

HOSPITAL CLINICOQUIRURGICO "DR. MIGUEL ENRIOUEZ"

## **Valor de la citología del esputo obtenido por expectoración simple en el diagnóstico del cáncer broncogénico.**

**Experiencia de tres años en el hospital clinicoquirúrgico "Dr. Miguel Enríquez"**

Por los Dres.:

**FRANCISCO ZAMORA UBIETA,<sup>6</sup> MARIA LUISA FERNANDEZ PEREZ-TERAN\* e IGNACIO F. GALVEZ GALVEZ\*\***

*Zamora Ubieta, F. y otros. Valor de la citología del esputo obtenido por expectoración simple en el diagnóstico del cáncer broncogénico. Experiencia de tres años en el hospital clinicoquirúrgico "Dr. Miguel Enríquez". Rev Cub Med 18: 4, 1979.*

Se estudian 122 casos en pacientes con neoplasia primitiva del pulmón a quienes se les realizó citología del esputo. Se comprueban los resultados comparándolos con los encontrados en otros estudios. La prueba mostró elevada eficiencia, sobre todo en los pacientes en quienes se realizó en serie, con bajo porcentaje de negatividad falsa. No se observó positividad falsa, aunque una muestra presentó atipia celular.

### **INTRODUCCION**

Los tumores malignos constituyen una de las primeras causas de muerte. En nuestro país es la segunda<sup>1</sup> y, dentro de este grupo, el cáncer broncogénico ocupa un lugar importante.<sup>2,4</sup>

El aumento de la incidencia ha sido observado preponderantemente en los hombres durante la primera mitad de este siglo,<sup>5</sup> y a partir de 1960 se ha advertido, además, un incremento entre las mujeres.<sup>6</sup> Apoyados en datos estadísticos pueden establecerse algunos grupos de riesgo.<sup>5,7</sup> -"

---

<sup>6</sup> Especialista en medicina interna. Jefe del departamento de medicina del hospital clinicoquirúrgico "Dr. Miguel Enríquez", Ramón Pinto No. 202, Luyanó. Profesor auxiliar de medicina interna. Facultad 2. Instituto Superior de Ciencias Médicas. Ciudad de la Habana.

El estudio citológico para detectar tumores malignos fue introducido en 1928 por *Papanicolaou*<sup>1</sup>- y casi simultáneamente por *Babes*,<sup>2</sup> quienes de manera independiente postularon que el cáncer del cuello uterino podría descubrirse en fase temprana mediante este procedimiento. El método se basa en dos cualidades de las células tumorales malignas que las distinguen de las normales: los cambios anaplásticos que comienzan generalmente por el núcleo, y la menor adhesividad intercelular que facilita la exfoliación.<sup>1415</sup> Su verdadera incorporación a la clínica no se produjo hasta 1941, gracias al resultado exitoso de su empleo por *Papanicolaou* y *Traut*<sup>3</sup> en el diagnóstico del cáncer cervicouterino. Posteriormente, este examen se extendió a otras secreciones y líquidos orgánicos.<sup>715</sup>

En 1951, *Papanicolaou* y *Koprowska*<sup>14</sup> publicaron el primer caso de carcinoma broncogénico demostrado tempranamente por citología de esputo. Al año siguiente, *Uniker* y *Storey*<sup>17</sup> informaron otro. Posteriormente, y cada vez con mayor frecuencia, aparecen publicaciones de enfermos con cáncer pulmonar cuyos diagnósticos fueron establecidos mediante citología antes que por ninguna otra prueba.<sup>7- s " ,s21</sup>

Aparte del diagnóstico en las primeras etapas del tumor, la citología del esputo ha demostrado ser útil en el diagnóstico diferencial de imágenes radiográficas no específicas o sospechosas de carcinoma broncogénico, para establecer tratamiento con citostáticos en aquellos enfermos en quienes la cirugía no procede, y en la investigación de la carcinogénesis pulmonar.<sup>^</sup> La obtención de la muestra puede hacerse por expectoración simple, expectoración estimulada con propilenglicol,<sup>23</sup> lavado bronquial<sup>711</sup> o con una brocha descamadora.<sup>11</sup> En los casos que estudiamos, el procedimiento empleado fue la simple expectoración, lo que no crea molestias para el enfermo y, por ello, hemos querido investigar su valor como prueba diagnóstica en los pacientes con neoplasia primitiva del pulmón ingresados en nuestro hospital en un período de tres años.

## OBJETIVOS

### *Objetivos generales*

1. Identificar el grado de seguridad que mostraron los médicos de asistencia en el estudio citológico del esputo obtenido por expectoración simple en los pacientes con neoplasia primitiva del pulmón, ingresados en el hospital "Miguel Enríquez" durante el período comprendido entre septiembre de 1973 y septiembre de 1976.
2. Verificar la eficiencia de la citología del esputo obtenido por expectoración simple en el diagnóstico de neoplasia primitiva del pulmón, durante el período comprendido entre septiembre de 1973 y septiembre de 1976 en el hospital "Miguel Enríquez".

### *Objetivos específicos*

1. Determinar el número y porcentaje de pacientes del grupo estudiado a quienes se les indicó la citología de esputo obtenido por expectoración simple.
2. Verificar el número y porcentaje de pacientes del grupo estudiado a quienes se les realizó la citología de esputo obtenido por expectoración simple.
3. Identificar el número y porcentaje de pacientes del grupo estudiado cuyas muestras de esputo no fueron útiles para diagnóstico.
4. Identificar el número y porcentaje de pacientes del grupo estudiado en quienes la citología de esputo dio resultado negativo falso.
5. Identificar el número y porcentaje de pacientes del grupo estudiado cuya citología de esputo mostró alteraciones que sugerían o demostraban la presencia de neoplasia del pulmón.
6. Determinar el número y porcentaje de resultados positivos falsos.
7. Establecer la importancia del estudio de muestras seriadas.

## MATERIAL Y METODO

Se revisan las historias clínicas registradas entre septiembre de 1973 y septiembre de 1976. Se separan las cerradas con el diagnóstico de neoplasia del pulmón. Para considerar un caso como de neoplasia primitiva del pulmón se establecieron los siguientes criterios:

1. En todos los casos: ausencia de otra neoplasia que pudiera considerarse primitiva.
2. En los casos sin biopsia o autopsia:
  - Cierre de la historia clínica con el diagnóstico de neoplasia del pulmón.
  - Imágenes radiográficas sospechosas o sugerentes de neoplasia del pulmón.
3. En los casos con biopsia o autopsia, sólo este criterio se consideró suficiente.

En este grupo se determina a cuántos pacientes se les indicó la prueba y a cuántos se les realizó. De estos últimos se establece el número y porcentaje de quienes la muestra no fue útil para diagnóstico, los negativos, y los que manifestaban diferentes grados de alteraciones compatibles con el diagnóstico de neoplasia del pulmón. Se clasifican, además, los estudios seriados y los de muestras únicas.

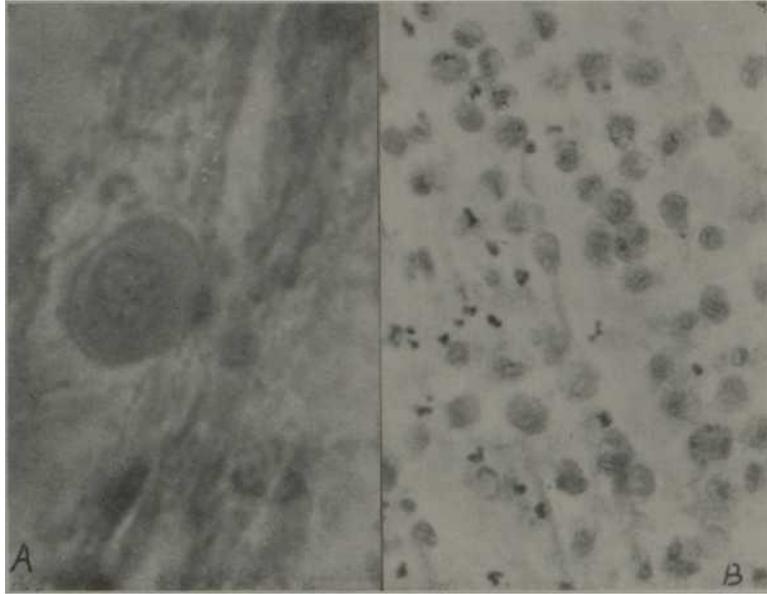
Para encontrar los positivos falsos se revisan los protocolos de autopsia, registrados entre septiembre de 1973 y septiembre de 1976, excluidos los pacientes a quienes se les diagnosticó neoplasia del pulmón. Se toman los casos a los que se les realizó citología de esputo y se determina cuántos dieron resultados positivos.

La técnica empleada fue la recogida del esputo espontáneo de 24 ó 48 horas, lo que dependió de la expectoración del paciente, en un frasco de boca ancha, con unos 50 ml de líquido fijador, cuya composición es la

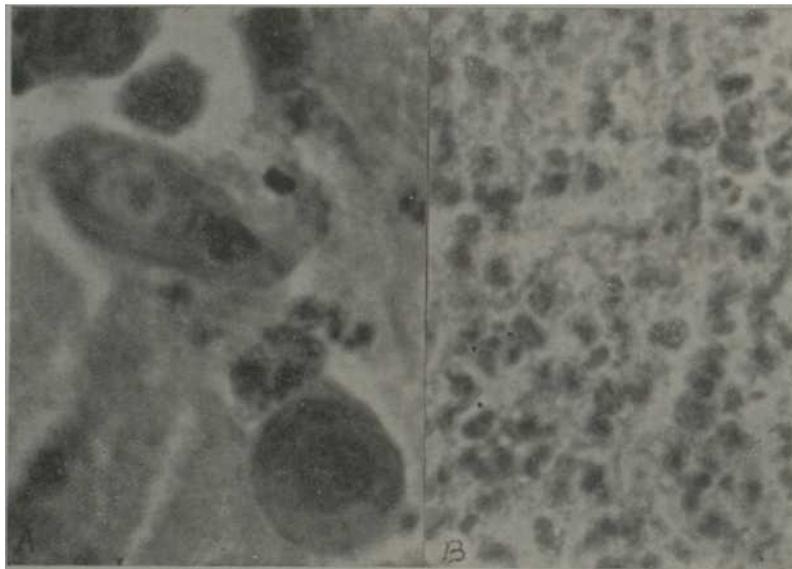
siguiente: formol 100 ml; ácido acético glacial, 60 ml; y alcohol de 90 grados, 1 000 ml. El material obtenido se prepara en el procesador automático de tejidos, conocido como "Histokinetfe" y se hace el número de bloques de parafina que sean necesarios, de acuerdo con la cantidad de material recibido. Después de rebajado el bloque de parafina se cortan no menos de cuatro preparaciones y se montan en una lámina portaobjeto que se colorea con hematoxilina-eosina.

Se establecen cinco categorías para el diagnóstico mediante citología: diferido, negativo, atípico, sospechoso y positivo.

- a) Diferido: se refiere al diagnóstico cuando no puede evidenciarse con certeza la naturaleza de las células observadas. Equivalente a no útil para diagnóstico.
- b) Negativo (figura 1): ausencia de alteraciones celulares.
- c) Atípico (figura 1-a): escasas células aisladas con las siguientes alteraciones:
  - pérdida de la relación núcleo-citoplasma
  - hipercromatismo nuclear
  - fragmentación de la promatina.
- d) Sospechoso (figura 2): células aisladas con las alteraciones señaladas previamente pero más intensas y que se acompañan, además, de:
  - alteraciones en la forma de la célula
  - alteraciones en la forma del núcleo
- e) Positivo (figura 2a): células aisladas o grupos celulares con las alteraciones señaladas anteriormente y que presentan, además:
  - distribución irregular de la cromatina conservando la membrana nuclear



**Figura 1.** a) Vista panorámica de un esputo negativo, b) Una célula atípica en una población celular normal.



**Figura 2** a) Esputo sospechoso con abundantes células que muestran alteraciones nucleares y desproporción núcleo-citoplasma, b) Esputo positivo donde se observa una célula gigante tumoral.

- nucléolos prominentes, múltiples, o ambos.

Pueden aparecer también células multinucleadas, células necrosadas con restos celulares que dan a la preparación un aspecto sucio y ocasionalmente colgajos epiteliales.

### RESULTADOS

De los 158 pacientes que presentaron neoplasias broncogénicas, se indicó la citología de esputo a 142, lo que constituye el 89,9%. De estos últimos pudo constatarse la realización en 122, equivalente al 77,3% (cuadro I).

De los 122 pacientes a quienes se realizó la prueba, el diagnóstico fue: diferido, en 12 (9,8%); en 22 fue negativo (18,0%); en 11, atípico (9,0%); en 15 sospechoso (12,3%); y en 62 positivo (50,9%) (cuadro II).

De los 122 pacientes, en 60 se hicieron seriados (49,2%) y en 62 fueron muestras únicas (50,8%). En el grupo seriado no hubo diagnósticos diferido;

CUADRO I INDICACION Y REALIZACION DE LA CITOLOGIA DEL ESPUTO

No.	<i>Citología de esputo</i>		
	<i>Neoplasia Se broncogena indicó</i>	<i>Se realizó</i>	
No.	158	142	122
%	100	89,9	77,3'

7 fueron negativos (11,7%); 7, atípicos (11,7%); 11, sospechosos (18,3%); y 35, positivos (58,3%). En el grupo de muestras únicas hubo 12 diferidos; (19,4%); 15, negativos (24,1%); 4, atípicos (6,5%); 4, sospechosos (6,5%); y 27, positivos (43,5%) (cuadro III).

El número total de autopsias revisadas que no correspondían a neoplasia del pulmón, y a cuyos pacientes se les había realizado citología de esputo, fue de 30. En este grupo se encontraron 29 resultados negativos y 1 atípico que correspondió a un caso de mieloma múltiple. No aparecieron sospechosos ni positivos (cuadro IV).

### DISCUSION

Considerado como prueba diagnóstica, en casos determinados, es elevado (casi el 90%) el porcentaje de pacientes a quienes se les indicó citología de esputo, sólo superado por la radiología, lo que tiende a demostrar un grado elevado de seguridad en la prueba por parte de los médicos de asistencia. El examen, no obstante, sólo se realizó en algo más de las tres cuartas partes de los pacientes (gráfico 1).

Si se tiene en cuenta que más del 10% de los pacientes con cáncer broncogénico presenta alteraciones radiográficas que no hacen sospechar esa enfermedad o que pueden confundirse con procesos inflamatorios, neumonía lípida, enfermedades virales o linfomas,<sup>7,22</sup> y que en los últimos años, la citología del esputo ha sido sin duda la prueba más útil para el diagnóstico temprano

CUADRO II RESULTADOS DE LA CITOLOGIA DE ESPUTO EN EL TOTAL DE LOS PACIENTES

No.	<i>Neoplasia broncogena</i>		<i>Citología de esputo Diagnóstico</i>			
			<i>Diferido</i>	<i>Negativo</i>	<i>Atípico Sospechoso</i>	<i>Positivo</i>
No.	122	12	22	11	15	62
%	100	9,8	18,0	9,0	12,3	50,9

de este tipo de tumor,<sup>7,8,11,14,18,21,24</sup> ya que la detección radiográfica en fase asintomática, da lugar a sólo una mejoría muy ligera en el pronóstico;<sup>25</sup> debemos convenir en que no solamente debe indicarse como prueba de diagnóstico en los pacientes en quienes se sospecha neoplasia del pulmón, sino también en todos los enfermos ingresados con síntomas respiratorios y como investigación, en aquellos que se encuentran en alguno de los grupos considerados de riesgo.<sup>3,7,11</sup>

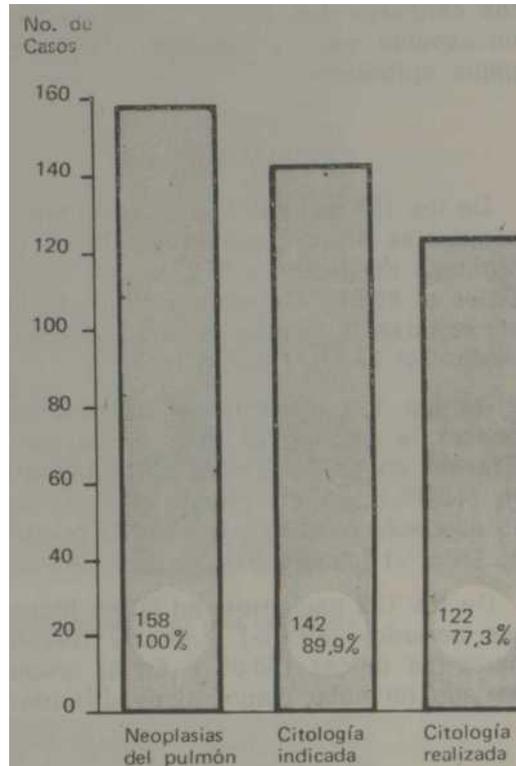
La obtención de una muestra adecuada es a veces el mayor problema en citología pulmonar.<sup>10, n</sup> Las causas más comunes de que las muestras no sean útiles para el diagnóstico, son: que la muestra esté constituida por células bucales o del tracto respiratorio superior o que se observe elevada cantidad de eritrocitos que dificulte la observación. Con menor frecuencia se advierten artefactos celulares por mala

CUADRO III  
RESULTADO DEL ANALISIS COMPARATIVO DE LA  
CITOLOGIA EN MUESTRAS SERIADAS Y UNICAS

Resultado	Citología de esputo Muestras			
	Seriadas		Unicas	
	No.	%	No.	%
Diferido	0	0	12	19,4
Negativo	7	11,7	15	24,1
Atípico	7	11,7	4	6,5
Sospechoso	11	18,3	4	6,5
Positivo	35	58,3	27	43,5
Total	60	100,0	62	100,0

Gráfico 1

INDICACION Y REALIZACION DE LA CITOLOGIA DE ESPUTO



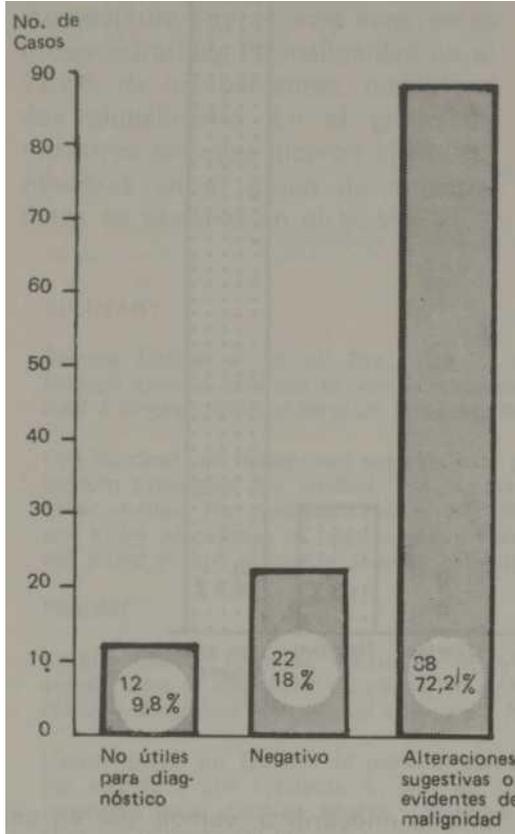
fijación. Por otra parte, la cifra de 90,2% de muestras útiles para diagnóstico mediante método de expectoración simple, concuerda con la encontrada por Valaitis y colaboradores<sup>7</sup> en su encuesta de fumadores con elevado riesgo, que fue del 90%.

CUADRO IV POSITIVIDAD FALSA

	Pacientes que no tenían neoplasia del pulmón	Citología del esputo Diagnóstico				
		Diferido	Negativo	Atípico	Sospechoso	Positivo
No.	30	0	29	1	0	0
%	100	0	96,7	3,3	0	0

Gráfico 2

**RESULTADO GLOBAL DE LA CITOLOGIA DE ESPUTO EN 122 CASOS DE NEOPLASIA PULMONAR**



Sin embargo, la recogida de esputos seriados logró en nuestro grupo el 100% de muestras útiles para diagnóstico, mientras que constituyó casi la quinta parte de los de muestras únicas (gráfico 2).

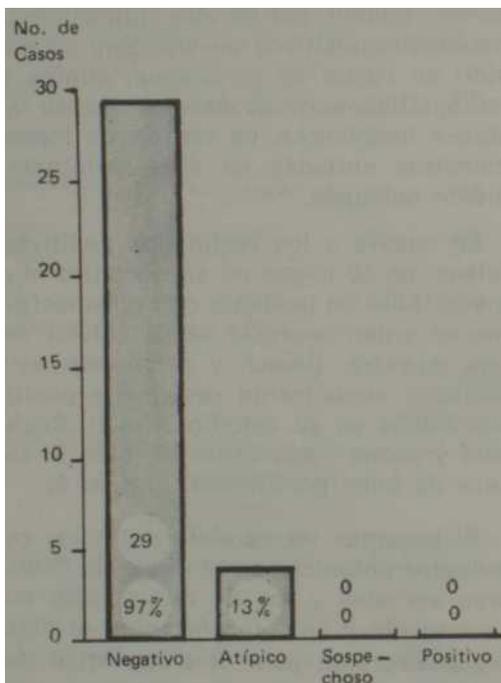
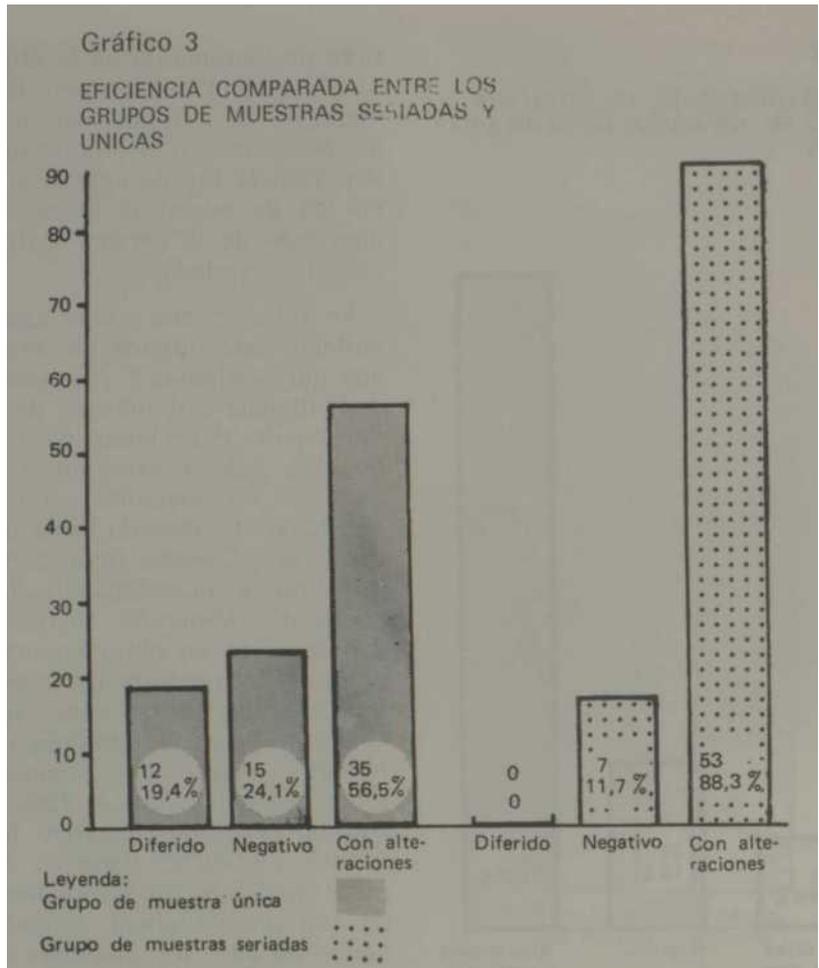
En el grupo total se observaron alteraciones celulares que evidenciaban algún dato de malignidad en el 72,2% de los casos, de los cuales en algo más de las dos terceras partes se encontró positividad indiscutible (gráfico 2). Ahora bien, la comparación entre los grupos de muestras seriadas y únicas presentó: en el primero, el 88,3% con alteraciones; mientras que el grupo único mostró alteraciones en sólo el 56,5% (gráfico 3); es decir, que pudo advenir

irse un incremento en la eficiencia del 31,8% a favor del primero. El resultado negativo falso se observó en el 18% de los pacientes en el grupo total, pero su importancia fue de casi la cuarta parte en los de muestras únicas y sólo de algo más de la décima parte en el de muestras seriadas.

En relación con estos datos, los resultados encontrados por otros autores son muy variables,<sup>10</sup> y parecen estar en dependencia del método de obtención del esputo, del número de muestras recogidas, y de la experiencia del patólogo.<sup>7,8,26,27</sup> circunstancia ésta última en que están de acuerdo hasta los más escépticos.<sup>28</sup> Centros importantes de tratamiento e investigación del cáncer, como el "Memorial Hospital", donde comúnmente se obtienen las muestras por simple expectoración y, además, por lavado bronquial y siempre seriadas, se encuentra que la citología del esputo muestra alteraciones compatibles con tumor maligno entre el 70% y el 80%, con un resultado negativo falso entre el 20% y el 30%.<sup>7</sup> *Barach y colaboradores*,<sup>7</sup> mediante exoexpectoración estimulada con propilenglicol, obtuvieron alrededor del 90% de eficiencia en la prueba. Por otra parte, *Pearson y colaboradores*<sup>10</sup> opinan que es más difícil lograr resultados positivos en citología de esputo en casos de carcinoma, clínica y radiográficamente avanzados, que en lesiones incipientes. La ventaja de tomar muestras seriadas ha sido insistentemente señalada.<sup>7,8,18,19,24,29</sup>

En cuanto a los resultados positivos falsos, en 30 casos no se encontró ninguno. Hubo un paciente con plasmocitoma en quien apareció atipia celular en una muestra. *Barach y colaboradores*<sup>23</sup> tampoco encontraron resultados positivos falsos en su estudio. *Meyer, Bechtold y Jones*<sup>27</sup> apuntaron también la rareza de falsa positividad (gráfico 4).

Si hacemos un paralelo entre los resultados obtenidos en el grupo de muestras seriadas y los de una prueba tan reconocida y establecida como el electrocardiograma para el diagnóstico del



infarto miocárdico, vemos que en estudios similares al nuestro ha aparecido una eficiencia inferior al 80%, con una negatividad falsa de algo más del 20% y una falsa positividad superior al 8%.<sup>3"</sup>

**CONCLUSIONES**

1. La citología de esputo se indicó en el 90% de los pacientes, y se realizó en el 77,3%.
2. La muestra no fue útil para diagnóstico en el 9,8% de todos los casos, lo que constituyó el 19,4% de los casos de muestra única. En todos los del grupo seriado fue posible establecer diagnóstico.

Gráfico 4

**POSITIVIDAD FALSA**

1. El resultado negativo falso alcanzó globalmente el 18%; en el grupo seriado el 11,7% y en el de muestra única el 24,1%.
2. Aparecieron alteraciones sugerentes o demostrativas de malignidad en el 72,2% de los pacientes, considerados globalmente. En el grupo de muestras seriadas alcanzó el 88,3%, mientras en el grupo de muestra única se observó en el 56,5%.
3. No se observaron resultados positivos falsos. Un paciente de 30, mostró atipia celular sin padecer de cáncer del pulmón.
4. Hay ventaja evidente en la recogida de muestras seriadas, y se observa: que siempre hubo alguna muestra útil para diagnóstico; bajo porcentaje de muestras negativas falsas; y elevada cifra de muestras con alteraciones que sugieren o evidencian malignidad.

#### SUMMARY

Zamora Ubieta, F. et al. *The value of cytology in diagnosing bronchogenic cancer through sputum obtained by simple expectoration. Three year experience at the "Dr. Manuel Enríquez" Clinical-Surgical Hospital.* Rev Cub Med 18: 4, 1979.

One hundred and twenty two patients with primitive neoplasm of the lung who underwent sputum cytologies are studied. The results were checked and compared to those from other studies. The procedure was highly efficient mainly when it was serially performed and a low percentage of false negative results was obtained. False positive results were not found though a sample showed cell atypia.

#### RÉSUMÉ

Zamora Ubieta, F. et al. *Valeur de la cytologie du crachat obtenu par expectoration simple dans le diagnostic du cancer bronchogénique. Experience de trois ans à l'hôpital clinique-chirurgical "Dr. Miguel Enríquez".* Rev Cub Med 18: 4, 1979.

Letude porte sur 122 cas de patients ayant néoplasie primitive du poumon, lesquels ont été soumis à une cytologie du crachat. Les résultats sont constatés et comparés aux rapportés dans d'autres études. L'épreuve a montré une haute efficacité, notamment chez les patients qui ont été soumis à une épreuve en série, et avec un bas pourcentage de fausse négativité. Il n'y a pas eu de positivité fausse, quoiqu'un échantillon a présenté atypie cellulaire.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Dirección General de Estadística. Anuario Estadístico. Ministerio de Salud Pública, 1974. Pp. V-4a. V-6 y V-17a V-19. Ed. Orbe. Instituto Cubano del Libro, 1975.
2. Alvarez, H. y otros. Estudio sobre la mortalidad en nuestro departamento de medicina. Año 1970. Rev Cub Med 10: 6, p. 551, 1971.
3. Fernández Britto, J. E. y otros. Revisión estadística de 1 040 necropsias del hospital docente "Carlos J. Finlay" relacionando las patologías más frecuentes y sus edades, resaltando las principales causas de muerte. Rev Cub Med 8: 6 593, 1969.
4. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Programa Nacional de Lucha contra el Cáncer. Rev Cub Hig Epid No. 1,2: 100, 1975.
5. Schottenfeld, D. A.; Houde, R. W. Valores cambiantes de morbilidad y mortalidad por cáncer y sus consecuencias. Clin Med North Am 613, mayo, 1966.
6. Beamis, J. F. y otros. Epidemiología cambiante del cáncer pulmonar. Aumento de la frecuencia en la mujer. Clin Med North Am, p. 315, marzo, 1975.
7. Melamed, M. R.; Koss, L. G. Desarrollos logrados en el diagnóstico citológico del cáncer. Clin Med North Am 651, mayo, 1956.
8. Saccomanno, G. et al. Development of carcinoma of the lung as reflected in exfoliated cells. Cáncer 33: 256, 1974
9. Selikoff, I. J. et al. Asbestos exposure and neoplasia. JAMA 188: 22, 1964.
10. Tisi, G. M.; Sabistan, D. C. Neoplasias del pulmón. Harrison, Medicina Interna. Cuarta edición en español, 1503. La prensa Médica Mexicana, México, 1973.

11. *Valaitis, J. et al.* Bronchogenic carcinoma in situ in asymptomatic highrisk population of smokers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 57: 325, 1969.
12. *Papanicolau, G. N.* New cancer diagnosis Proc. Third. Race Betterment Conf. 528 (citado 18), 1928.
13. *Babes, A.* Diagnostic due cancer du col uterin par les frotis. *Press Med* 36: 451 (citado 18), 1928.
14. *Papanicolau, G. N.; Koprowska, I.* Carcinoma in situ of right lower bronchus; case report. *Cancer* 4: 141, 1951.
15. *Robbins, S. L.* Tratado de Patología. Tercera edición. P. 77. Ed. Revolucionaria. Instituto Cubano del Libro, Habana, 1968.
16. *Papanicolau, G. N.; Traut, H. F.* Diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 42: 193, 1941.
17. *Umiker, W.; Storey, C.* Bronchogenic carcinoma in situ. Report of case with positive biopsy, cytological examination and lobectomy. *Cancer* 5: 369, 1952.
18. *Melamed, M. R. et al.* Roentgenologically occult lung cancer diagnosed by cytology. *Cancer* 16: 1537, 1963.
19. *Pearson, F. G. et al.* Experience with cytologic detection, localization and treatment of radiographically undemonstrable bronchial carcinoma. *J Thor Cardiovasc Surg* 54: 371, 1967.
20. *Wierman, W. H. et al.* Occult carcinoma of major bronchi. *Surg* 35: 335, 1954.
21. *Woolner, L. B. et al.* "Occult" carcinoma of bronchus; study of 15 cases of in situ or early invasive bronchogenic carcinoma. *Dis Chest* 37: 278, 1960.
22. *Suprum, H.; Koss, L. G.* The cytological study of sputum and bronchial washing in Hodgkin disease with pulmonary involvement. *Cancer* 17: 674, 1964.
23. *Barach, A. L. et al.* Induced sputum as a diagnostic technique for cancer of the lungs. *Arch Intern Med* 106: 230, 1960.
24. *Lerner, M. A. et al.* Radiologic localization and management of cytologically discovered bronchial carcinoma. *New Eng J Med* 264: 480, 1961.
25. *Brett, G. Z.* Earlier diagnosis and survival in lung cancer. *Br Med J* 4: 260, 1969.
26. *Green, R. A.* The clinician and sputum cytology. *Univ. Michigan, M. Bull* 28: 154, 1962.
27. *Meyer, J. A. et al.* Positive sputum cytologic test for five years before specific detection of bronchial carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 57: 318, 1969.
28. *Hinshaw, H. C.; Garland, L. H.* Enfermedades del tórax, 317. Ed. Revolucionaria. Instituto Cubano del Libro, Habana, 1968.
29. *Koss, L. G. et al.* Pulmonary cytology. A brief survey of diagnostic results from July 1, 1952 until December 31, 1960. *Acta Cytol* 8: 104, 1964.
30. *Tranchesí, J.* Electrocardiograma normal y patológico, 433. Tercera edición en castellano. Ed. La Médica, Rosario, Argentina, 1973.