

# TUMORES SECUNDARIOS DE LA PLEURA. ESTUDIO DE LOS TIPOS DE METASTASIS EN UNA SERIE NECROPSICA.

---

F. Rodríguez Panadero\*, F. Borderas Naranjo\*\*, J. López Mejías\*

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

Sevilla

---

Con objeto de estudiar los mecanismos de implantación y distribución de las metástasis pleurales y su relación con la aparición de derrame pleural hemos examinado los protocolos necrópsicos de 191 pacientes portadores de uno o más tumores malignos, seleccionando 55 casos con presencia de afectación pleural neoplásica. Se encontraron metástasis pleurales en el 28% del total de 196 neoplasias examinadas, con derrame pleural en el 55% de los casos metastásicos. La pleura visceral estaba afectada en la totalidad de los tumores broncopulmonares y en el 87 % de los otros orígenes. La parietal lo estaba en el 67% de los tumores de pulmón y en el 48% de los de otros orígenes. En ningún caso se observó afectación exclusiva de la pleura parietal, salvo en tumores asentados en su vecindad.

Concluimos que la afectación pleural metastásica se produce fundamentalmente a partir de un embolismo pulmonar tumoral, con afectación primero de la hoja visceral y posterior siembra de células en la parietal. Este proceso explica la menor afectación de esta zona en nuestros casos, así como la mayor abundancia de lesiones neoplásicas en las zonas bajas de la cavidad pleural.

Palabras clave:

- Tumores pleurales
- Derrame pleural.

## Introducción

---

Según los datos publicados por diversos autores<sup>(1-4)</sup>, las neoplasias constituyen la principal causa de exudados pleurales, y su incidencia parece incluso ir aumentando en la segunda mitad del presente siglo. Sin embargo existe alguna incertidumbre en lo referente a la proporción de casos de metástasis pleurales que cursan con derrame, a los mecanismos de producción de éste y a la etiopatogenia de las metástasis que se implantan en las hojas pleurales. En un trabajo muy frecuentemente citado MEYER<sup>(5)</sup> estableció varios hechos en relación con las cuestiones anteriormente planteadas como son la no coincidencia exacta de las metástasis pleurales con derrames de la misma localización, la importancia del bloqueo linfático a nivel mediastínico en la génesis del derrame y el papel del embolismo arterial en la génesis de metástasis pleurales a partir del carcinoma bronquial. Igualmente estableció que la diseminación a pleura de un tumor

extrapulmonar suele hacerse a partir de metástasis hepáticas, salvo en casos de neoplasias de la pared torácica. Nosotros hemos investigado en una serie necrópsica<sup>(6)</sup> el papel del bloqueo linfático en la producción del derrame pleural, coincidiendo totalmente con la tesis de MEYER<sup>(5)</sup> en nuestros resultados. En el presente trabajo intentamos aclarar los mecanismos de implantación y distribución de las metástasis tumorales que afectan a la pleura, así como su relación con el derrame de dicha cavidad.

## Material y métodos

---

Hemos revisado los protocolos de las necropsias realizadas en la Ciudad Sanitaria «Virgen del Rocío» en los últimos años y hemos encontrado 196 casos de neoplasia maligna, afectando a 191 pacientes. En dichos 196 casos hemos estudiado la posible existencia de metástasis pleurales, seleccionando 55 en los que aquéllas estaban presentes, y en este último grupo hemos investigado el origen de la neoplasia, su tipo histológico, la existencia o no de afectación tumoral en el pulmón homolateral a la afectación pleural, presencia o no de bloqueo linfático a nivel mediastínico, existencia o no de derrame pleural, hemo o helerolateral, presencia de afectación tumoral en hígado, peritoneo, páncreas, riñones, suprarrenales y otras vísceras. En todos los estudios necrópsicos se prestó especial atención a la afectación vascular por el tumor (permeación vascular), tanto a nivel pulmonar como en las vísceras donde el tumor se originó o metastatizó. En cuanto a la afectación pleural, hemos estudiado si existía una invasión directa desde un tumor vecino, si las metástasis eran aisladas o difusas y en cual o cuáles de las hojas pleurales -visceral, parietal, diafragmática o mediastínica- se encontraban.

Para el estudio estadístico se han empleado el chi cuadrado y el test de Fisher.

## Resultados

---

Los tipos histológicos de las neoplasias con afectación pleural maligna se reseñan en la Tabla 1. El mayor grupo está constituido por los tumores broncopulmonares, que alcanzan el 44% del total. En cuanto a tipo histológico el adenocarcinoma acapara la primacía absoluta, encontrándose en el 42% de los casos, con gran diferencia respecto al carcinoma indiferenciado de células pequeñas ("oat-cell") que le sigue en frecuencia.

**TABLA 1**

Tipos Histológicos de las Neoplasias con Metástasis Pleurales	
<b>1. Pulmón</b>	
— Oat-cell carcinoma .....	7
— Adenocarcinoma .....	7
— Carcinoma epidermoide .....	5
— Carc. indiferenciado células grandes .	2
— Carcinoma de células gigantes .....	1
— Carcinoma bronquioloalveolar .....	1
— Tumor mucoepidermoide .....	1
<b>2. Linfoma</b>	
— Hodgkin .....	2
— No Hodgkin .....	4
<b>3. Leucemia</b>	
— Leucemia aguda aleucémica .....	1 (*)
<b>4. Otros orígenes</b>	
— Adenocarcinoma .....	16
— Sarcoma .....	3
— Carcinoma indiferenciado .....	2
— Carcinoma epidermoide .....	2
— Oat-cell carcinoma de páncreas .....	1

NOTA: \* No clasificable histológicamente.

**TABLA 2**

Afectación Tumoral Metastásica de la Pleura		
Origen (n)	Metástasis Pleural	Derrame Pleural
Pulmón (39)	24 (62%) (*)	15 (63%)(**)
Hígado (34)	4 (12%)	1 (25%)
Linfoma-Leucemia (28)	7 (25%)	5 (71%)
Páncreas (18)	2 (11%)	-
Colon-Sigmoides (13)	2 (15%)	1 (50%)
Vesícula (11)	3 (27%)	1 (33%)
Otros (53)	13 (24%)	7 (54%)
<b>Totales: (***)</b>	<b>55 (28%)</b>	<b>30 (55%)</b>

**TABLA 3**

Derrame Pleural: Aspecto del Líquido y Etiología		
	Maligno	Benigno (*)
Serofibrinoso	14	5
Serohemorrágico	19	2
Purulento	2	-
Quilotórax (**)	2	-

NOTAS:

\* Los casos citados como benignos se refieren a aquellos derrames bilaterales en que un lado NO presentaba afectación pleural tumoral.

\*\* Sólo se observó en linfomas.

En la Tabla 2 especificamos la incidencia de metástasis pleurales en relación con el total de neoplasias encontradas en nuestra revisión necropsica, y la incidencia de derrame pleural referida a la de metástasis. Podemos observar cómo se ha encontrado afectación tumoral de la pleura en sólo un 28% del total de neoplasias malignas revisadas (a pesar de que, por ser nuestra serie necrótica, hemos de asumir que en la mayoría de las ocasiones se trataría de neoplasias muy evolucionadas), y el derrame pleural se dió sólo en el 55% de los casos en que había metástasis. En el grupo reseñado como «otros» se encuentran 3 carcinomas renales, 2 de mama, 2 de tiroides, 1 de vejiga urinaria, 2 mielomas, 1 tumor de glándulas salivares, 1 carcinoma epidermoide de timo y 1 sarcoma osteogénico de pared torácica.

La localización del derrame fue bilateral en el 47% de las ocasiones, aunque hubo seis casos en que el derrame fue benigno en uno de los lados (entendiendo por tal la ausencia de metástasis a ese nivel), izquierdo en el 30% y derecho en el 23% restante.

Se registró la existencia de bloqueo linfático a nivel mediastínico en 39 casos, con un 55% en la incidencia de derrame pleural, y no se encontró dicho bloqueo en los 16 casos restantes, en los

cuales la incidencia de derrame pleural fue del 35, con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.04$ ).

El aspecto del líquido pleural se reseña en la Tabla 3. No hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a la indicación de benignidad o malignidad en relación con esta circunstancia.

Se registró la presencia de metástasis hepáticas en el 50% de las neoplasias de origen pulmonar y en el 71 % de las de otros orígenes.

Hemos encontrado ocho casos en que existía una neoplasia de pulmón con derrame pleural contralateral, sin acompañarse éste de metástasis pleurales en ese lado en dos ocasiones y coexistiendo en estos dos casos con bloqueo linfático a nivel mediastínico (Tabla 4). En los seis casos en que había metástasis pleurales contralaterales al tumor pulmonar primitivo había también metástasis pulmonares en dicha localización contralateral, y en cinco de estos seis casos

había bloqueo mediastínico más metástasis hepáticas. En el caso restante se observó permeación tumoral linfática en pleura visceral y parietal del lado en que se ubicaba el tumor primitivo. La existencia de una diseminación tumoral por vía vascular a partir del pulmón se demostró por la presencia de una metástasis exclusiva en suprarrenal derecha.

La distribución de las metástasis pleurales se describe en la Tabla 5. Nos interesa resaltar cómo las metástasis de los tumores primitivos pulmonares fueron unilaterales en el 77% de las ocasiones, frente a un 47% en las neoplasias de otra localización ( $p < 0.004$ ). En ningún caso se encontraron metástasis de la pleura parietal que procedieran de un tumor primario distante, de modo que siempre que dicha zona pleural se afectó estuvo acompañada por metástasis en la pleura visceral del mismo lado.

**TABLA 4**

**Derrame Contralateral en Neoplasia de Pulmón (n=8)**

— Con metástasis en pulmón contralateral al origen de la neoplasia .....	6
— Bloqueo mediastínico + metástasis hepáticas ...	5
— Sin ninguna de las dos afecciones .....	1
— Con sólo bloqueo linfático mediastínico .....	2 (*)

NOTA: \* Salvo en estos dos casos, en que el derrame no coexistió con metástasis pleurales, en todos los demás fue maligno.

**TABLA 5**

**Afectación Neoplásica de las distintas zonas Pleurales**

	Origen de la Neoplasia	
	Pulmonar (n=24)	Otros (n=31)
<i>Pleura Visceral: (9) (*)</i>		
— Unilateral	17	10
— Bilateral	7	17
<i>Pleura Costal: (0) (**)</i>		
— Unilateral	13	9
— Bilateral	3	6
<i>Pleura Diafragmática: (3) (***)</i>		
— Unilateral	7	9
— Bilateral	1	8
<i>Pleura Mediastínica: (1) (****)</i>	15	7

**NOTAS:**

- \* Se expresan entre ( ) los casos en que se observó afectación EXCLUSIVA de esa zona pleural.
- \*\* En 24 de las 55 neoplasias pleurales NO HABIA AFECTACION DE PLEURA PARIETAL (única accesible a biopsia pleural ciega). La presencia de neoplasia en pleura parietal SIEMPRE COINCIDIÓ CON AFECTACION DE LA VISCERAL VECINA.
- \*\*\* La afectación diafragmática aislada se observó en dos neoplasias primitivas de hígado y en un linfoma.
- \*\*\*\* La afectación de pleura mediastínica aislada se observó en un linfoma.

La Tabla 6 expone los mecanismos por los que consideramos que ha llegado la neoplasia a la pleura y que se han agrupado esencialmente en dos: a) Invasión directa a partir de un tumor vecino y b) Invasión vascular, objetivable macroscópicamente como embolismo tumoral de los vasos arteriales pulmonares, o bien como invasión vascular microscópica a nivel del órgano donde asentaba el tumor primitivo. Queremos subrayar que la invasión directa se ha observado desde el mediastino lo que ha sido frecuente en el linfoma, y que el mecanismo más habitualmente observado ha sido la permeación vascular tumoral, que se ha visto globalmente en el 58% de las ocasiones. Esta permeación vascular ha sido especialmente importante en el cáncer de pulmón, donde además se ha podido ver un 13% de casos en que había embolismo tumoral macroscópico. En los casos de tumores de origen extrapulmonar con metástasis pleurales y sin afectación tumoral hepática se objetivó siempre una permeación vascular a nivel del tumor primario, con metástasis pulmonares que evidenciaban embolización de células neoplásicas, o bien invasión directa de la pleura a partir de un tumor vecino (ubicado en pared torácica, diafragma, etc.). En la Tabla 6 reseñamos también cómo ha sido frecuente el hallazgo de varios mecanismos de metástasis coexistentes en el mismo paciente, y en cambio ha sido excepcional el encontrar datos sugestivos de diseminación retrógrada linfática a partir del mediastino.

TABLA 6

	Directa	Invasión Vascular		Otros
		Embolismo	Microscópica	
Pulmón (24)	7 (29%) (*)	3 (13%)	16 (67%)	-
Leuc.-Linfoma (7)	3 (43%) (*)	1 (14%)	3 (43%) (**)	1 (***)
Otros (24)	8 (33%) (*)	7 (29%)	13 (54%)	1 (****)
Totales:	<b>18 (33%)</b>	<b>11 (20%)</b>	<b>32 (58%)</b>	

## NOTAS:

- \* Se señalan con \* las neoplasias en que se ha observado coincidencia de varios mecanismos de diseminación en algún caso.
- \*\* En uno de estos casos se ha observado simultáneamente permeación vascular hepática y embolismo pulmonar tumoral.
- \*\*\* En este caso se invoca una diseminación linfática retrógrada desde mediastino como mecanismo productor de afectación pleural.
- \*\*\*\* En un caso de este grupo (tumor de glándulas salivares) se piensa en una diseminación linfática a través de mediastino.

## Discusión

El primer detalle que queremos destacar de nuestros resultados es la incidencia de derrame en los casos de metástasis pleurales, que en nuestra serie alcanza el 55%, y que resulta prácticamente superponible a la obtenida por MEYER<sup>(5)</sup> (60%). También coincidimos con dicho autor en la valoración del papel del bloqueo linfático a nivel mediastínico, más importante que la extensión y magnitud de las metástasis pleurales en la génesis del derrame en nuestra experiencia.

El objetivo esencial de nuestro trabajo se centra en investigar los mecanismos por los que las células tumorales llegan a la pleura y se implantan en ella, y para ello consideramos que el estudio de la distribución de las lesiones tumorales en las distintas zonas pleurales es de gran importancia, ya que se puede demostrar que la pleura parietal está de modo significativo menos frecuentemente

afectada que la visceral, no sólo en los casos de cáncer broncopulmonar sino también en los de origen extrapulmonar, con la sola excepción de los tumores procedentes de la pared torácica, que producen una invasión directa. En apoyo de aquella tesis viene el hallazgo de la total ausencia de afectación exclusiva de la pleura parietal en nuestra serie. Todo ello sugiere que en los casos de metástasis pleural producida a distancia es siempre la hoja visceral la primera implicada, y esto significaría que la llegada de las células tumorales a la cavidad pleural en estas circunstancias se hace siempre a través del pulmón, y desde aquí alcanzarían la pleura visceral, produciendo implantes neoplásicos en ella, de los que se desprenderían células hacia la cavidad pleural, con posterior implante secundario en pleura parietal y diafragma. Este mecanismo de siembra de las metástasis pleurales es invocado por WILLIS<sup>(5)</sup> quien observa que en la disposición de dichas metástasis hay un evidente efecto de sedimentación por la gravedad, con mayor acúmulo de lesiones en las zonas más declives de la cavidad pleural<sup>(8)</sup>. Los implantes «primarios» en la pleura visceral no tienen que ser necesariamente muy voluminosos según el mismo autor<sup>(7)</sup>, salvo en el caso de los tumores pulmonares que la alcanzan directamente en su crecimiento.

En los casos de tumor pulmonar en que este mecanismo no se produce, MEYER<sup>(5)</sup> defiende la embolización desde pulmón a pleura visceral a través de vasos arteriales, fenómeno que nosotros hemos podido encontrar en el 13% de nuestros casos (Tabla 6), y que explica la significativamente mayor frecuencia con que las neoplasias de pulmón producen metástasis pleurales unilaterales en nuestra serie. También hemos observado el mismo fenómeno embólico tumoral en neoplasias de otra localización. Estos datos coinciden con los hallazgos de MORGAN<sup>(9)</sup> y los de JANOWER y BLENNERHASSETT<sup>(10)</sup> entre otros. Estos últimos autores llegan a encontrar embolismo arterial pulmonar en 20 de 23 casos de autopsia.

La consecuencia práctica más importante de lo que acabamos de exponer es que, incluso en casos en que la neoplasia ha llegado a una evolución avanzada, la pleura parietal puede no estar afectada por el tumor o estarlo muy escasamente, lo que hará muy difícil que la biopsia pleural ciega -que alcanza exclusivamente a dicha hoja- obtenga un resultado positivo. Esta misma circunstancia explicaría la menor rentabilidad obtenida habitualmente por la biopsia pleural ciega frente a la investigación de células neoplásicas en el líquido<sup>(11-12-13)</sup>.

En el estudio de MEYER<sup>(5)</sup> se concede un interés primordial al papel que juegan las metástasis hepáticas en la génesis de siembra pleural de tumores extratorácicos. En nuestro trabajo resulta evidente su importancia, pero no tienen un papel tan determinante, pues sólo se encontraron en el 71% de los casos. Esto quiere decir que dichas metástasis pueden faltar incluso en neoplasias avanzadas, y que no son imprescindibles para la producción de la diseminación pleural. Es fundamental por el contrario la incidencia de la permeación vascular tumoral -que se puede dar en cualquier órgano además de en el hígado- en la génesis de dicha siembra.

Si bien es esencial la penetración de las células tumorales en el aparato circulatorio para la consumación del proceso metastásico, hay otra serie de condicionantes que intervienen en él, y así

FIDLER et al<sup>(14)</sup> han demostrado en experimentos animales y humanos que hasta el 99.9% de las células neoplásicas que alcanzan la circulación son destruidas y nunca llegan a producir tumores metastásicos. En esta resistencia a las células tumorales se han invocado respuestas inmunes frente a antígenos tumorales específicos mediadas por linfocitos T<sup>(15-17)</sup> y también otras respuestas inmunes inespecíficas mediadas por macrófagos<sup>(18-19)</sup> y otros linfocitos<sup>(20-22)</sup>. Otros condicionantes son el distinto poder metastatizante que muestran diversas subpoblaciones celulares en el seno de un mismo tumor y la especial afinidad que determinadas neoplasias tienen por metastatizar en órganos concretos en particular, fenómeno que afecta especialmente al pulmón<sup>(23)</sup>. Esta circunstancia podría explicar la diferencia en la incidencia de metástasis pleurales en distintos tipos de neoplasias (Tabla 2), y el ocasional hallazgo de casos en nuestra serie en que una extensa afectación neoplásica pulmonar y pleural se acompaña de escasas metástasis en otros órganos.

## BIBLIOGRAFIA

---

1. Leuallen Ec, Carr Dt: Pleural effusion. A statistical study of 436 patients. *N Engl J Med* 1955, 252, 3: 79-83.
2. Chretien L, Hirsch A., Danel C., Aeloni L: Diagnostic aspects. En Chretien J and Hirsch A ed.: *Diseases of the pleura*. Masson, New York 1983: 152-164.
3. Storey DD, Dines De, Coles Dt: Pleural effusion: a diagnostic dilemma. *Jama* 1976: 2.183-2.186.
4. Light Rw, Erozan Ys, Ball We: Cells in pleural fluid: their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med* 1973; 132: 854-860.
5. Meyer Pc: Metastatic carcinoma of the pleura. *Thorax* 1966, 21: 437-443.
6. Rodriguez-Panadero F., Borderas Naranjo F., López Mejias, J.: Bloqueo linfático neoplásico como causa de derrame pleural. Incidencia en una serie necróptica. *Med Clin (Bare)* 1987; 89, 17: 725-727.
7. Willis Ra.: Transcoelomic metastasis and secondary tumours of the serous membranes. En Willis RA ed. *The spread of tumors in the human body*. Butterworth, London 1973: 49-60.
8. Canto A., Blasco E., Casillas M., Zarza Ag., Padilla J., Pastor L, Tarazona V., Paris F.: Thoracoscopy in the diagnosis of pleural effusion. *Thorax* 1977, 32: 550.
9. Morgan Ad.: The pathology of subacute cor pulmonale in diffuse carcinomatosis of the lungs. *J Pathol and Bact* 1949; 61: 75-84.
10. Janower MI., Blennerhassett Jb.: Lymphangitic spread of metastatic cancer to the lung. *Radiology* 1971; 101: 267-273.
11. Frist B., Kahan Av., Koss Lg.: Comparison of the diagnostic values of biopsies of the pleura and cytologic evaluation of pleural fluids. *Am J Clin Pathol* 1979; 72, 1: 48-51.
12. Loddenkemper R.: Thoracoscopy: Results in non cancerous and idiopathic pleural effusions. *Pournon-Coeur* 198 1; 37: 261-264.
13. Light Rw.: Malignant pleural effusions. En Light Rw. ed: *Pleural Diseases*. Lea & Febiger, Philadelphia 1983: 77-89.
14. Fidler Ij., Gersten Dra., Hart Ir.: The biology of cancer invasion and metastasis. *Adv. Cancer Res* 1978; 28: 149-250.
15. Fidler Ij., Gersten Dm., Kripke MI.: The influence of immune status on the metastasis of three murine fibrosarcomas of different immunogenicities. *Cancer Res* 1979; 39: 3.816.
16. Fidler Ij., Gersten Dm., Riggs Cw.: Relationship of host immune status to tumor cell arrest, distribution, and survival in experimental metastasis. *Cancer* 1977: 40-46.
17. Fidler Ij., Kripke MI.: Tumor cell antigenicity, host immunity, and cancer metastasis. *Cancer Immunol Immunother* 1980;7:201.
18. Den Otter W., Dulles Hub Fj., Van Lovem H., Pels E.: Tumor effects of macrophage injected into animals: a review. En James K., Me Bride B. and Stuart A. ed.: *The macrophage and cancer*. Econoprint, Edinburgh 1977: 119.



19. Fidler Ij.: Inhibition of pulmonary metastasis by intravenous injection of specifically activated macrophage. *Cancer Res* 1974; 34: 1.074-1.078.
20. Hanna N., Burton Rc.: Definitive evidence that natural killer (NK) cells inhibit experimental tumor metastases in vivo. *J. Immunol* 1981; 127: 1.754.
21. Hanna N., Fidlerlj.: The role of natural cells in the destruction of circulating tumor emboli. *J. Natl Cancer Inst.* 1980: 65: 801.
22. Talradge Je., Meyers Km., Prieur Dj., Starkey Jr.: Role of NK cells in tumor growth and metastasis in beige mice. *Nature* 1980; 284: 622.
23. Poste G., Fidler Ij.: The pathogenesis of cancer metastasis. *Nature* 1980; 283: 139-145.