

Cáncer del Pulmón.

Invasión vascular y otros caracteres patológicos en relación con el pronóstico*

por

Dr. Jorge Salas**

Este trabajo fue estimulado por publicaciones de la literatura reciente referentes a invasión vascular en cáncer del pulmón y su probable significado pronóstico. Aylwin (1) encontró invasión vascular en 40% de sus 58 casos. Collier y colaboradores (2,3) la encontraron en 71% de sus casos y sólo 3% de estos pacientes sobrevivieron cinco años.

Ballantyne y colaboradores (4) pudieron reconocer invasión venosa en 88% de los casos. Nohl (5) encontró invasión en 34% de los tumores epidermoides y en 40% de los tumores indiferenciados.

MATERIAL Y METODOS

El material que hemos estudiado comprende 52 casos de tumores malignos del pulmón tratados por cirugía en el Presbyterian Hospital de New York, de junio de 1942 a enero de 1948. Estos son casos consecutivos. Se excluyeron dos casos: uno tuvo solamente resección del tumor que estaba pegado a la pared torácica; el otro no tenía material adecuado para estudio. Nos ha quedado entonces una serie de 50 casos.

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes y se tabularon los siguientes datos: edad, sexo, tabaquismo, duración de los síntomas antes del ingreso al Hospital, tipo de tratamiento quirúrgico y evolución. Se hicieron neu-

* Este trabajo fue realizado en el "Laboratory of Surgical Pathology, Department of Surgery, Columbia University, College of Physicians and Surgeons, New York". El autor desea expresar las gracias al Dr. Raffaele Lattes, director de dicho laboratorio, por su valiosa guía durante la realización de este estudio.

** Ex-becado de la Fundación Kellogg en Columbia University College of Physicians and Surgeons Laboratory of Surgical Pathology.

monectomías totales en 34 enfermos, 14 enfermos fueron tratados por lobectomía y en dos casos se resecaron dos lóbulos.

Se revisaron las descripciones macroscópicas de todas las piezas y se tabularon los siguientes datos: —tamaño y localización del tumor en el pulmón, extensión a estructuras vecinas y metástasis a ganglios linfáticos regionales.

Todos los cortes disponibles teñidos con hematoxilina-eosina fueron revisados con fines de clasificación histológica. Se tomaron nuevos cortes de los bloques de parafina y se tiñeron con la técnica de Verhoeff para estudiar invasión de vasos sanguíneos. Con esta técnica las fibras elásticas se tiñen de negro lo que permite fácil identificación de las paredes de los vasos sanguíneos.

Edad y Sexo

El paciente más joven fue un hombre de 40 años. El más viejo fue un hombre de 77 años. La edad promedio para todo el grupo fue de 55.06 años.

De los 50 enfermos, 46 fueron hombres y 4 mujeres (11.5:1). En la serie revisada por Moore (6) la proporción de hombres a mujeres fue de 6.6 a 1 en 370 casos. Es interesante notar que entre las mujeres no hubo carcinomas epidermoides bien diferenciados.

Tabaquismo

Las cifras referentes al tabaquismo y el tipo histológico de tumor son mostradas en el cuadro 1.

De los dos pacientes que afirmaron fumar sólo ocasionalmente, uno tuvo un linfosarcoma (este caso no aparece en el cuadro), y el otro tuvo un carcinoma epidermoide.

El gran número de adenocarcinomas (ocho de diecisiete) en pacientes que fumaban más de un paquete de cigarrillos por día es sorprendente, pero 4 de estos tumores tenían componentes epidermoides importantes y dos de estos cuatro tumores podrían en realidad ser considerados como tumores con componentes epidermoides y adenocarcinomas en proporciones semejantes.

En las historias clínicas de ocho pacientes no se encontró información sobre tabaquismo. Es interesante notar que el único paciente que definitivamente no era fumador desarrolló un adenocarcinoma.

Duración de los síntomas antes del ingreso

Sólo en un caso la duración de los síntomas fue menos de un mes. En 28 casos (56%) los síntomas habían estado presentes por 1 a 6 meses antes de la admisión. En 14 casos, por 6 meses a 1 año. En 5 casos por más de 1 año. En dos pacientes los tumores fueron descubiertos durante exámenes radiológicos rutinarios del tórax; estos dos enfermos todavía están vivos (ambos tenían adenocarcinomas) pero uno de ellos tiene una recaída en el hilio.

CUADRO 1

Tipo histológico de tumor y uso de tabaco

Uso de tabaco	Nº Pacientes	TIPO DE TUMOR		
		Epidermoide	Indiferenciado	Adenocarcinoma
Fumadores ocasionales	2*	1	—	—
1/2 paquete o menos por día	2	1	—	1
1 paquete por día	13	9	2	2
Más de 1 paquete por día	17	7	2	8**
"Fumadores" número no especificado	3	3	—	—
Fumadores de puro	4	4	—	—
No fumadores	1	—	—	1

* Uno de estos pacientes tenía un linfosarcoma.

** Cuatro de estos carcinomas tenían componentes epidermoides.

El promedio de duración de los síntomas en los pacientes que sobrevivieron fue de 9.2 meses. En los pacientes que murieron fue de 8.4 meses. La duración promedio de los síntomas para los diferentes tipos histológicos fue como sigue:

Carcinomas epidermoides	9.5 meses
Adenocarcinomas	7 meses
Carcinomas indiferenciados	5.8 meses
Linfosarcoma	6 meses

Diagnóstico patológico antes de la operación

Biopsias por broncoscopio fueron tomadas en 15 pacientes y el diagnóstico de carcinoma fue hecho en 12 de estos casos.

Localización del tumor

El tumor estuvo localizado en el pulmón derecho en 30 casos y en el pulmón izquierdo en 20 casos. Los tumores del pulmón derecho afectaron el lóbulo superior en 9 casos, el lóbulo inferior en 9 casos, el lóbulo medio en un caso y el bronquio principal en un caso. En los otros 10 casos el tumor interesó más de un lóbulo.

Los tumores del pulmón izquierdo afectaron el lóbulo superior en 11 casos y el lóbulo inferior en 9 casos.

La correlación entre el tipo histológico del tumor y su localización en el pulmón con respecto al hilio se muestra en el cuadro 2.

CUADRO 2

Tipo histológico de tumor y localización en el pulmón

Tipo histológico	SEXO		LOCALIZACION DEL TUMOR		
	M	F	Central	Periférico	Extenso
Carcinoma epidermoide	31	—	23	2	6
Carcinoma indiferenciado	4	1	2	3	—
Adenocarcinoma	11	2	1	5	7
Linfosarcoma	—	1	1	—	—
TOTAL	46	4	27	10	13

De los 27 tumores centrales, 23 fueron carcinomas epidermoides.

La mitad (5 de 10) de los tumores periféricos fueron adenocarcinomas. Hubo 13 tumores que afectaban el hilio y la periferia en el momento de la operación; de éstos, 7 fueron adenocarcinomas y 6 carcinomas epidermoides.

El cuadro 2 muestra también la relación entre el sexo y el tipo histológico. Carcinomas epidermoides se vieron sólo en hombres. De las cuatro mujeres, dos tuvieron adenocarcinomas, una tuvo un tumor indiferenciado y la otra tuvo un linfosarcoma.

Tamaño del tumor

El tumor más pequeño medía 1.5 cm. de diámetro. Hubo 3 tumores muy grandes. Uno midió 15 cm. de diámetro. Otro estaba formado por tres masas,

la mayor de las cuales medía 9 cm. de diámetro. El tercero afectaba la mayor parte del lóbulo inferior izquierdo. No hay correlación aparente entre el tamaño del tumor y la supervivencia. Uno de los sobrevivientes tuvo un tumor de 15 cm. de diámetro aunque es posible que esta medida incluya una zona vecina de consolidación neumónica. En 5 casos no se describió el tamaño del tumor.

Extensión del tumor a estructuras vecinas

En 10 casos hubo extensión del tumor a la pared torácica. Dos de estos pacientes murieron con recaída del tumor en la pared torácica, 4 murieron con metástasis, 3 murieron en el período post-operatorio, uno murió de causa desconocida.

En 4 casos hubo extensión del tumor al mediastino. Dos de estos pacientes murieron con recaída del tumor, uno murió con metástasis y uno murió de causa desconocida.

En 5 casos hubo extensión del tumor hasta el borde de resección del bronquio. Cuatro de estos pacientes murieron en el período post-operatorio. Uno murió con recaída del tumor en la tráquea cuatro meses después de la operación.

Metástasis a ganglios linfáticos regionales

En 23 casos (46%) había tumor en los ganglios linfáticos bronquiales y (o) traqueales.

La incidencia de metástasis linfáticas en los diferentes tipos histológicos de tumor se muestra en el cuadro 3. Fue más alta en los carcinomas indiferen-

CUADRO 3

Metástasis a ganglios regionales según el tipo histológico

Tipo histológico	No.	Con metástasis a ganglios regionales
Carcinoma epidermoide	31	16 (5 sobrevivieron)
Adenocarcinoma	13	3 (1 sobrevivió)
Carcinoma indiferenciado	5	3 (ninguno sobrevivió)
Linfosarcoma	1	1 (no sobrevivió)
TOTAL	50	26 (46%)

ciados (60%) y en los epidermoides, (51.6%) que en los adenocarcinomas (23%). En un caso de linfosarcoma hubo invasión de ganglios bronquiales y traqueales.

Diecisiete de estos pacientes murieron, 6 con metástasis lejanas, 3 con recaída del tumor, 5 en el período post-operatorio y 3 de otras causas. Seis de ellos sobrevivieron por 5 años o más después de la operación (uno de estos enfermos recibió radioterapia).

Clasificación histológica

Hemos clasificado como carcinomas epidermoides aquellos tumores formados por nidos de células poligonales estrechamente unidas entre sí con cantidad mediana de citoplasma eosinofílico. (Foto 1). En un buen número de estos casos se reconocieron puentes inter-celulares. Dos de estos tumores fueron muy bien diferenciados y tenían numerosas perlas epiteliales. Treinta y uno de los casos revisados se clasificaron en esta base como carcinomas epidermoides.

Otros tumores de este grupo eran pobremente diferenciados; uno de ellos mostró extensas áreas formadas por células gigantes abigarradas con grandes núcleos hiper cromáticos, como los descritos por Nash y Stout (7). (Foto 2).

Se clasificaron como adenocarcinomas aquellos tumores que mostraron formación de glándulas como característica predominante (foto 3). Trece tumores fueron llamados adenocarcinomas. Es importante señalar que en seis de estos tumores hubo zonas con aspecto histológico de carcinoma escamoso. Dos de estos seis tumores en particular tenían áreas epidermoides muy extensas (foto 4). Esta mezcla de componentes histológicos ha sido observada por muchos otros autores (8, 9, 10). De los 13 adenocarcinomas 11 se encontraron en hombres y dos en mujeres.

Incluidos en este grupo hay un número de carcinomas bronquiolares o de células alveolares, formados de células cilíndricas, altas, claras, que parecen revestir espacios alveolares (foto 5).

Se clasificaron como carcinomas indiferenciados aquellos tumores formados de células pequeñas con citoplasma escaso y núcleos oscuros, sin sugerencia de formación de glándulas ni áreas escamoides (foto 6). Cinco casos se consideraron pertenecientes a este grupo (uno fue un carcinoma de células en avena) (foto 7).

Un tumor que se había considerado previamente como carcinoma indiferenciado fue clasificado ahora como linfosarcoma de células reticulares. Está formado por células uniformes, muy pequeñas, con núcleos redondos y oscuros (foto 8). Tinciones para reticulina mostraron fibras argirofílicas corriendo a lo largo de cada hilera de células.

De los 31 pacientes con tumores epidermoides, 6 estaban vivos 5 años después de la operación (19.3%). De los 25 casos restantes, 8 murieron con metástasis, 6 murieron en el período post-operatorio, 4 murieron con recaída del tumor, 3 murieron de empiema y neumonía y 4 murieron de otras causas.

De los 13 pacientes con adenocarcinomas 3 sobrevivieron por 5 años o más (23.07%). De los 10 pacientes con este tipo de tumor que murieron, 5 tenían recaída y (o) metástasis, 2 murieron en el período post-operatorio y 3 por causa desconocida.

Todos los pacientes con tumores indiferenciados murieron: uno con recaída en la pared torácica, uno con metástasis óseas, uno con extensión al mediastino y metástasis hepáticas y dos en el período post-operatorio.

El paciente con linfosarcoma murió con recaída del tumor en la tráquea.

Invasión vascular

Se considera que el carcinoma broncogénico tiene oportunidades especiales para diseminarse extensamente como resultado de su fácil acceso a la circulación sistémica (4). El principal propósito de este trabajo fue buscar invasión vascular en una serie de casos del cáncer del pulmón y correlacionar esta característica con el pronóstico. Esto se facilitó grandemente tiñendo los cortes con el método de Verhoeff para tejido elástico, que muestra claramente las fibras elásticas en las paredes de los vasos. En muchos cortes teñidos con hematoxilina-eosina en que los vasos sanguíneos no eran fácilmente reconocibles, se demostraron claramente con esta tinción especial. (Fotos 9, 10, 11 y 12).

Invasión de la luz de vasos sanguíneos por masas de células tumorales (o por células tumorales aisladas) estuvo presente en 25 casos. En otros 3 casos se reconoció invasión de las paredes de los vasos, incluyendo la íntima. Es decir que en 28 pacientes (56%) se reconoció invasión vascular. De estos 28 pacientes, 11 murieron con metástasis distantes (en uno de ellos en el pulmón opuesto), 5 murieron en el período post-operatorio, 5 murieron con recaída del tumor, 1 con recaída del tumor y metástasis distantes y 2 murieron de causa desconocida (total: 24). Cuatro estaban vivos 5 años o más después de la operación.

En 3 casos fue dudoso si había invasión o no de la luz de vasos sanguíneos: se observaron nidos de células tumorales parcial o totalmente rodeados por haces de fibras elásticas, pero no fue posible decidir si se trataba de vasos sanguíneos o de paredes bronquiales.

El significado de la invasión de arterias (foto 9) con respecto al pronóstico es desconocido para nosotros, pero parece lógico suponer que un tumor que ha invadido arterias es también capaz de invadir venas. Se ha dicho que la invasión de arterias puede estar relacionada a la producción de infartos (4).

No conocemos el significado de invasión vascular coexistente con trombosis venosa, tal como se observó en algunos de nuestros casos (foto 12).

La incidencia de invasión vascular en diferentes tipos histológicos de tumor se muestra en el cuadro 4. Se observó en todos los carcinomas indiferenciados, en 51.6% de los carcinomas epidermoides y 46% de los adenocarcinomas. El único caso de linfosarcoma también mostró invasión vascular.

CUADRO 4

Invasión vascular en cada tipo histológico

Tipo histológico	No.	Invasión vascular	cinco años*
Carcinoma epidermoide	31	16	4
Adenocarcinoma	13	6	—
Carcinoma indiferenciado	5	5	—
Linfocarcoma	1	1	—
TOTAL	50	28 (56%)	4

* Sobrevidas de cinco años en pacientes con invasión vascular.

En el cuadro 5 se hace una comparación entre los casos en los cuales se reconoció invasión vascular y aquellos casos en que no se demostró en los cortes examinados.

CUADRO 5

Invasión vascular y pronóstico

	INVASION VASCULAR		Total
	Presente	Ausente	
Número de casos	28	22	50
Sobrevidas de cinco años	4	5	9
Muertes post-operatorias	5	5	10
Muertes con metástasis distantes	11	2	13
Muertes con tumor recurrente	6	2	8
Muertes por otras causas	2	8	10

El promedio de sobrevividas de 5 años para el primer grupo de pacientes fue de 14.28% y para el grupo de pacientes sin invasión vascular fue de 22.77%. Pero el hallazgo más importante es que de los 28 pacientes con invasión vascular, 11 (39.28%) murieron con metástasis distantes, mientras que en los 22 casos sin invasión vascular, solo 2 (9.09%) murieron con metástasis lejanas.

Mortalidad

Diez pacientes murieron en el período post-operatorio (20%). Ocho de estas muertes siguieron a neumonectomía y dos siguieron a lobectomía. Dos pacientes murieron de complicaciones post-operatorias tardías (neumonía y empiema).

Veintidós pacientes murieron con metástasis a los ganglios linfáticos y, o, metástasis distantes, y, o, recaída del tumor.

Dos pacientes murieron de complicaciones pulmonares tardías, uno de enfisema y uno de neumonía.

En cinco casos no se conoció la causa de muerte.

Sobrevidas

Nueve enfermos estaban vivos cinco años o más después de la operación, lo que da un promedio de sobrevida de 18% para la serie entera. En uno de los grupos mencionados por Moore (5) el promedio de sobrevida de los enfermos operados antes de 1946 fue de 13%.

Siete de los enfermos estaban aún vivos 10 años después de la operación.

Es interesante notar que cuatro de los enfermos que sobrevivieron por 5 años o más, mostraban invasión vascular.

CONCLUSIONES

En un alto porcentaje de casos de cáncer del pulmón se encuentra invasión vascular (56% en esta pequeña serie) y puede demostrarse fácilmente por tinción para fibras elásticas. Aunque la demostración de invasión de venas por células tumorales no implica necesariamente un pronóstico fatal, se considera que indica un pronóstico grave debido a la incidencia más elevada de metástasis distantes en estos casos.

En esta serie, de 28 casos con invasión vascular, 24 murieron antes de 5 años y de ellos 12 mostraban metástasis distantes. Pero 4 enfermos estaban vivos 5 años o más después de la operación.

De los 22 enfermos sin invasión vascular, 17 habían muerto antes de 5 años, pero sólo 2 mostraron metástasis distantes. Cinco enfermos sobrevivieron 5 o más años después de la operación.

Una característica patológica de pronóstico fatal en nuestra serie fue la presencia de extensión del tumor a estructuras vecinas.

En 19 casos se encontró esta característica y todos estos pacientes murieron antes de los 5 años.

El tipo histológico del tumor parece tener cierta influencia sobre el pronóstico, ya que todos los pacientes con tumores indiferenciados tenían invasión vascular, 60% tenían metástasis a los ganglios linfáticos y todos murieron después de la resección. Sin embargo, esta serie es muy pequeña para extraer conclusiones definitivas a este respecto.

La importancia de metástasis a los ganglios linfáticos regionales es difícil de valorar, ya que estuvo presente en 6 de los enfermos que sobrevivieron (66%) y sólo en 17 de los 41 pacientes que murieron (41.46%).

SUMMARY

Vascular invasion is present in a high percentage of cases of cancer of the lung (56% in this small series of 50 patients) and it can be easily demonstrated by means of Verhoeff stain. Although the demonstration of vein invasion by tumor cells does not necessarily implicate a fatal prognosis, it is considered that it conveys a very poor prognosis due to the higher incidence of distant metastases in these cases. In this series, of 28 cases with vascular invasion, 24 died within 5 years and 12 of them showed distant metastases, but 4 patients were alive five or more years after the operation.

Among 22 patients without vascular invasion, 17 had died within 5 years, but only two showed distant metastases. Five patients survived 5 or more years after the operation.

A pathological feature of fatal prognosis in our series was the presence of extension of the tumor to surrounding structures. This feature was found in 19 cases and all these patients died within 5 years after the operation.

The histological type of tumor seems to have certain influence on the prognosis, since all patients with undifferentiated tumors had vascular invasion, 60% had lymph node metastases and all died following resection, but this series is too small to draw any definitive conclusions on this respect.

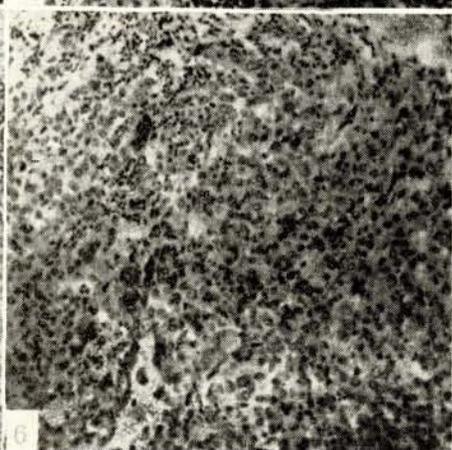
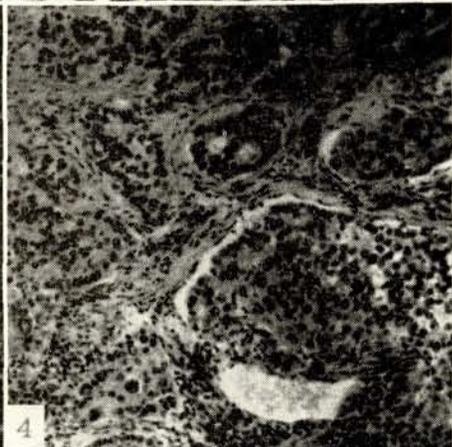
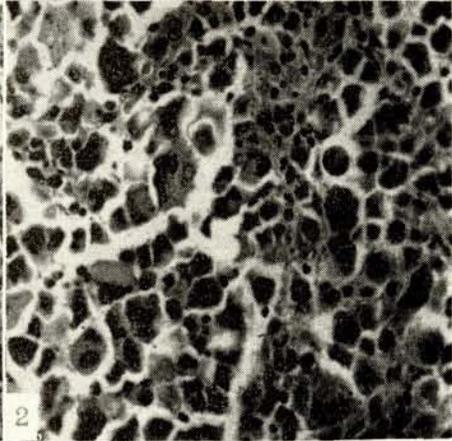
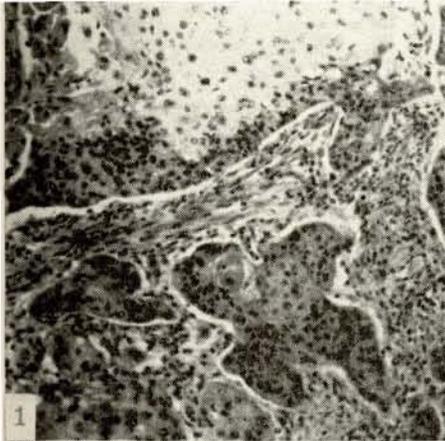
The importance of regional lymph node metastases is difficult to evaluate, since it was present in six of the patients who survived (66%) and in only 17 of 41 patients who died (41.46%).

BIBLIOGRAFIA

1. AYLWIN, J. A.
Avoidable vascular spread in resection for bronchial carcinoma. *Thorax*, 6: 250-150-267, 1951.
2. COLLIER, F. C. D.; KYLE, R. H.; ENTERLINE, H. T.; TRISTAN, T.; and GREENING, R.
Pulmonary carcinoma: Correlation between morphology and survival. *Am. J. Path.*, 33 (3):582, April 1957

3. COLLIER, BLAKEMORE, KYLE, ENTERLINE, KIRBY, JOHNSON
Carcinoma of the lung: Factors which influence five year survival with special reference to blood vessel invasion. *Ann. Surg.* 146 (3):417-423, Sept. 1957.
4. BALLANTYNE, A. J.; CLAGETT, O. T. and McDONALD, J. R.
Vascular invasion in bronchogenic carcinoma. *Thorax*, 12 (4): 294-194-299, 1957.
5. NOHL, H. C.
An investigation into the lymphatic and vascular spread of carcinoma of the bronchus. *Thorax*, 11: 172-185, 1956.
6. MOORE, R. L.
Primary carcinoma of the lung. A ten year study at the Presbyterian Hospital in the City of New York. *Cancer*, 4 (4): 663-668, July 1951.
7. NASH, A. D. and STOUT, A. P.
Giant cell carcinoma of the lung. *Cancer*, 77 (2): 369-376, 1958.
8. OLCOTT, C. T.
Cell types and histological patterns in carcinoma of the lung. *Am. J. Path.* 31 (6): 975-995, 1955.
9. MACGRATH, E. G.; GALL, E. A.; KESSLER, D. P.
Bronchogenic carcinoma, a product of multiple sites of origin. *J. Thoracic Surg.* 24: 271-283, 1952.
10. PHILLIPS, F. J.; BARSINGER, C. E.; ADAMS, W. E.
Bronchogenic carcinoma. I. A pathological-clinical correlative study of full-size mounts from operated carcinomas. *J. Thoracic Surg.*, 9 (5): 680-698, 1950.

- Foto 1: Carcinoma epidermoide bien diferenciado.
- Foto 2: Carcinoma de células gigantes
- Foto 3: Adenocarcinoma.
- Foto 4: Adenocarcinoma con áreas epidermoides.
- Foto 5: Carcinoma bronquiolar.
- Foto 6: Carcinoma indiferenciado.



- Foto 7: Carcinoma indiferenciado de "células en avena".
- Foto 8: Linfosarcoma.
- Foto 9: Invasión tumoral de la luz de una arteria.
- Foto 10: Invasión tumoral de una vena de gran calibre.
- Foto 11: Invasión tumoral de una vena pequeña.
- Foto 12: Invasión tumoral de una vena con trombo organizado.

