

# Efusión pleural maligna: estudio citopatológico de 75 casos consecutivos con correlación clínica e histológica

Drs. Alipio A. Hernández F., Norma Oviedo de Ayala, Blanca M. Rivera

Secciones de Citopatología y Patología del Instituto Anatomopatológico "Dr. José A. O'Daly".  
Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela

## RESUMEN

Con el propósito de evaluar la calidad del diagnóstico citopatológico en casos de efusión pleural maligna, se estudiaron 75 pacientes afectados por tal patología (50 mujeres y 25 hombres con edad promedio de 56 años). Las historias clínicas y material histológico disponible permitieron la localización del tumor primario en 88% de los casos. En mujeres los tumores primarios más frecuentes fueron carcinomas de mama (34%), pulmón (30%), neoplasias de origen desconocido (12%) y linfomas/leucemias (10%), mientras que en hombres comprendieron carcinomas de pulmón (72%), neoplasias de origen desconocido (12%) y linfomas/leucemias (8%). El adenocarcinoma representó el tipo histológico predominante. El porcentaje de positividad de las citologías pleurales fue superior al obtenido en el material de biopsia (87,63% vs 64,44%;  $P=0,0004$ ) y aportó el primer diagnóstico morfológico de cáncer en 57,33% de los casos. Un diagnóstico concluyente de malignidad fue obtenido con la primera muestra del líquido pleural en 90,67% de los pacientes y con dos muestras en el 100%, mientras que para las biopsias el porcentaje de positividad no alcanzó el 70% con una tercera muestra. Los valores de sensibilidad y especificidad del método citológico fueron 100% y 42,86%, respectivamente. Se concluye que la citología del líquido pleural es un método de gran valor para el estudio de los pacientes con efusión pleural maligna.

*Palabras clave:* Efusión pleural. Carcinoma metastásico. Citología. Biopsia pleural. Sensibilidad. Especificidad.

## SUMMARY

To assess the role of cytology as a method of diagnosis in patients with malignant pleural effusion, we reviewed clinical histories, cytological specimens, and histological slides of biopsies and autopsies from 75 patients with malignant pleural effusion in whom clinical follow up was available. The anatomoclinical correlation allowed location of the primary tumor as cause of pleural effusion in 88% of the cases. In women the primary tumor

originated in breast (34%), in lung (30%), the primary tumor was unknown (12%) or was lymphomas/leukemias in 10% of the cases. In men lung cancer was the more frequent primary tumor (72%), unknown primary tumor was found in 12% of the cases and lymphomas/leukemias in 8% of them. Adenocarcinoma was the dominant histological type. The percentage of positive malignancy in cytology's pleural effusion was 87.63% against 64.44% found in biopsies ( $P=0.004$ ). The cytological study produced the first diagnosis of malignancy in 5.33% of the patients. A conclusive diagnosis of malignancy was obtained with the first sample of pleural fluid in 90.67% of the patients and in 100% with two samples, whereas the biopsy findings showed positivity in less of 70% of the patients after the third sample. Values of sensibility and specificity were of 100% and 42.86%, respectively. In conclusion, the cytological study of the pleural fluid is a valuable method for studying malignancy in patients with pleural effusion.

*Key words:* Pleural effusion. Metastatic carcinoma. Cytology. Pleural biopsy. Sensibility. Specificity.

## INTRODUCCIÓN

La citología se ha empleado para el diagnóstico de efusiones malignas durante más de 100 años (1-4). Aunque existen diagnósticos específicos en casos de efusiones no neoplásicas, el rol más significativo de la citología es la detección de células cancerígenas (2,5-7). Además, la citología también permite la identificación del tipo y sitio primario de la neoplasia causante de la efusión, sirviendo como guía para la conducta terapéutica e indicando la expectativa de vida del paciente (2,8-10). En efusiones pleurales malignas, la citología parece ser un método diagnóstico más eficaz que la misma

biopsia pleural (7,11,) con un porcentaje de certeza diagnóstica que varía entre 60% a 100% y un porcentaje de falsos positivos que no supera el 3% (2,11-13).

Se analizan 75 casos consecutivos de derrames pleurales malignos con el objeto de establecer la sensibilidad y especificidad del método citológico en el estudio de tales efusiones, la frecuencia de presentación de los diferentes tumores causantes de la efusión y el grado de correlación entre los diagnósticos citológico e histológico. Las historias clínicas y la revisión del material histopatológico disponible (biopsias y/o necropsias) permitieron determinar la localización del tumor primario en cada paciente y sirvieron como control de calidad del diagnóstico citopatológico.

### SUJETOS Y MÉTODOS

Entre 1994-99, un total de 1 563 efusiones fueron procesadas en la Sección de Citopatología del Instituto Anatomopatológico "Dr. José A. O'Daly" de la Universidad Central de Venezuela (IAP-UCV); un 51,05% (798/1 563) correspondieron a efusiones pleurales, de las cuales 11,28% (90/798) fueron neoplásicas. De estas últimas efusiones, 85 muestras citológicas estuvieron disponibles para la investigación, las cuales fueron obtenidas de 75 pacientes que, en definitiva, representaron la muestra objeto del estudio. Una vez corroborado el citodiagnóstico de malignidad mediante revisión del material citológico pertinente (frotis, citocentrifugados y/o bloques celulares), se investigó en cada paciente la existencia de estudios morfológicos adicionales (citologías de líquidos pleurales no neoplásicos o de otra naturaleza, biopsias y/o necropsias), se registró la descripción macroscópica de las muestras, los resultados de la evaluación microscópica y la secuencia cronológica en la cual fueron realizados. Todo el material citológico fue revisado en conjunto con un experto citopatólogo, mientras que el histológico fue consultado con otras especialidades (patología respiratoria, digestiva, ginecológica, etc.) dependiendo del caso en cuestión.

Los frotis directos y/o citocentrifugados fueron teñidos con la técnica de Papanicolaou modificada. En casos con material suficiente, se realizaron además bloques celulares según técnica convencional. Las muestras de biopsias y necropsias fueron fijadas en control tamponado al 10% e incluidas en parafina. Secciones histológicas de 4 µm de espesor

fueron teñidas con hematoxilina y eosina. En algunos casos se emplearon coloraciones especiales de histoquímica (reacción del ácido periódico de Schiff sin o con digestión diastásica, azul alciano, hierro coloidal y tinción de reticulina), así como también estudio inmunocitoquímico con la técnica de la estreptavidina biotina peroxidasa para diferentes anticuerpos monoclonales en aquellos casos de diagnóstico difícil.

En base a datos clínicos y resultados de los estudios morfológicos disponibles se determinó el tipo y localización probable del tumor primario causante de la efusión pleural. Cuando estuvieron disponibles en un mismo paciente, los diagnósticos citopatológico e histopatológico fueron comparados, y se utilizó este último como control de la veracidad del citodiagnóstico. La sensibilidad y especificidad del método citológico fueron calculadas con un intervalo de confianza de 95% (IC95) según la Tabla de Geigy (6ª edición). Las diferencias observadas entre los porcentajes de positividad citológica e histológica fueron determinadas con un nivel de significancia de 0,05 mediante las pruebas de Chi cuadrado con corrección de Yates y prueba exacta de Fisher, para lo cual se empleó el programa computarizado Statgraphics versión 6.1.

### RESULTADOS

#### Hallazgos clínicos

De los 75 pacientes estudiados, un 67% (50/75) correspondieron al sexo femenino y 33% (25/75) al masculino. El promedio y desviación estándar (DE) de la edad para la población general fue de  $56 \pm 17$  años ( $52 \pm 17$  años para el sexo femenino y  $62 \pm 16$  años para el masculino), con un rango de 13-87 años (14-81 años para el sexo femenino y 13-87 años para el masculino). La distribución de los pacientes por grupo etario fue similar para ambos sexos, con el mayor porcentaje de la muestra (89%) ubicada entre los 30 y 79 años).

Todos los pacientes fueron hospitalizados por derrame pleural, con un tiempo promedio de estancia hospitalaria de  $3,27 \pm 2,31$  semanas. Los motivos de consulta más frecuentes fueron los síntomas respiratorios, principalmente disnea (52%), tos (42,67%) y dolor pleurítico (28%). Como síntomas generales, destacaron la pérdida de peso (16%) e hipertermia (10,67%). Otros motivos de consulta fueron de índole diversa y estuvieron relacionados

## EFUSIÓN PLEURAL MALIGNA

con la localización del tumor primario y sus metástasis. En un pequeño porcentaje de los casos (5,33%), los pacientes fueron asintomáticos y el derrame pleural representó un hallazgo incidental en estudios radiológicos realizados por otra causa. La efusión fue unilateral en la mayoría de los casos (40% del lado derecho y 34,67% del izquierdo); en 13,33% de los pacientes fue bilateral y en 12% la lateralidad no fue indicada. En cuanto a la severidad, el derrame fue masivo en 12 (16%) pacientes, ocupó los 2/3 inferiores de la cavidad pleural en 11 (14,67%) y el 1/3 inferior en 9 (12%) y fue marginal en apenas un caso (1,33%); en un porcentaje importante de los casos (56%) la severidad del derrame no fue anotada.

La efusión se produjo por compromiso metastásico de la pleura en todos los pacientes. No se identificaron casos de mesotelioma. Mediante la correlación de datos clínicos y exámenes complementarios disponibles (incluyendo los estudios citológicos e histológicos), la localización del tumor primario causante de la efusión pudo ser determinada en 66 (88%) casos (Cuadro 1). En los 9 (12%) pacientes restantes, el origen del tumor primario no pudo ser determinado. Para la población general, la localización más frecuente del tumor primario fue el pulmón (44%), seguido en orden de frecuencia por la mama (22,67%), los tumores de origen desconocido (TOD) (12%) y los linfomas/leucemias

(L/L) (9,33%). Con una frecuencia igualmente baja (2,67%) siguieron el ovario, el útero y el tracto gastrointestinal. Sólo un paciente desarrolló efusión pleural por un tumor metastásico primario de la próstata, otro por un primario de la glándula tiroides y otro por un rhabdomiosarcoma alveolar de partes blandas. El promedio de edad para las diferentes localizaciones de los tumores primarios fue similar al de la población general ( $55,51 \pm 16,69$  años), excepto en pacientes con L/L ( $32,71 \pm 16,37$  años) y el único caso de rhabdomiosarcoma alveolar que correspondió a una paciente de 14 años.

En mujeres el sitio de origen más frecuente del tumor primario causante de la efusión fue la mama (34%), seguido por el pulmón (30%), los TOD (12%) y los L/L (10%). Los tumores del tracto genital (ovario y útero) representaron un porcentaje bajo (4% cada uno) (Cuadro 1). En hombres, la localización más frecuente del tumor primario fue el pulmón (72%), con un porcentaje que superó ampliamente al grupo de TOD (12%) y L/L (8%). Los tumores del tracto gastrointestinal y próstata (4% cada uno) ocuparon la última posición en frecuencia (Cuadro 1).

El adenocarcinoma (ADC) representó el tipo histológico más frecuente: 84,85% de los primarios de pulmón, todos los tumores originados en mama, ovario y próstata, y la mitad de los primarios de

Cuadro 1

Origen del tumor primario causante de la efusión pleural maligna

Origen del tumor primario	Sexo				Total N°	Total %	Edad (años)	
	Femenino N°	Femenino %	Masculino N°	Masculino %			Promedio±DE	Rango
Pulmón	15	30,00	18	72,00	33	44,00	61,67±15,77	16-87
Mama	17	34,00	—	—	17	22,67	55,29±15,67	33-81
TOD	6	12,00	3	12,00	9	12,00	57,33±7,26	48-70
L/L	5	10,00	2	8,00	7	9,33	32,71±16,37	13-57
Ovario	2	4,00	—	—	2	2,67	57,00±15,56	46-68
Útero	2	4,00	—	—	2	2,67	49,50±14,85	39-60
TGI	1	2,00	1	4,00	2	2,67	50,50±7,78	45-56
Próstata	—	—	1	4,00	1	1,33	66	—
Tiroides	1	2,00	—	—	1	1,33	49	—
RA	1	2,00	—	—	1	1,33	14	—
Total	50	100,00	25	100,00	75	100,00	55,51±16,99	13-87

Fuente: Archivo de historias clínicas del Hospital Universitario de Caracas y archivos de biopsias y citologías del Instituto Anatomopatológico de la UCV. 1994-1999.

Abreviaturas: TOD, tumor de origen desconocido; L/L, linfomas/leucemias; TIG, tracto gastrointestinal; RA, rhabdomiosarcoma alveolar; DE, desviación estándar.

útero y tracto gastrointestinal. Todos los TOD también fueron ADC. Entre otros tipos histológicos, se observaron en el grupo de tumores pulmonares 4 (12,12%) carcinomas de células pequeñas y 1(3,03%) carcinoma gigantomocelular. Sólo se identificaron 2 carcinomas epidermoides de células grandes queratinizantes (uno de cuello uterino y otro de esófago). El único tumor maligno primario de glándula tiroides correspondió a un carcinoma indiferenciado. El grupo de L/L estuvo representado por 7 pacientes: 6 (85,71%) con linfomas no Hodgkin y 1 (14,29%) con leucemia mieloide aguda tipo M4. Los linfomas no Hodgkin fueron clasificados como linfoblástico (3 casos), difuso de células grandes (2 casos) y anaplásico de células grandes (1 caso). El único tumor primario de estirpe mesenquimático fue un rhabdomyosarcoma alveolar de la glándula mamaria.

En la mayoría de los pacientes (45,33%), el derrame pleural representó la primera manifestación clínica de la neoplasia maligna, especialmente en casos de primarios pulmonares (23/33 casos). En 29,33% de los pacientes la efusión apareció luego de establecido el diagnóstico de malignidad y en 25,33% la secuencia cronológica entre el diagnóstico de cáncer y el desarrollo de la efusión no fue precisada

(Cuadro 2). Una tendencia inversa muy particular fue observada en pacientes con primarios de mama, quienes con mayor frecuencia (12/17 casos) desarrollaron la efusión después de conocido el diagnóstico de cáncer (Cuadro 2). De hecho, los únicos casos en los cuales el derrame pleural apareció luego del año del diagnóstico de malignidad correspondieron a primarios de mama, con un intervalo de tiempo máximo entre el diagnóstico del tumor y la aparición de la efusión equivalente a 13 años.

El tratamiento y evolución clínica fue conocida en 43 pacientes cuyas historias clínicas y/o protocolos de autopsia estuvieron disponibles para el momento de la investigación. Todos estos pacientes fueron sometidos a toracocentesis, con fines diagnósticos y/o terapéuticos. En 12 (27,91%) se practicó además toracotomía cerrada y en 3 (6,98%) drenaje quirúrgico por toracotomía abierta. La pleuredesis química fue practicada en 9 (20,93%) casos. En cuanto a la evolución clínica, veintiocho (65,12%) pacientes egresaron del hospital por mejoría clínica, dos (4,65%) lo hicieron en contra de opinión médica y dos (4,65%) fueron trasladados a otro centro asistencial. No hubo disponibilidad de información referente al seguimiento posterior de

Cuadro 2

Tiempo de aparición de la efusión pleural maligna según el origen del tumor primario

Origen del tumor primario	Efusión pleural como manifestación clínica inicial	Tiempo de aparición de la efusión pleural después del diagnóstico del tumor primario					Total	No precisado	Total
		≤1m	> 1m y ≤ 6cm	> 6 m y ≤ 1 a	> 1a y ≤ 5 a	> 5a			
Pulmón	23	3	—	—	—	3	7	33	
Mama	3	—	1	4	4	12	2	17	
TOD	5	1	—	—	—	1	3	9	
L/L	2	—	—	1	—	1	4	7	
Otros**	1	3	2	—	—	5	3	9	
Subtotal	34	7	3	5	4	22	19	75	
Total	34 (45,33%)			22 (29,33%)			19 (25,33%)	75 (100%)	

Fuente: Archivo de historias clínicas del Hospital Universitario de Caracas. 1994-1999.

\* En estos pacientes, la efusión pleural maligna apareció a los 6, 7 y 13 años, respectivamente, después del diagnóstico del tumor maligno de mama.

\*\* Agrupa tumores primarios de ovario (2), útero (2), tracto gastrointestinal (2), glándula tiroides (1), próstata (1) y rhabdomyosarcoma alveolar (1).

Abreviaturas: m, mes; a, año; TOD, tumor de origen desconocido; L/L, linfomas/leucemias.

estos casos. La muerte por cáncer avanzado se produjo en 11/43 pacientes, lo que representó el 14,67% del total de la muestra. El intervalo de tiempo promedio entre la aparición de la efusión pleural y la muerte fue de  $5,25 \pm 6,34$  semanas (rango de 0,7-24 semanas). De las muertes registradas, siete fueron ocasionadas por cáncer de pulmón (seis adenocarcinomas y un carcinoma de células pequeñas), dos por ADC ductales de mama, una por linfoma no Hodgkin difuso de células grandes y una por carcinoma indiferenciado de glándula tiroides. Salvo el paciente con linfoma no Hodgkin, cuya muerte sobrevino 24 semanas después de la aparición del derrame pleural, el intervalo de tiempo entre el desarrollo de la efusión y el deceso en el resto de los casos fue similar al estimado para el grupo en general (alrededor de un mes).

### Hallazgos citológicos

De las 85 muestras de líquido pleural revisadas, un 71% (60/85) correspondieron a líquidos hemorrágicos y 29% (25/85) a líquidos de aspecto cetrino. El diagnóstico citopatológico más frecuente fue ADC metastásico (79%). Con porcentajes mucho menores siguieron los linfomas no Hodgkin (8%), carcinoma indiferenciado (7%), carcinoma de células pequeñas (3%), leucemia (1%), carcinoma epidermoide (1%) y tumor maligno de células redondas (1%). En 52 pacientes que contaron con muestras de líquido pleural y material de biopsia y/o autopsia positivos para malignidad, se registró una correlación cito-histológica positiva para el tipo tumoral en 48 (92,31%) de los casos (Cuadro 3). Las citologías de líquido pleural de los otros 4 pacientes fueron interpretadas como carcinoma indiferenciado en 3 casos y ADC poco diferenciado en el caso restante. Histológicamente, los 3 primeros casos correspondieron a ADC poco diferenciado de pulmón, carcinoma de células pequeñas de pulmón y carcinoma epidermoide de células grandes queratinizante de cuello uterino. El único caso con diagnóstico citológico de ADC que no tuvo correspondencia histológica se observó en un paciente con carcinoma de células pequeñas de pulmón que tenía un componente menor de células intermedias.

Considerando sólo 24 pacientes en quienes la citología de líquido pleural y la biopsia percutánea de la pleura parietal fueron realizadas al mismo tiempo, la sensibilidad para el diagnóstico citológico fue calculada en 100% (IC9 80,5-100%), en tanto que la especificidad (con un IC95 bastante amplio

Cuadro 3

Correlación entre los diagnósticos citológico e histológico\*

	ADC	Diagnóstico citológico					
		CA Epi	CA Indif	CA CP	Lin	Leu	TMCR
Diagnóstico histológico							
ADC	38		1				
CA Epi		1	1				
CA Indif			1				
CA CP	1		1	2			
Linfoma					4		
Leucemia						1	
TMCR							1

Fuente: Archivo de biopsias y citologías del Instituto Anatomopatológico de la UCV. 1994-1999.

\* Se incluyen sólo 52 pacientes que contaban con citologías de líquido pleural y biopsias (pleuropulmonares y/o extrapulmonares) positivas para malignidad.

Abreviaturas: ADC, adenocarcinoma; CA, carcinoma; Epi, epidermoide; Indif, indiferenciado; CACP, carcinoma e células pequeñas; Lin, linfoma; Leu, leucemia; TMCR, tumor maligno de células redondas.

de 9,90-81,59%) se estimó en 42,86% (Cuadro 4). Hubo una correspondencia de los diagnósticos positivos y negativos para la malignidad entre el método citológico y la biopsia pleural en 20 casos (17 positivos y 3 negativos). Sólo 4 (16,67%) pacientes contaron con citologías de líquido pleural positivas y biopsias pleurales negativas. En ningún caso se observó la combinación de citología negativa con biopsia pleural positiva.

El porcentaje de positividad para cáncer en las citologías de líquido pleural (87,63%) fue superior al obtenido en el material de biopsia (64,44%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $P= 0,0004$ ; Chi cuadrado con corrección de Yates) (Cuadro 5). Esta superioridad del método citológico se mantuvo al considerar la localización de los diferentes tumores primarios, pero sólo fue significativa ( $P= 0,04$ ; prueba exacta de Fisher) en pacientes con L/L (Cuadro 5). El diagnóstico inicial de cáncer en la población general fue establecido sólo por citología de líquido pleural en 57,33% de los casos, sólo por biopsia (pleuropulmonar y/o

Cuadro 4

Sensibilidad y especificidad del método citológico\*

		Resultado de la biopsia pleural			Sensibilidad del diagnóstico citológico (IC95)	Especificidad del diagnóstico citológico (IC95)
		Positivo	Negativo	Total		
Resultado de la citología de líquido pleural	Positivo	17 (70,83%)	4 (16,67%)	21 (87,50%)	100,00% (80,5-100,00)	42,86% (9,90-81,59)
	Negativo	— 0,00%)	3 (12,50%)	3 (12,50%)		
	Total	17 (70,83%)	7 (29,17%)	24 (100,00%)		

Fuente: Archivo de biopsias y citologías del Instituto Anatomopatológico de la UCV. 1994-1999.

\*Se incluyen sólo 24 pacientes en quienes se realizó citología de líquido pleural y biopsia pleural al mismo tiempo. Los porcentajes de sensibilidad y especificidad, así como los intervalos de confianza de 95% (IC95), fueron calculados según la Tabla Geigy (6ª edición).

Cuadro 5

Comparación de los porcentajes de positividad de los métodos citológico e histológico según el origen del tumor primario

Origen del tumor primario	Citología del líquido pleural				Biopsias**				Valor de P***
	(+)	(-)	Total	% de positividad	(+)	(-)	Total	% de positividad	
Pulmón	34	4	38	89,47	30	12	42	71,43	0,08 <sup>δ</sup>
Mama	20	3	23	86,96	10	4	14	71,43	0,39 <sup>φ</sup>
TOD	10	2	12	83,33	4	4	8	50,00	0,16 <sup>φ</sup>
L/L	9	2	11	81,82	5	10	15	33,33	0,04 <sup>δ</sup>
Otros*	12	1	13	92,31	9	2	11	81,82	0,58 <sup>φ</sup>
Total	85	12	97	87,63	58	32	90	64,44	0,0004 <sup>δ</sup>

Fuente: Archivo de biopsias y citologías del Instituto Anatomopatológico de la UCV. 1994-1999.

Abreviaturas: TOD, tumor de origen desconocido; L/L, linfomas/leucemias; (+), resultado positivo para cáncer; (-), resultado negativo para cáncer.

\*Agrupa tumores primario de ovario (2), útero (2), tracto gastrointestinal (2), glándula tiroide (1), próstata (1) y rhabdomyosarcoma alveolar (1).

\*\* Incluye todas las biopsias (pleuropulmonares y extrapulmonares).

\*\*\* Nivel de significancia de 0,05, calculado con el programa Statgraphics versión 6.1. <sup>δ</sup> Chi cuadrado con corrección de Yates <sup>φ</sup>. Prueba exacta de Fisher.

extrapulmonar) en 21,33% y por la combinación citología/biopsia en 21,33% (Cuadro 6).

El estudio citológico de la primera muestra de líquido pleural arrojó un resultado positivo para

malignidad en 68/75 casos (porcentaje de positividad de 90,67%) (Cuadro 7). Los 7 pacientes restantes con un resultado negativo fueron sometidos a una segunda toracocentesis y el resultado del

## EFUSIÓN PLEURAL MALIGNA

estudio citológico en esta oportunidad fue positivo en todos los casos (porcentaje de positividad de 100%). En comparación, los porcentajes de positividad registrados para las biopsias (pleuropulmonares y/o extrapulmonares) en una primera y segunda oportunidad y segunda oportunidad fueron más bajos que los observados para el método citológico (69,49% y 62,50%, respectivamente) y no alcanzaron un valor igual o superior a éste incluso

con la realización de una tercera biopsia (66,67%).

### DISCUSIÓN

El desarrollo de una efusión pleural maligna se produce generalmente por enfermedad metastásica de la pleura y, dado que denota un estadio avanzado de cáncer, representa un signo de mal pronóstico (7,14). En 96 necropsias de pacientes con metástasis pleurales, Chernow y Sahn 15 encontraron que el

Cuadro 6

Diagnóstico inicial de cáncer según el origen del tumor primario

Origen del tumor primario	Diagnóstico inicial de cáncer				Por Citología e histología		Total	
	Sólo por citología		Sólo por histología					
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Pulmón	16	48,49	8	24,24	9	27,27	33	100,00
Mama	12	70,59	3	17,65	2	11,76	17	100,00
TOD	6	66,67	—	—	3	33,33	9	100,00
L/L	5	71,42	1	14,29	1	14,29	7	100,00
Otros*	4	44,44	4	44,44	1	11,11	9	100,00
Total	43	57,33	16	21,33	16	21,33	75	100,00

Fuente: archivo de historias clínicas del Hospital Universitario de Caracas y archivo de biopsias y citologías del Instituto Anatomopatológico de la UCV. 1994-1999.

Abreviaturas: TOD, tumor de origen desconocido; L/L, linfomas/leucemias.

\*Agrupa tumores primarios de ovario (2), útero (2), tracto gastrointestinal (2), glándula tiroides (1), próstata (1) y rhabdomyosarcoma alveolar (1).

Cuadro 7

Resultados de los Estudios Citológico e Histológico Realizados en una 1ª, 2ª, y 3ª oportunidad

Oportunidades en que fue realizado el estudio	Citología de líquido pleural				Biopsias*			
	(+)	(-)	Total	% de positividad	(+)	(-)	Total	% de positividad
Primera	68	7	75	90,67	41	18	59	69,49
Segunda	7	—	7	100,00	5	3	8**	62,50
Tercera	—	—	—	—	2	1	3	66,67

Fuente: Archivo de historias clínicas del Hospital Universitario de Caracas y archivo de biopsias y citologías del Instituto Anatomopatológico de la UCV. 1994-1999.

Abreviaturas: (+), resultado positivo para cáncer; (-), resultado negativo para cáncer.

\*Incluye todas las biopsias (pleuropulmonares y extrapulmonares).

\*\*En 10 pacientes con una biopsia inicial negativa no fue realizada una segunda biopsia.

cáncer se había diseminado en al menos un órgano diferente a la pleura en el 100% de los casos. De esto se desprende la importancia que tiene el reconocimiento oportuno de una efusión pleural maligna, puesto que indica la expectativa de vida del paciente y restringe las posibilidades de un tratamiento quirúrgico efectivo contra su enfermedad neoplásica (13,16).

Los pacientes evaluados desarrollaron la efusión pleural maligna alrededor de los 56 años (52 años para el sexo femenino y 62 años para el masculino). Este resultado es similar al encontrado por van de Molengraft (8) en 171 pacientes con derrame pleural maligno, donde la edad promedio fue estimada en 55 años (51 años para las mujeres y 60 años para los hombres), así como también al observado por Dekker y Bupp (17) en 72 pacientes (57,5 para el sexo femenino y 64,9 para el masculino).

En diferentes series de pacientes con efusiones pleurales malignas se ha confirmado que el cáncer de pulmón en hombres y el de mama en mujeres representan las neoplasias primarias más frecuentes (16-51% y 15-48% de los casos, respectivamente) (3,13,18,19). Mediante un resumen exhaustivo de la literatura, Koss (20) encontró que las neoplasias malignas causantes de efusión pleural en hombres fueron en orden de frecuencia: carcinomas de pulmón, tracto gastrointestinal y neoplasias linfoproliferativas, mientras que en mujeres estaban representadas por carcinomas de mama, ovario, tracto gastrointestinal, pulmón y neoplasias linfoproliferativas. En nuestra serie, el carcinoma de pulmón (72%), los TOD (12%) y los L/L (8%) fueron los tumores malignos primarios más frecuentes en hombres, en tanto que en mujeres predominaron los carcinomas de mama (34%) y de pulmón (30%).

A pesar de que el mesotelioma ha ocupado un lugar importante como causante de efusión pleural maligna en algunos estudios publicados (2,3,9), no observamos ningún caso en nuestra serie. La incidencia de mesotelioma pleural en Venezuela es muy baja, en contraste con la existente en las regiones geográficas donde se han realizado los estudios antes citados. Así por ejemplo, en 143 pacientes estudiados por DiBonito y col. (9) en Trieste-Italia, donde el mesotelioma es un tumor bastante frecuente entre la población general, esta neoplasia llegó a representar la segunda causa de derrame pleural maligno en hombres y la quinta en mujeres. Una consideración especial también merecen los TOD,

que representaron en nuestra serie la segunda causa de efusión pleural maligna en hombres (12%) y la tercera en mujeres (12%). Con cierta frecuencia, la primera manifestación clínica de un tumor maligno no conocido que ya ha metastatizado resulta ser una efusión pleural maligna, lo que resalta la importancia del examen citológico de todas las efusiones pleurales, independientemente del diagnóstico clínico (2,16). La frecuencia de presentación de los TOD en pacientes con efusión pleural maligna ha variado en algunos estudios entre 8,7% y 30% (2,3,13).

La mayoría de los estudios revisados coinciden en afirmar que el ADC representa el tipo tumoral predominante causante de la efusión pleural maligna (2,3,21,22). En nuestra serie el ADC comprendió el 84,85% de los primarios de pulmón, todos los tumores originados en mama, ovario y próstata, así como los TOD y la mitad de los carcinomas de útero y tracto gastrointestinal. Particularmente en el pulmón, otros tipos tumorales observados fueron el carcinoma de células pequeñas (12,12%) y el carcinoma gigantomucinoso (3,03%), no encontrándose ningún caso de carcinoma epidermoide. Se ha sugerido que la mayor prevalencia del ADC sobre el carcinoma epidermoide en efusiones pleurales malignas causadas por primarios pulmonares tiene que ver con la localización periférica usual de los tumores glandulares, lo cual les confiere una probabilidad muchísimo mayor de invadir a la pleura y provocar una efusión en comparación con los carcinomas epidermoides, que generalmente se encuentran localizados centralmente en relación con los grandes bronquios de donde se originan (7,9,23). La frecuencia de presentación de los carcinomas de células pequeñas de pulmón también resulta ser mayor a la del carcinoma epidermoide; a pesar de originarse de grandes bronquios y estar alejado de la pleura, el comportamiento agresivo de este carcinoma y su rápida diseminación a todo lo largo del parénquima pulmonar y pleura pudiera explicar este fenómeno (2,9,24).

Las efusiones pleurales malignas representan una complicación frecuente en pacientes con linfomas y leucemias, especialmente en los primeros (25-28). Este grupo de neoplasias representó el 9,33% de los primarios causantes de efusión pleural maligna en nuestra serie, ocupando el cuarto lugar (10% en mujeres y el tercero (8%) en hombres. La mayoría de los casos correspondieron a linfomas no Hodgkin de alto grado (85,71%) y sólo un paciente (14,29%)



presentó efusión maligna secundaria a leucemia mieloide aguda. A pesar de la relativa frecuencia de la enfermedad de Hodgkin asociada a efusión pleural maligna (14), no encontramos ningún caso en nuestro grupo de pacientes. De acuerdo con la baja frecuencia señalada por otros autores (14,29), los sarcomas representaron apenas el 1,33% de los tumores primarios en la serie, ocupando el último lugar en frecuencia junto a los primarios de próstata y glándulas tiroideas.

En la mayoría de los pacientes con cáncer, la efusión pleural maligna se desarrolla durante el curso evolutivo de la enfermedad neoplásica (4,8), mientras que en otros representa la primera manifestación clínica de la misma (4,8,13). Esto último puede ocurrir hasta el 27,5% de las neoplasias en general y hasta en un 53% de los carcinomas pulmonares (8). En pacientes conocidos con cáncer, el intervalo de tiempo entre el momento en el cual se diagnostica la neoplasia y la aparición del derrame pleural es variable y depende del tipo de tumor primario. Así lo demostraron Sears y Hajdu (3) en un grupo de 592 pacientes, al encontrar que el intervalo de tiempo promedio entre el diagnóstico histológico de la neoplasia maligna y la aparición de la efusión pleural era de 30 meses o más en pacientes con carcinoma de mama, neoplasias linfoproliferativas y melanoma, tumores estos que usualmente se asocian con un período de sobrevida largo, en tanto que dicho intervalo era de 10 meses o menos cuando se trataba de carcinomas de pulmón, estómago, esófago, próstata, tiroides, piel y mesoteliomas. Más específicamente, van de Molengraft (8), en 254 pacientes con efusiones pleurales y peritoneales malignas, encontró que este intervalo de tiempo era particularmente largo en casos de carcinoma de mama (143,9 semanas), mientras que el más corto estaba dado por los carcinomas de pulmón (3,2 semanas), resultados estos que serían reconfirmados un año después por el mismo autor (16). Por otra parte, Monte y col. (4), en un estudio que contempló sólo aquellos casos que debutaron con derrame pleural maligno de origen desconocido, concluyeron que los tumores primarios de pulmón, ovario y pleura son los que con mayor frecuencia se manifiestan inicialmente con una efusión pleural. En la mayor parte de nuestros casos (45,33%) el derrame pleural representó la primera manifestación clínica de la enfermedad neoplásica, especialmente en casos de tumores primarios de pulmón (69,7%). Una proporción menor de pacientes (29,33%)

desarrollaron la efusión luego de establecido el diagnóstico de malignidad, lo cual pareció ser característico en pacientes con carcinoma de mama (70,6%), que representaron los únicos casos en los cuales el intervalo de tiempo entre el diagnóstico del cáncer y la aparición del derrame pleural resultó ser mayor de un año.

La aparición de una efusión pleural maligna es un signo invariable de mal pronóstico (3,7,9,16). El tiempo promedio de sobrevida estimado en estos casos no sobrepasa los 10 meses luego del diagnóstico citopatológico (3,4,9,16). En 229 pacientes con efusión pleural maligna, Rome (5) encontró que 65% habían muerto durante los 3 primeros meses de la aparición de la efusión y que sólo 3% habían sobrevivido al término de 2 años. Más recientemente, van de Molengraft y Vooijs (16) determinaron el tiempo promedio de sobrevida para los diferentes tumores primarios causantes de efusión pleural maligna: 4,6 meses para los carcinomas de pulmón, 6,5 meses para los de mama, 9,7 meses para los de ovario y 5,1 meses para el grupo de L/L. En este mismo estudio, sólo 19% de los pacientes con carcinoma de pulmón sobrevivieron a los 6 meses, al año 12% y a los dos años 5%, mientras que para el carcinoma de mama y el grupo de L/L la sobrevida a los dos años fue estimada en 4% y 2%, respectivamente. La ausencia de información referente al seguimiento clínico de los pacientes no nos permitió establecer porcentajes de sobrevida para los diferentes grupos tumorales. No obstante, encontramos que 11 (14,6%) de los 75 pacientes fallecieron durante la hospitalización, con un intervalo de tiempo promedio entre la aparición de la efusión pleural y la muerte de 5,25 semanas (rango de 0,7-24 semanas). De estas muertes, siete fueron ocasionadas por tumores pulmonares (seis ADC y un carcinoma de células pequeñas), dos por ADC ductal de mama, una por linfoma no Hodgkin difuso de células grandes y una por carcinoma indiferenciado de tiroides. Salvo el paciente con el linfoma no Hodgkin, cuya muerte sobrevino a los 6 meses luego de la aparición del derrame pleural, el intervalo de tiempo entre el desarrollo de la efusión y el deceso para el resto de los casos estuvo alrededor de las 4 semanas.

Aunque ciertos procesos benignos de la pleura pueden ser reconocidos citológicamente en muestras de líquido pleural, como por ejemplo la tuberculosis pleural florida o la pleuresía reumática, el rol más importante de la citología de las efusiones es el reconocimiento de células cancerígenas (2,5-7).

Muchos autores consideran que, cuando presentes en efusiones pleurales, las células malignas pueden ser identificadas en 42% a 96% de los casos (1,3,13,22). En comparación, los porcentajes de positividad de la biopsia pleural percutánea para el diagnóstico de carcinoma metastásico o primario de la pleura han variado entre 48% y 70,3% (7,11). En 44 pacientes con cáncer pleural documentado (primario y metastásico), Frist y col. (11) encontraron que la biopsia pleural fue diagnóstica en 35% de los casos, mientras que el examen citológico del líquido pleural lo fue en 97,73%, lo que permitió concluir que la biopsia pleural era menos eficaz para el diagnóstico de malignidad que la citología de líquido pleural. Al igual que otros 4, estos autores atribuyeron la superioridad del método citológico al hecho de que el sedimento celular del líquido pleural representa un área mucho más grande de la superficie pleural que la obtenida por biopsia percutánea, teniendo la citología entonces una oportunidad mucho mayor en recuperar células malignas desde la cavidad pleural incluso ante la presencia de depósito tumorales malignos escasos sobre la pleura. En 75 pacientes nosotros comparamos los resultados de 97 citologías de líquidos pleurales y 90 biopsias (pleuropulmonares y/o extrapulmonares), encontrando que el porcentaje de positividad del método citológico (87,63%) fue significativamente superior ( $P=0,0004$ ) al obtenido en las biopsias (64,44%). Al considerar los diferentes tipos tumorales, esta superioridad de la citología se mantuvo, pero la diferencia fue significativa ( $P=0,04$ ) sólo para el grupo de pacientes con L/L. Esto sugiere que la citología de líquido pleural representa un método diagnóstico superior al histológico en casos de neoplasias linfoproliferativas, en tanto que para el resto de los primarios contemplados (carcinomas de pulmón, mama, tracto gastrointestinal y otros) es tan efectiva como la biopsia percutánea para el diagnóstico de enfermedad pleural neoplásica.

En base a una revisión de 6 estudios hecha por Spriggs y Boddington (30), con la inclusión de 6 001 pacientes con derrames serosos de diferentes localizaciones, la sensibilidad de la citología convencional para la detección de células malignas fue de 58% (rango de 22-81%), lo que significa que 42% de los tumores que se diseminan a las membranas serosas no serán detectados citológicamente en las efusiones (falsos negativos). También en esta revisión, la especificidad promedio del método citológico fue calculada en 97% (rango de 91 -

100%), lo que quiere decir que 3% de los diagnósticos citológicos serán falsos positivos. En nuestro estudio, los valores de sensibilidad y especificidad para el método citológico, calculados en 24 pacientes con citología de líquido pleural y biopsia pleural realizadas al mismo tiempo, fueron de 100% (IC 95 de 80,5-100,00%) y 42,86% (IC 95 de 9,90-81,59%), respectivamente. Sólo 4 (16,67%) pacientes contaron con citologías positivas y biopsias pleurales negativas y en ningún caso se observó la combinación de citología negativa con biopsia positiva. Si bien el nivel de sensibilidad observada para la citología de líquido pleural es satisfactoria, mención aparte merece nuestra cifra de especificidad. Ante la presencia de un IC 95 considerablemente amplio (9,90-81,59%), dado por el número pequeño de pacientes que fueron contemplados, este 42,86% no necesariamente representa un valor definitivo.

En Venezuela son pocos los estudios realizados acerca de la citología de las efusiones serosas. Los resultados obtenidos en las series de pacientes estudiados por NB Carmona en 1989-90 y por F. Pérez en 1991-96 de la Universidad Central de Venezuela (documentos no publicados) han sido contradictorios en cuanto a la eficacia de la citología como método diagnóstico para el estudio de líquidos pleurales malignos. Carmona informó que el porcentaje de positividad alcanzando por el método citológico (41%) en 46 pacientes con derrame pleural maligno había sido considerablemente menor al observado para las biopsias pleurales (73%) en esos mismos pacientes. En contraste, Pérez, con un número de pacientes significativamente mayor (1530 casos de efusiones pleurales, peritoneales y pericárdicas), obtuvo cifras elavadas de sensibilidad (98,8%) y especificidad (80%) para la citología de las efusiones. Nuestros resultados concuerdan más con los obtenidos en el estudio de Pérez y contradicen los porcentajes de positividad observados por Carmona para los métodos citológico e histológico.

En 52 pacientes con material de biopsia y/o necropsia positivo para malignidad, se registró una correlación cito-histológica para el tipo tumoral en 92,31% de los casos. Este resultado se adapta a lo esperado, si tomamos en cuenta que otros autores han demostrado plenamente la eficacia de la citología para establecer el tipo tumoral del cáncer responsable de la efusión pleural (2,6,11). Sólo en 4 (7,69%) casos se observaron discrepancias entre los diagnósticos citológico e histológico; 3 citologías de líquido pleural que fueron interpretadas como

carcinoma indiferenciado correspondieron histológicamente a un ADC poco diferenciado de pulmón, un carcinoma de células pequeñas de pulmón y un carcinoma epidermoide de células grandes queratinizantes de cuello uterino. El único caso con diagnóstico citopatológico de ADC que no tuvo correspondencia histológica fue un carcinoma de células pequeñas de pulmón con un componente menor de células intermedias.

Se ha mencionado que la citología puede representar el primer indicio de cáncer en pacientes con derrame pleural maligno (7,9,13). En 143 autopsias de tales pacientes, Di Bonito y col. (9) encontraron que el primer diagnóstico morfológico de malignidad había sido establecido sólo por citología de líquido pleural en 60,14% de los casos, sólo por histología en 34,27% y por la combinación citología/histología en apenas 5,59%. El diagnóstico inicial de cáncer en nuestros pacientes fue realizado por citología del líquido pleural en 57,33% de los casos, por biopsia pleuropulmonar y/o extrapulmonar en 23,33% y por la combinación de ambos métodos en 23,33%. Esta tendencia se mantuvo al considerar por separado los grupos de pacientes con primarios de pulmón, mama, L/L y TOD.

En 90,67% de los pacientes, un diagnóstico citopatológico concluyente de malignidad fue realizado con la primera prueba de líquido pleural. Sólo 7 pacientes requirieron de una segunda toracocentesis diagnóstica y el resultado citológico en esta oportunidad fue positivo en todos los casos. En comparación, una menor proporción de pacientes contaron con biopsias (pleuropulmonares y/o extrapulmonares) diagnósticas en una primera (69,49%) y segunda toma (62,50%) y, aún con la realización de una tercera biopsia, el porcentaje de positividad alcanzado (66,67%) no llegó a igualar al observado para el método citológico. Si bien resultados algo diferentes fueron obtenidos por Motherby y col. (13) en 15 pacientes con efusión pleural maligna en quienes múltiples especímenes de líquido fueron examinados, con porcentajes de positividad de 53,3% para el primer espécimen, un 66,7% para el segundo y un 73,3% para el tercero, nuestros hallazgos coinciden plenamente con los obtenidos en el estudio de Johnston (2), en donde un diagnóstico citopatológico concluyente para cáncer fue realizado sobre el primer espécimen del líquido pleural en el 90,5% de los pacientes, con un 2,3% de positividad adicional sobre un segundo espécimen y ninguna contribución diagnóstica relevante en la

evaluación de una tercera muestra de líquido pleural.

Se concluye que la citología del líquido pleural es un método diagnóstico de gran valor para el estudio de los pacientes con efusión pleural maligna, puesto que en comparación con las biopsias pleuropulmonares brinda las siguientes ventajas: 1. la obtención de la muestra mediante toracocentesis es sencilla de realizar y relativamente inocua para el paciente; 2. la preparación técnica del material citológico resulta ser más rápida y económica; 3. la sensibilidad del diagnóstico citopatológico es alta (100%), así como la probabilidad de un resultado positivo (87,63%) cuando es empleada como método diagnóstico de abordaje en pacientes con derrame pleural maligno; 4. requiere de un menor número de muestras para arribar a un diagnóstico concluyente de malignidad; y, 5. representa un método efectivo para establecer del tipo de neoplasia (porcentaje de correlación con el diagnóstico histológico de (92,31%). Por si fuera poco, si la experiencia del observador es suficiente y la historia clínica del paciente adecuada, la citología también permite determinar la localización probable del tumor primario causante de la efusión pleural en la mayoría de los casos.

#### Agradecimientos

Los autores manifestamos nuestro agradecimiento en primer lugar al Dr. José Miguel Avilán Rovira, Profesor Titular en la Cátedra de Salud Pública de la UCV y especialista en Epidemiología y Bioestadística, por su valioso aporte metodológico y estadístico. De igual manera, al personal de las Secciones de Citopatología, Laboratorio General de Técnicas Histológicas, Archivo de Láminas, Secretaría General, Computación, Fotografía y Biblioteca del Instituto Anatomopatológico "Dr. José A. O'Daly" de la UCV, especialmente a Lisbeth Cardozo, Josefina Rivero, María Larrazábal, Liliana Castellanos, Italia Amundaray, Wilmer Rumbos, Maritz Álvarez, Judith Zamora, Juan Idrogo y Carol Hernández, por la colaboración prestada en cada una de las etapas de esta investigación. A los Dres. Juan Carlos Mejías, Ghislaine Céspedes, José Atahualpa Pinto y Claudia de Suárez, quienes de alguna manera también fueron partícipes de la investigación, por su apoyo moral y ejemplo científico y docente.

## REFERENCIAS

1. Murphy WM, Ng ABP Determination of primary site by examination of cancer cells in body fluids. *Am J Clin Pathol* 1972;58:479-488.
2. Johnston WW. The malignant pleural effusion. A review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer* 1985;56:905-909.
3. Sears D, Hajdu SI. The cytologic diagnosis of malignant neoplasms in pleural and peritoneal effusions. *Acta Cytol* 1978;31:85-97.
4. Monte SA, Ehya H, Lang WR. Positive effusion cytology as the initial presentation of malignancy. *Acta Cytol* 1987;31:448-452.
5. Rome DS. Symposium on diagnostic accuracy of cytologic technics. *Acta Cytol* 1964;8:151-163.
6. Spieler P, Gloor F. Identification of types and primary sites of malignant tumors by examination of exfoliated tumor cells in serous fluids. Comparison with the diagnostic accuracy on small histologic biopsies. *Acta Cytol* 1985;29:753-767.
7. Sahn SA. Pleural effusion in lung cancer. *Clin Chest Med* 1993;14:189-200.
8. van de Molengraft FJJM, Vooijs GP. The interval between the diagnosis of malignancy and the development of effusions, with reference to the role of cytologic diagnosis. *Acta Cytol* 1988;32:183-187.
9. DiBonito L, Falconieri G, Colautti I, Bonifacio D, Dudine S. The positive pleural effusion. A retrospective study of cytopathologic diagnoses with autopsy confirmation. *Acta Cytol* 1992;36:329-332.
10. Renshaw AA, Madge R, Sugarbaker DJ, Swanson S. Malignant pleural effusions after resection of pulmonary adenocarcinoma. *Acta Cytol* 1998;42:1111-1115.
11. Frist B, Kahan AV, Kross LG. Compararison of the diagnostic values of biopsies of the pleura and cytologic evaluation of pleural fluids. *Am J Clin Pathol* 1979;72:48-51.
12. Grunze H. The comparative diagnostic accuracy, efficiency and specificity of cytologic technics used in the diagnosis of malignant neoplasm in serous effusions of the pleural and pericardial cavities. *Acta Cytol* 1964;8:151-163.
13. Motherby H, Nadjari B, Friegel P, Kohaus J, Ramp U, Böcking A. Diagnostic accuracy of effusion cytology. *Diagn Cytopathol* 1999;20:350-357.
14. Naylor B. Pleural, peritoneal and pericardial fluids. En: Bibbo M, editor. *Comprehensive cytopathology*. Filadelfia: WB Saunders Co.; 1991.p.541-614.
15. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura. An analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977;63:695-702.
16. van de Molengraft FJJM, Vooijs GP. Survival of patients with malignancy-associated effusions. *Acta Cytol* 1989;33:911-916.
17. Deckker A, Bupp PA. Cytology of serous effusions: A comparative study of two slightly different preparative methods. *Acta Cytol* 1976;20:394-399.
18. Lopez P. A critical evaluation of 3 000 cytologic analyses of pleural fluid, ascitic fluid, and pericardial fluid. *Acta Cytol* 1966;10:455-460.
19. Berkman N, Kramer MR. Diagnostic tests in pleural effusion-an update. *Postgrad Med J* 1993;69:12-18.
20. Koss LG. *Diagnostic cytology*. Filadelfia: JB Lippincott 1979.
21. Corrin B, Addis BJ. Histopathology of the pleura. *Respiration* 1990;57:160-175.
22. Longatto FA, Oyafuso MS, Silva LG, Bortolan J, Lombardo V, Bisi H. Sensibilidade do método citológico para o estudio de derrames cavitários: correlação com o tipo histológico das neoplasias. *Folha Méd* 1998; 116:91-94.
23. Smith-Purslow MJ, Kini SR, Naylor B. Cells of squamous cell carcinoma in pleural, peritoneal and pericardial fluids. Origin and morphology. *Acta Cytol* 1989; 33: 245-253.
24. Guzman J, Bross KJ, Costabel U. Malignant pleural effusions due to small cell carcinoma of lung. An immunocytochemical cell-surface analysis of lymphocytes and tumor cells. *Acta Cytol* 1990;34:497-501.
25. Melamed MR. The cytological presentation of malignant lymphomas and related diseases in effusions. *Cancer* 1963;4:413-431.
26. Billingham ME, Rawlinson DG, Berry PF, Kempson RL. The cytodiagnosis of malignant lymphomas and Hodgkin's disease in cerebrospinal, pleural and ascitic fluids. *Acta Cytol* 1975;19:547-556.
27. Spriggs AI, Vanhegan RI. Cytological diagnosis of lymphoma in serous effusions. *J Clin Pathol* 1981;34:1311-1325.
28. Elis A, Blickstein D, Mulchanov I, Manor Y, Radnay J, Shapiro H, et al. Pleural effusion in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1998;83:1607-1611.
29. Koss LG. *Diagnostic cytology and its histopathologic basic*. 4th edición. Filadelfia: JB Lippincott Co.; 1992.
30. Spriggs AI, Boddington MM. Atlas of serous fluid cytopathology. A guide to the cells of pleural, pericardial, peritoneal and hydrocele fluids. En: Gresham GA, editor. *Current histopathology series, volume 14*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1989.p.1-10.