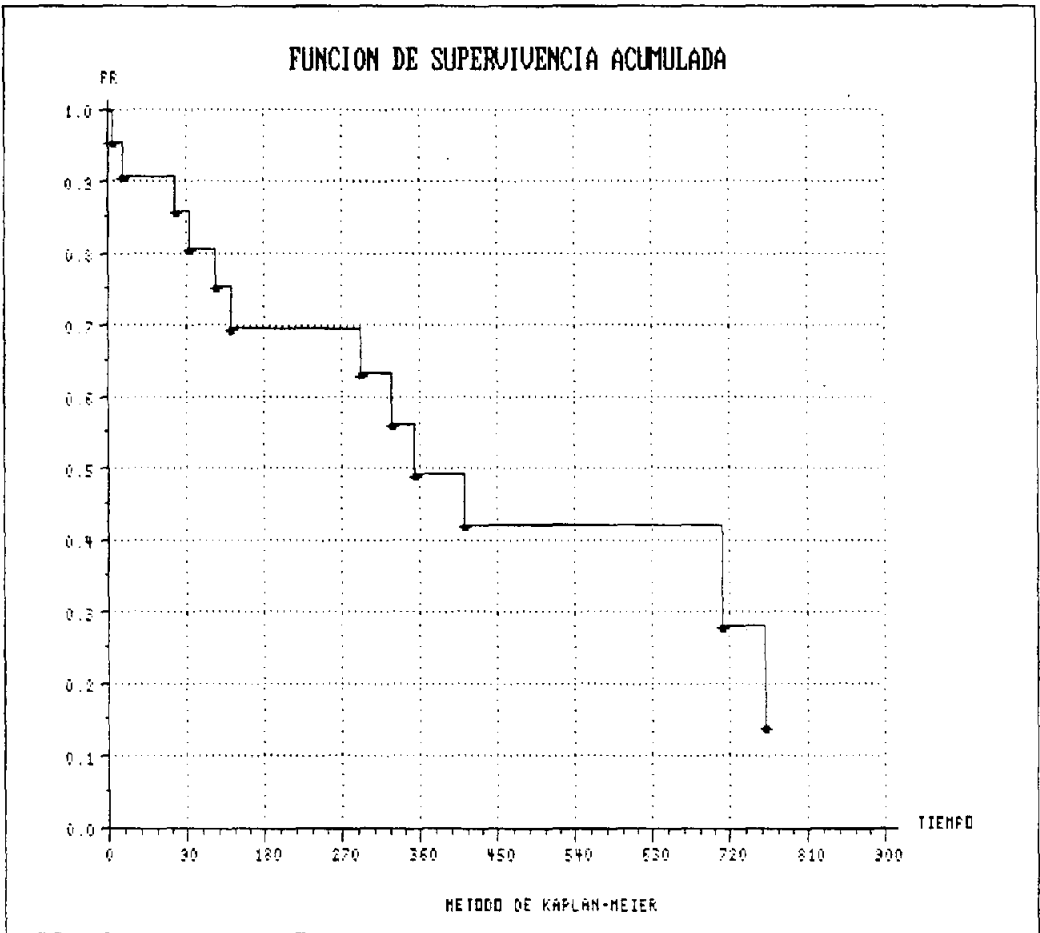


FIGURA 14
Supervivencia pacientes intervenidos
Derrame pleural ipsilateral a cáncer pulmón

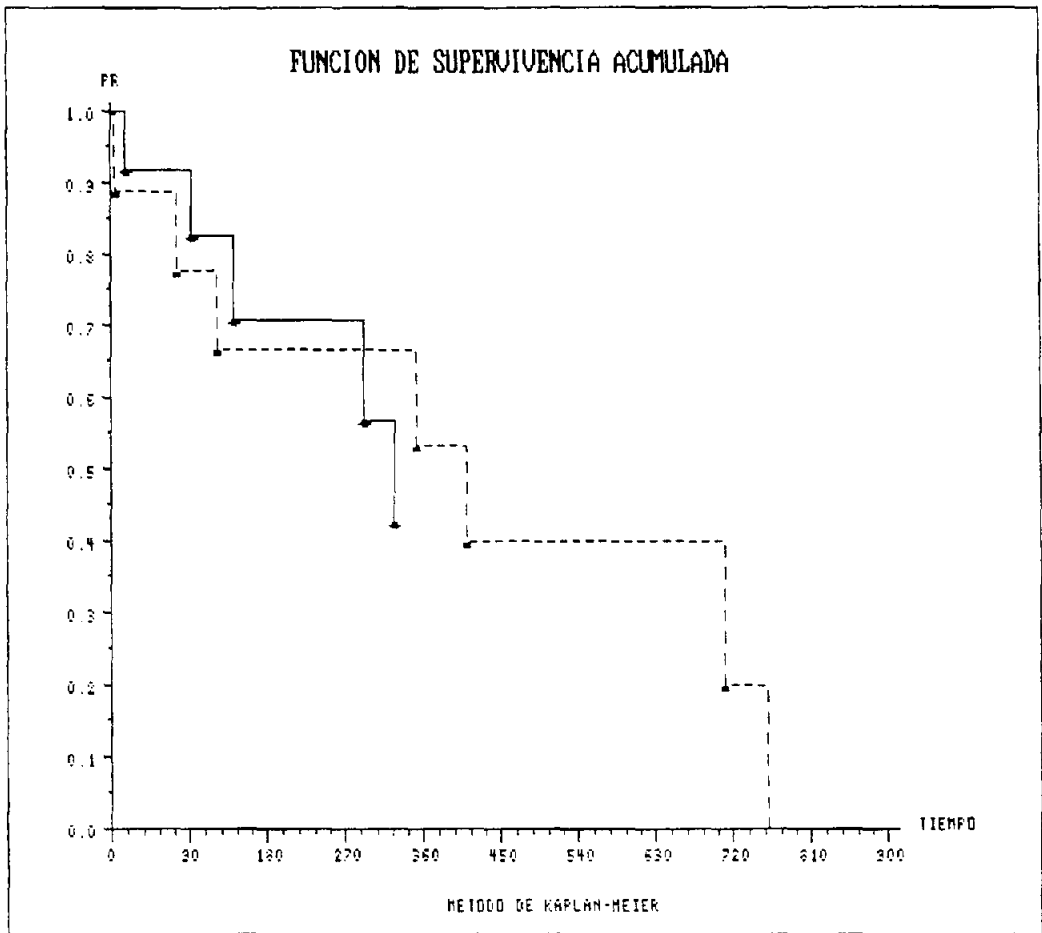


FIGURA 15

Supervivencia pacientes con derrame, relacionada con la citología

Línea continua: citología negativa (n=12)

Línea discontinua: citología positiva (n=9)

Valor de p entre 0.964 y 0.410

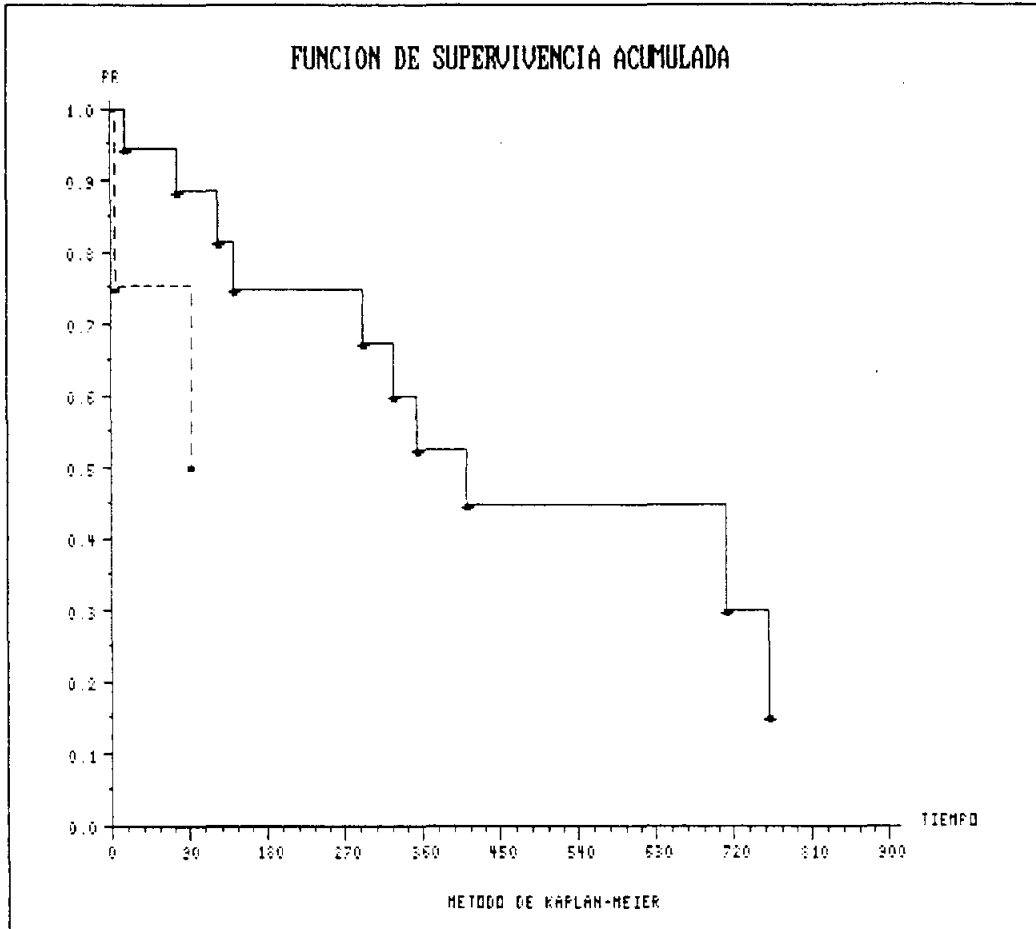


FIGURA 16

Comparación de supervivencia pacientes con derrame. Grupos A y B

Línea continua: Grupo A (n=17)

Línea discontinua: Grupo B (n=4)

Valor de p entre 0.260 y 0.095

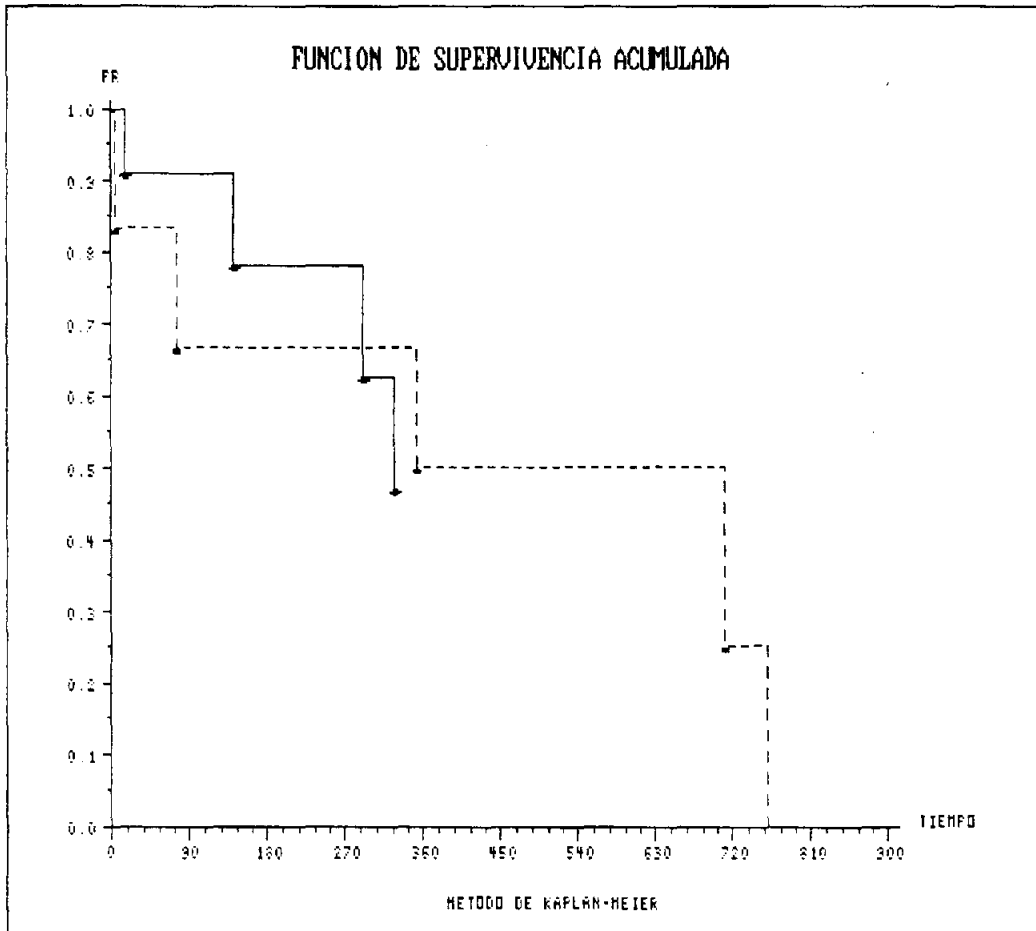


FIGURA 17

**Comparación de supervivencia pacientes con derrame según citología
Pacientes resecados**

Línea continua: citología negativa (n=11)

Línea discontinua: citología positiva (n=6)

Valor de $p > 0.05$

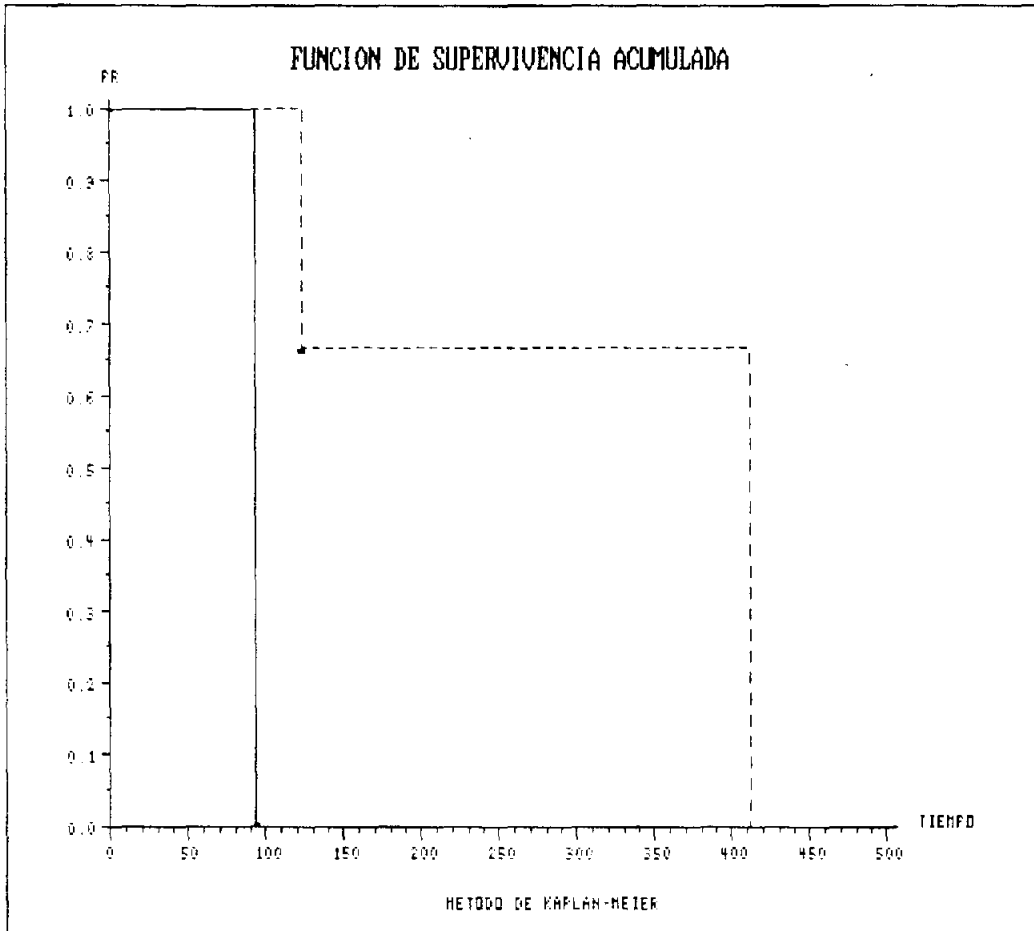


FIGURA 18

**Comparación de supervivencia pacientes con derrame según citología
Pacientes no resecados**

Línea continua: citología negativa (n=1)

Línea discontinua: citología positiva (n=3)

Valor de p entre 0.1 y 0.05

4.2 GRUPO SEGUNDO (CARCINOMA PULMONAR SIN DERRAME MAS LAVADOS PLEURALES).

4.2.1 Estadística descriptiva:

*** DISTRIBUCION POR EDAD.-**

A partir de la 2ª década encontramos 1 paciente que corresponde al 0.66% del global, en la 3ª otro paciente 0.66%, en la 4ª 14 (9.33%), en la 5ª 40 casos (26.66%), en la 6ª 63 (42%) y en la 7ª décadas 31 pacientes correspondientes al 20.66% del global (**Figura 19**).

*** DISTRIBUCION POR SEXO.-**

Del total de 150, 138 (92%) son varones y 12 (8%) hembras (**Figura 20**).

*** DISTRIBUCION POR TIPO DE INTERVENCION.-**

El tipo de intervención realizadas son 63 neumonectomías (42%), 43 lobectomías (28.66%), 9 bilo-bectomías (6%), 2 segmentectomías típicas (1.33%), 20 cuñas (13.33%) y 13 toracotomías exploradoras (8.66%) (**Figura 21**).

Resultados

* DISTRIBUCION POR GRADO DE TUMOR (T).-

Con respecto al grado de tumor encontramos 5 (3.33%) que clasificamos como T1, 99 (66%) como T2, 36 (24%) de T3 y 10 (6.66%) T4 (**Figura 22**).

* DISTRIBUCION POR GRADO DE INVASION GANGLIONAR (N).-

Atendiendo al grado de invasión ganglionar encontramos 93 (62%) de N0, 27 (18%) de N1 y 30 (20%) de N2 (**Figura 23**).

* DISTRIBUCION POR LA PRESENCIA DE METASTASIS A DISTANCIA (M).-

Encontramos 141 pacientes (93.33%) con M0 y 9 (6.66%) M1 (**Figura 24**).

* DISTRIBUCION POR LA LOCALIZACION . -

Centrales un total de 119 pacientes (79.33%) y periféricos en 31 casos (20.66%) (**Figura 25**).

* DISTRIBUCION POR HEMITORAX .-

En un total de 91 pacientes (60.66%) afectaba el hemitórax derecho y en 59 (39.33%) el izquierdo (**Figura 26**).

* DISTRIBUCION POR TAMAÑO TUMORAL.-

El tamaño medio hallado es de 4.912 cm, con una desviación típica de ± 2.574 cm, un error estándar de 0.210 cm, con un máximo de 18.000 y un mínimo de 0.300 cm.

Se han subdividido en dos grupos, el primero constituido por tumores hasta 4.000 cm de diámetro máximo (nódulo) y el segundo a partir de 4.001 cm (masa) (**Figura 27**).

* DISTRIBUCION POR LA HISTOLOGIA.-

Histológicamente predominan los escamosos 82 (54.66%), seguidos de los adenocarcinomas 53 (35.73%), los de células pequeñas 2 (1.3%) y miscelánea 13 (10.66%) de los casos (Figura 28).

* DISTRIBUCION POR EL GRADO DE INVASION PLEURAL.-

La invasión pleural se distribuyó de la siguiente manera, 53 (35.33%) visceral, de ellos fue completa en 22 (41.50%) e incompleta en 31 casos (58.50%); 24 (16.0%) costal, 14 (9.33%) mediastínica ; en ningún caso estaba afecta la pleura diafragmática. Estando libres de afectación pleural en 59 casos (40.0%) (Figura 29).

* DISTRIBUCION SEGUN LA VIA DE INVASION PLEURAL.-

La vía de afectación pleural más frecuente es la directa 46 (50.54%), seguida de la mixta en 38 (41.75%) y a distancia por la vía linfática en 7 casos (7.77%).

* DISTRIBUCION POR LA PRESENCIA DE INVASION DEL BRONQUIO DE RESECCION.-

El bronquio de resección se encontraba libre de tumor en 125 casos (91.24%) y afecto en 12 (8.75%), sobre 137 casos, no habiendose determinado en el resto por corresponder a toracotomías exploradoras.

* DISTRIBUCION POR ESTADIOS CLINICOS.-

Por estadios clínicos postquirúrgicos (con confirmación anatómo-patológica) se distribuyeron de la siguiente manera: 62 (41.33%) en el I; 15 (10.0%) en el II; 54 (36.0%) en el III-A; 14 (9.33%) en el III-B y 5 pacientes (3.33%) en el estadio IV (**Figura 30**).

Se dividieron en dos grupos :

Grupo A (estadios I, II y IIIA).... 131 (87.33%)

Grupo B (estadios IIIB y IVB) 19 (12.66%)

* DISTRIBUCION DE LA MORBIMORTALIDAD EN EL POST-OPERATORIO.-

La morbilidad en los 30 primeros días es de 23 casos (15.33%) y la mortalidad postoperatoria de 15 casos (10%), siendo la causa más frecuente la fistula broncopleural y el edema agudo de pulmón (EAP).

GRUPO SEGUNDO: LAVADOS PLEURALES CANCER PULMONAR

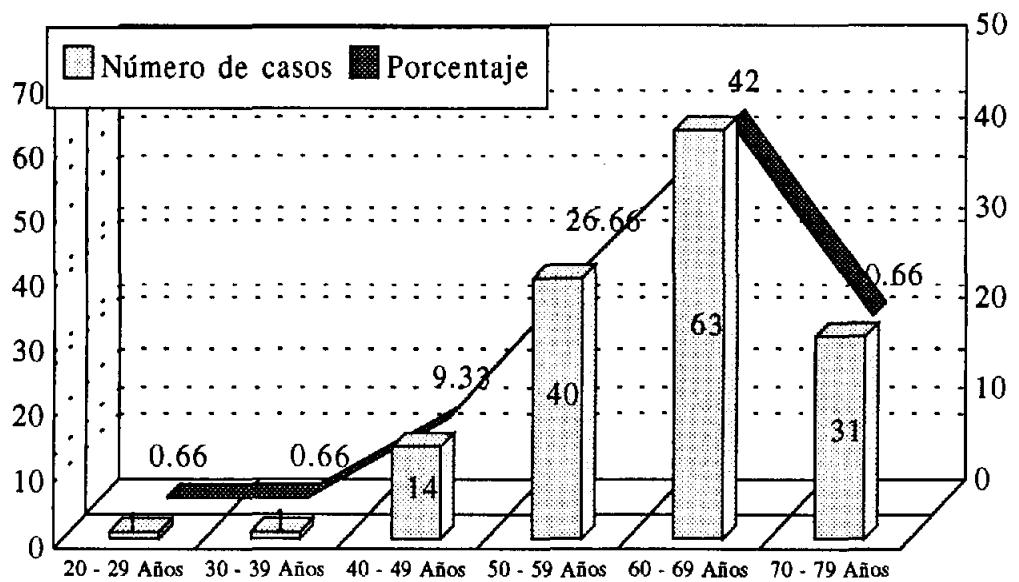


FIGURA 19
Distribución por edad

GRUPO SEGUNDO: LAVADOS PLEURALES CANCER PULMONAR

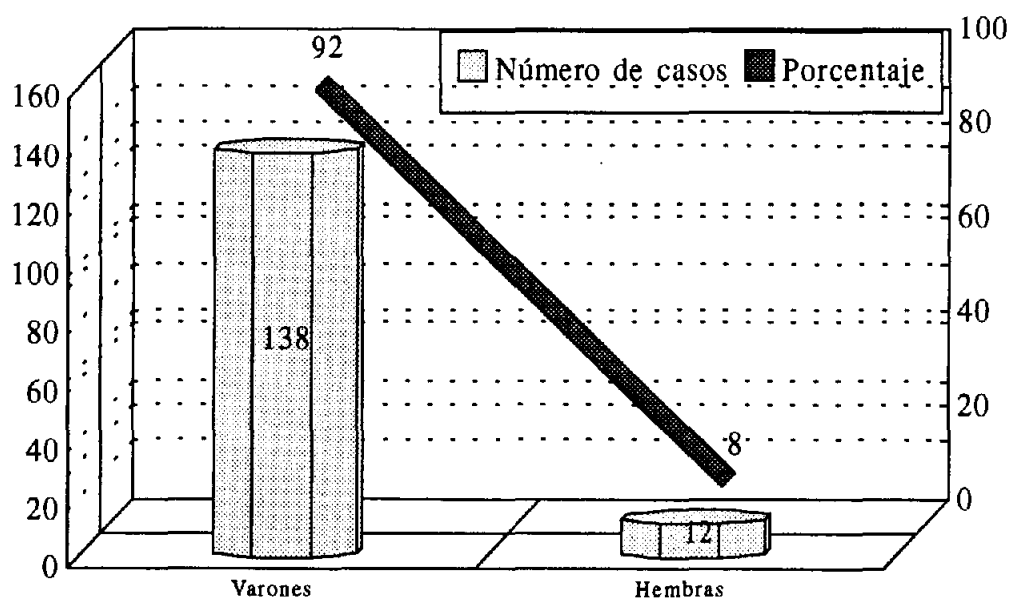


FIGURA 20
Distribución por sexo

GRUPO SEGUNDO: LAVADOS PLEURALES CANCER PULMONAR

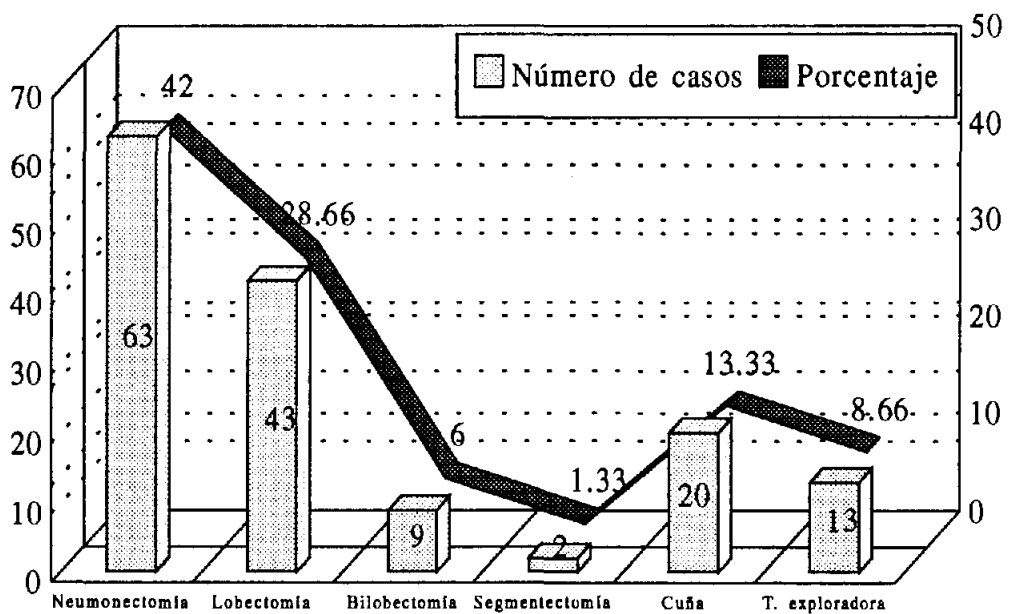


FIGURA 21
Distribución por tipo de intervención

GRUPO SEGUNDO: LAVADOS PLEURALES CANCER PULMONAR

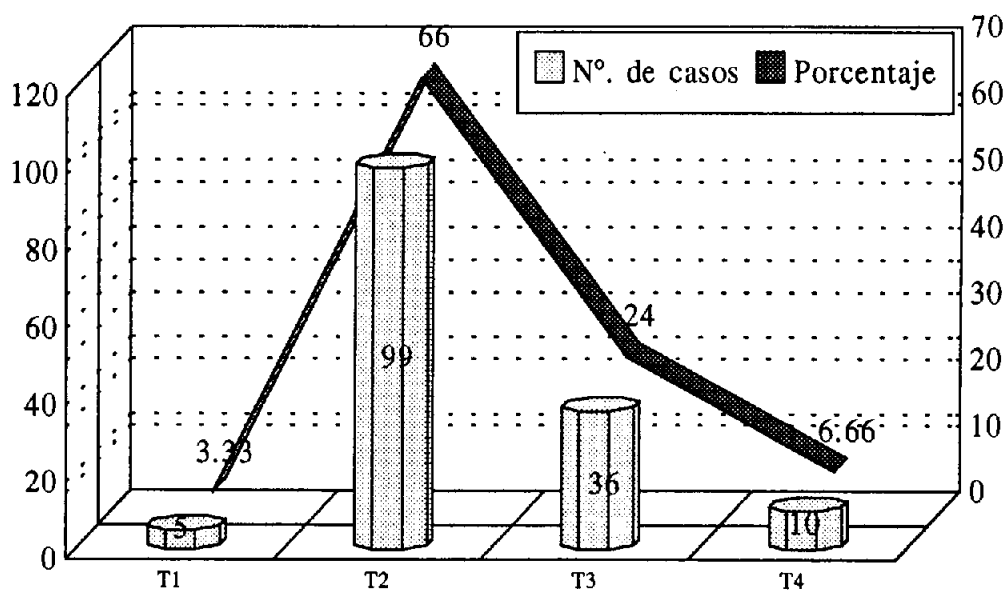


FIGURA 22
Distribución TNM (Grado tumoral)

GRUPO SEGUNDO: LAVADOS PLEURALES CANCER PULMONAR

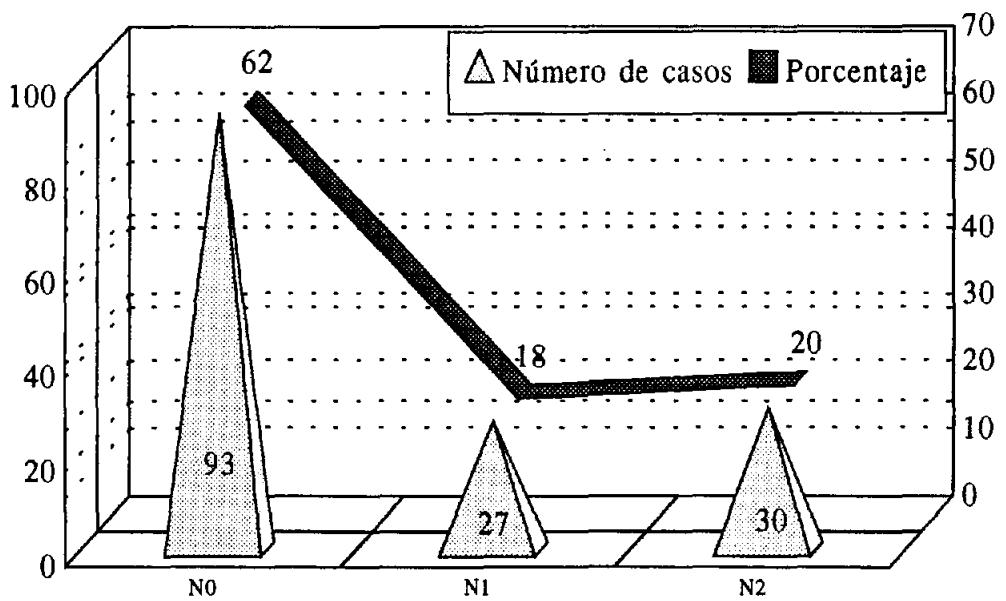


FIGURA 23
Distribución TNM (Grado de invasión ganglionar)

GRUPO SEGUNDO: LAVADOS PLEURALES CANCER PULMONAR

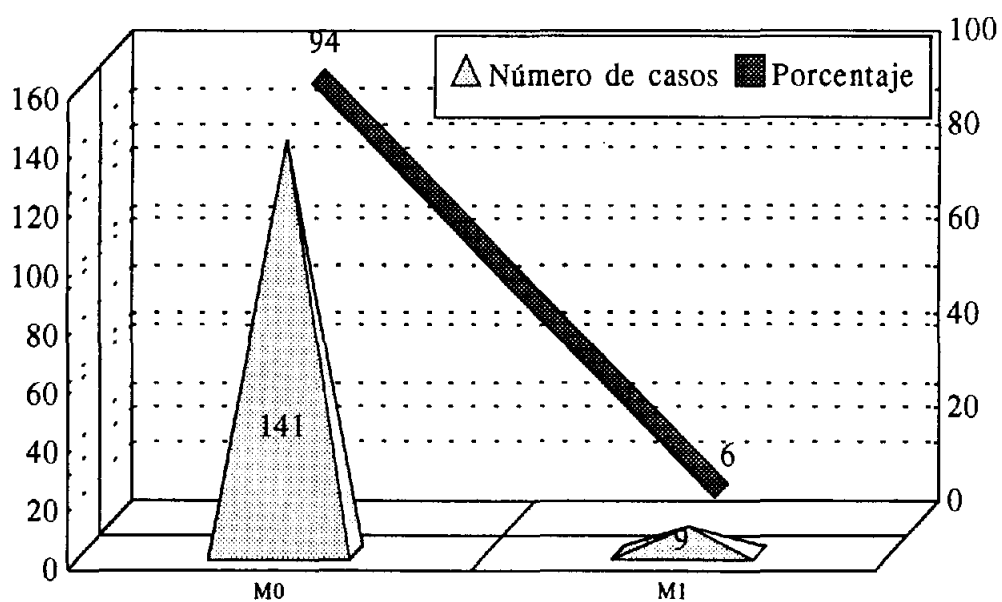


FIGURA 24
Distribución TNM (Metástasis a distancia)

GRUPO SEGUNDO: LAVADOS PLEURALES CANCER PULMONAR

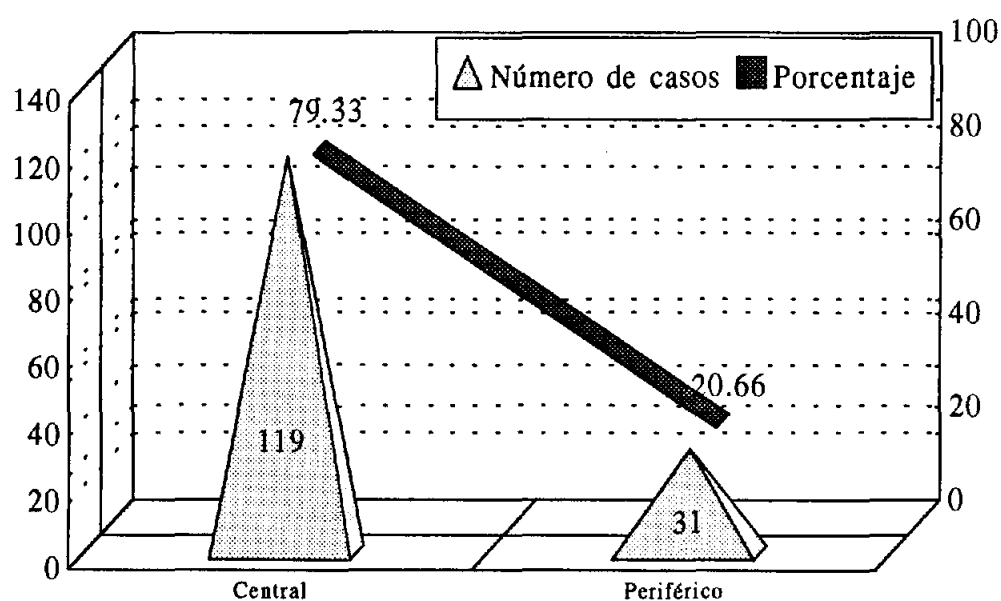


FIGURA 25
Distribución por localización

GRUPO SEGUNDO: LAVADOS PLEURALES CANCER PULMONAR

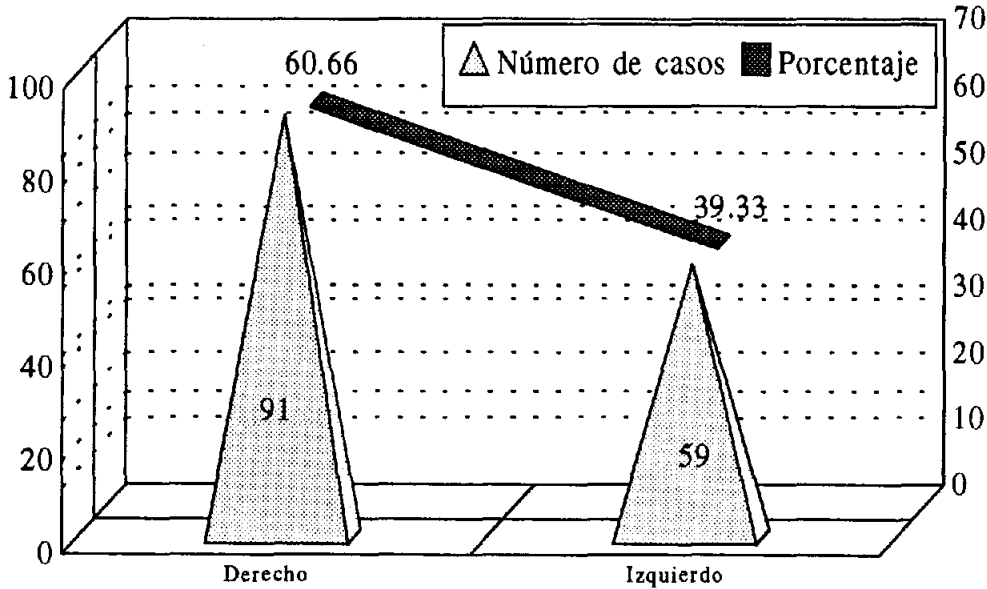


FIGURA 26
Distribución por hemitórax afecto

GRUPO SEGUNDO: LAVADOS PLEURALES CANCER PULMONAR

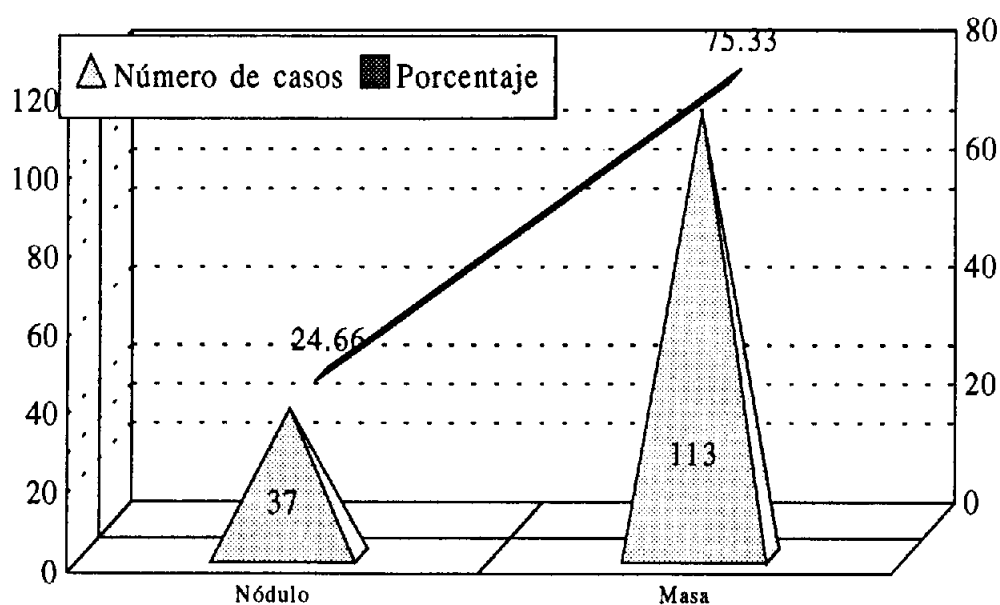


FIGURA 27
Distribución por tamaño tumoral

GRUPO SEGUNDO: LAVADOS PLEURALES CANCER PULMONAR

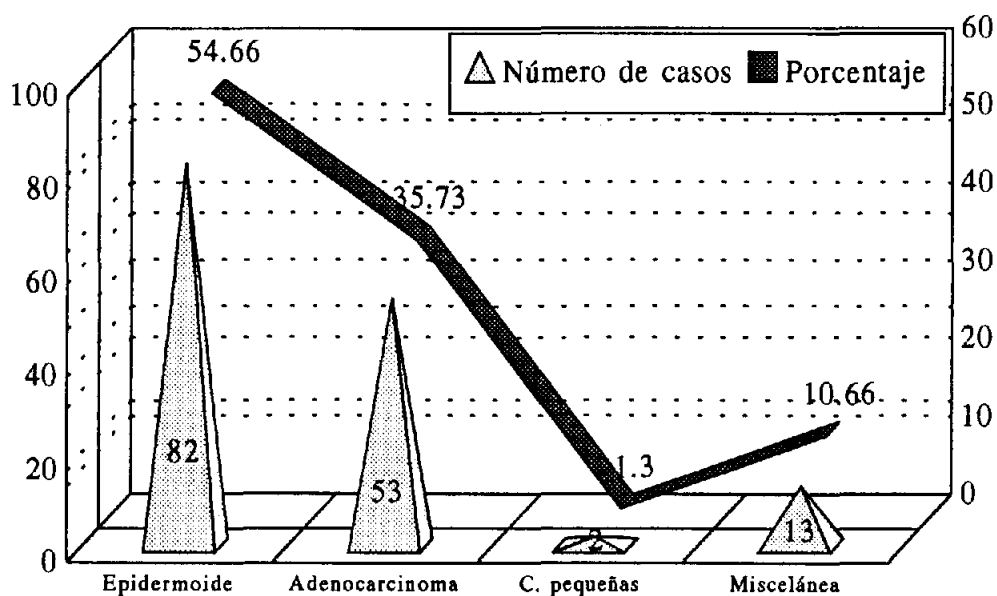


FIGURA 28
Distribución por histología

GRUPO SEGUNDO: LAVADOS PLEURALES CANCER PULMONAR

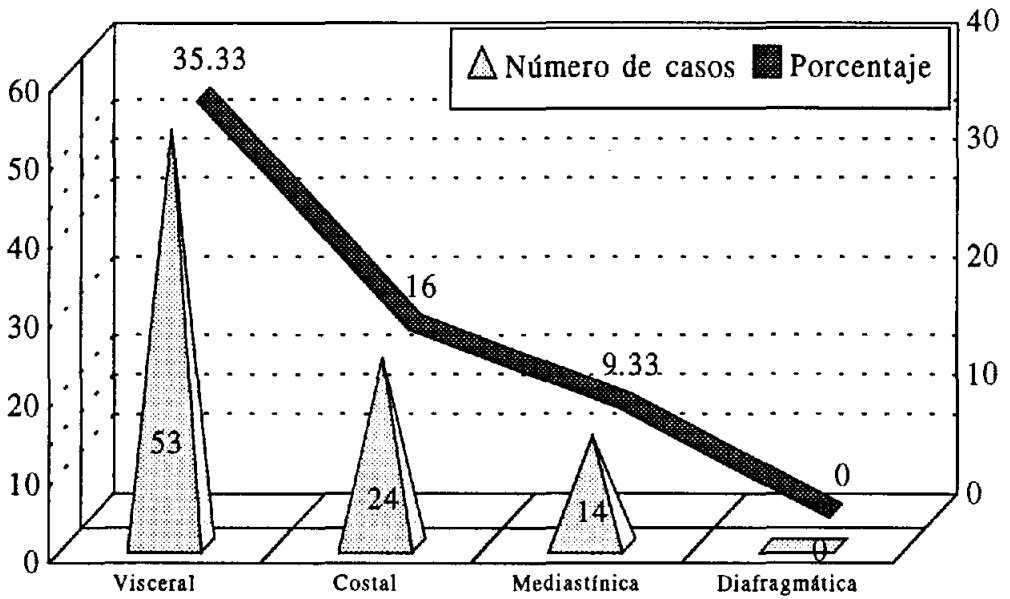


FIGURA 29
Distribución por grado de invasión pleural

GRUPO SEGUNDO: LAVADOS PLEURALES CANCER PULMONAR

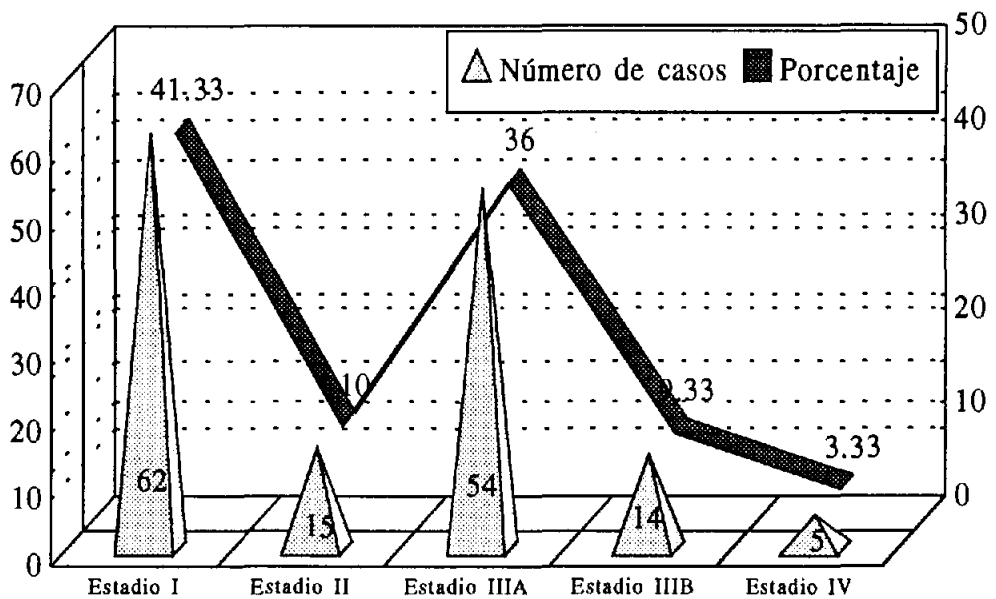


FIGURA 30
Distribución por estadio clínico

4.2.2 Relación de la citología positiva, en los lavados pre y postquirúrgicos, de las distintas variables: Tipo de Intervención, TNM, Situación, Tamaño, Histología, Grado de invasión pleural, Estadio clínico, Mortalidad postoperatoria.

La citología del lavado pleural prequirúrgico era positiva en 33 casos (22%) y en 34 (22.66%) en el lavado postquirúrgico. De ellos 27 fueron COINCIDENTES (lavados pre y postquirúrgicos con citología positiva).

Un total de 13 presentaban sólo citología positiva en uno de los lavados, 6 casos en el estadio I lavado prequirúrgico y 7 casos en estadio III lavado postquirúrgico. (Tablas 9 y 10).

Según el tipo histológico, el porcentaje de citología hallada viene expresada en la **Tabla 11**.

Tabla 9: Porcentaje de citologías positivas según estadio clínico en los lavados pre y postquirúrgicos.

ESTADIOS	% CIT + PREQ	% CIT + POS
I	12.90	3.22
II	13.33	13.33
IIIA	25.92	37.03
IIIB	50.00	50.00
IV	40.00	40.00

Tabla 10: Resultados de las citologías según los estadios clínicos de la enfermedad en los lavados pre y post-quirúrgicos.

	I PRE-POS		II PRE-POST		IIIA PRE-POS		IIIB PRE-POST		IV PRE-POS	
CIT -	54	60	13	13	40	34	7	6	3	3
CIT +	8	2	2	2	14	20	7	8	2	2
NO coincidentes	6	0	0	0	0	6	0	1	0	0
TOTAL	62		15		54		15		5	

Tabla 11: Relación del tipo histológico con la presencia de citología positiva.

TIPO HISTOLOGICO	% CIT LAVADO PRE	% CIT LAVADO POS
EPIDERMOIDE	9.70	9.70
ADENOCARCIN	43.39	47.16
CELS PEQUEÑAS	50.00	50.00
OTROS	7.60	0.0
TOTAL	22 (33/150)	22.6 (34/150)

Resultados

Tabla 12: Relación del tipo de intervención con la presencia de citologías positivas en los lavados prequirúrgicos. ($p < 0.001$).

TIPO INTERV	II	IV	TOTAL
NEUMONECTOM	56	7	63
LOBECTOMIA	36	7	43
BILOBECTOM.	8	1	9
SEG. TIPICA	2	0	2
CUÑA	6	7	13
EXPLORADORA	6	7	150

Redefiniendo las categorías:

Antiguas	Nuevas
1- Neumonectomía	1- Neumonectomía 1
2- Lobectomía	2- Lobectomía 2,3,4
3- Bilobectomía	3- Cuña 5
4- Seg. típica	4- Exploradora 6
5- Cuña	
6- Exploradora	

Tabla 13: Relación del tipo de intervención practicada con las citologías positivas halladas en los lavados prequirúrgicos (nueva definición) ($p < 0.001$).

TIPO INTERV	II	IV	TOTAL
NEUMONECTOM	56	7	63
LOBECTOMIA	46	8	54
CUÑA	9	11	20
EXPLORADORA	6	7	13
TOTAL	117	33	150

Resultados

Tabla 14: Relación del tipo de intervención practicada con las citologías positivas halladas en los lavados potquirúrgicos (nueva definición) ($p < 0.001$).

TIPO INTERV	II	IV	TOTAL
NEUMONECTOM	56	7	63
LOBECTOMIA	45	9	54
CUÑA	11	9	20
EXPLORADORA	4	9	13
TOTAL	116	34	150

Tabla 15: Relación del grado tumoral (T) con la presencia de citologías positivas en los lavados prequirúrgicos. ($p > 0.05$).

GRADO (T)	II	IV	TOTAL
UNO	5	0	5
DOS	80	19	99
TRES	25	11	36
CUATRO	7	3	10
TOTAL	117	33	150

Tabla 16: Relación del grado tumoral (T) con la presencia de citologías positivas en los lavados postquirúrgicos. ($p < 0.001$).

GRADO (T)	II	IV	TOTAL
UNO	5	0	5
DOS	85	14	99
TRES	21	15	36
CUATRO	5	5	10
TOTAL	116	34	150

Resultados

Tabla 17: Relación de las citologías con el grado de invasión ganglionar en los lavados prequirurgicos ($p > 0.05$).

INVASION(N)	II	IV	TOTAL
CERO	76	17	93
UNO	22	5	27
DOS	19	11	30
TOTAL	117	34	150

Tabla 18: Relación de las citologías con el grado de invasión ganglionar en los lavados postquirúrgicos ($p < 0.001$).

INVASION(N)	II	IV	TOTAL
CERO	81	12	93
UNO	21	6	27
DOS	14	16	30
TOTAL	116	34	150

Tabla 19: Pacientes intervenidos de metástasis a distancia. Lavado prequirúrgico. ($p < 0.003$)

METASTASIS	II	IV	TOTAL
CERO	114	27	141
UNO	3	6	9

Resultados

Tabla 20: Relación entre la localización tumoral y la citología positiva en los lavados prequirúrgicos ($p < 0.01$)

LOCALIZACION	II	IV	TOTAL
CENTRAL	99	20	119
PERIFERICA	18	13	31
TOTAL	117	33	150

Tabla 21: Relación entre la localización tumoral y la citología positiva en los lavados postquirúrgicos. ($p < 0.001$)

LOCALIZACION	II	IV	TOTAL
CENTRAL	101	18	119
PERIFERICA	15	16	31

Considerando el tamaño tumoral a partir de 3 cm como Masa obtuvimos los resultados expuestos en las tablas 22 y 23.

Tabla 22: Relación entre la citología positiva y el tamaño tumoral en los lavados prequirúrgicos ($p < 0.05$).

TAMAÑO (T)	II	IV	TOTAL
NODULO	35	2	37
MASA	82	31	113
TOTAL	117	33	150

Resultados

Tabla 23: Relación entre la citología positiva y el tamaño tumoral en los lavados postquirúrgicos ($p < 0.05$).

TAMAÑO (T)	II	IV	TOTAL
NODULO	34	3	37
MASA	82	31	113
TOTAL	116	34	150

Tabla 24: Relación entre la citología positiva y el tipo histológico en los lavados prequirúrgicos. ($p < 0.001$).

HISTOLOGIA	II	IV	TOTAL
EPIDERMOIDE	74	8	82
ADENOCARCINOMA	30	23	53
CELS. PEQUEÑAS	1	1	2
OTROS	12	1	13
TOTAL	117	33	150

Tabla 25: Relación entre el tipo histológico y la citología positiva en el lavado pleural postquirúrgico. ($p < 0.001$).

HISTOLOGIA	II	IV	TOTAL
EPIDERMOIDE	74	8	82
ADENOCARCINOMA	28	25	53
CELS. PEQUEÑAS	1	1	2
OTROS	13	0	150

Tabla 26: Relación entre la citología positiva y el grado de invasión pleural en el lavado prequirúrgico ($p < 0.001$).

INV. PLEURA	II	IV	TOTAL
VISCERAL	37	16	53
COSTAL	17	7	24
MEDIASTINICA	5	9	14
NO INVASION	58	1	59
TOTAL	117	33	150

Tabla 27: Relación entre la citología positiva y el grado de invasión pleural en el lavado postquirúrgico ($p < 0.001$).

INV. PLEURAL	II	IV	TOTAL
VISCERAL	38	15	53
COSTAL	19	19	38
NO	59	0	59
TOTAL	116	34	150

Resultados

Tabla 28: Relación entre la citología positiva y el estadio clínico en el lavado prequirúrgico ($p < 0.05$).

ESTADIOS	II	IV	TOTAL
I	54	8	62
II	13	2	15
IIIA	40	14	54
IIIB	7	7	14
IV	3	5	5
TOTAL	117	33	150

Tabla 29: Relación entre la citología positiva y el estadio clínico en el lavado postquirúrgico ($p < 0.001$).

ESTADIOS	II	IV	TOTAL
I	60	2	62
II	13	2	15
IIIA	34	20	54
IIIB	6	8	14
IV	3	2	5

Resultados

Con la redefinición en dos nuevas categorías, **grupo A** estadios I, II y IIIA y **grupo B** estadios IIIB y IV obtenemos:

Tabla 30: Relación entre la citología positiva y los grupos A y B en los lavados prequirúrgicos ($p < 0.001$).

ESTADIOS	II	IV	TOTAL
GRUPO A	107	24	134
GRUPO B	10	9	19
TOTAL	117	33	150

Tabla 31: Relación entre los grupos A y B y el tipo de intervención realizada ($p < 0.001$).

	I-III A	IIIB-IV	TOTAL
NEUMONECTO	60	3	63
LOBECTOMIA	53	1	54
CUÑA	15	5	20
EXPLORADORA	3	10	13
TOTAL	131	19	150

Resultados

Tabla 32: Relación entre mortalidad postoperatoria y la citología positiva en el lavado prequirúrgico ($p > 0.05$).

MORT. POST.	II	IV	TOTAL
SI	13	2	15
NO	104	31	135
TOTAL	117	33	150

Tabla 33: Relación entre mortalidad postoperatoria y la citología positiva en el lavado postquirúrgico ($p > 0.05$).

	II	IV	TOTAL
SI	13	2	15
NO	104	33	135

Tabla 34: Relación entre la citología positiva y hemitorax afecto en el lavado prequirúrgico ($p > 0.05$).

HEMITORAX	II	IV	TOTAL
DERECHO	68	23	91
IZQUIERDO	49	10	59
TOTAL	117	33	150

Resultados

Tabla 35: Relación entre la citología positiva y hemitorax afecto en el lavado postquirúrgico ($p > 0.05$).

HEMITORAX	II	IV	TOTAL
DERECHO	68	23	91
IZQUIERDO	48	11	59
TOTAL	116	34	150

Tabla 36: Relación entre la invasión tumoral del borde de resección bronquial y la citología positiva en el lavado prequirúrgico ($p > 0.05$)

INVASION	II	IV	TOTAL
SI	7	5	12
NO	104	21	125
TOTAL	111	26	137

Tabla 37: Relación entre la invasión tumoral del borde de resección bronquial y la citología positiva en el lavado postquirúrgico ($p < 0.01$)

INVASION	II	IV	TOTAL
SI	6	6	12
NO	106	19	125
TOTAL	112	25	137

Resultados

Tabla 38: Relación entre la mortalidad en el transcurso del estudio y la citología positiva en el lavado postquirúrgico ($p < 0.05$).

MORTALIDAD	II	IV	TOTAL
SI	40	19	59
NO	74	15	89

Tabla 39: Relación entre el estadio clínico y la mortalidad en el transcurso del estudio, agrupando los estadios III y IV ($p=0.023$) fue la siguiente:

ESTADIOS	SI	NO	PERDIDO	TOTAL
I	18	43	1	62
II	4	10	1	15
III Y IV	37	36	0	73

Es decir, la relación entre las variables cualitativas citología positiva con respecto al tipo de intervención, localización (central/periférica), tamaño tumoral (nódulo/masa), tipo histológico, grado de invasión pleural, estadio y evolución, fueron significativos para los lavados prequirúrgicos con unos valores de p comprendidos entre 0.001 y 0.05.

En los lavados postquirúrgicos también fueron significativos el grado del tumor (T), el grado de invasión

Resultados

ganglionar (N), y el grado de invasión del bronquio de resección con unos valores para p comprendidos entre 0.001 y 0.05.

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

En el lavado prequirúrgico, un 72.72% (24/33) de los pacientes con citología positiva pertenecen al grupo A (estadios I,II y III-A) y el 27.27% (9/33) al grupo B (estadio III-B y IV) ($p < 0.05$).

En el lavado postquirúrgico, un 70.58% (24/34) de los pacientes con citología positiva pertenecen al grupo A y el 29.41% (10/34) al grupo B ($p < 0.001$).

Grupo testigo: En los pacientes con patología no tumoral no encontramos ningún falso positivo en los 50 casos en que practicamos lavados pleurales.

4.2.3 Estudio de la supervivencia:

4.2.3.1. La supervivencia global de la serie en el grupo de los lavados (n=150) fue del 40% a los tres años de estudio, y el 50% de la supervivencia aproximadamente los 2 años (**Figura 31**).

4.2.3.2. Si diferenciamos a los pacientes según su citología en los lavados prequirúrgicos, la supervivencia de los pacientes con citología negativa fue mayor que la de los pacientes con citología positiva (**Figura 32**).

4.2.3.3. En el grupo de los lavados postquirúrgicos la supervivencia de los pacientes se correlacionó con el resultado de la citología, siendo significativamente mejor con citología negativa (**Figura 33**).

4.2.3.4 Con relación al estadio clínico sí hubo diferencia significativamente mejor a favor de los pacientes del grupo A (Estadios I, II, IIIA) (**Figura 34**).

4.2.3.5 Al comparar las citologías de los lavados prequirúrgicos en el grupo A, los resultados obtenidos nos demuestran que no existen diferencias significativas en relación a las citologías obtenidas (**Figura 35**).

4.2.3.6 Al comparar las citologías de los lavados postquirúrgicos en el grupo A, los resultados obtenidos nos demuestran que existen diferencias significativas en relación a las citologías obtenidas (**Figura 36**).

4.2.3.7 Según la citología del lavado prequirúrgico hallada en el grupo B (estadio IIIB y IV), no existe diferencia significativa con respecto a la supervivencia (**Figura 37**).

4.2.3.8 Según la alternativa quirúrgica aplicada, resecados o no resecados, distinguimos dos grupos:

a) Grupo de pacientes resecados: Los pacientes con citología positiva en el grupo de los lavados prequirúrgicos (n=26) no han presentado metástasis exclusivas pleurales en el devenir y han seguido la curva de supervivencia descrita en la **Figura 38**; el 50% de la supervivencia en pacientes con estas características han llegado a los 2.5 años de vida.

b) Grupo de pacientes no resecados: No existen diferencias significativas de supervivencia ($p = 0.462$) entre los pacientes con citología positiva en los lavados prequirúrgicos (n=7) y los pacientes con citologías negativas en dichos lavados (**Figura 39**).

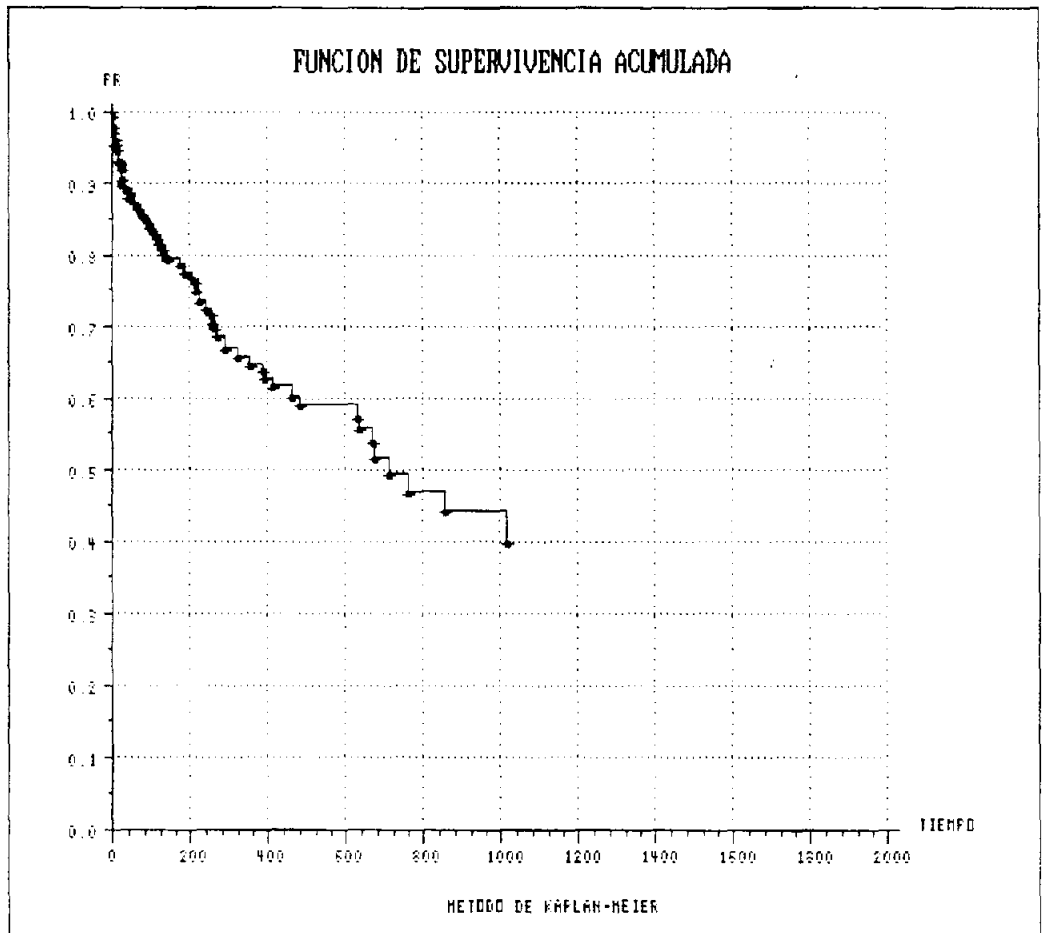


FIGURA 31
Supervivencia global de la serie
Grupo de lavados pleurales

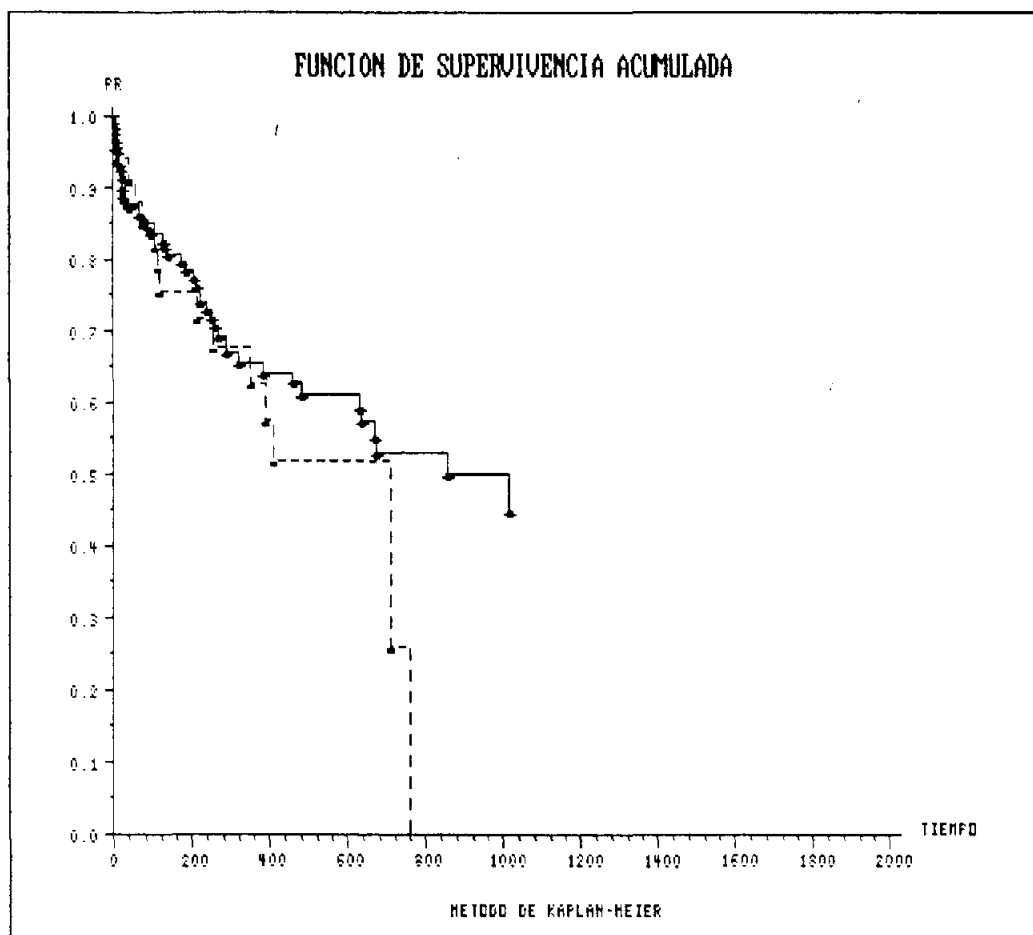


FIGURA 32

Supervivencia de los pacientes según la citología de lavado pleural prequirúrgico

Línea continua: citología negativa (n=117)

Línea discontinua: citología positiva (n=33)

Valor de $p = 0.135$

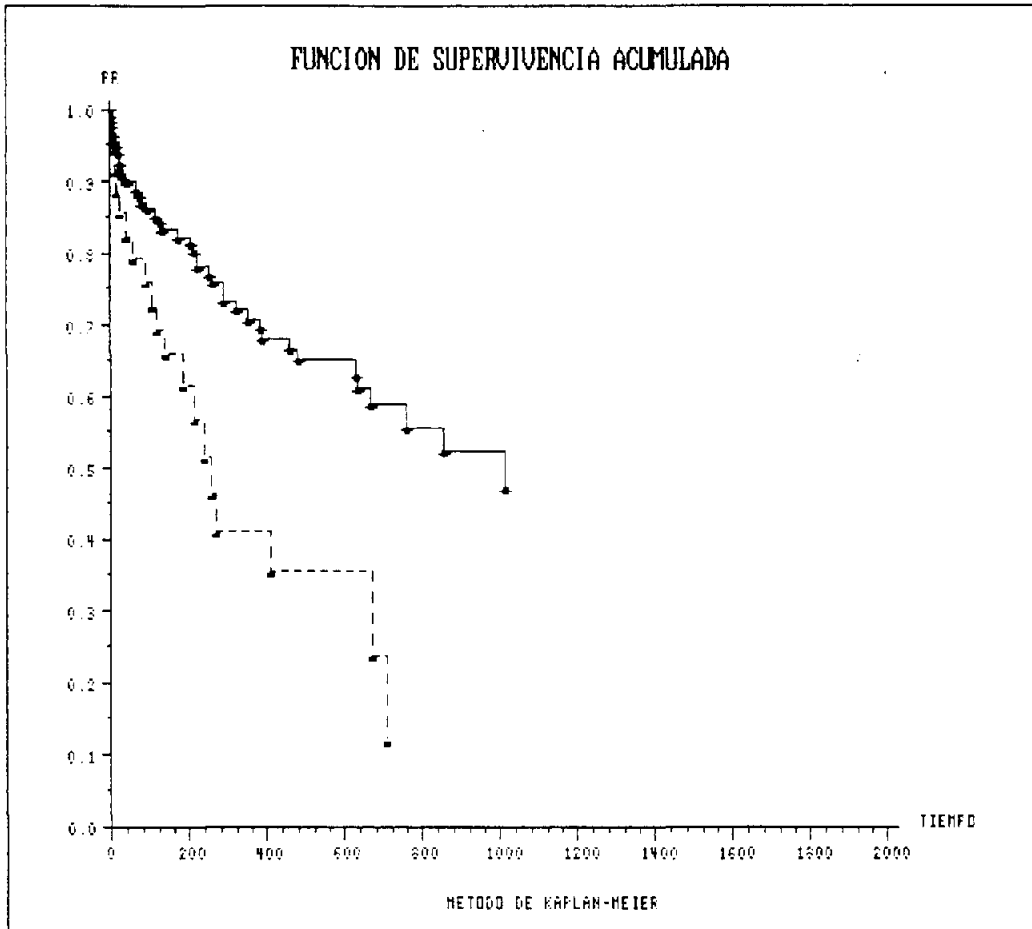


FIGURA 33

Supervivencia de los pacientes según la citología de lavado pleural postquirúrgico

Línea continua: citología negativa (n=116)

Línea discontinua: citología positiva (n=34)

Valor de $p < 0.001$

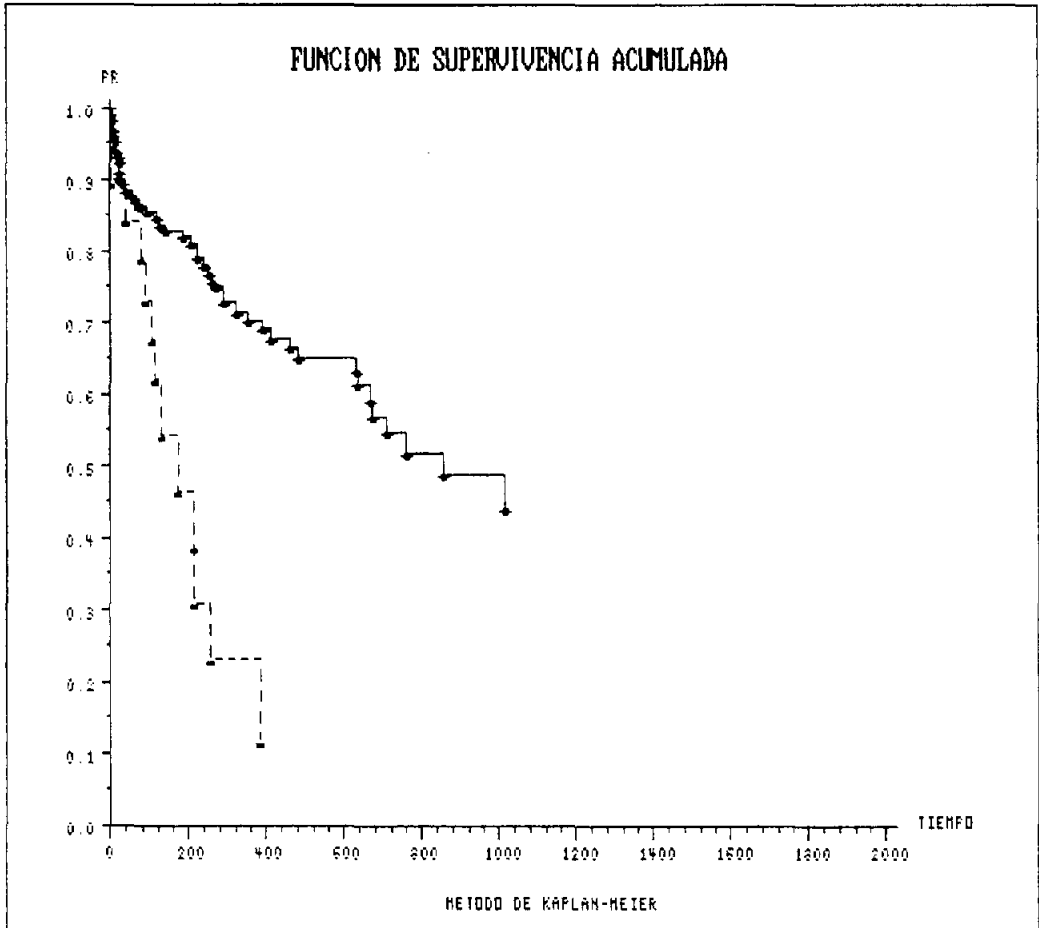


FIGURA 34

Supervivencia en relación al estadiaje clínico. Grupos A y B

Línea continua: grupo A (n=131)

Línea discontinua: grupo B (n=19)

Valor de $p < 0.001$

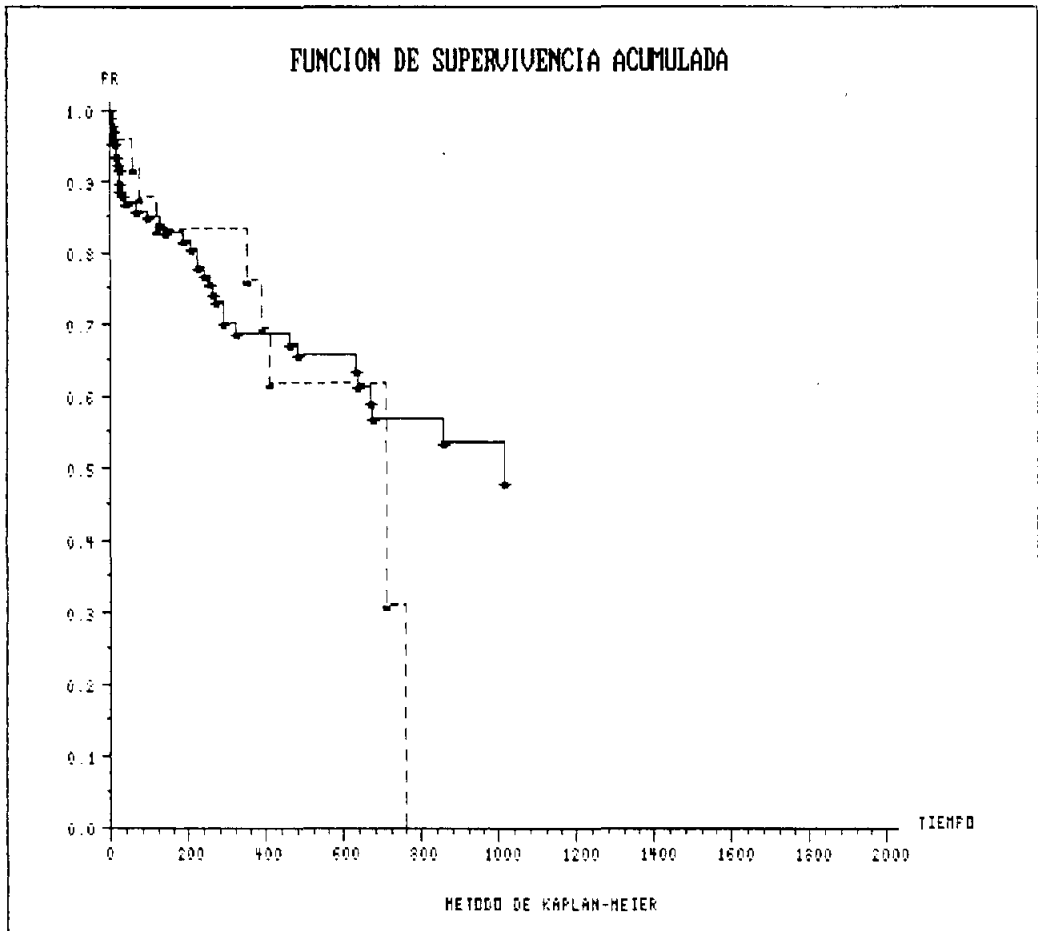


FIGURA 35

Supervivencias según la citología. Grupo A (Lavado prequirúrgico)

Línea continua: citología negativa (n=107)

Línea discontinua: citología positiva (n=24)

Valor de $p > 0.05$

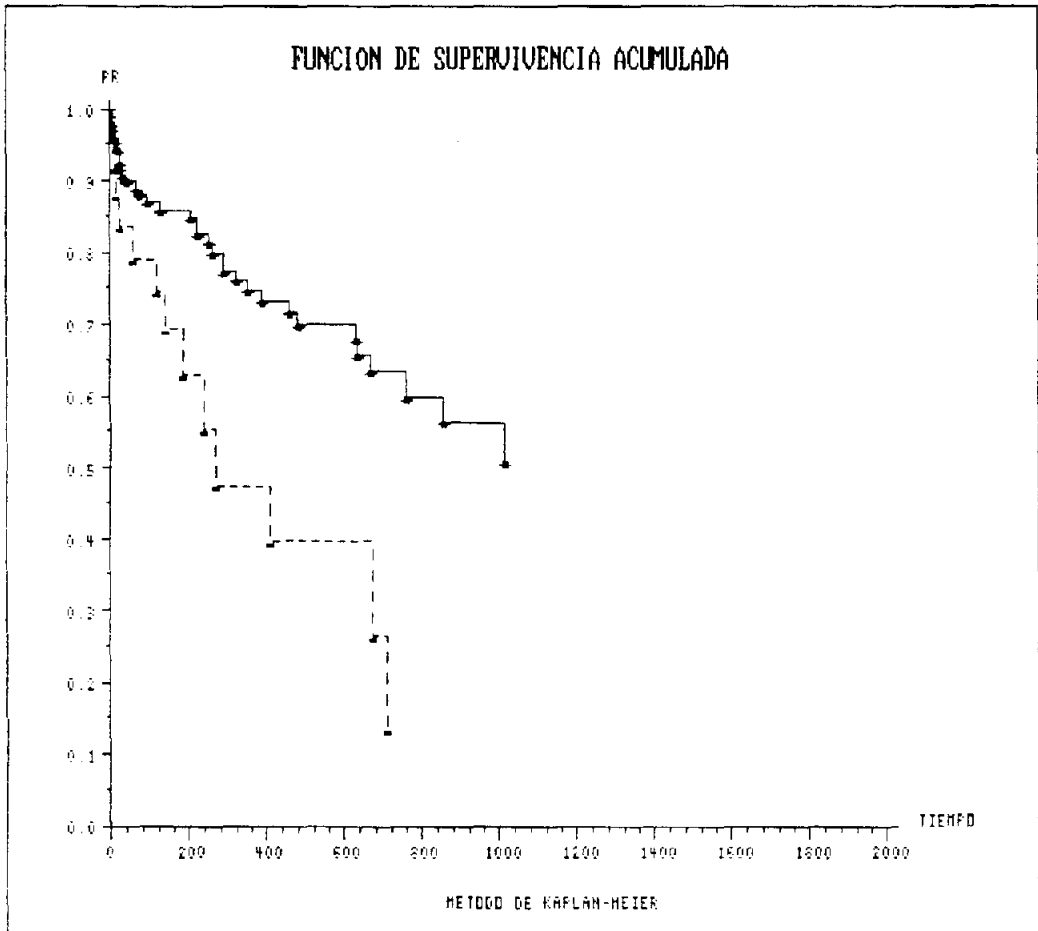


FIGURA 36

Supervivencia según la citología. Grupo A (Lavado postquirúrgico)

Línea continua: citología negativa (n=107)

Línea discontinua: citología positiva (n=24)

Valor de $p < 0.001$

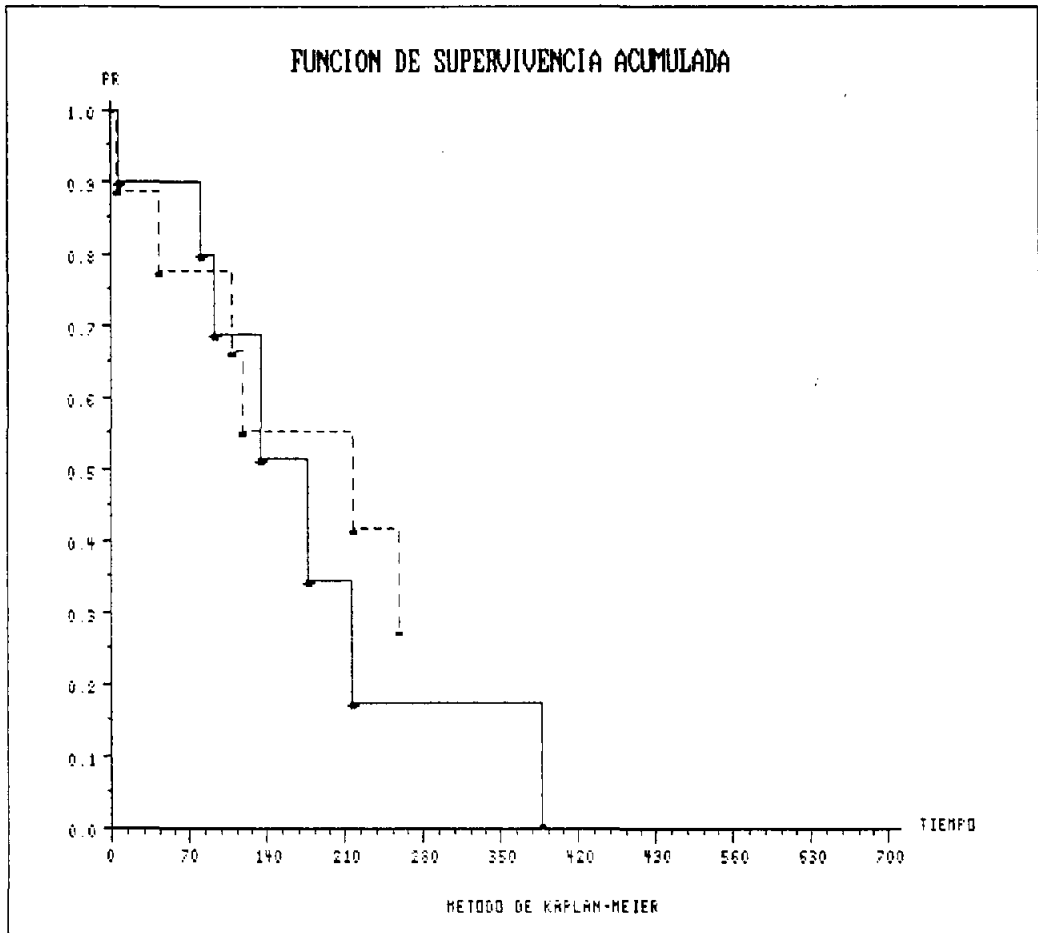


FIGURA 37
Supervivencia según la citología. Grupo B (Estadios IIIB y IV)

Línea continua: citología negativa (n=10)
 Línea discontinua: citología positiva (n=9)
 Valor de $p > 0.05$

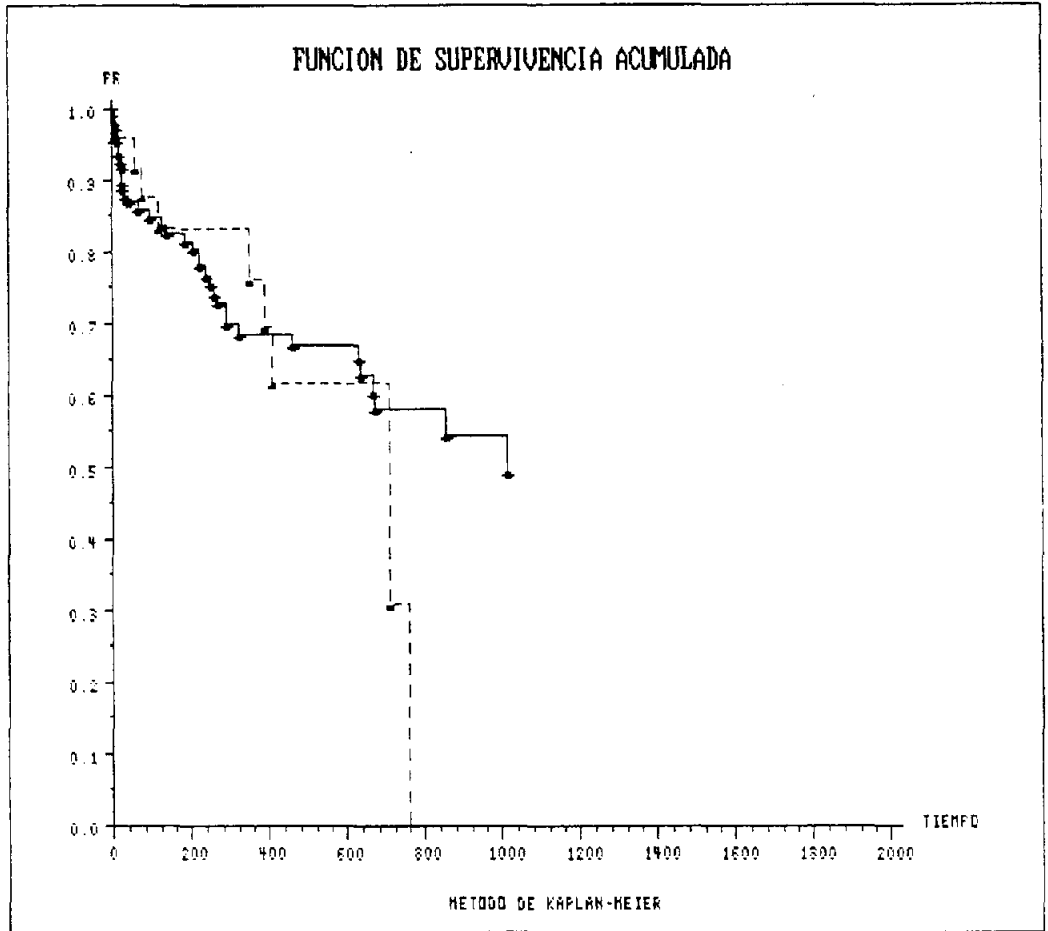


FIGURA 38

Comparación de supervivencia según citología en los lavados prequirúrgicos
Pacientes resecaos

Línea continua: citología negativa (n=111)

Línea discontinua: citología positiva (n=26)

Valor de p entre 0.564 y 0.282

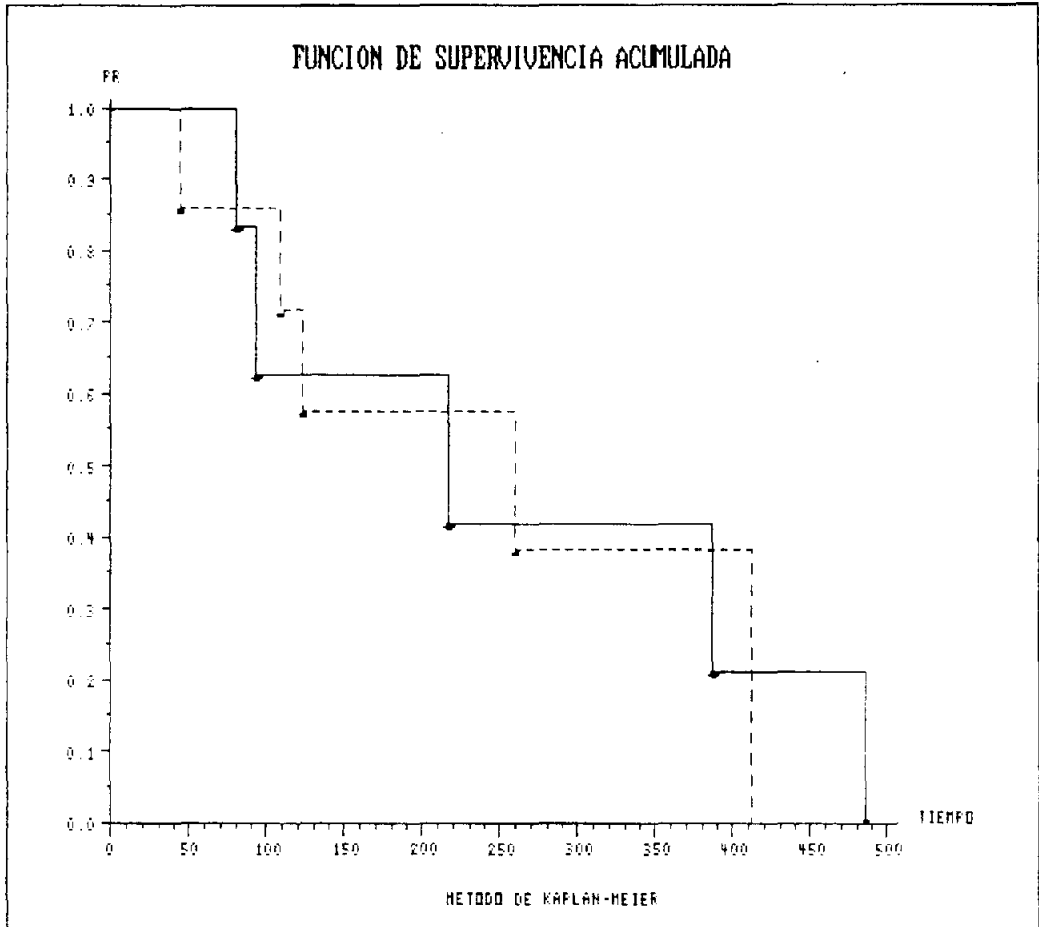


FIGURA 39

Comparación de supervivencia según citología en pacientes no resecaos

Línea continua: citología negativa (n=6)

Línea discontinua: citología positiva (n=7)

Valor de p entre 0.925 y 0.462

DISCUSSION

El cáncer de pulmón (CP) es la causa más común de derrame pleural maligno⁽²²³⁾. El diagnóstico de malignidad se establece al encontrar células tumorales en el derrame pleural o en el tejido pleural⁽²²⁴⁾, siendo considerado signo de inoperabilidad⁽²²⁵⁾. En algunos derrames asociados a malignidad, no se detecta la presencia de células en el líquido pleural o en el tejido pleural; son los llamados derrames paramalignos, causados por la malignidad pero no resultan de una acción directa del tumor⁽²²⁶⁾.

El mecanismo predominante en la formación de los derrames malignos es la obstrucción linfática. Ello suele ocurrir fundamentalmente en pacientes jóvenes⁽²²⁷⁾. Puede ocurrir por el bloqueo del sistema linfático en cualquier punto desde el estoma de la pleura parietal a los ganglios linfáticos del mediastino y raramente en los casos con afectación pleural⁽²²⁸⁾. Este hecho justifica la falta de derrame pleural en los casos diagnosticados de sarcomas, por la ausencia de metástasis vía linfática⁽²²⁹⁾.

Entre otras causas de derrame frecuente tenemos, la obstrucción venosa secundaria a la acción directa ejercida por el tumor, obstrucción bronquial con neumonía o atelectasia asociadas, embolismo pulmonar, cardiopatía congestiva, descenso de la presión oncótica y el uso de terapias adyuvantes como más frecuentes⁽²³⁰⁾.

Discusión

Coincidimos en señalar que un derrame pleural asociado al CP es signo de mal pronóstico según la clasificación internacional del TNM⁽¹⁾, pero nos proponemos demostrar con este trabajo, que ello no es necesariamente un signo de inoperabilidad, como opina Mountain⁽²³¹⁾. La asociación de derrame pleural más CP en la casuística del Hospital General de Valencia es del 14%, semejante a la presentada por Cohen⁽²³²⁾ y Marel⁽²³³⁾ que la encuentran por encima del 10% y superior a la presentada por LeRoux⁽²³⁴⁾ y Storey⁽²³⁵⁾ situadas entre el 7 y 8% respectivamente. Quizás este aumento venga justificado por el avance que ha supuesto la TAC⁽²³⁶⁾ y la ecografía⁽²³⁷⁾ en el diagnóstico de estos derrames, que por su escaso volumen y ausencia de repercusión funcional pasan generalmente desapercibidos⁽²³⁸⁾.

Acerca de la patogenia de las metástasis pleurales, Meyer⁽²⁰⁴⁾, en una serie de autopsias dió una información valiosa sobre la patogénesis de las metástasis pleurales en el CP. Mediante la invasión arterial y subsiguiente embolización, una vez que la pleura visceral es sembrada, las células malignas emigran a través del espacio pleural o de adherencias inducidas por el tumor, hecho igualmente constatado por nosotros (**Figura 40**); alternativamente células tumorales libres almacenadas en la cavidad pleural pueden adherirse a la pleura parietal y multiplicarse. Hecho no constatado por nosotros.

Discusión

En relación al tipo histológico, no parece que este determine la propensión de la invasión pleural. Sin embargo, en nuestra serie el adenocarcinoma se sitúa en primer lugar en cuanto a la capacidad de dar metástasis pleurales, encontrándolas en el 44.3% seguido a distancia del oat-cell y del escamoso con una frecuencia del 25 y 22% respectivamente, porcentaje similar al de autores como Matthay⁽²³⁹⁾, Hsu⁽²²⁶⁾ que sitúan al adenocarcinoma en primer lugar. Meyer en un estudio postmortem justifica este hecho, por la localización más periférica del adenocarcinoma con respecto a los otros tipos de tumores⁽²⁰⁴⁾, situación que se repite en nuestra serie de derrames pleurales con CP, por lo que invade más rápidamente la pleura.

El aspecto macroscópico de las metástasis pleurales generalmente suelen presentarse en forma de nódulos de diversos tamaños, con base de implantación en la serosa pleural (**Figura 41**). En la mayoría de los casos se distribuyen ampliamente y están poco vascularizadas o bien en forma de linfangitis o de placas blanquecinas más o menos extensas, que en ocasiones pueden confluir constituyendo una paquipleuritis pleural tumoral⁽²⁴⁰⁾ (**Figura 42**). El aumento del depósito de colágeno en la pleura submesotelial frecuentemente es un hallazgo en un estudio avanzado de afectación tumoral y es responsable, al menos parcialmente,

Discusión

de los bajos valores de pH y glucosa observados en algunos derrames pleurales⁽²⁴¹⁾.

Las metástasis pleurales en nuestra serie se hallan presentes en el 62.9%, cifra inferior a la descrita por Brinkman⁽²⁴²⁾ que las encuentra en el 94% de los casos de derrames pleurales malignos por CP. En nuestra serie los nódulos están presentes en el 93.5%, seguido de linfangitis en el 4.2% y en forma de placas rugosas inespecíficas en el 2.3%, siendo la pleura visceral el lugar de asiento preferente de las metástasis en cualquier tipo tumoral e invadiendo la pleura parietal (costal y mediastínica) en el 70% de los casos en fases más avanzadas⁽²⁴³⁾, hechos confirmados por Rodríguez-Panadero⁽²⁴⁴⁾ en un estudio realizado postmortem en 1989.

Nosotros valoramos mediante la toracoscopia en los derrames grandes, visibles en la Rx de tórax estándar e independientemente del aspecto morfológico del derrame⁽²⁴⁵⁾, la posible presencia de metástasis pleurales. Obtuvimos una sensibilidad del 100% en los pacientes diagnosticados de CP, similar a la descrita en las series de Rade⁽²⁴⁶⁾ y Wakabayashi⁽²⁴⁷⁾ que la sitúan entre el 93.5 y 99% respectivamente.

La frecuencia de metástasis pleurales en los derrames grandes fue del 77.4% (86/111), superior a la serie de Weissberg⁽²⁴⁸⁾ que las encuentran en un 50% de los casos.

Discusión

Basándonos en nuestra experiencia, comentaremos que con la utilización sistemática de la toracoscopia en los pacientes con derrame pleural ipsilateral al CP visibles por radiografía simple de tórax, se pueden evitar toracotomías exploradoras innecesarias, ya que la eficacia diagnóstica en cuanto a la presencia de metástasis pleurales es aproximadamente del 100%, opinión compartida por otros autores⁽²⁴⁹⁾. La toracoscopia también es útil en el estadiaje clínico del CP⁽²⁵⁰⁾ y en casos de derrames de etiología maligna que afecten a pericardio y cavidad pleural mediante pericardiodesis y pleurodesis química⁽²⁵¹⁾.

En los derrames pequeños visibles por ecografía y TAC fundamentalmente, la toracotomía es la técnica ideal, dada la baja incidencia de metástasis pleurales halladas con respecto a los grandes derrames. Estos derrames pequeños están presentes en el 22.5% de nuestra serie. Ello podría obedecer a la obstrucción venosa por compresión, ya que las atelectasias y neumonitis en los lobulos inferiores, van asociadas más frecuentemente a este tipo de derrames.

Con el desarrollo de las metástasis pleurales, las células tumorales también se implantan en la superficie mesotelial o invaden la lámina subserosa. Tanto por la afectación de la superficie mesotelial como de la lámina subserosa pueden encontrarse células malignas en el líquido pleural⁽²⁵²⁾. Las infiltraciones tumorales de la pleura

Discusión

provocan cambios reactivos en el mesotelio pudiendo llevar a la exfoliación de células mesoteliales⁽²⁵³⁾

Según la clasificación internacional del TNM⁽¹⁾ la presencia de citología positiva en un paciente con derrame pleural asociado a un CP incluirá al paciente en el estadio IIIB (no quirúrgico). El hallazgo de células neoplásicas en el líquido pleural puede presentarse entre el 40 y el 80% de los casos⁽²⁵⁴⁾. En nuestra serie la presencia de células neoplásicas en líquido pleural fue del 47.68%. Las citologías positivas sin metástasis pleurales objetivables fue del 16.07% de los casos. Este hecho podría ser explicado por la descamación o exfoliación celular.

En el derrame pleural es más frecuente el adenocarcinoma por la localización más periférica, llegando a infiltrar rápidamente la pleura. Pero el estudio de la citología plantea al patólogo el problema de discernir entre las células mesoteliales descamadas y alteradas por el proceso inflamatorio crónico, con células malignas⁽²⁵⁵⁾. Por ello se tiende a confirmar la naturaleza metastásica mediante la microscopia electrónica y la inmunohistoquímica⁽²⁵⁶⁾. hay que descartar su presencia en el tejido pleural para ratificar la naturaleza metastásica, dada la escasa viabilidad de las células tumorales descamadas para anidar en la serosa y originar metástasis.

Discusión

Se resecaron el 66.6% de los pacientes con citologías positivas sin evidencia de metástasis pleurales objetivables y presentaron una supervivencia que al compararla dió una diferencia significativa ($p < 0.05$) favorable a los pacientes resecados, y superponible al estadio clínico de la enfermedad (Figura 11), según en TNM Internacional⁽¹⁾, sin incluir la citología positiva en el derrame pleural como T4.

Mientras los falsos negativos se presentan en el 33.68%, coincidentes con la observación descrita por Dekker⁽²⁵²⁾ y con una media de supervivencia inferior a los 9 meses en todos los casos, lo que confirma el peor pronóstico en casos de metástasis pleurales, al igual que en otras series^(187, 223).

En los pacientes con metástasis pleurales la técnica quirúrgica empleada por nosotros es la pleurodesis química con talco. En la serie presentada por Dobashi⁽²⁵⁷⁾, practican pleuroneumonectomías en casos de metástasis pleurales con resultados superponibles a otros procedimientos técnicos como pleurodesis química, QT⁽²⁵⁸⁾, e Inmunoterapia⁽²⁵⁹⁾. Nosotros estamos a favor de la exéresis pulmonar excepcionalmente en los casos de múltiples nódulos metastásicos peritumorales (Figura 43).

La resecabilidad global fue del 27.8% muy superior a otras series, que la sitúan en el 1.1%⁽²⁴⁰⁾ y 5.5%⁽²¹⁰⁾ respectivamente. En el grupo de la toracoscopia conseguimos un porcentaje de resecabilidad cercano al 13% de ellos el

Discusión

0.9% presentaban citologías positivas. En el grupo de toracotomía el 70% fueron resecados, de ellos el 12.5% tenían citologías positivas, porcentaje inferior al descrito por Usuda⁽²⁶⁰⁾, que las encuentra en un 21% en el tiempo de la toracotomía.

El significado pronóstico es distinto⁽²⁶¹⁾, según el derrame se descubra por TAC o por Rx de tórax simple, debido al menor índice de diagnósticos de metástasis pleurales en el grupo de derrames pequeños. Aunque en nuestro caso la serie es pequeña, la supervivencia está en relación al estadio clínico de la enfermedad, e indistintamente del resultado de la citología del líquido pleural. Naruke⁽²⁶²⁾ presenta peor supervivencia en los pacientes con citología positiva y resecados.

En nuestra opinión, ante la sospecha de un carcinoma de pulmón y la presencia de un derrame ipsilateral visible en la radiografía de tórax estándar, debemos realizar una toracoscopia en primer lugar para descartar la presencia de metástasis y en su caso, independientemente de la citología hallada por el análisis citológico previo (con una sensibilidad de la citología con respecto a las metástasis del 66% y especificidad del 88%), valorar las posibilidades de exéresis tumoral como única vía de curación. De confirmarse la existencia de metástasis pleurales, debemos practicar pleurodesis química y seguir tratamiento adyuvante

por especialistas oncólogos, puesto que los derrames pleurales malignos no se resuelven espontáneamente e incluso tienden a aumentar⁽²²⁰⁾.

En ausencia de derrame pleural en pacientes diagnosticados de CP la presencia de células tumorales es constatada por otros autores^{(241) (252)}. Este hallazgo es considerado como factor pronóstico negativo⁽²⁵²⁾. Nosotros 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⁽²⁶³⁾ que la encuentra en el 49.15% en un grupo de pacientes sometidos a cirugía de exéresis por CP. En 27 casos 67.5% las citologías fueron coincidentes, presentes en los lavados prequirúrgicos y postquirúrgicos. Sin embargo Buhr⁽²⁶³⁾ los encuentra 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 7 pacientes 17.5% en el lavado postquirúrgico (estadios IIIA y IIIB) a los que se practicó cirugía presuntamente curativa y paliativa, cifras superiores a las descritas en la serie de Eagan⁽²⁶⁴⁾ que las encuentra en el 8.9% de los casos.

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

Discusión

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 postquirúrgico, coincidiendo con la mayoría de las series⁽²⁶⁴⁾, no obstante en la serie de Buhr⁽²⁶³⁾ el mayor porcentaje correspondió al carcinoma escamoso (56.7%) ($p > 0.05$).

Nosotros 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 por la falta de cohesión de las células de las capas más superficiales, pudiéndose descamar con los movimientos respiratorios. Este hecho fue constatado por nosotros al aparecer citologías positivas en los lavados prequirúrgicos aisladamente y con invasión pleural, sobre todo en los adenocarcinomas (**Figura 44**).

El grado de invasión ganglionar juega un factor determinante en la presencia de citologías positivas en los lavados postquirúrgicos, fundamentalmente en los casos considerados N2 con un 53.33%, del 22.22% en N1 y del 14.8% en N0 respectivamente ($p < 0.001$). Tasa muy superior a la presentada por Eagan⁽²⁶⁴⁾ 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⁽²⁶³⁾ que fue del 100% en N2, del 50% en N1 y del 46.71% en N0.

Discusión

Creemos que la presencia de citologías positivas están incrementadas 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^(263,264,265).

El grado de invasión pleural determina la presencia de citologías en el lavado prequirúrgico y con unos porcentajes 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⁽²⁶³⁾ encuentran porcentajes del 27.8% en casos sin invasión pleural. En el lavado postquirúrgico obtuvimos el 44.11% cuando invadía la pleura visceral y del 55.88% cuando era la parietal ($p < 0.001$).

Ningún paciente sin afectación pleural dió positividad de la citología en el lavado postquirúrgico y sólo uno en el lavado prequirúrgico, lo que va a favor de la importancia de esta variable en la presencia de células malignas en el derrame pleural ($p < 0.001$). El grupo de Eagan piensa en que deben realizarse lavados pleurales en todos los pacientes con invasión pleural ya que la presencia de citologías positivas influye determinadamente en el pronóstico⁽²⁶⁴⁾. Circunstancia no constatada por nosotros, al no encontrar significado estadístico en la comparación de supervivencia en el lavado prequirúrgico en nuestros casos (**Figura 35**).

Discusión

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⁽²⁶³⁾ los presenta en el 27.8% en estadio I sin afectación pleural (T1) y justifica la presencia de dicha citología por vía linfática directa. Nosotros estamos a favor de la exfoliación de células tumorales de las capas más superficiales, al igual que defienden el grupo de Kondo⁽²⁶⁵⁾.

En los estadios siguientes encontramos un aumento considerable de las citologías positivas con un claro aumento del porcentaje en el lavado postquirúrgicos, 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⁽²⁶⁶⁾ no encuentran relación con el estadio.

La localización como el tamaño tumoral, dieron como resultado una p significativa con valores comprendidos entre 0.05 y 0.001 tanto en lavado prequirúrgico como en el lavado postquirúrgico. En la serie de Buhr⁽²⁶³⁾ no fue significativa, con un 60% de positividades en los tumores de localización central y 43.6% en los tumores periféricos. Nosotros los presentamos en el 66.66% en los CP periféricos y del 33.33% en los centrales.

Discusión

La presencia de células tumorales en cavidad pleural tras las maniobras quirúrgicas destinadas a la exéresis tumoral, ya habían sido descritas por otros autores como Spujt⁽²⁶⁷⁾ y Eagan⁽²⁶⁴⁾. 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 el estadiaje del TNM como entidad diferenciada, criterio que compartimos con el grupo de Kondo⁽²⁶⁵⁾, aunque en nuestro estudio al comparar supervivencias no tuvo significación alguna en cuanto a la citología y sí con el estadio clínico en el momento de la intervención.

El mecanismo por el que las células tumorales aparecen dentro de la cavidad pleural presenta controversia, fundamentalmente en estadio I y sin invasión pleural (pT1). Autores como Buhr⁽²⁶³⁾, Sentenac⁽²⁶⁸⁾, Tobin⁽²⁶⁹⁾, lo justifican por la vía linfática directa. Otros como Kim⁽²⁷⁰⁾ y Zeidman⁽²⁷¹⁾, lo señalan vía linfática retrógrada sobre todo en N2, por extravasación de los tejidos, o bien por diapedesis a través de la pleura visceral⁽²⁷²⁾.

Nosotros compartimos con el grupo de Kondo⁽²⁶⁵⁾ 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

Discusión

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.

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 tres años de iniciado el estudio es del 40%. Mientras el 50% de los pacientes sobrevivieron aproximadamente dos años.

En el grupo de citologías positivas ningún paciente superó los 2 años y 1 mes del tiempo de estudio y en el grupo de citologías negativas el 46% alcanzó los 3 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^(263,264,266), al comparar la población global de citología negativa con la de citología positiva en los lavados prequirúrgicos, no encontramos diferencia significativa. Este hecho nos hace reconsiderar la improbable viabilidad de las células malignas presentes en 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 (**Figura 34**), por lo que podemos definir que en nuestro estudio la presencia de células malignas en cavidad pleural obtenidas mediante el lavado pleural prequirúrgico no tiene valor pronóstico como tales. Sin embargo, la totalidad de las series revisadas en el grupo de los lavados^(263,264,265,266), 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 autores⁽²⁶⁶⁾, e independiente de la citología del lavado pleural prequirúrgico.

Finalmente sin querer establecer un paralelismo entre el grupo de pacientes con derrames pleurales y cáncer pulmonar y el grupo del lavado prequirúrgico en el cáncer pulmonar, vemos que en ambos grupos la presencia de citologías positivas no son eficaces para determinar el pronóstico del paciente en cuanto a la supervivencia.

En el grupo de los derrames pleurales debemos descartar previamente la existencia de posibles metástasis pleurales para determinar la inoperabilidad. Pese a la corta serie en

Discusión

el grupo de derrames con citología positiva intervenidos, vemos que la supervivencia viene condicionada por el estadio clínico de la enfermedad en el momento de la intervención e independientemente de la citología presente, hecho que nos proponíamos demostrar en la hipótesis de este trabajo.

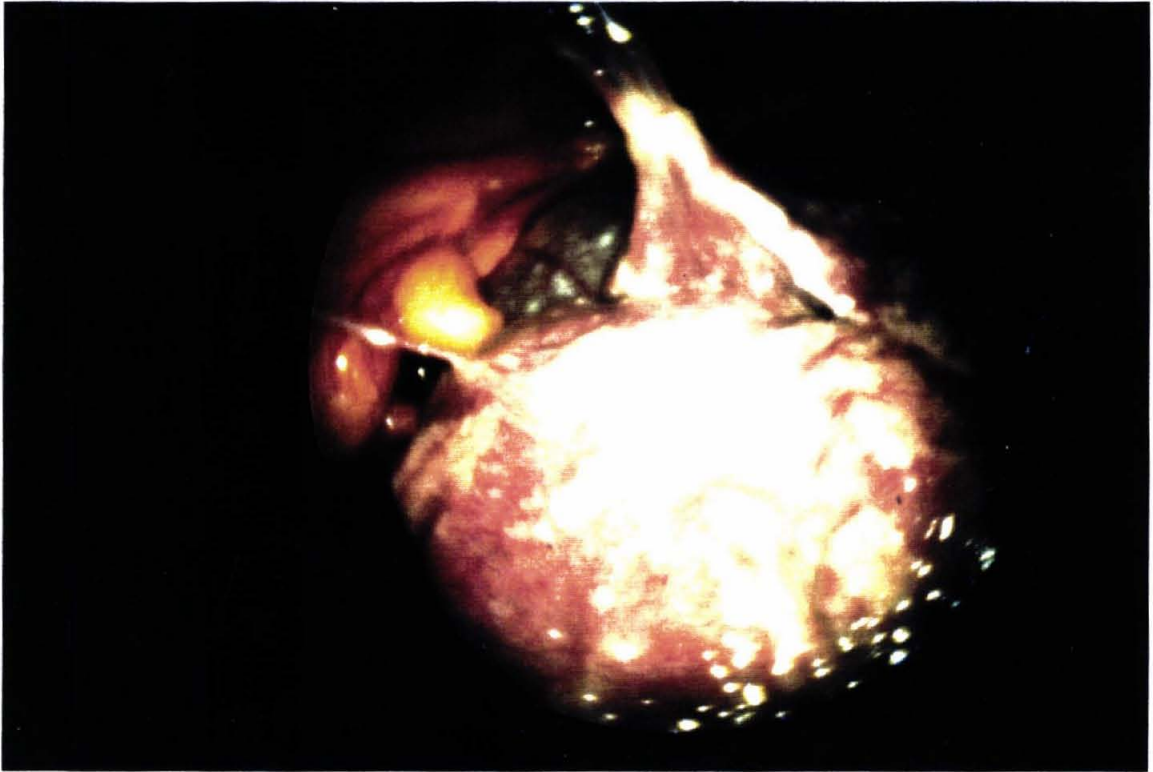
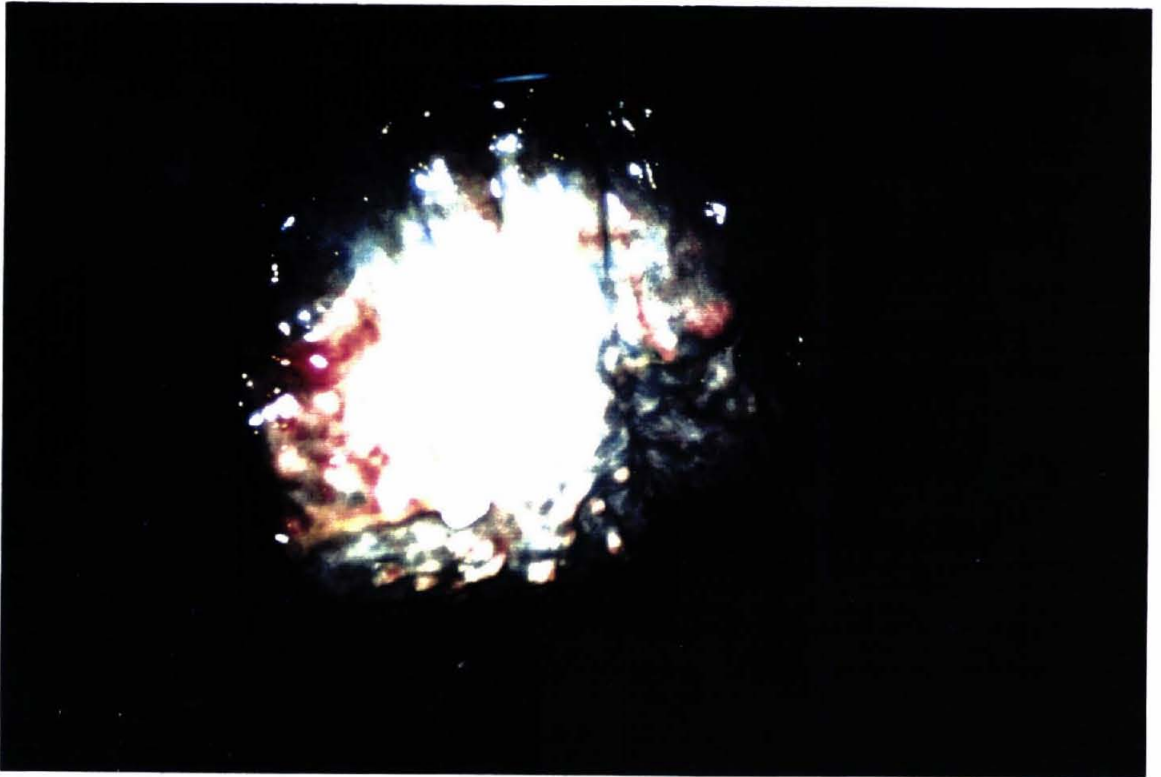


FIGURA 40
Linfangitis carcinomatosa visceral
que emigra a través de adherencia viscerocostal

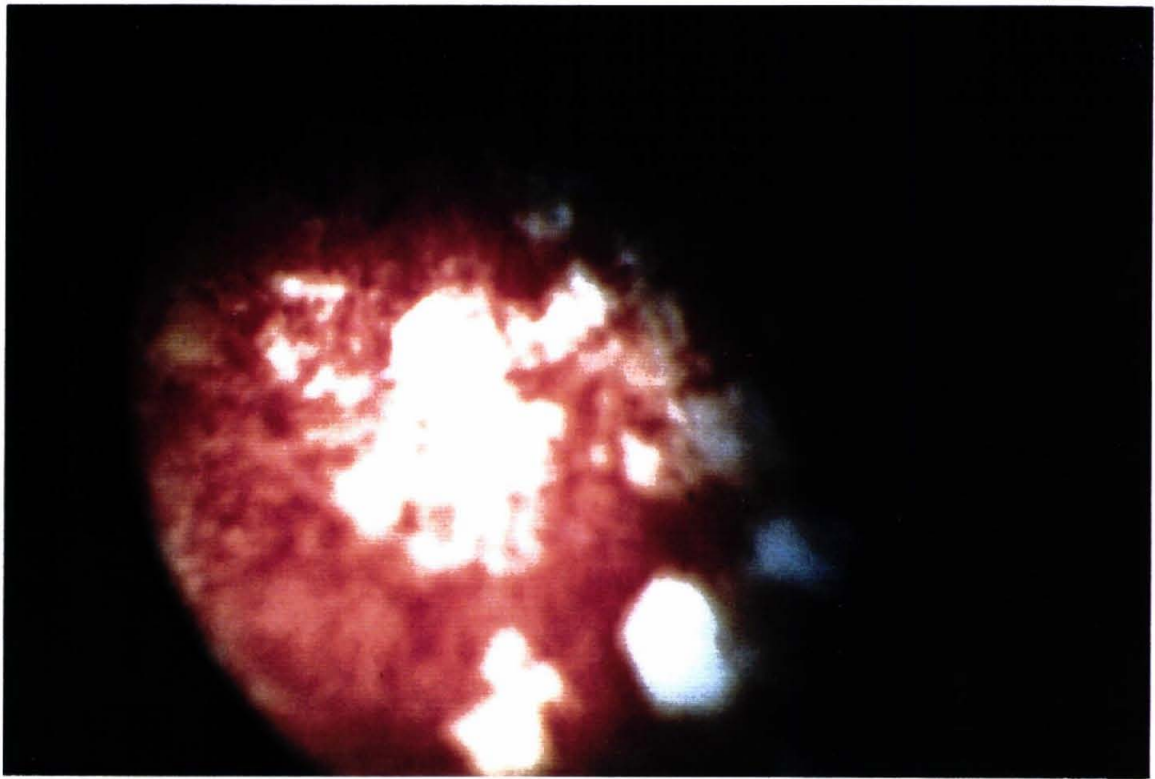


A - Carcinomatosis metastásica en forma de nódulos (pleura visceral)

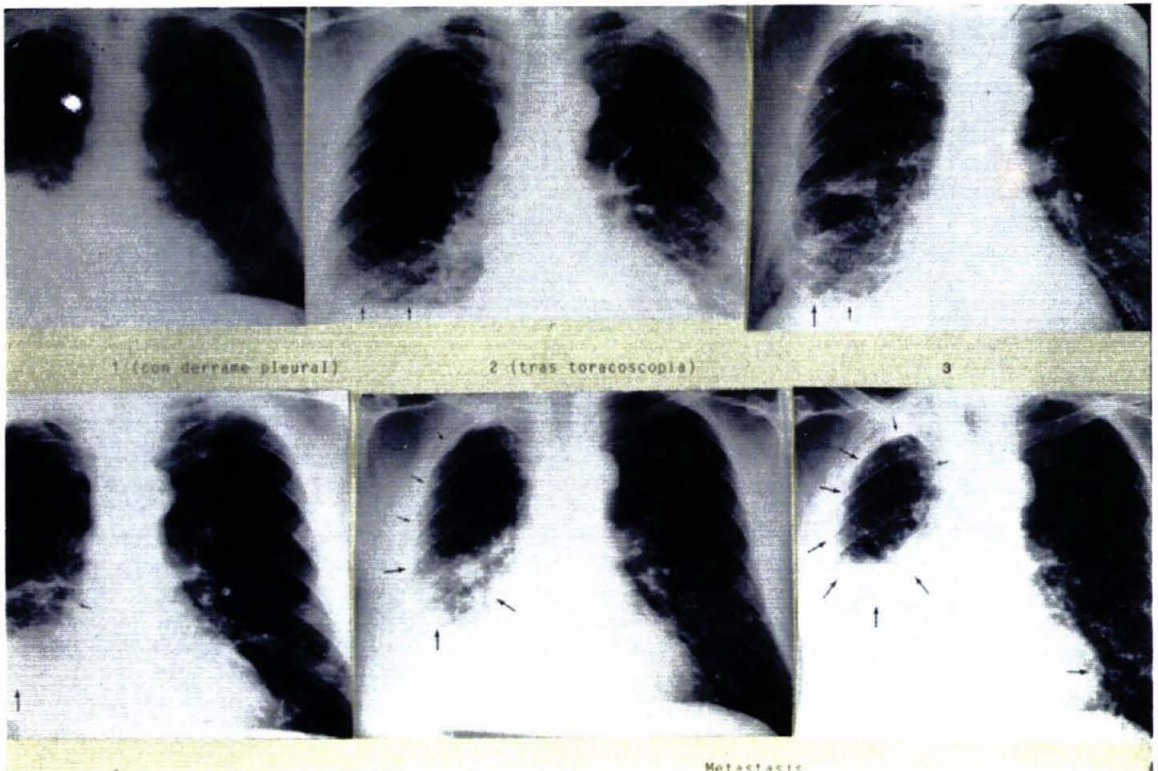


B - Carcinomatosis metastásica en forma de nódulos (pleura costal)

FIGURA 41



A - Metástasis de pleura costal en forma de placas.



B - Evolución radiográfica de carcinomatosis pleural

FIGURA 42

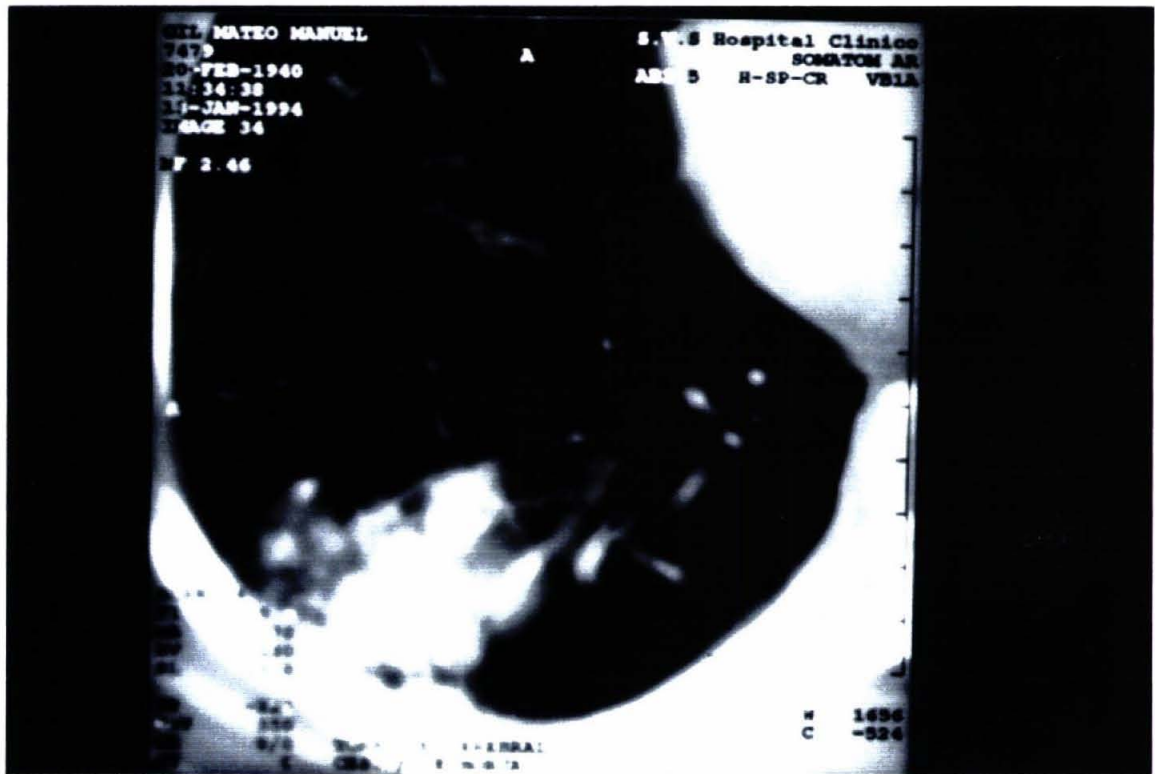


FIGURA 43
Nódulos carcinomatosos pulmonares y pleurales múltiples
de localización lobar

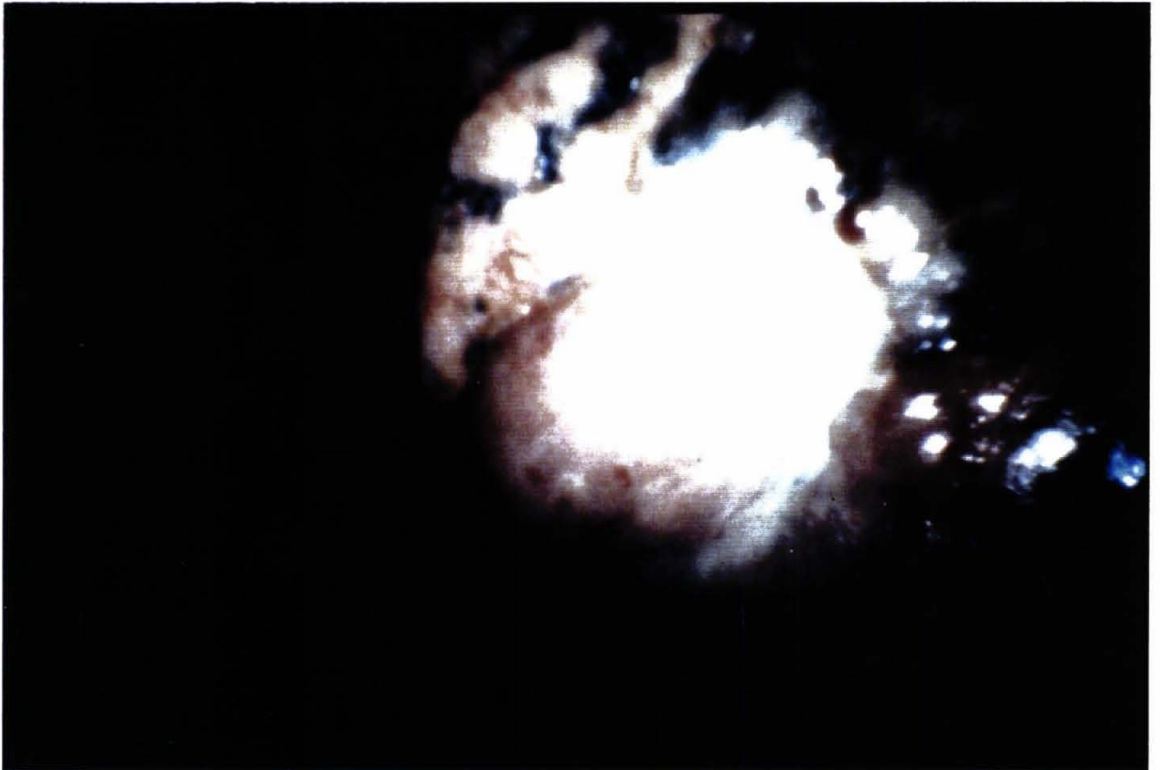


FIGURA 44
Adenocarcinoma que invade pleura visceral

CONCLUSIONES

Conclusiones

1. La existencia de un derrame pleural en una neoplasia pulmonar no es indicativo de inoperabilidad.

2. La presencia de un derrame pleural, sobre todo si es voluminoso (mayor de 500 ml), cuando existe una neoplasia pulmonar es signo de mal pronóstico.

3. La toracoscopia es la técnica más rentable en el diagnóstico etiológico de un derrame pleural voluminoso (visible en las Rx de tórax estándar). La toracotomía lo es a su vez ante el derrame pleural pequeño (visible sólo por TAC y/o ecografía pulmonar fundamentalmente).

4. La citología positiva en el derrame pleural no implica la existencia de metástasis pleurales.

5. Los tumores de localización periférica y las adenopatías afectas son causa de descamación celular y por tanto causantes del posible hallazgo de células tumorales cuando coexiste una pleuresía de etiología paraneoplásica.

6. La citología positiva sin evidencia de metástasis pleurales no debe incluir al paciente automáticamente en estadio III-B, permitiendo el estadiaje habitual, siendo susceptible de tratamiento quirúrgico.

Conclusiones

7. La citología positiva en el grupo de los lavados pleurales está en relación directa con el tipo histológico, el grado de invasión ganglionar, el grado de afectación pleural y el estadio clínico de la enfermedad.

8. En los pacientes con cáncer de pulmón intervenidos, la presencia o no de citología en el lavado pleural prequirúrgico no influye directamente en la supervivencia, por lo que no debe considerarse como factor de mal pronóstico.

RESUMEN

Nos cuestionamos la siguiente **HIPOTESIS de trabajo:**

Si la citología positiva hallada en el derrame pleural ipsilateral al cáncer de pulmón es suficiente para rechazar al paciente de la cirugía de exéresis, tal y como propone la clasificación internacional del TNM.

Con esta premisa nos planteamos unos **OBJETIVOS:**

1º.- Valorar la rentabilidad de la citología en el diagnóstico de metástasis pleurales detectables mediante toracoscopia y/o toracotomía.

2º.- Estudiar el significado de la citología positiva en el derrame de pacientes con cáncer de pulmón sin metástasis pleurales visibles macroscópicamente e histologías pleurales negativas.

3º.- Investigar mediante lavados pleurales antes y después de las maniobras destinadas a la exéresis tumoral la posible descamación espontánea y por manipulación quirúrgica de los tumores pulmonares .

4º.- Pronóstico y supervivencia de los distintos grupos de pacientes según la positividad de la citología en el derrame pleural y en los lavados.

MATERIAL Y METODOS:

Se formaron tres grupos de 151, 150 y 50 pacientes.

Grupo primero: pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón con derrame pleural. Se dividió en dos subgrupos según la cuantía del derrame pleural. En los pacientes con gran derrame se empleó sistemáticamente la **toracoscopia** con biopsia de las pleuras y estudio citológico y los diagnosticados por TAC se realizó directamente la **toracotomía**.

Grupo segundo: pacientes diagnosticados de cáncer pulmón sin derrame pleural. Se realizaron lavados pleurales antes y después de las maniobras quirúrgicas y se practicaron biopsias a distancia en los casos de sospecha de implantes tumorales. Los resultados del examen citológico de los lavados pleurales no se tuvieron en cuenta para la clasificación TNM de estos pacientes.

Grupo tercero (testigo): pacientes afectos de otra patología no tumoral que precisaron toracotomía.

El análisis estadístico se efectuó en un ordenador PC 386 DX utilizando el programa estadístico SIGMA (Horus Hardware).

Los estudios estadísticos se clasificaron en cuatro apartados:

Resumen

a) Eficacia de las pruebas diagnósticas y terapéuticas empleadas, mediante los índices de sensibilidad y especificidad.

b) Prueba de T de student en caso de variables homogéneas y el test de Mann-Witney en las no homogéneas.

c) Para la comparación de variables cualitativas empleamos el test de Chi-cuadrado con corrección de Yates y el test de Fisher en los casos de escasa muestra.

d) El análisis de supervivencia es hallado por el método de Kaplan-Meier y la comparación de supervivencias de los distintos grupos por el método de Mantel-Gehan-Tarone, considerandose estadísticamente significativos valores de p inferiores a 0.05 (lo habitual en los estudios de tipo estadístico).

RESULTADOS:

Grupo primero: La distribución histológica de la serie fue de adenocarcinomas en un 44.30%, microcíticos en un 25.10%, escamosos en un 22.50% y miscelánea en el 7.9%.

Macroscópicamente el derrame fue seroso en el 64.9% y serohemático en el 35.1%.

Atendiendo al volumen en mililitros se clasificaron en grandes (73.50%) los mayores de 500 ml y visibles en Rx de tórax estándar, y pequeños (26.50%), menores de 500 ml, visibles en la ecografía y TAC. En el hemitórax derecho

Resumen

apareció el 60.30% y en el izquierdo el 39.70% de los derrames. Las metástasis pleurales, presentes en el 62.90% de los casos, por orden de frecuencia tuvieron el aspecto de nódulos en el 93.50%, linfangitis en el 4.20% y placas o formas rugosas inespecíficas en el 2.30%. El porcentaje de citologías positivas en el líquido pleural fue del 47.70% (72/151), destacando un 68% para los adenocarcinomas, un 25% para los escamosos, un 5.50% para los microcíticos y 1.50% para el grupo miscelánea.

En el grupo de las toracoscopias no se encontraron metástasis pleurales en el 22.50% (25/111), este pequeño grupo se programó para toracotomía, descartándose de ellos 10 pacientes por su histología (microcíticos), presencia de ganglios contralaterales (N3), invasión mediastínica (T4) o mal estado general (índice de Karnofsky menor del 60%).

Se resecaron el 12.60% (14/111) de los pacientes programados para toracotomía de exéresis, un paciente tuvo contraindicación funcional (VEMS previsible menor de 800 ml).

En este mismo grupo, de los 86 pacientes con metástasis pleurales confirmadas histológicamente, se obtuvieron 57 casos de citología del derrame pleural (VP) y 29 (FN) y en 25 pacientes sin metástasis se hallaron 3 (FP) y 22 (VN).

En el grupo de las toracotomías, un 77.50% (31/40) de los pacientes no presentaron metástasis pleurales y se resecaron el 70% (28/40) cinco de ellos FP, siendo

Resumen

descartados para cirugía de exéresis por criterios funcionales el resto de los pacientes. En los demás (9/40), se detectaron metástasis pleurales, por lo que fueron descartados para la cirugía de exéresis procediéndose a la pleurodesis química.

Globalmente la citología fue positiva en el 47.70% (72/151), resecaándose seis pacientes con citología positiva y sin metástasis pleurales (en 66.66% de los FP).

El significado de la citología en el global de los derrames en relación a la presencia de metástasis tuvo una sensibilidad del 66.31%, una especificidad del 83.92%, un valor predictivo positivo del 87.50% y un valor predictivo negativo del 59.49%.

La supervivencia no estuvo en relación con la citología sino con el estadio clínico de la enfermedad, siendo aproximadamente la diferencia del 50% de la supervivencia en los pacientes en estadios I, II y III-A con respecto a III-B y IV de 9 meses.

Los pacientes resecaados (n=6) con citología positiva no presentaron metástasis pleurales exclusivamente y el 50% de la supervivencia superó el año de vida (aproximadamente 400 días), sin embargo en los pacientes (n=11) resecaados con citología negativa el 50% de supervivencia fue menor a 1 año (aproximadamente 340 días). La comparación de supervivencias de pacientes resecaados no dió diferencias significativas, sin

Resumen

embargo hay que resaltar la mayor supervivencia de los pacientes con citología positiva en su derrame y resecaados.

Grupo segundo: Se relacionó la citología positiva en los lavados prequirúrgicos con una serie de variables: tipo de intervención (neumonectomía/lobectomía/cuña y exploradora), localización (central/periférica) tamaño tumoral (nódulo-masa), tipo histológico, grado de invasión pleural, estadio y evolución (vivo/muerto/perdido) fueron significativos ($p < 0.05$).

En el lavado postquirúrgico se añade el grado del tumor (T), el grado de invasión ganglionar (N) y la invasión o no del bronquio de resección ($p < 0.05$).

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

El 72.72% de los pacientes con citología positiva perteneció a los estadios I, II, y III-A de la clasificación del TNM-1986.

En el grupo testigo: no encontramos ningún falso positivo en ningún caso.

La supervivencia en el grupo segundo ($n=150$) fue del 40% durante los tres años de estudio, mientras que el 50% de la supervivencia fue aproximadamente de dos años.

Si diferenciamos los pacientes según su citología en el lavado prequirúrgico, la supervivencia de los pacientes con

Resumen

citología negativa fue mayor que la de los pacientes con citología positiva ($p=0.135$). En los lavados postquirúrgicos la supervivencia de los pacientes se correlacionó con el resultado de la citología, siendo significativamente mejor con citología negativa ($p<0.001$).

Con relación al estadio clínico sí hubo diferencia significativamente mejor a favor de los pacientes del grupo A (estadios I, II y III-A) ($p<0.001$).

Al comparar las citologías de los lavados prequirúrgicos con los grupos de estadios, no existen diferencias significativas en relación a las citologías y sí en cuanto al estadio clínico.

En el grupo de pacientes resecaos con citología positiva en el lavado prequirúrgico ($n=26$) no han presentado metástasis exclusivas pleurales en el devenir, y el 50% de la supervivencia han llegado a los 2.5 años de vida.

En cuanto a los pacientes no resecaos con citología positiva en el lavados prequirúrgicos ($n=7$) no presentaron diferencias significativas ($p=0.462$) con los pacientes con citologías negativas en dichos lavados.

CONCLUSIONES:

La toracoscopia es la técnica invasiva más rentable en el diagnóstico etiológico de los derrames pleurales masivos.

La presencia de citología positiva en el derrame pleural no implica la existencia de metástasis pleurales.

Resumen

Los tumores de localización periférica y las adenopatías afectas son causa de descamación celular y por tanto pueden hallarse células neoplásicas cuando coexiste una pleuresía de etiología paraneoplásica.

La citología positiva sin evidencia de metástasis pleurales no debe incluir al paciente sistemáticamente en el estadio III-B, permitiendo el estadiaje habitual, siendo susceptible de tratamiento quirúrgico de exéresis.

No debe considerarse como factor de mal pronóstico la citología positiva en el lavado pleural prequirúrgico, pero sí el estadio clínico.

BIBLIOGRAFIA

Bibliografía

- 1.- Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. **Chest** 1986; 89:225-233.
- 2.- Fidler IJ, Hart IR. Biological diversity in metastasis neoplasms. Origins and implications. **Science** 1982; 217:998-1003.
- 3.- Cuttita F, Corney DN, Mulshine J, Moody TW, Fedaro JH, Fischler A, Minna JD. Bombesin-like peptides can function as autocrine growth factors in human small cell lung cancer. **Nature** 1985; 316:823-826.
- 4.- Ewing JR. A Treatise on tumors 3d ed. Saunders Philadelphia, 1982.
- 5.- Libshitz HI, McKenna RJ Jr, Mountain CF. Patterns of mediastinal metastases in bronchogenic carcinoma. **Chest** 1986; 90:229-232.
- 6.- Weissler JC, Niclđ LP, Toews GB. Pulmonary natural killer cell activity is reduced in patients with bronchogenic carcinoma. **Am Rev Respir Dis** 1987; 135:1353-1357.
- 7.- Udelman R, Roth JA, Lees D, Jelenich SE, Pas HI. Endobronchial metastases from soft tissue sarcoma. **J Surg Oncol** 1986; 32:145-149.
- 8.- Fidler IJ, Price JE. Metástasis del cáncer de pulmón. En: **Tratado de neumología . Fishman AJ 2ª ed. Capítulo 120. Barcelona, Doyma Ed. 1991; 3:1762-1767.**
- 9.- Adkins PC. Neoplásias de pulmón. Carcinoma de pulmón. **Gibbon 2ª edición 1980 Tomo I capítulo 18:471-489.**
- 10.- Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics 1992. **Cancer** 1992; 41:19-38.
- 11.- González J, Rodríguez F, Martín J, Banegas JR, Villar F. Muertes atribuibles al consumo de tabaco en España. **Med**

Bibliografía

- 11.- González J, Rodríguez F, Martín J, Banegas JR, Villar F. Muertes atribuibles al consumo de tabaco en España. **Med Clin** 1989; 92:15-18.
- 12.- L'Abée KA, Hoey JR. Cigarette smoking, lung cancer and canadian women. **Canad Med Ass J** 1984; 130:1539-1540.
- 13.- Auerbach O, Stout AP, Hammond EC, Garfinkel L. Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancer. **N Engl J Med** 1961; 265:253-262.
- 14.- Archer VE, Saccomanno G, Jones JH. Frequency of different histologic types of bronchogenic carcinoma as related to radiation exposure. **Cancer** 1974; 30:2056-2060.
- 15.- Frentzel-Beyme R. Lung cancer mortality of workers employed in chromate pigment factories. A multicentric european epidemiological study. **J Ca Res Clin Oncol** 1983; 105:183-188.
- 16.- Bond G, Thompson F, Cook R. Dietary vitamin A and lung cancer: results of a case-control study among chemical workers. **Nutr Cancer** 1987; 9:109-121.
- 17.- Stanley K, Stjernswärd J. Lung cancer. A worldwide health problem. **Chest** 1989; 96:1-5.
- 18.- Minna JD. Genetic events in the pathogenesis of the lung cancer. **Chest** 1989; 96:17-23.
- 19.- Antkowiak J, Regal AM, Takita H. Bronchogenic carcinoma in patients under age 40. **Ann Thorac Surg** 1989; 47:391-393.
- 20.- Graham EA, Singer JJ. Successful removal of an entire lung for carcinoma of the bronchus. **JAMA** 1933; 101:1371-1374.

Bibliografia

- 21.- Pearson FG. Lung Cancer the Past Twenty-Five Years. **Chest** 1986; 89:200-205.
- 22.- Muller KM. Histological classification and histogenesis of lung cancer. **Eur J Respir Dis** 1984; 65:4-19.
- 23.- Warren WH, Memoli VA, Kittle F, Jensik RJ, Faber LP, Gould VE. The biological implications of bronchial tumors. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1984; 87:274-282.
- 24.- Dunnill MS, Gatter KC. Cellular heterogeneity in lung cancer. **Histopathology** 1982; 10:461:475.
- 25.- Matews MS. Morfologic classification of bronchogenic carcinoma. **Cancer Chemoter Rep** 1973; 4:229.
- 26.- WHO: The world organization typing of lung tumors. **Ann J Clin Pathol** 1982; 77:123-126.
- 27.- Hammar SP, Bolen JW, Bockus D, Remington F, Friedman S. Ultrastructural and immunohistochemical features of common lung tumors: An overview. **Ultrastructural Pathol** 1985; 9:283-318.
- 28.- Heard BE, Dewar A. Squamous cell carcinoma of bronchus. Polypoid granules and mitochondrial densities gound by electron microscopy. **Diagn Histopathol** 1982; 5:189-195.
- 29.- Singh G, Katyal SL, Torikata C. Carcinoma of type II pneumocytes. Immunodiagnosis of a subtype of "bronchioalveolar carcinomas". **Am J Pathol** 1981; 102:195-208.
- 30.- Carter D, Yesner R. Carcinoma of the lung with neuroendocrine differentiation. **Semin Diagn Pathol**

Bibliografía

- 1985; 2:235-254.
- 31.- Davis S, Sobel H. Histologic subtypes of small cell carcinoma of the lung: response of therapy. **Eur J Cancer** 1981; 17:351-354.
- 32.- Ortega L, Torres AJ, Balibrea JL. Características microscópicas y ultraestructurales del cáncer de pulmón. **Cir Esp** 1989; 46:3-10.
- 33.- Agusti A. Pronóstico del cáncer de pulmón. **Medicine (2ª serie)** 48:2945-2948.
- 34.- Denoix. Spiro SG: The diagnosis and staging of Lung cancer en:Smyth JF(eds). **The management of lung cancer**, Edimburgo, Ed Arnold 1984:36-52,1946
- 35.- Torres A, Suárez A, Cuberes R, Hernandez F, Garrido R, Picardo A, Mendiz JG. Tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón. **Grupo Jarpyo Editores, S.A. II CATEDRA DE CIRUGIA (Prof. J.L. Balibrea). Hospital Universitario San Carlos. Madrid** 1989; 1-20.
- 36.- Mountain CF. Lung cancer staging classification. **Clin Chest Med** 1993; 14:43-51.
- 37.- Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1978; 76:832-839.
- 38.- American Thoracic Society. Clinical staging of primary lung cancer. **Am Rev Respir Dis** 1983; 127:1-7.
- 39.- Karnofsky DA, Golbsy RB, Pool JL. Preliminary studies on the natural history of lung cancer **.Radiology** 1957; 69:477-487.

Bibliografía

- 40.- Bragg DG. Imaging in primary lung cancer: the role of detection staging and follow-up. **Semin Ultrasound CT MR** 1989; 10:453-466.
- 41.- Fraser RG, Pare JAP. Diagnóstico de las enfermedades del tórax. **Enfermedades neoplásicas de los pulmones**. Salvat Ed. Barcelona 1976.
- 42.- Ronney BM, Austin JHM. Plain film evaluation of carcinoma of the lung. **Semin Roentgenol** 1990; 25:45-63.
- 43.- Laurent F, Drouillard J, Dorcier F, Velly JF, Barat JL, Legasa L, Martigne CH, Couraud L. Tomografía computarizada y resonancia magnética, en el cáncer bronquial. **Cir Esp** 1989; 46:56-65.
- 44.- Rendina EA, Bognolo DA, Mineo TC, Gualdi GF, Caterino M, Di Biasi C, Facciolo F, Ricci C. Computed tomography for the evaluation of intrathoracic invasion by lung cancer. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1987; 94:57-63.
- 45.- Grenier Ph, Verhoogen Ch, Desbleds MT, Carette MF, Musset D, Menu Y, Nahum H. L'imagerie par résonance magnétique dans l'étude des atteintes hilaires pulmonaires. **J Radiol** 1986; 67:71-77.
- 46.- Kono M, Adachu S, Kusumoto M, Sakai E. Clinical utility of Gd-DTPA enhanced magnetic resonance imaging in lung cancer. **J Thorac Imaging** 1993; 8:18-26
- 47.- Muller NL, Gamsu G, Webb WR. Pulmonary nodules: detection using magnetic resonance and computed tomography. **Radiology** 1985; 155:687-690.
- 48.- Callejas MA. ¿Es útil la gammagrafía con galio en la evaluación de extensión del cáncer de pulmón?. **Arch bronconeumol** 1990; 26:233-234.

Bibliografía

- 49.- Marty-Ane CH, Pezet D, Camilleri L, Escande G, Mercier R. La médiastinoscopie dans le bilan d'operabilité du cancer bronchique. **Rev Pneumol Clin** 1985;41:283-294.
- 50.- García A, Galan G, París F. La exploración mediastínica "selectiva" (mediastinoscopia e hilioscopia), en la valoración preoperatoria del cáncer broncopulmonar. **Cir Esp** 1989; 46:66-70.
- 51.- Paris F, Garcia-Zarza A, Cantó A, Moya JA, Blasco E, Ferrer G, Pastor J, Borro J, Padilla J, Guijarro R. Hilioscopy as a staging procedure in lung cancer. In: **International Trends in General Thoracic Surgery**. WB Saunders Ed. Philadelphia 1985; 1:54-58.
- 52.- Shure D. Fiberoptic bronchoscopy. Diagnostic applications. **Clin Chest Med** 1987; 8:1-13.
- 53.- Wang KP, Britt EJ. Needel brush in the diagnosis of lung mass or nodule trough flexible bronchoscopy. **Chest** 1991; 100:1148-1150.
- 54.- Sinner WN. Pulmonary lesion diagnosed by needle biopsy. **Cancer** 1979; 43:1533-1540.
- 55.- Profio AE, Doiron DR, King EG. Laser fluorescence bronchoscope for localization of ocult lung cancer. **Med Phys** 1979; 6:523-525.
- 56.- Cortese JA, Kinsey JH, Woolner LB et al. Hematoporphyrin derivative in the detection and localization of radiographically accult lung cancer. **Am Rev Respir Dis** 1982; 126:1087-1088.
- 57.- Shields TW, Robinette CD. long-term survivors after resection of bronchial carcinoma. **Surg Gynecol Obstet** 1973; 136:759-762.

Bibliografía

- 58.- Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB. Detección de true pathologic stage I lung cancer in a screening program and the effect on survival. **Cancer** 1981; 47:1182-1187.
- 59.- Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB. Impacto del descubrimiento temprano del cáncer pulmonar sobre su evolución clínica. **Clín Quirúr Nort Am** 1987; 5:935-951.
- 60.- Ladurie MLe R, Ranson-Bitker B. Quality of life following resection for lung cancer. **International Trends in General Thoracic Surgery** W.B. Saunders Philadelphia 1985; 1:296-303.
- 61.- Murren JR, Buzaid AC. Chemotherapy and radiation for the treatment of non small cell lung cancer. **Clin Chest Med** 1993; 14:161-171.
- 62.- Pallarés MC, Barnadas A, Piera JM, Izquierdo AJ, Lopez Lopez JJ. Neoplásia de pulmón no células pequeñas: factores pronósticos. **Oncología** 1986; 9:52-57.
- 63.- Ramsdell JW, Peters RM, Taylor AT, Jr et al. Multiorgan Scans for Staging Lung Cancer. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1977; 73:653-659.
- 64.- Moores DWO, McKneally MF. Tratamiento de cáncer pulmonar en etapa I (T1N0M0,T2N0M0). **Clín Quirúr Nort Am** 1987; 5:965-971.
- 65.- Lalli A.F, McCormack LJ, Zelch M et al. Aspiration Biopsies of Chest Lesions. **Radiology** 1978; 127:35-40
- 66.- López Pujol J, Salvatierra A. Problemática del nódulo pulmonar solitario. fibroscopia y punción transparietal. **Cir Esp** 1989; 46:32-39

Bibliografía

- 67.- Zavala DC. Diagnostic Fiberoptic Bronchoscopy: Techniques and Results of Biopsy in 600 Patients. **Chest** 1975; 68:12-19.
- 68.- Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR. Clinical strategies for solitary pulmonary nodule. **Ann Rev Med** 1992; 41:195-208.
- 69.- Colquhoun S.D, Rosenthal D, Mortond l. Role of Percutaneous Fine-Needle Aspiration Biopsy in Suspected Intrathoracis Malignancy. **Ann Thorac Surg** 1991; 51:390-393.
- 70.- Ginsberg RJ, Hill LD, Eagan RT, et al. Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1983; 86:654-658.
- 71.- Jensik RJ, Faber LP, Kittle CF. Segmental resection for Bronchogenic carcinoma . **Ann Thorac Surg** 1979; 28:475-483.
- 72.- Martini N. Surgical treatment of lung cancer. **Semin oncol** 1990; 17:9-10.
- 73.- Brock R, Whytehead LL. Radical pneumonectomy for bronchial carcinoma. **Br J Surg** 1955; 43:8-24
- 74.- Johnson J, Kirby C.K, Blakemore W.S. Should we insist on "radical pneumonectomy" as a routine procedure in the treatment of carcinoma of the Lung?. **J Thorac Surg** 1958; 36:309-315.
- 75.- Bennet WF, Smith RA. Segmental resection for bronchial carcinoma. A surgical alternative for the compromised patient. **Ann Thorac Surg** 1979; 27:169-172
- 76.- Jensik RJ. Minirresección de pequeños carcinomas pulmonares periféricos. **Clín Quirúr Nort Am** 1987; 5:979-987.

Bibliografía

- 77.- Martini N, Ghosn P, Melamed MR. Local recurrence and new primary carcinoma after resection. **International Trends In general Thoracic Surgery. WB Saunders Philadelphia 1985; 1:164-169.**
- 78.- Weisel RD, Cooper JD, Delarue NC, et al. Sleeve lobectomy for carcinoma of the lung. **J Thorac Cardiovasc Surg 1979; 78:839-849.**
- 79.- Faber LP, Jensik RJ, Kittle CF. Results of sleeve lobectomy for bronchogenic carcinoma in 101 patients. **Ann Thorac Surg 1984; 37:279-285**
- 80.- Faber LP. Resultados del tratamiento quirúrgico del carcinoma pulmonar en etapa III en la proximidad de la carina. Usos de la lobectomía de manguito comparada con la neumonectomía, y usos de la neumonectomía de manguito. **Clín Quirúr Nort Am 1987; 5:1035-1048.**
- 81.- Waatanabe Y, Shimizu J, Oda M, Hayashi Y, Watanabe S, Yazaki U, Iwa T. Results in 104 patients undergoing bronchoplastic procedures for bronchial lesions. **Ann Thorac Surg 1990; 50:607-614.**
- 82.- Read RC, Schaefer R, North N, Walls R. Diameter cell type and survival in stage I primary non-small cell lung cancer. **Arch Surg 1988; 123:446-449.**
- 83.- Padilla J, Blasco E, Borro JM, Galan G, Paris F. Factores pronósticos y supervivencia en el tratamiento quirúrgico del carcinoma broncopulmonar no anaplásico de células pequeñas en estadio I. **Arch bronconeumol 1993; 29:3-6.**
- 84.- Herranz C. Tratamiento del carcinoma microcítico broncopulmonar. **Cir Esp 1989; 46:128-139.**
- 85.- Shields TW, Higgins GA, Matthews MJ, Keen RJ. Surgical resection in the management of small cell

Bibliografía

- carcinoma of the lung. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1982; 84:481-488.
- 86.- Tartter PI, Burrows L, Kirschner P. Perioperative blood transfusion adversely affects prognosis after resection of stage I (subset N0) non-oat cell lung cancer. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1984; 88:659-662.
- 87.- Shah SS, Thompson J, Goldstraw P. Results of operation without adjuvant therapy in the treatment of small cell lung cancer. **Ann Thorac Surg** 1992; 54:498-501.
- 88.- Vogt-Moykopf I. Resección quirúrgica y quimioterapia coadyuvante en el carcinoma microcítico de pulmón. **Cir Esp** 1989; 46:149-152.
- 89.- Mountain CF, Gail MH. Surgical adjuvant intrapleural BCG treatment for stage I non small cell lung cancer. Preliminary report of the National Cancer Institute Lung Cancer Study Group. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1977; 82:649-657.
- 90.- Martini N, Flehinger BJ, Nagasaki F et al. Prognostic significance of N1 disease in carcinoma of the lung. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1983; 86:646-653.
- 91.- Martini N. Rationale for surgical treatment of brain metastasis in non-small cell carcinoma. **Ann Thorac Surg** 1986; 42:357-358.
- 92.- The Ludwig Lung Cancer Group: Patterns of failure in patients with resectable stage I and non-small cell carcinoma of the lung. **Ann Surg** 1987; 205: 67-71
- 93.- Dartevielle P, Khalife J. Surgical approach to local recurrence and the second primary lesion. **International Trends in General Thoracic Surgery** WB. Saunders Philadelphia 1985; 1:156-163.

Bibliografía

- 94.- Shields TW. Preoperative radiation therapy in the treatment of bronchial carcinoma. **Cancer** 1972; 30:1388-1394.
- 95.- Cox JD. Non-small cell lung cancer-role of radiation therapy. **Chest** 1986; 89:284-288.
- 96.- The Lung Cancer Study Group .(Prepared by Weisemberger TH, Gail M): Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of Lung. **N.England J Med** 1986; 315:1377-1381.
- 97.- Astudillo J, Conill C. Cirugía de las metástasis pulmonares. Factores pronóstico. **Rev Quir Esp** 1987; 15:270-273
- 98.- Holmes EC. Tratamiento del cáncer pulmonar en etapa II (T1N1 y T2N1). **Clín Quirúr Nort Am** 1987; 5:973-977.
- 99.- Holmes EC, Golub SH. Immunologic Defects in Lungs Cancer Patients. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1976; 71:161-168
- 100.- Sarna G, Figlin R, Callaghan M. Alpha (human leukocyte)-interferon as treatment for non-small cell carcinoma of the lung: A phase II trial. **J Biol Response Modifiers** 1983; 2:343-347.
- 101.- Okubo Y, Nakata M, Kuroiwa Y, Wada S, Kusama S. NK Cells in carcinomatous and tuberculous pleuresy. Phenotypic and funtional analyses of NK cells in peripheral blood and pleural effusions. **Chest** 1987; 92:500-504.
- 102.- Torres Garcia AJ, Suarez Garcia A, Balibrea Cantero JL. Tratamiento quirúrgico del cáncer

Bibliografía

- de pulmón no oat cell. **Rev Cáncer** 1990; 1:249-256.
- 103.- Ayarra FJ, Arenas C, Garcia F, Jimenez A, Cuaresma J, Loscertales J. Contraindicaciones en la cirugía del cáncer de pulmón. **Rev Quirúr Esp** 1981; 8:265-267.
- 104.- Couraud L, Chidler R, Gómez F. Evaluación del riesgo funcional respiratorio en la cirugía de exéresis pulmonar. Predicción del VEMS y estudios hemodinámicos con bloqueo de la arteria pulmonar. **Cir Esp** 1989; 46:40-45.
- 105.- Mc Caughan BC, Martini N, Bains MS, Mc Cormack P. Chest wall invasion in carcinoma of the lung. Therapeutic and prognostic implications. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1985; 89:836-841.
- 106.- Piehler JM, Pairolero PC, Weiland LH, et al. Bronchogenic carcinoma with chest wall invasion. Factors affecting survival following an bloc resection. **Ann Thorac Surg** 1982; 34:684-691.
- 107.- Pairolero PC, Trastek VF, Payne WS. Tratamiento de carcinoma broncogénico que ha invadido la pared torácica. **Clín Quirúr Nort Am** 1987; 5:989-995.
- 108.- Williams DE, Pairolero PC, Davis CS, et al. Survival of patients surgically treated for stage I lung cancer. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1981; 82:70-76.
- 109.- Albertucci M, DeMeester TR, Rothberg M, Hagen JA, Santoscoy R, Smyrk TC. Surgery and the management of peripheral lung tumors adherent to the parietal pleura. **The J Thorac Cardiovasc Surg** 1992; 103:8-13.

Bibliografía

- 110.- Geha AS, Bernatz PE, Woolner LB. Bronchogenic carcinoma involving the thoracic wall: surgical treatment and prognosis significance. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1967; 54:394-396.
- 111.- Pancoast HK. Superior pulmonary sulcus tumors. **JAMA** 1932; 99:1391-1396.
- 112.- Paulson DL. Technical considerations in stage III disease: The "superior sulcus" lesion. In: **International Trends In General Thoracic Surgery** WB Saunders Eds. Philadelphia 1985; 1:121-131.
- 113.- Shaw RR, Paulson DL, Kee JL. Treatment of the superior sulcus tumor by irradiation followed by resection. **Ann Surg** 1961; 154:229-240.
- 114.- Hilaris BS, Luomanen RK, Mahan BS, et al. Interstitial irradiation of apical lung cancer. **Radiology** 1971; 99:655-660.
- 115.- Hilaris BS, Martini N. Multimodality therapy of superior sulcus tumors. In Bonica J. **Advances in pain research and Therapy. 4, New York .Raven Press** 1982;113-122.
- 116.- Shahian DM, Neptune WB, Ellis FH. Pancoast tumors: Improved survival with preoperative and postoperative radiotherapy. **Ann Thorac Surg** 1987; 43:32-38.
- 117.- Morris RW, Abadir R. Pancoast Tumor. The value of high dose radiation therapy. **Radiology** 1979; 132:717-719.
- 118.- CTsuchiya R, Goya T, Naruke T, Suemasu K. Resection of tracheal carina for lung cancer. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1990; 99:779-787.

Bibliografía

- 119.- Naruke T. Bronchoplastic and bronchovascular procedures of the tracheobronchial tree in the management of primary lung cancer. **Chest** 1989; 96:53-56s.
- 120.- Faber LP. Resultados del tratamiento quirúrgico del carcinoma pulmonar en etapa III en la proximidad de la carina. Usos de la lobectomía de manguito comparada con la neumonectomía, y usos de la neumonectomía de manguito. **Clín Quirúrg Nort Am** 1987; 5:1035-1048.
- 121.- Díaz JP, Canela M, Maestre J, Fontanals J, Balust M. Uso del láser en las lesiones obstructivas traqueobronquiales por cáncer de pulmón. **Cir Esp** 1989; 46:166-172.
- 122.- Firmin RK, Azariades M, Lennox SC, et al. Sleeve lobectomy for bronchial carcinoma. **Ann Thorac Surg** 1983; 35:442-449.
- 123.- Hazuka MB, Bunn Jr PA. Controversies in the nonsurgical treatment of stage III non-small cell lung cancer. **Am Rev Respir Dis** 1992; 145:967-977.
- 124.- McCormack PM, Bains MS, Martini N, Burt ME, Kaiser LR. Métodos de reconstrucción esquelética después de extirpación de carcinoma pulmonar que invade pared torácica. **Clín Quirúrg Nort Am** 1987; 5:1011-1019.
- 125.- Burt ME, Pomerantz AH, Bains MS, McCormack PM, Kaiser LR, Hilaris BS, Martini N. Resultados del tratamiento quirúrgico del cáncer pulmonar en etapa III que invade mediastino. **Clín Quirúrg Nort Am** 1987; 5:1021-1034.
- 126.- Trastek VF, Pairolero PC, Piehler JM, et al. En-bloc (non-chest wall) resection for bronchogenic carcinoma with parietal fixation. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1984; 87:352-358.

Bibliografía

- 127.- Shields TW. The significance of ipsilateral mediastinal lymph node metastasis (N2 disease) in non-small cell carcinoma of the lung. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1990; 99:48-53.
- 128.- Roeslin N, Chalkiadakis G, Dumont P, Witz JP. A better prognostic value from a modification of lung cancer staging. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1987, 94:504-509.
- 129.- Bénichou J, FabreCH, Chastang CL, Lebeau B, Babo P, Rebischung JL, LepageT, Fichet D, Decroix G. Facteurs pronostiques du cancer du poumon opéré non à petites cellules. **Rev Mal Resp** 1987; 4:301-309.
- 130.- Zapatero Gaviria J, Peñalver Pascual R, Golpe Gomez A, Perez Rodriguez E, Córdoba Peláez M, Baswitz Gomez B, Madrigal Royo L, Casanova Macario C, Dominguez Reboiras S, Lago Viguera J, Candelas Barrios J. Tratamiento quirúrgico del carcinoma bronquial N2 no oatcell asociado a linfadenectomía radical mediastínica. **Arch bronconeumol** 1990; 26:244-24.7
- 131.- Holmes EC. Update in surgery for lung cancer. **Chest** 1986; 99:310-311.
- 132.- Pearson FG. Radical surgery for N2 disease in lung cancer. **Chest** 1986; 89:339-340.
- 133.- Martini N. Surgical treatment of non-small lung cancer by stage. **Semin surg oncol** 1990; 6:248-254.
- 134.- Ramos G, Garcia-Yuste M, Duque JL, Castanedo M, López Martin F, Gallo MJ, Diez A. La cirugía en el cáncer no microcitico de pulmón con afectación ganglionar mediastínica. **Archiv bronconeumol** 1993; 29:64-68.

Bibliografía

- 135.- Martini N, Flehinger BJ. Importancia de la cirugía en el cáncer pulmonar en fase N2. **Clín Quirúr Nort Am** 1987; 5:1071-1084.
- 136.- Pearson G, DeLarue NC, Ilves R, Todd TR J, Cooper JD. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1982; 83:1-11.
- 137.- Mountain CF. Prognostic implications of the international staging system for lung cancer. **Semin Oncol** 1987; 15:236-245.
- 138.- Thomas PA, Piantadosi S, Mountain CF. Should subcarinal lymph nodes be routinely examined in patients with non-small cell lung cancer. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1988; 95:883-887.
- 139.- Wang KP, Brower R, Haponik EF, Siegelman S. Flexible transbronchial needle aspiration for staging bronchogenic carcinoma. **Chest** 1983; 84:571-576.
- 140.- Kenis Y. Surgical adjuvant chemotherapy in non-small cell carcinoma of the Lung. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1980; 6:1075-1077.
- 141.- Martini N, Kris MG. The effects of preoperative chemotherapy on the resectability of non-small cell lung carcinoma with mediastinal lymph node metastases (N2M0). **Ann Thorac Surg** 1988; 45:370-379.
- 142.- Ginsberg RJ. Surgical treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. **Arch bronconeumol** 1992; 28:321-323.
- 143.- Kirsh MM, Sloan H. Mediastinal metastases in bronchogenic carcinoma : influence postoperative irradiation, cell tipe and

- location. **Ann Thorac Surg** 1982; 33:459-463.
- 144.- Clarier J, Israel L, Nouvet G, Raul Y, Gress JJ, Morera JF, Zabbe CL, Lerebourg-Pigeonniere G, Breau J. Preliminary results of preoperative chemotherapy with a combination of platinum-bleomycine administered in 5 days cycles in carcinoma of the bronchus. **Recent results in cancer research Springer. Verlay Berlin Heidelberg** 1986; 103:120-123.
- 145.- Martini N. El carcinoma de pulmón con metástasis ganglionar mediastínica, ¿es una enfermedad quirúrgica?. **Cir Esp** 1989; 46:116-121.
- 146.- Ginsberg RJ. Adjuvant therapy for resectable lung cancer. The lung cancer study group experience. **Chest** 1986; 89:342.
- 147.- Ginsberg J. Valoración del mediastino por técnicas invasoras. **Clín quirúrg nort Am** 1987; 5:1059-1070.
- 148.- Casillas M, París F. Carcinoma broncopulmonar con invasión parietal. Problemática actual y factores que influyen en la supervivencia. **Cir Esp** 1989; 46:102-109.
- 149.- Molins L, Spencer Payne W, Pairolero PC, Trastek VF. Supervivencia del cáncer de pulmón con resección de la pared torácica. **Cir Esp** 1989; 46:110-115.
- 150.- Jensik RJ, Faber P, Kittle CP, Miley RW, Thatcher WC, El-Baz N. Survival in patients undergoing tracheal sleeve pneumonectomy for bronchogenic carcinoma. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1982; 84:489-496.
- 151.- Deslauriers J, Gaulin P, Beaulieu M, et al 1985(26). Long-term clinical and functional

Bibliografía

- results of sleeve lobectomy for primary lung cancer. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1985; 90: 656-661.
- 152.- Varela G, Roca R, Bogaert M, Larru E, Toledo J. Toracotomia por carcinoma broncogénico en pacientes mayores de 70 años. **Arch Bronconeumol** 1988; 24:67-71.
- 153.- Levasseur Ph. Tratamiento quirúrgico de los cánceres broncopulmonares "metacrónicos". **Cir Esp** 1989; 46:162-165.
- 154.- Dartevelle P, Khalife J. Surgical approach to local recurrence and the second primary lesion. In: **International Trends In General Thoracic Surgery** WB Saunders Eds. Philadelphia 1985; 1:156-163.
- 155.- Fleisher AG, Mc Elvaneyn G, Robinson CLN. Multiple primary bronchogenic carcinoma: treatment and follow-up. **Ann Thorac Surg** 1991; 51:48-51.
- 156.- Deschamps C, Pairolero PC, Trastek VF, Spencer Payne W. Multiple primary lung cancers. Results of surgical treatment. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1990; 99:769-778.
- 157.- Mountain CF. Value of the new TNM staging system for lung cancer. **Chest** 1989; 96:47-49;
- 158.- Pearson FG. Lung cancer the past twenty-five years. **Chest** 1986; 89:200-205.
- 159.- Capewell S, Sudlow MF. Performance and prognosis in patients with lung cancer. **Thorax** 1990; 45:951-956.
- 160.- Shields TW. Surgical therapy for carcinoma of the lung. **Clin Chest Med** 1993; 14:121-147.

Bibliografía

- 161.- Sahn SA. The pleura of the Art. **Am Rev Respir Dis** 1988; 138:184-234.
- 162.- Agostoni E. Mechanics of the pleural space. **Physiol Rev** 1972; 52:57-128.
- 163.- Andrews PM, Porter KR. The ultrastructural morphology and possible functional significance of mesothelial cells in rabbits. **Anat Rec** 1973; 177:409-426.
- 164.- Leak LV. Gross and ultrastructural morphologic features of the diaphragm. **Am Rev Respir Dis** 1979; 119:3-21s.
- 165.- Wang NS. The preformed stomas connecting the pleural cavity and the lymphatics in the parietal pleura. **Am Rev Respir Dis** 1975; 111:12-20.
- 166.- Wang NS. Anatomy and physiology of the pleural space. **Clinics Chest Med** 1985; 6:3-16.
- 167.- Naigaishi C. Functional anatomy and histology of the lung. **Baltimore: Univ Park Press** 1972:79-179.
- 168.- Bernaudin JF, Fleury J. Anatomy of the blood and lymphatic circulation of the pleura serosa in: Chretien J, Bignon J, Hirsch A, eds. **The pleura in health and disease. New York: Marcel Dekker** 1985:101-124.
- 169.- Marsac J, Frija J, Bismuth V. Chylothorax et pathologie lymphatique de la plevre. **Rev Fr Mal Respir** 1982; 10:227-241.
- 170.- Staub NC, Wiener-Kronish JP, Albertine KH. Transport through the pleura. Physiology of normal liquid and solute exchange in the pleural space. **The pleura in health and disease. New York: Marcel Decker** 1985:169-193.

Bibliografía

- 171.- Begin R, Bactor M, Bergeron D, Cantin A, Berthiaume Y, Peloquin S, Bisson G, Lamoreux G. Radiographic assessment of pleuropulmonary disease in asbestos workers: posterior, four view films, and computed tomograms of the thorax. **Br J Ind Med** 1984; 41:373-383.
- 172.- Byrk D. Intrapulmonary effusions. **Radiology** 1976; 120:33-36.
- 173.- Higgins JA, Juergens JL, Bruwer AJ, Parin TW. Loculated interobar pleural effusion due to congestive heart failure. **Arch Intern Med** 1955; 96:180-187.
- 174.- Austi JHM, Romney BM, Goldsmith LS. Missed bronchogenic carcinoma. Radiographic findings in 27 patients with a potentially resectable lesion evident in retrospect. **Radiology** 1992; 182:115-122.
- 175.- Brinkman GL. The significance of pleural effusión complicating otherwise operable bronchogenic carcinoma. **Chest** 1959; 36:152-154
- 176.- Fraser RG, Pare JAP. Diagnosis of diseases of the chest. **Saunders eds. Philadelphia** 1979; 3:1746-1792.
- 177.- Harnsberger HR, Lee TG, Mukuno DH. Rapid inexpensive real-time directed thoracocentesis. **Radiology** 1983; 146:545-546.
- 178.- Sullivan KL, Steiner RM, Wechsler RJ. Lymphaticopleural fistula diagnosis by computed tomography. **J Comput Assist Tomogr** 1984; 8:1005-1006.
- 179.- Pennes DR, Glazer GM, Wimbish KJ, Gross BH, Long RW, Orringer MB. Chest wall invasion by lung cancer. Limitations of CT evaluation. **A J R** 1985; 144:507-511.

Bibliografia

- 180.- Collins TR, Sahn SA: Thoracocentesis: complications, patient experience and diagnostic value. **Chest** 1987; 91:817-822.
- 181.- Baro RL, Stark DD, McClenan BL, Shanes JG, Davids GL, Koch DD. Intrathoracic extension of retroperitoneal urine collections. **A J Roentgenol** 1981; 137:37-41.
- 182.- Sahn SA. Pleural fluid analysis: Narrowing the differential diagnosis. **Semin Respir Med** 1987; 9:22-29.
- 183.- Light RVW, Ball WC, Jr. Glucose and amylase in pleural effusions. **JAMA** 1973; 225:257-259.
- 184.- Brandstetter RD, Cohen RP. Hypoxemia after thoracocentesis: a predictable and treatable condition. **JAMA** 1959; 242:1060-1061.
- 185.- Estenne M, Yernault JC, DeTroyer A. Mechanism of relief of dyspnea after thoracocentesis in patients with large pleural effusions. **Am J Med** 1983; 74:813-819.
- 186.- Light RW, Jenkinson SG, Minh VD, George RB. Observations on pleural fluid pressure as fluid is withdrawn during thoracocentesis. **Am Rev Respir Dis** 1980; 121:799-804.
- 187.- Sahn SA, Good JT JR. Pleural fluid pH in malignant effusions. Diagnostic, prognostic and therapeutic implications. **Ann Intern Med** 1988; 108:345-349.
- 188.- Rodriguez-Panadero F, Lopez-Mejias J. Survival time of patients with pleural metastatic carcinoma predicted. **Chest** 1989; 95:320-324.
- 189.- Moghissi K. The malignant pleural effusion: tissue diagnosis and treatment. **International**

Bibliografia

- Trends in General Thoracic Surgery. St. Louis Missouri 1990; 6:397-408.**
- 190.- Sahn SA. Malignant pleural effusions. **Semin Respir Med 1987; 9:43-53.**
- 191.- Naylor B, Schmidt RW. the case for exfoliative cytology of serous effusions. **Lancet 1964; 1:711-712.**
- 192.- Melamed MR. The cytological presentation of malignant lymphomas and related diseases in effusions. **Cancer 1963; 16:413-431.**
- 193.- Johnson WD. the cytological diagnosis of cancer in serous effusions. **Acta Cytol 1966; 10:161-172.**
- 194.- Grunze H. The comparative diagnostic accuracy, efficiency and specificity techniques used in the diagnosis of malignant neoplasm in serous effusions of the pleural and pericardial cavities. **Acta Cytol 1964; 8:150-164.**
- 195.- Boutin C, Viallat JR, Cargnino P, Farisse P. Thoracoscopy in malignant effusion. **Am Respir Dis 1981; 124:588-592.**
- 196.- Huguenin S, Doltrens A. Résultats de la biopsie pleural à l'aiguille. **Poumon Coeur 1981; 37:11-19.**
- 197.- Jacobsus HC. Uber die möglichkeit die zytoscopie beim untersuchung seroser hohlungen anzuwenden. **Munch Med Wocheater 1910; 40:20-90.**
- 198.- Radigan LR, Glover JL. Thoracoscopy. **Surgery 1977; 82:425-428.**

Bibliografia

- 199.- Wakabayashi A, Calif I. Expanded applications of diagnostic and therapeutic thoracoscopy. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1991; 102:721-723.
- 200.- Newhouse MT. Thoracoscopy: Diagnostic and therapeutic indications. **Pneumologie** 1989; 43:48-52.
- 201.- Boutin C, Viallat JR, Cargnino P, Farisse P. Thoracoscopy in malignant pleural effusion. **Am Rev Respir Dis** 1981; 124:588-592.
- 202.- Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: analysis of 96 patients. **Am J Med** 1977; 63:695-702.
- 203.- Tattersall MHN, Boyer MJ. Management of malignant pleural effusions. **Thorax** 1990; 45:81-82.
- 204.- Pillay WKG. Total proteins in serous fluids in cardiac failure. **S Afr Med J** 1965; 39:142-143.
- 205.- Meyer PC. Metastatic carcinoma of the pleura. **Thorax** 1966; 21:437-443.
- 206.- Spriggs AL, Boddington MM. **The cytology of effusions.** 2nd ed New York: Grune and Stratton; 1968.
- 207.- Good JT JR, Taryle DA, Sahn SA. The pathogenesis of low glucose, low pH malignant effusions. **Am Rev Respir Dis** 1985; 131:737-741.
- 208.- Epler GR, McCloud TC, Gaensler EA. Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusion in a working population. **JAMA** 1982; 247:617-622.

Bibliografía

- 209.- Cantó A, Ferrer G, Romagosa V, Moya J, Bernat R. Lung cancer and pleural effusion. **Chest** 1985; 87:649-652.
- 210.- Maultiz RM, Good JT Jr, Kaplan RL, Reller LB, Sahn SA. The pleuropulmonary consequences of esophageal rupture: an experimental model. **Am Rev respir Dis** 1979; 120:263-267.
- 211.- Light RW. Pleural diseases. **Philadelphia Lea and Feliger; 1983.**
- 212.- Poe RH, Israel RH, Utell MJ, Hall WJ, Greenblatt DW, Kollag MC. Sensitivity, specificity and predictive values of closed pleural biopsy. **Arch Intern Med** 1984; 144:325-328.
- 213.- Díez M, Cerdán FJ, Ortega MD, Balibrea JL. Utilización de marcadores tumorales en el diagnóstico del cáncer de pulmón. Estudio comparativo entre CEA, CA-125, PHI, ferritina; beta-HCG y beta-2 microglobulina. **Cir Esp** 1989; 46:337-342.
- 214.- Decker DA, Dines DE, Payne WS, et al. The significance of cytologically negative pleural effusion in bronchogenic carcinoma. **Chest** 1978; 74:640-642.
- 215.- Martensson G, Pettersson K, Tringer G. Differentiation between malignant and non malignant pleural effusion. **Eur J Respir Dis** 1985; 67:326-329.
- 216.- Dines DE, Pierre RV, Frazen SJ. The value of cells in the pleural fluid in the differential diagnosis. **Mayo Clin Proc** 1975; 50:571-572.
- 217.- Weissberg D, Kaufman M. Diagnostic and therapeutic pleuroscopy. **Chest** 1979; 78:732-735.

Bibliografia

- 218.- Keller SM. Current and future therapy for malignant pleural effusion. **Chest** 1993; 103:63-67.
- 219.- Kaiser LR. Diagnostic and therapeutic uses of pleuroscopy (thoracoscopy) in lung cancer. **Surg Clin Nor Am** 1987; 67:1081-1086.
- 220.- Cantó A. La toracoscopia. **Arch bronconeumol** 1991; 27:104-108.
- 221.- Doménech JM, Ezpeleta L, Viladrich MC. Indices de mortalidad y morbilidad. Validez de una prueba diagnóstica. **Documentos del laboratori d'Estadística aplicada i modelització. Universitat Autònoma de Barcelona** 1991; 8-14.
- 222.- Doménech JM. Introducción al análisis de la supervivencia. **Documentos del laboratori de Psicologia matemática. Universidad Autónoma de Barcelona.** 1992 :10-24.
- 223.- Shan SA. Pleural effusion in lung cancer. **Clin Chest Med** 1993; 14:189-200.
- 224.- Sahn SA. Derrames pleurales malignos. **En: Tratado de Neumología 2ª Ed. Capítulo 137. A. Fishman** 1991; 3:2003-2013
- 225.- Maier HC. Surgical treatment of pulmonary carcinoma in Mayer E, Maier HC: **Pulmonary carcinoma. Pathogenesis, diagnosis and treatment. New York, New York University Press** 1956; 298-310.
- 226.- Rosenblatt MB, Lisa JR. Cancer of the lung. Pathology, diagnosis and treatment. **New York, Oxford University Press, 1956.**

Bibliografia

- 227.- Hsu C. Cytology of malignancy in pleural effusion: A review of 5.255 samples from 3.811 patients. **Diagn Cytopathol** 1987; 3:8-12.
- 228.- Salyer WR, Salyer DC. Pleural involvement in cryptococcosis. **Chest** 1974; 66:139-140.
- 229.- Meyer PC. Metastatic carcinoma of the pleura. **Thorax** 1966; 21:437-443.
- 230.- Sahn SA. Pleural effusion in lung cancer. **Clin Chest Med** 1982; 3:443-452.
- 231.- Mountain CF. prognostic implications of the international staging system for lung cancer. **Sem Oncol** 1988; 15:236-245.
- 232.- Cohen S, Hossain SA. Primary carcinoma of the Lung. A review of 417 histologically proved cases. **Dis Chest** 1966; 49:67-74.
- 233.- Marel M, Melinova L, Svandora E. Pleural exudates in patients with lung cancer. Comparative study. **Cas Lek Cesk** 1991; 130:76-78.
- 234.- LeRoux BT. Bronchial carcinoma. London E & S. **Livingston** 1968.
- 235.- Storey CF, Knudtson KP, Lawrence BJ. Bronchiolar (alveolar cell) carcinoma of the lung. **J Thorac Surg** 1953; 26:331-405.
- 236.- Federle MP, Mark AS, Guilaumin ES. CT of subpulmonic pleural effusions & atelectasis: criteria for differentiation from subphrenic fluid. **A J R** 1986; 146:685-689.
- 237.- Simeone JF, Mueller PR, Von Sonnengerg E. The uses of diagnostic ultrasound in the thorax.

- Clin Chest Med 1984; 5:281-290.**
- 238.- Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: An analysis of 96 patients. **Am J Med 1977; 63:695-702.**
- 239.- Matthay RA, Coppage L, Shaw C, Filderman AE. Malignancies metastatic to the pleura. **Invest Radiol 1990; 25:601-619**
- 240.- Boutin C, Viallant JR, Cargnino P, Fanisse P. Thora-coscopy in the diagnosis of pleural effusions. **Am Rev Respir Dis 1981; 124:588-592.**
- 241.- Good JT JR, Taryle DA, Sahn SA. The pathogenesis of low glucose, low pH malignant effusions. **Am Rev Respir Dis 1985; 131:737-741.**
- 242.- Brinkman GL. The significance of pleural effusion complicating otherwise operable bronchogenic carcinoma. **Dis Chest 1959; 36:152-154.**
- 243.- Cantó A, Martorell M, Arnau A, Ferrer G, Fernandez-Centeno A, Villalba S, Moya J. Significado del cáncer broncopulmonar que se acompaña de un derrame pleural homolateral. **Arch Bronconeumol 1991; 27:254-258.**
- 244.- Rodriguez-Panadero F, Borderas-Naranjo F, Lopez-Mejias J. Pleural metastatic tumours and effusions. Frequency and pathogenic mechanisms in a post-mortem series. **Eur Respir J 1989; 2:366-369.**
- 245.- Cantó A, Arnau A, Guijarro R, Fernandez Centeno A, Martorell M. Actitud quirúrgica en el carcinoma broncopulmonar que se acompaña de un derrame pleural homolateral. **Arch Bronconeumol 1992; 28:332-336.**

Bibliografía

- 246.- Rade RD, Joffrey RR, Donnelly RJ. Thoracoscopy: a review of 121 consecutive surgical procedures. **Ann Thorac Surg** 1989; 48:66-68.
- 247.- Wakabayashi A, Calif I. Expanded applications of diagnostic and therapeutic thoracoscopy. **J. Thorac Cardiovasc Surg** 1991; 102:721-723.
- 248.- Weissberg D, Kaufman M, Schwecher I. Pleuroscopy in clinical evaluation and staging of lung cancer. **Poumon et Coeur** 1981; 37:241-243.
- 249.- Rusch VW, Mountain C. Thoracoscopy under regional anesthesia for the diagnosis and management of pleural disease. **Am J Surg** 1987; 154:274-278.
- 250.- Wihlm JM. La place de la pleuroscopie dans le bilan pre-operatoire du cancer bronchique. **Ann Chir** 1990; 44:139-142.
- 251.- Cantó A, Guijarro R, Arnau A, Fernandez A, Martorell M y Artigues E. Fenestración pericárdica con toracoscopio en el derrame pleuropericárdico maligno. **Arch Bronconeumol** 1993; 29:171-179.
- 252.- Spriggs AL, Boddington MM. **The cytology of effusions.** 2ed ed New York: Grune and Stratton, 1968.
- 253.- Spriggs AI, Boldington MM. **The cytology of effusions,** ed 2. London, William Heinemann, 1968:21.
- 254.- Dekker A, Bupp PA. Cytology of serous effusions. An investigation into the usefulness of cell blocks versus smears. **Am J Clin Pathol** 1978; 70:855-860.

Bibliografia

- 255.- Ferrandez A, Gonzalez M, Llombart A. Problemas diagnósticos en citopatología pulmonar en especial atención a la citología de esputo. **Cir esp** 1989; 46:17-31.
- 256.- Johnston WW. Cytologic diagnosis of lung cancer. Principles and problems. **Path Res Pract** 1986; 181:1-36.
- 257.- Dobashi K, Nakahashi H, Maeo S, Osaki T, Horiuchi Y, Miyazaki Y, Shirakusa T. Panpleuropneumonectomy for primary lung cancer patients with pleural dissemination. Department of Surgery, National Oita Hospital, Japan. **Nippon Kiobu Geka Gakkai Zasshi** 1992; 40:885-890.
- 258.- Reshad K, Inui K, Takahashi Y, Hitomi S. Treatment of malignant pleural effusion. **Chest** 1985; 88:393-397.
- 259.- Rosso R, Rimoldi R, Salvati F, De Palma M, Cinquegrana A, Nicolò G, Ardizzoni A, Fusco U, Capaccio A, Centofanti R, Neri M, Cruciani AR, Maisto L. Intrapleural natural beta interferon in the treatment of malignant pleural effusions. **Oncology** 1988; 45:253-256.
- 260.- Usuda K, Saito Y, Ota S, Sato M, Takahashi S, Kanma K, Sagawa M, Nagamoto M, Fujimura S, Nakada T. A study of lung cancer with presence of pleural effusion at the time of effusion and prognosis after removal. Department of Surgery, Tohoku University, Sendai, Japan. **Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi** 1990; 38:30-36
- 261.- Ratto GB, Frolar C, Sacco A, Motta G. The prognostic significance of minor pleural effusions in patients with potentially operable bronchogenic carcinoma. **Lung Cancer** 1987; 3:117-122.

Bibliografia

- 262.- Naruke T, Tomoyuki G,tsuchiya R, suemasu K. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1988; 96:440-447.
- 263.- Buhr J, Berghäuser H, Morr H, Dobroschke J, Ebner HJ. Tumor cells in intraoperative pleural lavage. An indicator for the poor prognosis of bronchogenic carcinoma. **Cancer** 1990; 65:1801-1804.
- 264.- Eagan RT, Bernatz PhE, Spencer Payne W, Pairolero PC, Williams DE, Goellner JR, Piehler JM. Pleural lavage after pulmonary resection for bronchogenic carcinoma. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1984; 88:1000-1003.
- 265.- Kondo H, Naruke T, Tsuchiya R, Goya T, Suemasu K, Yamagishi K, Kishi K, Noguchi M. Pleural lavage cytology immediately after thoracotomy as a prognostic factor for patients witz lung cancer. **Jpn J Cancer Res** 1989; 80:233-237.
- 266.- Hsu JY, Chen EY, Huang CM, Chiang CD. Intraoperative pleural lavage in lung cancer patients. **Taiwan I Hsueh Hui Tsa Chih** 1992; 91:47-51.
- 267.- Spujt HJ, Hendrix VJ, Ramirez GA, Roper GL. Carcinoma cells in pleural cavity washings. **Cancer** 1958; 11:1222-1225.
- 268.- Sentenac M. Etudes de la propagation lymphatique et de la reaction du système reticulo-endothelial dans 92 cases de cancer du poumon. **Bourdeaux Chir.** 1961; 2:65.
- 269.- Tobin CE. Human pulmonic lymphatics. **Anat Record** 1957; 127:611-633.

Bibliografia

- 270.- Kim U. Pathogenesis of lung metastasis. In: Weiss L. Gilbert HA, eds. Pulmonary metastasis. The Hague. Nijhoff.1978; 76-90.
- 271.- Zeidman I, Buss JM. Experiemntal studies on the spread of cancer in the lymphatic system.IV. retrograde spread. **Cancer Res** 1959; 19:1114-1117.
- 272.- Nicolson GL. Cell surfaces and cancer metastasis. **Hosp Pract** 1982; 17:75-86.

UNIVERSIDAD DE CHILE

Reunido el Tribunal de Examinación de Tesis de Magister en Letras en el día 10 de Agosto de 1954, a las 10:00 horas, preside el Doctor D. Antonio Arriarán Obros

titular de la asignatura de Historia del Territorio Nacional y se le ha sometido a examen la Tesis de Historia del Territorio Nacional de Don Juan Antonio Obros.

La Tesis ha sido examinada y aprobada por unanimidad de los Examinadores con la calificación de apta (cum laude).

En Chile, a los 30 días del mes de Agosto de 1954.

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal,

J. BORGES

[Signature]

[Signature]

El Presidente,

El Secretario,

El Doctorado,

[Signature]

[Signature]

[Signature]