

Carcinoma anaplásico de células pequeñas en adultos jóvenes

A propósito de dos casos

J. Llamas Martín*

A. Heras Martínez*

R. Sáez Valls**

F. García Marcos***

P. Moratinos Palomero****

T. Sánchez Cañizares****

RESUMEN

Se presentan dos casos de Carcinoma anaplásico de células pequeñas en varones de 20 años.

Se revisa la literatura en cuanto a estas edades de presentación. Se comenta el origen histológico de este tipo de CB así como aspectos relacionados con su estadiaje y posibilidades terapéuticas en los momentos actuales.

SUMMARY

A review of literature is made about such early presentation ages. Comments are made about histologic genesis, staging and current measures of treatment.

INTRODUCCION

El Carcinoma Broncogénico (CB) constituye la primera causa de muerte por neoplasia en adultos comprendidos entre la 5ª y 6ª década de la vida (1). Entre sus diferentes variedades histológicas el Carcinoma anaplásico de células pequeñas (CACP) representa del 15 al 25 por 100 del CB, según distintas series de autores revisados por Weiss (2), y presenta una serie de características que lo distinguen de los demás tipos como son: su alta malignidad, rapidez de diseminación con producción de metás-

tasis tempranas y su respuesta al tratamiento quimioterápico.

El motivo de la presente publicación es aportar dos casos de CACP diagnosticados en nuestro Servicio en varones de 20 años, edad de presentación infrecuente en la literatura revisada (2, 3, 4, 5, 6).

CASO NUM. 1

Varón de 20 años, fumador de 15 cig./día desde los 16, que ingresa en nuestro Servicio por cuadro de dolor torácico, tos seca y sensación distérmica de una semana de evolución. No refería síndrome general ni otros antecedentes de interés. La exploración clínica sólo objetivó una disminución del murmullo vesicular en campo inferior de hemitórax izquierdo con semiología de derrame pleural. El resto de la exploración era normal.

El hemograma mostraba normalidad de las tres series y VSG de 39 mm 1ª hora. La Bioquímica sanguínea por SMAC —20 parámetros— era normal así como el estudio de Coagulación y elemental de orina. El proteinograma presentaba discreto aumento de la Gamma Globulina. El ECG era normal. La espirometría: trastorno ventilatorio restrictivo sin repercusión gasométrica en reposo. Las Baciloscopias y Citologías seriadas de esputo fueron negativas. El Mantoux fue negativo.

Rx de tórax (Fig. 1): imagen de atelectasia de L.I.I., adenopatías hiliares y mínimo derrame pleural en dicho hemitórax.

El Esófagograma era normal. La TAC torácica (Fig. 2), reveló una oclusión de la luz del Bronquio del L.I.I. confirmando los restantes hallazgos de la radiología convencional. Se realizó punción-biopsia pleural con aguja de Castelain obteniéndose líquido serohemático con

* Capitanes Médicos Diplomados

** Comandante Médico Diplomado.

*** Tte. Coronel Médico Jefe del Servicio de Aparato Respiratorio del Hospital Militar Central «Gómez Ulla».

**** Capitales Médicos Diplomados del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Militar Central «Gómez Ulla».

características bioquímicas de exudado y predominio polinuclear; el estudio bacteriológico y citológico fue negativo. La biopsia pleural fue informada como normal. La fibrobroncoscopia confirmó la oclusión del Bronquio del L.I.I. por masa de aspecto neoplasmiático de la que se tomaron muestras biópsicas cuyo estudio histopatológico fue informado de Carcinoma Anaplásico de células pequeñas con celularidad poligonal y áreas de diferenciación escamosa (Figs. 3 y 4).

El resto del estudio para delimitar la extensión tumoral: TAC craneal y abdominal, serie ósea metastásica y Biopsia de Cresta Ilíaca no objetivaron lesiones sugestivas de metástasis. Un perfil hormonal con determinación de Cortisol, ACTH, DHEA, LH, FSH y prolactina fue normal, descartándose secreción ectópica. Los niveles de marcadores tumorales CEA y alfafeto fueron normales existiendo discreta elevación del TPA.

En conclusión se trataba de un CACP en su forma limitada pulmonar. El paciente fue trasladado al Servicio de Oncología donde recibió tratamiento de poliquimioterapia y cobaltoterapia con buena respuesta clínica y radiológica pasando posteriormente a Centro Oncológico Civil para seguimiento de su proceso.

CASO NUM. 2

Varón de 20 años, fumador de 20 cig/día desde los 15, que refería historia de 6 meses de evolución caracterizada por disnea de esfuerzo, hemoptisis ocasional, dolor en hemitórax izquierdo de características pleuríticas, astenia, anorexia y pérdida de 8 kilos de peso. La exploración clínica mostró un paciente con palidez de piel y mucosas. No se palparon adenomegalias en ninguna cadena accesible. La auscultación pulmonar evidenció una disminución del murmullo vesicular en campo medio e inferior de hemitórax izquierdo con semiología de derrame. La auscultación cardíaca objetivó un soplo sistólico suave en todos los focos de características funcionales. Se palpaba hepatomegalia de 2 cm de reborde costal a expensas del lóbulo izquierdo. El resto de la exploración fue normal.

La analítica sanguínea mostraba anemia de 3.280.000 Ht 24%, Hb 8,6 gr%, VCM 75,6. La serie blanca era normal y

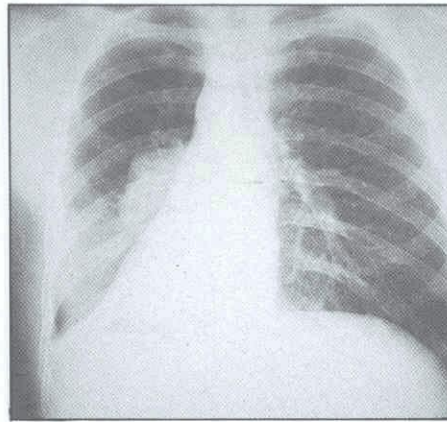


Fig. 1.—Imagen de atelectasia de L.I.I., adenopatías hiliares y mínimo derrame pleural izquierdo.

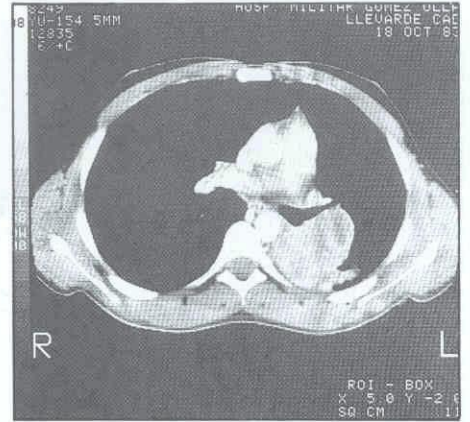


Fig. 2.—TAC TORACICO: Se observa la oclusión de la luz del bronquio del L.I.I. que está atelectásico. Igualmente se observan adenopatías hiliares izquierdas.

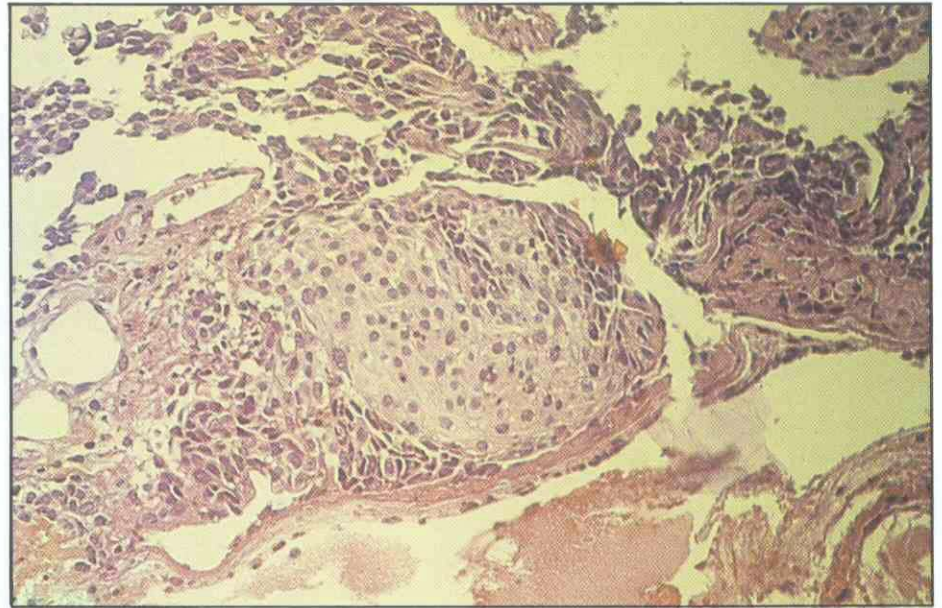


Fig. 3.—Biopsia bronquial. Crecimiento tumoral anaplásico con diferenciación escamosa (Hematoxilina-Eosina).

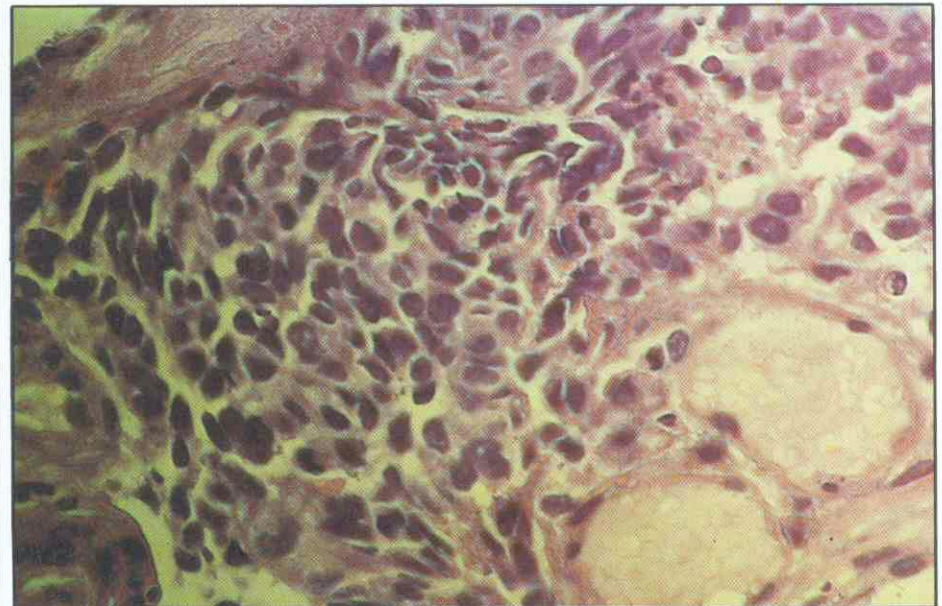


Fig. 4.—Biopsia bronquial. Detalle a mayor aumento de las células tumorales cuyos núcleos son muy dismórficos y con tendencia poligonal (tinción Hematoxilina-Eosina).

Carcinoma anaplásico de células pequeñas en adultos jóvenes a propósito de dos casos

existía trombocitosis de $527.000/\text{mm}^3$. La VSG fue de $43 \text{ mm } 1^{\text{a}} \text{ hora}$. La bioquímica sanguínea por SMAC —20 parámetros—, el estudio de Coagulación y elemental de orina fueron normales. El proteinograma presentaba aumento de la alfa 2 globulina (17,2%).

La gasometría arterial mostraba discreta hipoxemia. El ECG fue normal. Baciloscopias y Citologías seriadas de esputo: negativas. Mantoux: negativo.

La Rx de tórax (Fig. 5) mostraba la existencia de masa parahiliar izquierda, afectación ganglionar subcarinal e imágenes policíclicas extrapleurales a nivel de la porción axilar y superior de hemitórax izquierdo con derrame pleural acompañante. El Esófagograma objetivaba improntas en tercio medio del esófago por compresión extrínseca ganglionar. La TAC torácica (Fig. 6) confirmó los hallazgos de la radiología convencional mostrando pérdida del contorno de las estructuras vasculares mediastínicas por afectación adenopática. La fibrobroncoscopia mostró estenosis concéntrica del Bronquio Lobar inferior izquierdo. Una biopsia bronquial fue negativa para tejido neoplásico. Se practicó punción-biopsia pleural con aguja de Castelain obteniéndose líquido serohemático con características bioquímicas de exudado y cuyo estudio bacteriológico y citológico fue negativo. La biopsia pleural (Fig. 7 y 8) objetivó una infiltración pleural por un «Carcinoma anaplásico de células pequeñas poligonales con áreas de diferenciación escamosa».

Dada la escasa incidencia de estos tumores en edades tan tempranas, los condicionamientos terapéuticos que suponía el mencionado diagnóstico y la variabilidad histológica de las metástasis respecto al tumor primitivo se indicó minitoracotomía al objeto de disponer de una muestra histológica mas representativa que confirmó el diagnóstico.

El resto del estudio practicado para delimitar la extensión tumoral concluyó sin hallazgos. La TAC craneal y la serie ósea no objetivaron lesiones metastásicas. Un perfil hormonal con determinación del PTH, LH, FSH, ACTH, Prolactina y Cortisol fue normal, descartándose secreción ectópica. La determinación de marcadores tumorales mostró elevación del TPA.

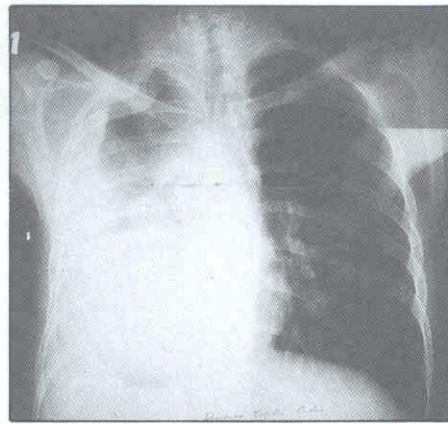


Fig. 5.—Masa parahiliar izquierda, afectación ganglionar mediastínica e imágenes policíclicas extrapleurales con derrame pleural acompañante.

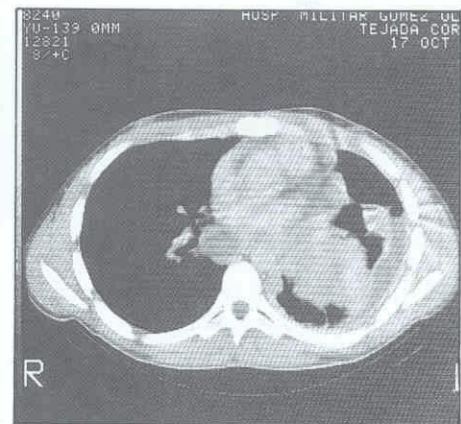


Fig. 6.—TAC TORACICO: Se observa imagen de masa en hemitórax izquierdo y pérdida del contorno de las estructuras vasculares mediastínicas por invasión ganglionar.

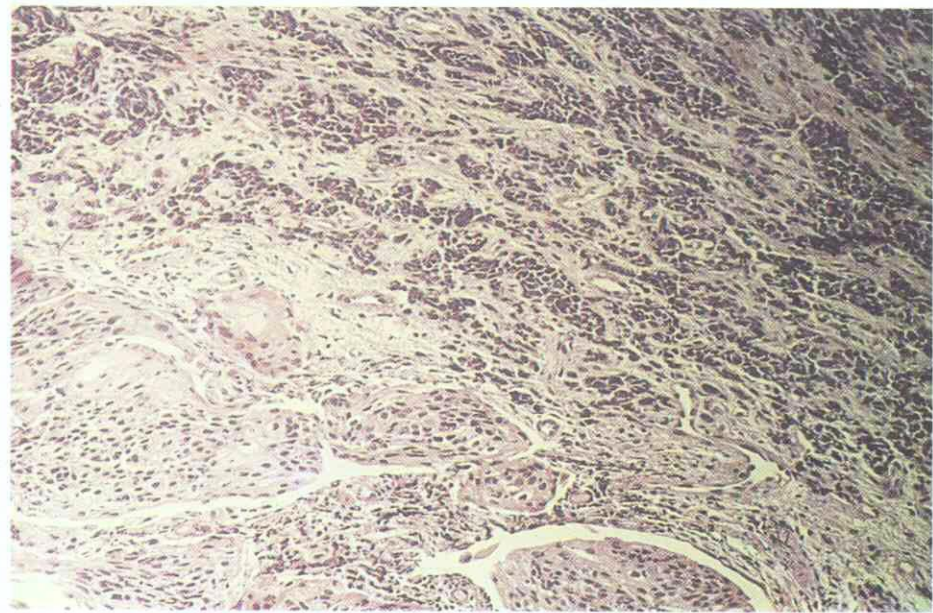


Fig. 7.—Biopsia Pulmonar. Crecimiento tumoral anaplásico de células pequeñas con áreas de diferenciación escamosa (tinción Hematoxilina-Eosina).

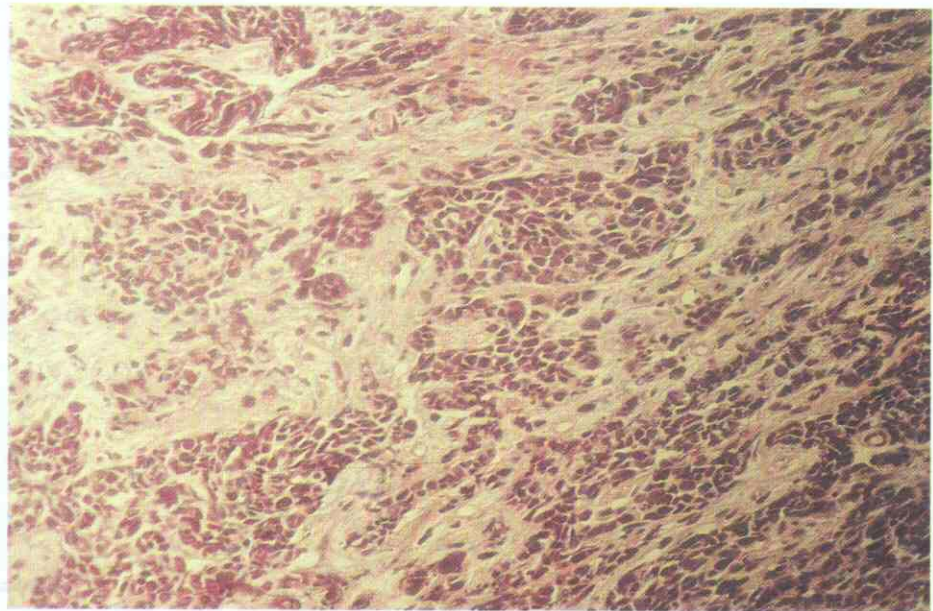


Fig. 8.—Biopsia Pleural. Invasión pleural por el crecimiento anaplásico del tumor. Los núcleos hiper Cromáticos tienden a adoptar formas poligonales (tinción Hematoxilina-Eosina).

RESULTADOS DE LA QUIMIOTERAPIA EN EL CACP SEGUN «LA IASLC»

En resumen se trataba de un paciente de 20 años con un Carcinoma Anaplásico de células pequeñas con áreas de diferenciación escamosa, en su forma diseminada. Al igual que en el caso anterior fue trasladado al Servicio de Oncología para tratamiento.

DISCUSION

El CB por debajo de los 40 años es una enfermedad poco común y representa el 1 por 100 del total. Weiss (9) en una serie de 547 pacientes sólo encuentra un caso por debajo de los 30 años y una reciente serie española (6) sobre 725 casos de CB refiere un paciente diagnosticado a los 26 años. En la literatura existen escasas publicaciones de CB en adultos jóvenes y el número de casos presentados no es muy amplio (4, 5, 6) considerándose como excepcionales.

ORIGEN HISTOLOGICO

El Carcinoma Anaplásico de células pequeñas (CACP) es sin duda uno de los tumores humanos de más alta malignidad. Habitualmente cuando se efectúa el diagnóstico, por muy precoz que sea, la neoplasia se encuentra ya en una fase avanzada de su evolución natural.

Clásicamente se ha considerado que el CACP derivaba de las células «K» o de Kulchitsky endobronquiales que se incluían en el llamado sistemas APUD (anime precursor uptake and decarboxylation) y de las cuales derivan también los tumores carcinoides (7, 8). Estas células proceden del Neuroectodermo o cresta neural y tienen como características la presencia en su citoplasma de gránulos neurosecretorios y la capacidad para producir sustancias con efectos hormonales. Se aceptaba pues, que el CACP tenía un origen diferente a los otros tipos de CB y a ello corroboraba su diferente comportamiento clínico y su respuesta a la quimio y radioterapia. Sin embargo, esta concepción ha sido puesta en tela de juicio por estudios recientes. Yesner y Carter (10) proponen como origen de los distintos tipos de CB a un elemento celular común de origen endodérmico del cual derivarían los diferentes tipos histológicos según el grado de diferenciación celular.

	Pacientes con estadio limitado	Pacientes con estadio diseminado	TOTAL PACIENTES
Respuesta completa.....	50 %	25 %	35 %
Respuesta parcial.....	30 %	50 %	40 %
Supervivencia media en meses.....	14	7	12
Supervivencia a los 3 años.....	15-20 %	0 %	5-10 %

TABLA 1

Esta teoría unitaria y a la vez dinámica explicaría el hallazgo de un porcentaje nada desdeñable de «tumores mixtos» o «combinados» en donde se asocian zonas con características histológicas de CACP con otras de diferente estirpe celular. En los casos presentados se daba esta combinación de dos estirpes celulares: CACP y áreas de diferenciación escamosa (Figs. 3 y 7).

ESTADIAJE Y PRONOSTICO DEL CACP

Para evaluar la extensión tumoral del CB se emplea la clasificación TNM de Mountain et all. (12). Esta clasificación resulta de escasa utilidad en la evaluación del CACP. Las especiales características de este tipo tumoral antes descritas hacen que el sistema DTNM no sea indicativo a efectos de pronóstico y tratamiento de la enfermedad. Por ello el VA Lung Cáncer Study Group ha propuesto clasificar en dos estadios a los pacientes que presentaban CACP:

1. *Pacientes con enfermedad localizada: Se entiende por tal un tumor confinado a un hemitórax con o sin extensión local y con o sin nódulos supraclaviculares ipsilaterales.*
2. *Pacientes con enfermedad diseminada: Incluye todos los casos restantes.*

En los casos expuestos el n.º 1 se trataba de una enfermedad limitada y el n.º 2 la enfermedad era diseminada con gran afectación ganglionar mediastínica e invasión pleural.

Utilizando esta clasificación un tercio de los pacientes con CACP están incluidos en el estadio de enfermedad limitada y el resto pertenecen a la enfermedad diseminada.

En cuanto al pronóstico de la enfermedad los dos factores más importan-

tes en la valoración del paciente con CACP son el estadio de la enfermedad y el estado general del paciente (13, 14). Numerosos estudios han demostrado que los pacientes con enfermedad limitada tienen mejor respuesta y mayor supervivencia que los pacientes con enfermedad diseminada cuando ambos grupos reciben idéntica terapéutica (15, 16). Otros factores influyentes en el diagnóstico son el tamaño tumoral y la existencia de metástasis, siendo entre ellas las hepáticas las de peor pronóstico (13, 17). La edad, sexo, estado inmunitario, cirugía previa y subtipo histológico, no parecen tener mucha trascendencia como factores pronósticos de importancia.

PERSPECTIVAS TERAPEUTICAS DEL CACP

En la década de los 50 el CACP se trataba quirúrgicamente al igual que otros tipos de CB con resultados generalmente pobres. Fue a partir de 1960 cuando comienzan a publicarse los resultados (18) obtenidos con la radioterapia en pacientes con enfermedad localizada viéndose que había mejor respuesta que los tratados con cirugía aunque ambos eran realmente inferiores a los obtenidos en otros tipos de CB. Posteriormente comienzan a utilizarse los agentes quimioterápicos en el tratamiento del CACP publicándose trabajos (19) que demostraban que la quimioterapia mejoraba la supervivencia de estos pacientes. Hoy día la quimioterapia múltiple constituye el principal pilar terapéutico en el tratamiento del CACP. Recientemente la IASLC (20) ha revisado el estado actual del tratamiento quimioterápico. Este comité concluye que la terapia con drogas múltiples es preferible a la quimioterapia con droga única, tres drogas son mejor que dos, los mejores resultados re-

quieren una dosificación adecuada de estas drogas aún a pesar de producir cierto grado de toxicidad que se puede cifrar en el 25 por 100 de casos, siendo letal en el 2-5 por 100, y traduce la necesidad de adecuar correctamente los regímenes de dichas drogas. En la tabla 1 se recojen los resultados en el tratamiento con quimioterapia en una serie publicada por la IASLC (20). Diversos regímenes de drogas producen resultados similares y ninguna combinación presen-

ta marcada superioridad sobre las otras. En la década de los 70 comenzaron a utilizarse tratamientos combinados de radioterapia y quimioterapia para el CACP. Multitud de estudios han aparecido desde entonces comparando la terapia combinada con la quimioterapia única sin llegarse a resultados concluyentes (21, 22, 23, 24), no obstante, recientes revisiones efectuadas por Cohen (25) y por la IASLC (26) concluyen que aunque no hay diferencias significativas en cuanto a la supervivencia a corto o medio plazo, según el esquema terapéutico empleado, sin embargo, hay datos que sugieren una posible ventaja a largo plazo en el control de la enfermedad localizada utilizando la terapéutica combinada a dosis óptimas.

En cuanto al tratamiento quirúrgico del CACP, durante muchos años ha existido una negativa en cuanto al uso de

la cirugía en este tipo tumoral. Su simple demostración histológica era considerada contraindicación quirúrgica. Hoy día diversos estudios (27, 28) han puesto en tela de juicio esta actitud y apoyan la existencia de un lugar para la resección quirúrgica en aquellos casos infrecuentes (menos del 10 por 100) de pacientes con CACP que se presentan en estadio I o II del CB. Diversos grupos (29, 30) ensayan la combinación de cirugía y quimioterapia como experiencia prometedora que podría alargar la supervivencia de los pacientes con enfermedad limitada.

Como colofón podemos decir que hoy en día el tratamiento del CACP sigue produciendo controversias aunque es aceptado por todos los autores la utilización combinada de la Poli-quimioterapia y Radioterapia y el uso de la cirugía en casos específicos.

BIBLIOGRAFIA

- «El tabaco y la salud». Informe del Real Colegio de Médicos de Londres. Editado en España por cortesía de *Antibióticos*, S. A.
- WEISS, W.: «Small cell carcinoma of the lung. Epidemiology and etiology». In: Greco FA, Oldman RK, Bunn PA, eds. *Small cell lung cancer*. Nueva York: Grune and Stratton, 1981.
- KYRIAKOS, M., WEBBER, B.: «Cancer of the lung in young men». *J. thorac Cardio Surg* 67: 634-648, 1974.
- PUTNAN, J. S.: «Lung carcinoma in young adults». *JAMA* 238: 35-36, 1977.
- KENNEDY, A.: «Lung carcinoma in young adults». *Br J Dis Chest* 66: 147-154, 1972.
- GRAU, J. J., AGUSTI, A., ESTOPE, J. et al.: «Comité del Cáncer primitivo de Pulmón. Revisión de 725 casos». *Neoplasia* 1: 49-54.
- PEARSE, AC.: «Commo cytochemical properties of cells producing polypeptide hormones with particular reference to calcitonin and the thyroid o cells». *Vet Rec* 1966: 79, 587-90.
- WELBOURN, R. B., PEARSE, A. E., POLAK, J. M., BLOOM, S. R., JOFFE S. N.: «The Apud cells of the alimentary tract in health and disease». *Med. Clin. North Am.*, 1974, 58; 1359-74.
- WEISS, W.: «Operative mortality and five-year survival rates in men with bronchogenic carcinoma». *Chest* 66: 483-487, 1974.
- YESNER, R., CARTER, D.: «Pathology of carcinoma of the lung: changing patterns». *Clin Chest Med.*, 1982, 3: 257-289.
- HANDE, K. R.: «Des Prez RM, Current perspectives in small cell lung cancer». *Chest* 1984; 85: 669-677.
- MOUNTAIN, CT., CARR, DT., ANDERSON, W. A.: «A system for the clinical staging of lung cancer». *AM J Roentgenol Radium. The Nuc Med.*, 1974; 120: 130-38.
- IHDE, D. C., MAKUCH, R. W., CARNEY, D. N., BUNN, P. A., COHEN, M. H., MATTEWS, M. J. et al.: «Pronostic implications of stage of disease and sites of metastases in patients with small cell carcinoma of the lung treated with intensive combination chemotherapy». *Am Rev. Respir. Dis.*, 1981, 123: 500-07.
- HANSEN, H. H., DOMBERNOWSKY, P., HIRCH, F. R.: «Staging procedures and prognostic features in small cell anaplastic bronchogenic carcinoma». *Semin Oncol.*, 1978, 5: 280-87.
- CARNEY, D. N., MINNA, J. D.: «Small cell cancer of the lung». *Clin Chest Med.*, 1982, 3: 389-98.
- BUNN, P. A. Jr.: COHEN, M. H., IHDE, D. C., FOSSIECK, B. E. Jr., MATTHEWS, J., MINA, JD.: «Advances in small cell bronchogenic carcinoma». *Cancer treat Rep.* 1977, 61: 333-42.
- HARPER, P. G., SHOUHAMI, R. L., SPIRO, S. G., GEDDES, D. M., GUIMARES, M., FEARON, F. et al.: «Tumor size, response rate and prognosis in small cell carcinoma of the bronchus treated by combination chemotherapy». *Cancer treat Rep.*, 1982; 66: 463-70.
- FOX, W., SCADDING, J. C.: «Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-celled or cat-celled carcinoma of the bronchus: the years follow-up». *Lancet*, 1973; 2: 63-65.
- GREEN, R. A., HUMPHREY, E., CHOSE, H., PAHO, M. E.: «Alkylating agents in bronchogenic carcinoma». *Am. J. Med.*, 1969; 46: 516-25.
- AISNER, J., ALBERTO, P., BITRAN, J., COMRIS, R., DANIELS, J., HANSEN, H. et al.: «Role of chemotherapy in small cell lung cancer: a consensus report of the International Association for the study of Lung Cancer workshops». *Cancer treat Rep.*, 1983; 67: 37-43.
- HANSEN, H. H., DOMBERNOWSKY, P., HANSEN, M.: «Chemotherapy versus chemotherapy plus radiotherapy in regional small cell lung carcinoma of the lung randomized trial». *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 1979; 20: 277.
- STEVENS, E., EINHORN, L., ROHRN.: «Treatmens of limited small cell lung cancer». *Proc. Am Soc Clin Oncol*, 1979; 20: 435.
- PEREZ, C., EINHORN, L., OLDMAN, R. T., COHEN, H., SILBERMAN, H., KRAUS, S. et al.: «Preliminary report on a randomized trial of radiotherapy (RT) to the thorax in limited small cell carcinoma of the lung treated with multiagent chemotherapy». *Proc. Am. Clin. Oncol.*, 1983; 2: 180.
- BUNN, P. A., COHEN, M. H., LICHTER, A., MAKUCH, R., IHDE, D., CARNEY, D. et al.: «Raudomized trial of chemotherapy versus chemotherapy plus radiotherapy in limited stage small cell lung cancer». *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 1983, 2: 200.
- COHEN, M. H.: «Is thoracic radiation therapy necessary for patients with limited stage small cell lung cancer? No, *Cancer treat Rep.*, 1983; 67: 217-21.
- BLECHEN, N. M., BUNN, P. A., COX, J. D., DOMBERNOWSKY, P., FOX, R. M., HOST, H. et al.: «Role of radiation therapy in small cell anaplastic carcinoma of the lung». *Cancer treat Rep.*, 1983; 67: 11-19.
- SHIELDS, T. W., HIGGINGS, G. A. Jr., MATHEWS, M. J., KEECHEN, R. J.: «Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung». *J. Thorac Cardiovasc. Surg.*, 1982; 84: 481-88.
- SHORE, D. F., PANETH, M.: «Survival after resection of small cell carcinoma of the bronchus-thorax, 1980; 35: 819-22.
- MEYER, J. A., CONNIS, R. L., GINSBERG, S. J., IKINS, P. M., BURKE, W. A., KING, G. A. et al.: «Phase II trial of extended indications for resection in small cell carcinoma of the lung». *J. thorac Cardiovasc Surg.* 1982; 83: 12-19.
- FOSTER, J. M., PRAGER R. L., HAINSWORTH, J. D., HANDE, K. R., WOLFF, S. N., KORN, A. M., et al.: «Limites stage small cell carcinoma: prospective evaluation regarding the feasibility of adjuvant surger». *Proc. Am. Soc. Clin Oncol*: 1983; 2: 196.