

D) CARCINOMA BRONCOGENICO A GRANDES CELULAS
(O CARCINOMA INDIFERENCIADO EN LAS
CLASIFICACIONES QUE SEPARAN DE ESTE
GRUPO A LA ENTIDAD ANTERIOR)

Se llega a clasificarlo por diagnóstico de exclusión (Patton, 1951): son carcinomas indiferenciados a grandes células que no presentan características de los epidermoides, de los adenocarcinomas y del carcinoma a pequeñas células. Las células de este grupo son más grandes y con mayor cantidad de citoplasma que la de las células pequeñas. En la serie de Kirklin (1955) se observa que el pronóstico de estos tumores es malo aunque mejor que el de los a células pequeñas.

Kirklin (1955) da una gráfica de los porcentajes de casos explorados, resecaados y sobrevidas de 5 años, sobre 767 casos de carcinomas broncogénicos. Se pudieron *explorar*: carcinomas escamosos, 58,5 %; adenocarcinomas, 47,5 %; carcinomas a grandes células, 46 %; y carcinomas a pequeñas células, 36,4 %.

Resecciones: carcinomas escamosos, 34,1 %; adenocarcinomas, 25,8 %; carcinomas a grandes células, 19,6 %; carcinomas a pequeñas células, 11,6 %.

Sobrevidas de 5 años: carcinomas escamosos, 11,8 %; adenocarcinomas, 11 %; carcinomas a grandes células, 5 %; carcinomas a pequeñas células, 0,8 %.

La resección con esperanza de curar al enfermo fue realizada en 184 pacientes, o sea en un 49,8 % de los explorados, que es el 24 % del total de enfermos (767 casos).

Los que alcanzaron a vivir 5 años de los 184 casos resecaados fue el 37 %. Las cifras de Kirklin dan información sobre lo que puede esperarse de cada tipo histológico, mostrando que el factor celular tiene un gran significado patológico contribuyendo a la orientación clínica y quirúrgica.

Como resumen de este capítulo, diremos con Latreille y Latarget (1960) que siguiendo varias estadísticas de las piezas resecaadas, el carcinoma escamoso representa el 60 a 70 % de los casos, los indiferenciados el 25 a 30 % y los adenocarcinomas el 5 %; pero en las estadísticas de autopsias el porcentaje de los indiferenciados llega al 40 ó 50 %. Esto significa la más benigna evolución de los epidermoides, prestándose más para un tratamiento efectivo.

III) DISEMINACION LINFATICA DEL CARCINOMA BRONCOGENO

Los estudios de Rouvière sobre los linfáticos pulmonares, pusieron al día con su publicación, conocimientos que desde entonces consideramos clásicos.

Posteriormente a esta obra fundamental de consulta, investigadores ahondando en la patología y el tratamiento del cáncer de pulmón, han precisado algunos detalles de mucho interés.

Interesa enormemente la difusión linfática para encarar aspectos del tratamiento. Borrie (1952) ha destacado una zona de ganglios linfáticos en cada pulmón que denomina "colector linfático". Sus estudios y los de Nohl (1956 y 1962) significan una mayor precisión en la patología del pulmón, así como la terapéutica quirúrgica. Al demarcar estas zonas, Borrie ayuda a comprender la difusión linfática del neoplasma de pulmón en vistas a la cirugía conservadora de parénquima pulmonar. Resalta los ganglios que deben llamar nuestra atención en el hilio pulmonar y que deben obligatoriamente researse en el curso de una lobectomía por cáncer.

En el pulmón derecho los ganglios del "colector linfático" están junto al bronquio intermediario, desde el bronquio lobar superior al nacimiento de aquellos del lóbulo medio y del apical del lóbulo inferior. De estos ganglios, destacamos el ganglio interlobar superior brónquico de Rouvière (o segmental anterior) en estrecho contacto con el bronquio segmental anterior, el plano venoso y la cara lateral del bronquio intermediario. Es grande, tomado por diversos procesos patológicos que hacen muy laborioso el trabajo de las exéresis en esta zona, en especial la separación del plano venoso.

Nohl dice que los ganglios de la cara mediastinal del bronquio intermediario parecen drenar principalmente al lóbulo inferior y los laterales, dos o tres o uno solo, el segmental anterior muy voluminoso, drenan al lóbulo superior.

TUMORES DE LOS LOBULOS INFERIOR DERECHO Y MEDIO

Podemos considerarlos como una unidad respecto a las exéresis, pues la invasión linfática, ya el tumor asiente en uno u

otro, toma los ganglios hiliares de ambos y el colector de Borrie, lo que impone una bilobectomía.

La corriente linfática principal es ascendente. Hay un ganglio situado en el ángulo formado por los bronquios del medio y del inferior que muy frecuentemente se toma, así como el colector linfático junto al bronquio intermediario. Los ganglios del ligamento triangular, los paraesofágicos y los subcarinales pueden ser invadidos.

En el curso de una bilobectomía se resecarán con la pieza:

- ganglios hiliares de los lóbulos medio e inferior,
- ganglios del bronquio intermediario (colector linfático),
- ganglios del ligamento triangular derecho,
- ganglios paraesofágicos.
- ganglios intertraqueobrónquicos o subcarinales.

Como la corriente linfática es ascendente, pueden tomarse los ganglios hiliares del lóbulo superior derecho. En este caso debe hacerse una neumonectomía, existiendo también la posibilidad de estar tomados los ganglios paratraqueales derechos.

LOBULO SUPERIOR DERECHO

Es el lóbulo de más limitada difusión linfática y el de mejor pronóstico. Bignall y Moon (1955) tienen el 57 % de sobrevividas a los 2 años. Cuando hay estasis linfática o la cisura está invadida por el tumor, pueden tomarse los ganglios por debajo del confluente de Borrie o los intertraqueobrónquicos. Es el lóbulo en el que más se justifica la lobectomía. Los grupos ganglionares que se toman son:

- ganglios del hilio lobar,
- ganglios del sector intermedio,
- ganglios pre y paratraqueales.

La infiltración de los ganglios intertraqueobrónquicos o subcarinales, es rara en los tumores de este lóbulo.

Cuando hay estasis linfática pueden tomarse, así como aquellos ganglios pulmonares por debajo del confluente de Borrie.

El pulmón izquierdo tiene una difusión linfática hacia la cadena paratraqueal derecha que ensombrece su pronóstico. No solamente los dos tercios inferiores del pulmón izquierdo tienen esa particularidad, sino que del lóbulo ánterosuperior pueden cruzar directamente linfáticos a la cadena paratraqueal derecha. En este pulmón la frecuente invasión de la cisura, de los ganglios del confluente linfático que es más estrecho que a la derecha, contribuyen a aumentar la malignidad de la difusión linfática.

El colector linfático queda rodeando la división del bronquio fuente izquierdo. Cuando levantamos la llingula y nos insinuamos en la profundidad de la cisura se exponen sus ganglios:

- a) Uno junto al nacimiento del bronquio de la llingula, y relacionándose con la arteria pulmonar y el bronquio lobar basal.
- b) Otros relacionados con la arteria pulmonar a ese mismo nivel.
- c) Uno junto al borde superior del bronquio del segmento apical en su nacimiento del bronquio lobar inferior.

Estos ganglios reciben linfáticos de ambos lóbulos, por lo cual aparecen frecuentemente con metástasis.

LOBULO SUPERIOR IZQUIERDO

El colector linfático aparece frecuentemente invadido cuando un tumor maligno está localizado en este lóbulo. El ganglio situado entre los bronquios de los segmentos anterior y llingula frecuentemente es tomado. Es un ganglio similar al interlobar superior brónquico de Rouvière del lóbulo superior derecho y puede invadir, como el prolongamiento anterior de éste, o cuando aparece separado del ganglio prevenoso hiliar anterior, a la vena pulmonar superior lo que obliga a la ligadura intrapericárdica de ésta (Nohl). Los grupos ganglionares que se toman los podemos agrupar así:

- ganglios lobares,
- ganglios hiliares,

- ganglios del colector linfático,
- ganglios preaórtico carotídeos,
- ganglios subaórticos (recurrente izquierdo y ligamento arterioso),
- ganglios peribrónquicos,
- ganglios subcarinales,
- ganglios pretraqueales.
- ganglios paratraqueales derechos.

Cuando la diseminación linfática ha rebasado el pulmón, los ganglios peribrónquicos y los subaórticos aparecen tomados. Es interesante hacer notar la importancia que tienen estos grupos que se insinúan entre los elementos del pedículo pulmonar, el pericardio y el cayado aórtico. Estos ganglios quedan enmarcados por el cayado aórtico; el ductus arterioso debe seccionarse para permitir una mejor limpieza; el recurrente izquierdo con su arco bajo la aorta, marca la zona profunda y peligrosa donde deben buscarse los ganglios invadidos.

Los ganglios subcarinales se toman frecuentemente; ya vimos que no ocurre así con el lóbulo superior derecho. Los ganglios pretraqueales y paratraqueales derechos continúan con frecuencia esta corriente. En cambio los paratraqueales izquierdos por encima del recurrente, raramente se toman. Esto había sido señalado, según Nohl, por Barety (1874), Leof (1878) y St. Engel (1926). Rouvière (1932) también lo dice y Nohl lo confirma en su trabajo.

Es más frecuente, pues, la invasión del mediastino anterior que del posterior. La cadena preaórtica carotídea, frecuentemente es tomada.

A estas comprobaciones de que la cadena recurrential izquierda por encima del ganglio subaórtico no se toma con frecuencia, agregamos otras precisiones.

Rouvière ha dicho que la linfa de la mitad inferior del pulmón izquierdo pasa a la cadena paratraqueal derecha.

Warren y Drinker (1942) experimentando en perros observan que la mayor parte de la linfa del pulmón izquierdo se dirige a la cadena paratraqueal derecha.

Nohl (1962), siguiendo la técnica de Daniels (1948), en 58 casos hizo el estudio del tejido profundo celulolinfoganglionar preescalénico. Obtuvo 41 resultados positivos que le permitieron sacar estas conclusiones:

- Las lesiones supraclaviculares derechas no metastasian en los ganglios supraclaviculares izquierdos.
- Las lesiones pulmonares izquierdas lo hacen más frecuentemente a derecha (11 casos) que a izquierda (5 casos).
- Aun en casos de lesiones mediastinales o ensanchamiento hilar bilateral, los cambios patológicos se observan en la región supraclavicular derecha.
- Los neoplasmas del lóbulo superior izquierdo metastasian más a derecha que a izquierda.
- Coincide esta investigación con lo aseverado por Rouvière y el trabajo experimental de Warren y Drinker, de que la mayor corriente linfática del pulmón izquierdo se hace hacia la derecha (ganglios láteroatraqueales derechos y supraclaviculares derechos).
- Cuando se indica una biopsia ganglionar supraclavicular y no se palpan ganglios, es conveniente hacerla primero a la derecha, aun cuando la lesión asiente en el pulmón izquierdo.

Si bien es cierto que el número de biopsias supraclaviculares realizadas por Nohl puede considerarse pequeño para obtener conclusiones definitivas, es muy interesante a considerar para manejarnos en la clínica y en la conducción de la orientación biopsica. También para ahondar en esta investigación en nuestra práctica.

Para tener una idea más completa de las vías que toma la linfa pulmonar y por lo tanto la explicación de hechos patológicos, conviene precisar algunos datos embriológicos, particularmente relacionados con los lóbulos inferiores.

El desarrollo y evolución embriológica de los elementos linfáticos relacionados con los pulmones, explican uno de los factores que influyen la frecuencia de metástasis linfática en el cáncer de pulmón, el lugar alejado donde puedan encontrarse y las dificultades quirúrgicas insalvables para, aun con amplias exéresis, dar cuenta de determinados territorios regionales.

Dice Arey (1945) que el primitivo plexo de capilares linfáticos se constituye a lo largo de los principales troncos venosos primitivos.

Aparecen después cinco sacos linfáticos como resultado de la confluencia de ese primitivo plexo: dos sacos ganglionares, uno retroperitoneal y dos posteriores. Los sacos yugulares aparecen junto a las venas yugulares internas y el saco retroperitoneal en la parte alta del abdomen, en la raíz mesentérica junto a las glándulas suprarrenales. Con las venas ciáticas se relacionan los sacos posteriores. A los dos meses han quedado constituidos estos sacos, así como también el reservorio del quilo o cisterna de Pecquet.

Los sacos linfáticos se transforman posteriormente en cadenas o grupos de ganglios linfáticos y de ellos los únicos que mantendrán la conexión primitiva directa con las venas, serán los sacos yugulares.

Los sacos yugulares derecho e izquierdo y el saco retroperitoneal, recibirán la linfa de los pulmones. Los canales paratraqueales, resultado del desarrollo hacia el tórax de los sacos linfáticos yugulares, se unen en la bifurcación traqueal, formando posteriormente las cadenas láterotraqueales derecha e izquierda. El saco linfático retroperitoneal se aloja en la parte superior del abdomen y a él confluyen los linfáticos del tercio inferior del esófago, estómago, páncreas, bazo, hígado, suprarrenales, riñones, así como también los diafragmáticos y del tercio inferior de ambos pulmones.

Meyer (1958) ha podido comprobar en sus investigaciones las conexiones linfáticas pulmonares al abdomen. Linfáticos de ambos lóbulos pulmonares inferiores confluyen hacia el ligamento triangular pasando al diafragma en el hiatus esofágico o directamente a través del músculo para alcanzar los ganglios que rodean el tronco celíaco. Pueden hacer alguna estación en algún ganglio pericardial.

Entre el pericardio y el diafragma pueden haber ganglios, de uno a cinco, descritos por Sledziewski (1958) entre el hiatus y la vena cava inferior. En ellos pueden terminar linfáticos de los lóbulos inferiores y sus aferentes dirigirse a los ganglios subdiafragmáticos, a los traqueobrónquicos, a los yuxtaesofágicos y de éstos a los ganglios abdominales subdiafragmáticos o directamente al canal torácico.

Señala Meyer la importancia para la explicación de las metástasis abdominales, de aquellos linfáticos pulmonares que abordando la parte posterior o pósterolateral del diafragma a través de los ligamentos pulmonares, se mezclan con los linfáticos intrínsecos de él. Resulta así una conexión de la que participan pulmones, diafragma, hígado, suprarrenales, riñones, con un drenaje hacia los ganglios que rodean la aorta abdominal en su comienzo. El diafragma hace de enlace y no de barrera, entre los territorios torácico y abdominal, lo que está de acuerdo a las enseñanzas del conocimiento embriológico.

Estas conexiones explican como por vía linfática pueden ocurrir metástasis no solamente en los ganglios celiacos y preaórticos, sino en las vísceras conectadas con éstos. También los tumores de los órganos del piso superior del abdomen pueden tomar estas conexiones en sentido ascendente torácico para manifestar sus metástasis. Las metástasis de los neoplasmas de pulmón al abdomen que pudieran extenderse como resultado de adherencias neoplásicas a la pleura diafragmática o parietal, tienen por el conocimiento de estas vías naturales una más fácil comprensión.

Considerando la diseminación linfática, los neoplasmas del pulmón izquierdo tienen peor pronóstico que los del derecho. Los que asienten en los lóbulos pulmonares inferiores más malo que el de los superiores, ya que además de la corriente principal, están las conexiones al abdomen. Las conexiones linfáticas del lóbulo inferior izquierdo con los ganglios pretraqueales y los látero-traqueales derechos acentúan las posibilidades de diseminación fuera del alcance terapéutico, haciendo de este sector pulmonar el de pronóstico más sombrío.

La importancia de la diseminación linfática, lleva a seguir una esquematización por los cirujanos, de los territorios ganglionares extirpados en las exéresis o cuando se realiza el control macroscópico.

IV) INVASION VASCULAR Y DISEMINACION HEMATOGENA DEL CARCINOMA BRONCOGENO

La diseminación venosa del carcinoma broncogénico se evidencia por hechos de importancia:

- El pulmón tiene una rica red vascular y linfática.
- La comprobación de metástasis a distancia, sólo posibles gracias a la vía sanguínea.
- La comprobación en piezas de exéresis pulmonar de invasión de la pared de arterias y venas por el tumor.
- Prueba de la existencia de células cancerosas en la circulación, haciendo tomas en las venas que drenan el tumor y en las venas periféricas.
- Desprendimiento de trombos tumorales, lo cual puede ocurrir en el acto quirúrgico dando lugar a complicaciones de importancia.
- Ningún órgano o estructura escapa a la posibilidad de albergar metástasis de un carcinoma pulmonar.

La comprobación de metástasis a distancia ha sido señalada en diversas estadísticas. Así Engleman y Mc Namara (1957) agrupan 234 autopsias en casos de carcinoma broncogénico para estudiar distintos aspectos clínicos y los sitios de metástasis. Encuentran metástasis en:

Hígado	
Suprarrenales	38,03
Riñones	28,21
Huesos	17,52
Corazón, pericardio y grandes vasos	11,11
Pleura	11,11
Cerebro	8,1

El valor de estos números lo vemos confirmado en otras estadísticas. Teniendo en cuenta la trascendencia clínica y terapéutica que tienen las metástasis cerebrales (que en algunas estadísticas llegan al 40 %), solicitamos la colaboración de los Dres. Sélika Acevedo de Mendilaharsu, Raúl Ruggia y Carlos Mendilaharsu para que aportaran la experiencia del Instituto de Neurología que dirige el Prof. Román Arana.

Aylwin (1951) fue el primero en llamar la atención de los cirujanos sobre la importancia del factor de *diseminación hematológica* y la posición a adoptar frente a ella en el acto quirúrgico. El 60 % de los pacientes resecaados fallecieron por metástasis de diseminación sanguínea.

Hay vinculaciones que deben señalarse aparte de la invasión directa de las venas pulmonares por el tumor:

- a) la invasión de las venas bronquiales;
- b) linfáticos pulmonares evacuándose directamente en las venas pulmonares (W. Boyd, 1960), como ha sido señalado en otras regiones. axila por ejemplo, en cánceres de mama;
- c) Zeidman y Buss (1954) muestran como la diseminación hematógica es posible después que el ganglio es reemplazado por tejido tumoral y las venas que de él parten llevan a células neoplásicas;
- d) relación con los plexos venosos raquídeos (vía de Batson).

Aylwin (1951) establece que debe haber permeación de células malignas a través de todas las capas del vaso hasta tomar la íntima, para considerar la invasión vascular. En sus casos se puede comprobar un 60 % de invasión vascular al realizar minuciosa búsqueda. El 80 % de los pacientes en quienes encontró evidencia microscópica de invasión vascular murieron con metástasis.

Collier y otros (1957), estudiando los factores que en el cáncer de pulmón influyen los 5 años de supervivencia, encuentran invasión vascular en el 71 % de sus casos. Estudiando la relación con el tipo histológico de tumor, encuentran invasión vascular en el

- 100 % de los indiferenciados;
- 80 % de los adenocarcinomas;
- 63 % de los epidermoides;
- 45 % de carcinomas bronquiolares;
- 12 % de adenomas bronquiales.

Anotan que la invasión vascular influye la supervivencia de más de 5 años: un 75 % cuando no hay invasión; sólo un 6 % cuando ella está presente.

Nohl (1962), siguiendo el criterio de Aylwin de invasión vascular, estudia sus 211 piezas de pulmones reseca- dos. encon-

trando un 34,6 % de invasión. Las venas pulmonares se abrieron a lo largo y allí donde se observara un trombo o una alteración de la íntima, se hicieron tomas para control histológico.

Los grandes vasos son menos tomados por el tumor de lo que se esperaba encontrar. Se observó la invasión de los linfáticos perivasculares que transcurren en la adventicia de los vasos y a lo sumo infiltración hasta la capa media. Estos hechos hicieron pensar a Nohl que los émbolos malignos podrían partir más a menudo de los pequeños vasos de la periferia del pulmón. Para comprobarlo desarrolló el método de inyectar en las venas pulmonares una mezcla de gelatina-bismuto, basándose en la técnica de Shillingford, radiografiando las piezas y después estudiándolas histológicamente.

Es un método parecido al de Barringer y colab. (1954) en sus investigaciones de invasión venosa por el carcinoma de colon. Así se hizo en 43 pulmones neoplásicos. Los resultados radiográficos no fueron de mucho valor, pero sí los microscópicos.

La masa inyectada se deslizó bien alcanzando las vénulas pulmonares, pudiéndose distinguir las arterias de las venas, lo que tiene importancia para identificar los pequeños vasos: arteriolas, vénulas y linfáticos.

Con este procedimiento se distinguen:

- a) las venas bronquiales de los linfáticos bronquiales submucosos; y
- b) los vasa vasorum de los linfáticos perivasculares.

La mayoría de las venas bronquiales se unen finalmente a las venas pulmonares y drenan no solamente al bronquio, sino a los ganglios linfáticos, constituyendo los vasa vasorum de los vasos pulmonares.

Recuerda a Reisseisen quien, en 1908, estableció que las venas bronquiales terminan en las venas pulmonares y que solamente cerca del hilio pulmonar se unen en un vaso único que termina en la ácigos o en la hemiacigos. Y a Zuckerkandl que señalaba que las venas pulmonares se anastomosaban con las venas izquierdas gástricas, frénicas y suprarrenales por intermedio de las venas mediastinales: vasa vasorum de la aorta, venas esofágicas, del diafragma, pleura y pericardio. Además de la vía

linfática, este enlace puede explicar la gran frecuencia de metástasis suprarrenales en el carcinoma broncogénico. Aplicando el mismo criterio de Aylwin en estos 43 casos, se encontró invasión vascular en 40, o sea un 92 %, lo que aumenta la evidencia de la invasión venosa puesta de manifiesto en menor grado por la sola disección.

Sin embargo, en lo que al pronóstico se refiere, son los casos de invasión venosa revelados por la disección los que influyen desfavorablemente el pronóstico de sobrevida. Los casos con sólo invasión microscópica en las venas pequeñas, para Nohl pueden tener una evolución favorable. El haberse comprobado invasión microscópica de las pequeñas venas o de células malignas en la sangre en casos de supervivencia de más de 4 años, es de un alto interés en relación con la biología de los neoplasmas. El que la infiltración vascular de determinada importancia marque el pronóstico desfavorable, parecería estar en relación con la masa o número de células malignas necesarias para producir metástasis, como es dable observar en la experimentación animal.

Veamos un aspecto importante de la infiltración venosa: *la embolia tumoral masiva*.

La infiltración venosa por el tumor puede variar desde la simple rugosidad de la íntima a la formación de una masa polipoide intraluminal que llega hasta la propia aurícula. Taber (1961) describe el caso de una embolia tumoral masiva ocurrida durante la neumonectomía. Recuerda casos de Eason, Aylwin y Probert, en que la embolia tumoral se originó en la zona de invasión tumoral de una vena pulmonar, liberándose en el curso de la exéresis. Uno de estos enfermos falleció a consecuencia de obstrucción de las arterias viscerales abdominales; otros dos debido a infarto cerebral por oclusión de la cerebral media y otro por obstrucción de la válvula mitral. Aparentemente al realizarse la ligadura de la vena pulmonar afectada es cuando se desprende la masa tumoral polipoidea.

Nohl (1962) documenta un caso de resección de lóbulo superior izquierdo en el que hay en la vena pulmonar superior un gran trombo que se proyectaba en la aurícula izquierda. Seuderoff (1962) documenta otro caso de embolismo tumoral intraoperatorio. Sobre este hecho de trombosis venosa y sus consecuencias, se han referido en nuestro medio Fernández G. y otros (1956).

La embolización venosa masiva ha sido relatada en neoplasmas de otros órganos, especialmente en las intervenciones de carcinomas renales.

Considero que el caso de Taber da enseñanzas. Se trataba de "un adenocarcinoma anaplásico con marcado pleomorfismo que rodeaba e invadía la vena pulmonar superior". Dos horas después de la neumonectomía, signos de isquemia en ambos miembros inferiores y falta de latidos femorales. De inmediato se decide intervenirlo: aortotomía en la bifurcación aórtica, extrayéndose una masa blanca y firme de 4 por 2 cms. junto con un trombo fresco y rojo extraído en forma retrógrada de las ilíacas. Doce horas después la isquemia aumentó en los miembros inferiores y se comprobó una hemiparesia izquierda. Nuevamente en el quirófano se le extraen trombos de las arterias femorales y tibiales por arteriotomías femorales bilaterales. Falleció a las 15 horas de la neumonectomía.

La necropsia mostró embolias generalizadas de tejido tumoral entremezcladas con las formaciones trombóticas que tomaban la cerebral media derecha, la renal izquierda, la hepática y la mesentérica superior.

Estos casos enseñan a conducir la exploración no agresiva de los pedículo pulmonares; a aprender a sospechar este tipo de invasión tumoral venosa; a tratar de evitar estos terribles accidentes con maniobras adecuadas sobre la propia aurícula al realizar la exéresis; pensar las complicaciones vasculares que traen y a plantear un rápido y seguro diagnóstico.

CELULAS TUMORALES EN LA SANGRE

Es de actualidad en la investigación cancerológica, interesando sobremanera en el cáncer de pulmón. Los conocimientos adquiridos en la experimentación y en la clínica, van encaminados a obtener resultados prácticos.

No solamente en el cáncer pulmonar, sino en muchos otros tumores malignos, se han comprobado células neoplásicas en la sangre de venas periféricas y de las que drenan el tumor. Según Engell (1955), en 1869 se demostró la existencia de células tumorales en la sangre circulante. Este autor encontró células tumorales en tomas de sangre de venas pulmonares en tres de cuatro casos de cáncer pulmonar. En uno de ellos las células

aparecieron después de las maniobras quirúrgicas y cree que la diseminación sanguínea depende mucho del grado de diferenciación tumoral: todas las lesiones de grado IV y el 78 % de las del III, tenían células tumorales en la sangre venosa regional.

Morales y colab. (1957), Turnbull (1957), Fischer y Turnbull (1955), Moore y colab. (1957), también han estudiado la diseminación celular maligna hematogena.

Moore y colab. (1957), hacen un estudio experimental y clínico sobre "la presencia y destino de las células tumorales en el torrente sanguíneo". De 179 pacientes con lesiones operables y avanzadas, de distintas localizaciones, en 93 encontraron células tumorales en la circulación periférica. En 13 casos de cáncer de pulmón tienen 6 tomas positivas y 3 con células atípicas (grupos de células de apariencia endotelial). En 60 de 109 enfermos encontraron células tumorales en la sangre venosa que drenaba el tumor. No registraron mayor número de células después de la manipulación quirúrgica, pero piensan que éstas lógicamente las aumentan, como lo dice Turnbull (1957), quien en operados "según la forma corriente", encontraron células cancerosas en la sangre que drenaba el tumor en el 38 % de los casos, pero en 75 en que no se manoseó al tumor, sólo un 13 %. Para Turnbull las maniobras quirúrgicas son factor importante de diseminación.

Observaron sí, la disminución de las células circulantes después de la administración de agentes quimioterápicos. En pequeños tumores pulmonares y gástricos, aparentemente curables, tenían muchas células tumorales en la sangre de las venas regionales. La sangre periférica tenía células malignas más frecuentemente que los preparados en base a médula ósea esternal. Se ha demostrado el pasaje transpulmonar de células cancerosas en animales, lo que explicaría el alto porcentaje de células y aun de pequeños agrupamientos celulares que se observan en la sangre periférica.

Consideran absurda la posición de algunos cirujanos que contraindican la intervención por encontrar células tumorales en la sangre periférica, olvidando la capacidad destructiva por parte del huésped.

El problema de inmunidad del huésped es muy importante y será uno de los puntos a dilucidarse en el futuro para efectivizar la terapéutica cancerológica (Cole, 1957).

Dice Gatch (1957) que, según Colman, uno de los factores para el desprendimiento de las células cancerosas y su aparición en el torrente sanguíneo, sería su falta de cohesión por una deficiencia de calcio en sus membranas, lo que facilitaría una motilidad ameboide para introducirse en vasos sanguíneos y linfáticos. Los cánceres con células con alto grado de adhesión no presentarían la malignidad de aquellos que sólo la poseen en grado inferior.

Siendo de tanta importancia la diseminación celular hematógena, se busca actuar con los citoquímicos sobre ella en la forma más apropiada. Morales y colab. (1957), suponiendo que las células cancerosas diseminadas durante la intervención puedan ser vencidas por los agentes anticancerosos, tratan de usar a éstos ese mismo día, antes de que las células se implanten y se provean de una fuente de alimentación sanguínea. Demostraron experimentalmente que la mostaza nitrogenada y la thiotepa eran capaces de reducir las células del tumor, carcinosarcoma 256 de Walker inyectadas a ratas. El efecto mejor se observa cuando la indicación se da dentro de la hora de inyectadas las células cancerosas y, mejor aún, al mismo tiempo. Comparando las sobrevividas de los animales controles con los tratados, los primeros murieron con tumor dentro de la primera semana, mientras que los segundos vivieron tres y cuatro semanas. Piensan que si la mostaza nitrogenada puede no destruir el tumor, por lo menos lo altera como para prolongar la vida del huésped.

Las manifestaciones tóxicas de la mostaza nitrogenada son mayores cuando se la administra durante la intervención. Trataron con ella a 65 pacientes con localizaciones diversas cancerosas durante el acto operatorio, creyendo que tomando precauciones y en dosis fraccionadas no hay mayores riesgos. Excluyen a los pacientes mayores de 70 años; siendo 0,4 mgrs. por Kl. de peso la dosis máxima, alcanzando a los 30 mgrs. como dosis total. Creen que la mostaza nitrogenada es capaz de destruir las células circulantes.

Stelin y otros (1960) creen que se necesita aumentar la acción diferencial de las drogas anticancerosas o descubrir drogas de mayor especificidad para las células tumorales. para obtener resultados firmes.

Thomas y Brown (1960), de sus estudios sobre implantación quirúrgica del cáncer, consideran que la célula tumoral libre o sin establecerse, es susceptible a un agente quimioterápico apropiado. Cuando la célula se implanta en superficies peritoneales o de heridas, esta susceptibilidad disminuye. El agente tumoricida más eficaz en su experimentación fue la mostaza nitrogenada en concentración de 5 mgrs. %.

Resumiendo, hay agentes químicos que evitan la proliferación de células cancerosas "in vitro", pero no hay agente conocido que resulte con práctica y general eficacia para curar un cáncer ya instalado. Hughes y Higgins (1962) dicen que la mayor necesidad actual es conseguir una droga de baja toxicidad que permita realizar una administración rutinaria.

V) INFILTRACION Y DISEMINACION BRONQUIAL DEL CARCINOMA BRONCOGENO

Como infiltra o progresa en el bronquio, el carcinoma broncogénico es capítulo también de gran interés para el tratamiento quirúrgico.

Si bien es cierto que puede haber una toma global del bronquio por el tumor, debemos distinguir la:

- infiltración peribronquial,
- infiltración mucosa y submucosa,
- diseminación por la luz bronquial.

A) INFILTRACION PERIBRONQUIAL

Conocemos que desde un punto de vista práctico se consideran dos grandes grupos de tumores broncogénicos:

- Los centrales, originados en bronquios fuentes, lobares o segmentales, yuxtahiliares y alcanzables por la broncoscopia.
- Los periféricos, aquellos no originados en un bronquio visible.

Las estadísticas muestran como la mayoría de los carcinomas centrales son epidermoideos y de los indiferenciados, el grupo de los a pequeñas células. Los periféricos generalmente son adenocarcinomas. Los tumores centrales acusan en los hallazgos de Nohl (1962), una mayor invasión vascular y ganglionar que los periféricos (recordar que se estudian piezas de resecciones quirúrgicas y no de necropsias, por lo cual los resultados podrían ser inversos). Sin embargo, la sobrevida a los cuatro años es igual en ambos grupos.

Los carcinomas periféricos y la mayoría de los centrales muestran extensión extrabronquial (Hinson, 1958). Si la evolución tumoral es rápida hay infiltración circunferencial y las células tumorales parecen avanzar desde el borde aparente de encapsulación. Este aspecto de avance es común a todos los tipos histológicos, pero en particular las células de un adenocarcinoma parecen encontrar en las paredes alveolares como un soporte que contribuye a su aspecto macro y microscópico.

Solamente en algunos casos de tumores periféricos es posible ver el avance hacia el hilio de la diseminación peribronquial, dejando sanos a la mucosa y a la submucosa.

Carlisle y colab. (1951), estudiando 373 carcinomas broncogénicos epidermoideos, observaron que el tumor disemina principalmente en la porción extracartilaginosa de la pared bronquial, y desde esta zona principal de infiltración puede enviar brotes entre los cartílagos reapareciendo nódulos a distancia del tumor primitivo, con puentes de mucosa sana entre ellos. Es, pues, una forma de infiltración peri e intrabronquial de gran interés.

En las características de la infiltración y diseminación bronquial, los linfáticos submucosos y los peribronquiales son de gran importancia.

Los neoplasmas periféricos que hacen una infiltración peribronquial, infiltran frecuentemente los ganglios hiliares. La toma de los linfáticos peribronquiales dará una rigidez bronquial por la infiltración parietal. Una compresión de la masa tumoral o ganglionar estrechará la luz bronquial y alterará su dinámica. La mucosa puede estar sana, pero los datos anteriores tomados en la broncoscopia son importantes. Cotton (1959) encontró diseminación peribronquial en el 64 % de sus casos y la máxima extensión proximal variaba de $1\frac{1}{2}$ a $1\frac{1}{2}$ pulgadas.

B) INFILTRACION MUCOSA Y SUBMUCOSA

La diseminación submucosa puede hacerse a expensas de su rica red linfática sin tomar las capas más profundas de la pared bronquial, pero sí tomando a la mucosa en su avance. O bien, la infiltración dejar porciones de mucosa sana para reaparecer en la superficie bronquial el aspecto neoplásico. Liebow (1956) se refiere así a este aspecto: "El tumor puede, sin embargo, reaparecer en la superficie proximal a la masa principal con un anillo irregular de membrana mucosa no tomada entre ellos". Vimos como puede haber una infiltración doble peribronquial o intrabronquial en los casos de Carlisle, teniendo desde el punto de vista broncoscópico y quirúrgico estos hechos, una gran importancia.

Habein y colab. (1956) estudian 18 casos de recurrencia carcinomatosa en el muñón bronquial, en un total de 631 resecciones pulmonares. Los 18 casos eran carcinomas epidermoides de un alto grado histológico de Broders, de los cuales 16 asentaban en bronquios principales habiéndoseles practicado neumonectomías, y los otros dos pertenecían, uno al lóbulo inferior derecho y otro al lóbulo medio, habiéndose hecho a éstos bilobectomías del medio e inferior. Para explicar la recurrencia, reveen la anatomía patológica en el corte de sección del bronquio para conocer si había o no infiltración, y qué otros factores deben considerarse.

Respecto al punto de sección bronquial para tener un margen de seguridad de hacerlo en bronquio sano, debemos de dar la opinión de Griess y colab. (1945) que consideraban que la mínima distancia es de 1,5 cm. Lange Cordes (1956-57) la ha visto hasta 40 mm., encontrando infiltración submucosa en 26 casos (la cuarta parte de los controlados). Estos datos son a considerar, puesto que los cirujanos que pretenden extender las indicaciones de lobectomías como cirugía conservadora de parénquima pulmonar, establecen el criterio práctico de que pasado el 1 ½ cm. del borde tumoral no hay infiltración. Cotton (1959) considera que la infiltración submucosa no es tan común.

En 7 de los casos de Habein y colab. el estudio del bronquio resecaado mostró dos cosas: que no se había resecaado lo suficiente más allá del tumor y que había metaplasia en la zona de sec-

ción. En los 7 casos el corte ha sido a menos de $\frac{1}{2}$ cm. En otros dos casos de recurrencia la sección fue también por debajo de esta distancia, pero en estos no había metaplasia. En cambio en tres resecciones la sección bronquial se hizo a 2,5 cms. del tumor, pero había *metaplasia* epitelial en la mucosa próxima a él y dos ganglios hiliares metastasiados. Otro de los casos tiene el gran interés de haber sido un tumor periférico del lóbulo medio de 2,5 cms. de diámetro. Al paciente de 72 años se le hizo una bilobectomía (media e inferior derecha), no encontrándose en la pieza de resección ganglios ni metaplasia bronquial para explicar la recidiva. ¿Podría tratarse de un nuevo carcinoma?

Considera Habein que el trabajo de Rabin y colab. (1952) destacando la importancia de tomas de mucosa de apariencia sana cerca de la carina tiene gran interés, pues cerca de un 20 % de los pacientes de estos últimos, considerados operables, tenían biopsia positiva.

Los 18 casos de recidiva en el muñón eran carcinomas broncogénos de alto grado histológico de Broders; en 12 casos se encontraron ganglios linfáticos en el hilio; 16 eran tumores de bronquio principal a quienes se les hizo neumonectomía; uno era del lóbulo inferior y otro del medio, tratados éstos por lobectomías. En los casos donde el estudio de la pieza reseçada demostró que se seccionó sobre zona infiltrada, es obvio esperar la aparición en el muñón bronquial.

Ha quedado demostrada la importancia de la metaplasia epitelial en los carcinomas broncogénos. Posiblemente al hallazgo de epitelio metaplásico pueda ser de valor pronóstico. Cuando esa verificación se hace, debemos pensar respecto al porvenir o a nuestra actuación quirúrgica, que el epitelio metaplásico equivale a encontrar epitelio neoplásico.

Es obligatorio realizar el estudio histológico de la zona de sección bronquial y muy en particular en aquellos casos en que se plantea una lobectomía "en manguito". El broncoscopista y el cirujano deben tener este criterio. Wildstein y otros (1961) lo recomiendan y en un caso de neoplasma de bronquio lobar superior izquierdo en el que se planteaba la posibilidad de una lobectomía "en manguito", las tomas fueron realizadas no solamente en el bronquio principal, sino sobre el bronquio lobar in-

ferior para obtener seguridad de no haber infiltración al hacer la reconstrucción bronquial. En el acto quirúrgico también hubo control de las secciones bronquiales.

La distancia proximal al tumor para realizar el corte bronquial no debe ser inferior al 1 1/2 cm., como lo indica la experiencia clínica y anatomopatológica.

Consideramos obligatorio el estudio de la sección bronquial y que debe ser agregado a la planilla de clasificación de Salzer-Nohl.

Este aspecto de los neoplasmas broncogénos indican la utilidad de la endoscopia en la precisión de los detalles relacionados con la infiltración bronquial. Es uno de los motivos que nos llevaron a solicitar a los Dres. Julio C. Barani y José Alberto Piñeyro su valiosa colaboración para tratar el correlato "Importancia de la broncoscopia en la cirugía del cáncer de pulmón".

C) DISEMINACION POR LA LUZ BRONQUIAL

Las células de la superficie tumoral están en continua desecación y los estudios citológicos de la expectoración bien realizados demuestran su invaluable ayuda en el diagnóstico. En los neoplasmas polipoideos intraluminales, es dable observar como pueden desprenderse pequeños fragmentos de la masa tumoral que recogidos en los esputos facilitan la tarea del citólogo.

En colon se ha precisado bien que debe evitarse el desprendimiento e injerto celular tumoral intraoperatorio. En pulmón también es importante: al factor de injerto neoplásico por lo diseminación que puede ser masiva, debe agregarse el factor séptico. Los fragmentos desprendidos o la supuración de un neoplasma abscedado, pueden ser causa de abscesos en otros sectores pulmonares alejados del tumor primitivo. Brock (1955) ha preconizado por estas razones el clampeo previo bronquial en el curso de la neumonectomía por neoplasma de pulmón.

Al cursar este capítulo estudiando la infiltración y diseminación bronquial por el carcinoma broncogénico, comprendemos como en la clínica, en la endoscopia y en la terapéutica a aplicar, debemos tener presente las comprobaciones señaladas.

VI) CLASIFICACION DE SALZER-NOHL

Una clasificación patológica de los carcinomas broncogénos es de una gran utilidad práctica. Consideramos que ella ayuda al análisis de las situaciones terapéuticas para que el médico, el cirujano y el radioterapeuta puedan tener un criterio uniforme. Ordena los distintos factores a considerar para obtener mejores resultados y al usar una misma clasificación las estadísticas de distintas clínicas pueden compararse.

En 1959 (Urioste) tratamos de dar a conocer la clasificación patológica quirúrgica de Salzer (1951) con las modificaciones agregadas por Nohl (1956).

Se consideran en ella tres factores:

- Extensión del tumor.
- Invasión metastásica ganglionar.
- Invasión vascular.

EXTENSION DEL TUMOR

Casos A: Tumor confinado en el pulmón.

Casos B: El tumor llega a la pleura visceral incluyendo aquellos casos en que el tumor invade la cisura y el lóbulo vecino.

Casos C: El tumor infiltra por continuidad las estructuras vecinas: paredes torácicas, esófago, etc.

Nohl insiste en la importancia de que el tumor alcance la pleura, pues ello trae un riesgo más: la invasión del plexo linfático subpleural trae la posibilidad de una mayor difusión a través de las cisuras y de metástasis pleurales. En su estudio se ve claramente cómo la difusión aumenta así que el neoplasma invade las cisuras y al lóbulo vecino, doblándose las posibilidades de difusión: es mayor la invasión linfática y peor el pronóstico que el grado A.

Independientemente de las adherencias que puedan preexistir al tumor, fijando las pleuras visceral y parietal, y favoreciendo a través de sus linfáticos la difusión de un tumor que alcance la periferia, la anterior anotación de Nohl para darle al grado B su verdadero alcance nos parece de interés.

INVASION LINFATICA

- Grado 0:* No hay metástasis linfáticas.
- Grado 1:* Infiltración de los ganglios intersegmentarios.
- Grado 2:* Infiltración de los ganglios interlobares o hiliares.
- Grado 3:* Infiltración de los ganglios mediastinales.
- Grado 4:* Metástasis distantes: ganglios supraclaviculares, hígado, etc.

INVASION VASCULAR

- Cases V:* Cuando se comprueba la invasión de la intima de las venas pulmonares.

Esta categoría tiene una gran importancia, pues cuando existe invasión vascular el pronóstico se ensombrece como se ha visto en los capítulos anteriores. Para Nohl es de alto significado pronóstico la invasión puesta de manifiesto por el método de disección en las venas mayores. La invasión de las pequeñas venas que se presenta en casi todos los casos estudiados, no tendrá el mismo sombrío significado.

De acuerdo a la clasificación de Salzer-Nohl, Nohl da los resultados de sus investigaciones en los 211 casos estudiados:

Los epitelomas epidermoideos tienen mejor pronóstico que los indiferenciados.

El estudio de la invasión linfática le mostró que los epitelomas epidermoideos no la mostraban en un 34,5 %, los adenocarcinomas en un 25 %, los indiferenciados en 24 % y los a pequeñas células solamente uno de nueve. Los ganglios mediastinales se encontraban invadidos en el 32,7 % de los epidermoideos, en los adenocarcinomas 54 %, en los indiferenciados 57 % y en los a pequeñas células 77 %.

Los epidermoideos son los que invaden menos las venas (28,5 %), los adenocarcinomas el 37,5 %, los indiferenciados el 41,4 % y los a pequeñas células el 66 %. Los tumores del tipo A

invaden menos los linfáticos y vasos que los del tipo C, lo que acentúa la importancia del factor de extensión tumoral.

En cuanto a la clasificación entre tumores periféricos y centrales se observa que los adenocarcinomas son preferentemente periféricos (73,9 %) y los epidermoideos centrales (63 %). Las cifras de sobrevida a los 4 años son casi iguales en los dos tipos.

Los promedios de sobrevida de los operados a los 4 años, excluyendo la mortalidad operatoria (10,4 %), son en los 189 casos de Nohl del 33 % y en la serie de Bignall y Moon (1955) de 455 casos del 32,8 %.

Siguiendo las gráficas se observa como influye en la sobrevida el grado de extensión tumoral. A los 4 años sobreviven de los casos A, el 45,9 %; de los B, el 27,7 %; de los C, el 16,3 %.

El significado de la infiltración metastásica linfática se traduce en: de 65 casos del grado 0-1, alcanzan los 4 años el 53,3 %; del grado 2, 42 casos, el 40,5 % y de los 82 casos del grado 3, el 9,7 %.

La invasión vascular venosa observada en 62 casos, demuestra que de estos pacientes alcanzan los 4 años de sobrevida sólo un 17,7 %, frente a un 39,3 % de 127 casos que no la tenían.

Cuando se toman en conjunto la invasión venosa V y la linfática grado 3, V3, sólo un 11,4 % de sobrevidas se observan en 35 casos, lo cual demuestra como la suma de estos dos factores adversos en la diseminación del neoplasma de pulmón, agravan el pronóstico.

“Es infortunado observar que la extensiva invasión linfática va de la mano con la invasión vascular, porque con la invasión de los ganglios hiliares y mediastinales una directa extensión al pericardio y a los grandes vasos puede hacerse” (Nohl).

A mayor diámetro tumoral, a los grados de invasión pleural, cisural, parietal, se acentúan las posibilidades de diseminación y el fracaso de cualquier terapéutica, debiendo hacerse un pronóstico más reservado ante estas comprobaciones.

Carlisle (1951), Gibbon (1953), Bignall (1958), Brea (1960), Nohl (1962), etc., insisten en este aspecto de la extensión tumoral.