

Carcinoma de célula pequeña pulmonar combinado con adenocarcinoma y carcinoma escamoso

Pulmonary small cell carcinoma combined with adenocarcinoma and squamous carcinoma

Joan Francesc García Fontgivell, Susana Blázquez Vilàs, Emilio Mayayo Artal

RESUMEN

Introducción: De las tumoraciones malignas pulmonares, el carcinoma de célula pequeña (CCP) se presenta en un 20-25% de los casos. Se caracteriza por una rápida progresión y gran poder metastásico, disposición central pulmonar y asociación a síndromes paraneoplásicos. Se reconocen tres subgrupos: CCP puro, carcinoma mezclado con células grandes, y el CCP combinado con carcinoma escamoso y/o adenocarcinoma. **Caso clínico:** Paciente varón de 58 años con hallazgo casual de masa en la radiología de tórax. La broncoscopia (citología, BAS y biopsia) resultó negativa para células malignas. Ante las características radiológicas muy sugestivas de malignidad se realizó neumonectomía. En el estudio de la pieza quirúrgica se observó una tumoración peribronquial blanquecina de 4 × 3 cm bien delimitada. El estudio microscópico mostró proliferación mixta con tres claros patrones bien diferenciados predominando el patrón de tipo célula pequeña sobre el adenocarcinomatoso y el escamoso. Dos ganglios linfáticos mostraron infiltración tumoral de patrón glandular. **Conclusión:** La importancia de este caso radica en su rareza, ya que el CCP combinado representa menos del 1% del total de CCP, siendo todavía más rara la presencia de los tres patrones histológicos descritos. La supervivencia y tratamiento es similar al CCP puro, mostrando un mejor pronóstico que el CCP mezclado con células grandes.

Palabras claves: carcinoma de célula pequeña, mixto, combinado, carcinoma no-célula pequeña, pulmón.

SUMMARY

Introduction: Small cell carcinoma (SCC) represents about 20-25% of all malignant lung tumors. This type of tumor exhibits some peculiarities such as its rapid progression, aggressive metastatic behavior, central localization and its association with paraneoplastic syndromes. SCC is classified as pure, mixed with large-cell carcinoma and combined with adenocarcinoma and/or squamous carcinoma. **Case:** A 58-year-old man with a thoracic mass found in a routine x-ray. The bronchoscopic studies (cytology, bronchoalveolar aspirate and biopsy) did not revealed any evidence of malignancy. The patient eventually underwent surgical resection of his lung mass, and on gross examination, the specimen received showed a well-defined white peribronchial mass (measuring 4.0 × 3.0 cm in greatest dimensions). Microscopically, the tumor showed a combination of three well-differentiated cellular patterns, with a predominance of a small cell pattern over adenocarcinoma and squamous patterns. Two lymph nodes were also identified, and they appeared to be infiltrated by tumor, with predominance of the adenocarcinoma pattern. **Conclusion:** This case is interesting because SCC combined with non-small cell carcinoma represents less than 1% of all SCC, and the combined growth of the three different patterns is even rarer. Treatment and survival of SCC combined with non-small cell carcinoma are the same as pure SCC, both types have a better prognosis than SCC mixed with large-cell carcinoma.

Key words: small cell carcinoma, mixed, combined, lung.

Rev Esp Patología 2005; 38 (3): 176-178

INTRODUCCIÓN

Los tumores pulmonares son la causa más frecuente de muerte por cáncer en los varones y desde hace pocos años se viene observando un aumento de los casos en las mujeres. Este fenómeno se atribuye al aumento del hábito tabáquico entre las mujeres. Debido a este motivo, también, se ha observado una mayor incidencia en países desarrollados, sobre todo en Europa y USA (1,2).

La edad promedio de diagnóstico está en los 66,5 años, la mayoría (92%) asentando en pacientes fumadores. Los tipos histológicos más frecuentes son adenocarcinoma en mujeres y no fumadores, y carcinoma escamoso en hombres y fumadores (3).

De las tumoraciones malignas pulmonares, el carcinoma de célula pequeña (CCP) u «oat-cell» se presenta en un 20-25% de los casos. Se caracteriza por una rápida progresión y un gran poder metastásico, la disposi-

Recibido el 19/5/2004. Aceptado el 16/11/2005.
Servicio de Patología. Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII.
fontgi@yahoo.es



Fig. 1: Visión macroscópica. Tumoración peribronquial bien delimitada de 4 x 3 cm.

ción central pulmonar y la asociación a síndromes paraneoplásicos (Eaton-Lamber, etc.) (4). Basándonos en la clasificación de la WHO con modificaciones por el Pathology Committee of the Lung Cancer (IASLC), podemos clasificar a los CCP en tres subgrupos: CCP puro o clásico (80-90% de los casos), CCP con células grandes (10-15% de los casos), y el CCP combinado con carcinoma escamoso y/o adenocarcinoma (1% de los casos) (5,6).

El CCP mixto muestra una mezcla entre CCP y carcinoma de célula grande; mientras que el CCP combinado contienen por lo menos un 1% de tumor no-célula pequeña (adenocarcinoma y/o carcinoma escamoso) (5,7,8).

Presentamos un caso de CCP combinado con patrón glandular y escamoso. Como se trata de un tumor escasamente manifestado en la literatura médica y de extrema rareza, nos ha motivado su estudio y su presentación.

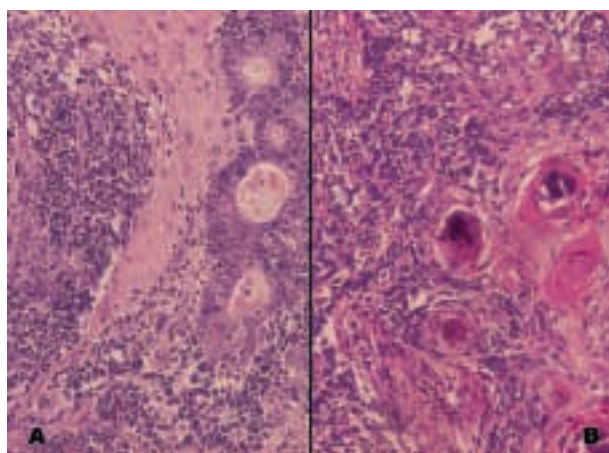


Fig. 2: Visión microscópica. Carcinoma de célula pequeña combinado con áreas de adenocarcinoma (A) y áreas de carcinoma escamoso (B). (H/E x400).

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 58 años de edad, que en sus antecedentes patológicos destaca cirrosis enólica. En la radiografía de tórax de un estudio preoperatorio para cirugía mayor ambulatoria se halla casualmente una masa de cinco centímetros en el lóbulo superior del pulmón izquierdo. Por este motivo se realizó TAC donde se observó tumoración hilar izquierda que afectaba a bronquio superior de dicho pulmón y contactaba con los vasos pulmonares sin producirles modificaciones significativas. En el estudio tomográfico de extensión no se encontraron lesiones metastásicas.

En el **estudio broncoscópico** se realizó una citología de broncoaspirado (BAS) que mostró metaplasia escamosa y negatividad para células malignas; y, unas biopsias bronquiales mostrando cambios de bronquitis crónica y de reacción epitelial sin presencia de células atípicas. A pesar de la negatividad de estos estudios histológicos, y dadas las características radiológicas muy sugestivas de malignidad, se le practicó neumonectomía izquierda.

En el **estudio macroscópico** se observó una pieza de neumonectomía izquierda de 20 x 15 cm de superficie externa y pleura lisa sin evidencia de infiltración neoplásica, el bronquio principal y la arteria pulmonar tampoco mostraban invasión tumoral. Al corte, se observó una masa bien delimitada, de consistencia sólida y coloración blanquecina con áreas negruzcas periféricas, estaba en contacto con el bronquio del lóbulo superior pero sin llegar a contactar con la pleura. El parénquima pulmonar restante no mostraba otras alteraciones macroscópicas a destacar (fig. 1).

El **estudio microscópico** reveló una proliferación tumoral mixta con la presencia de tres claros patrones bien diferenciados. La mayor parte de la tumoración, un 85%, correspondía a un patrón sólido de células pequeñas, con núcleos hiper cromáticos y elevada actividad mitótica, que se disponían en nidos o acúmulos con amplias áreas de necrosis. Esta proliferación se encontraba submucosamente al bronquio e infiltrando el parénquima pulmonar. En las zonas más profundas de dicha tumoración, mostraba un patrón distinto con presencia de abundantes áreas constituidas por células epiteliales de patrón glandular (10%) y áreas epiteliales de patrón escamoso (5%) ambas diferenciaciones eran atípicas pero bien diferenciadas (fig. 2).

El estudio histológico de ocho ganglios linfáticos aislados en la zona peribronquial mostró en dos de ellos una proliferación epitelial atípica constituida básicamente por estructuras glandulares acompañadas, en menor cuantía (10%), de células atípicas de pequeño tamaño.

Los **estudios de inmunohistoquímica** revelaron positividad para sinaptofisina en las áreas de patrón sólido de célula pequeña, y gran positividad para citoqueratinas en las otras áreas. Resultaron negativos los estudios con S-100, CD-45 y vimentina.

En la actualidad, pasados dos meses y medio del diagnóstico e intervención quirúrgica del paciente, éste no muestra lesiones metastásicas ni recidiva.

DISCUSIÓN

Todos estos resultados comentados en el caso clínico nos llevaron al diagnóstico de **carcinoma pulmonar de célula pequeña combinado con áreas de adenocarcinoma y áreas de carcinoma escamoso**, en una proporción de 85:10:5% respectivamente; sin afectación pleural ni de margen bronquial, presentando **metástasis en dos de ocho adenopatías** aisladas (pT2 N1 Mx).

A diferencia de los tumores sincrónicos, que se presentan simultáneamente en una misma localización con diferencia clara entre patrones histológicos bien separados entre sí, el tumor combinado muestra todos los patrones histológicos en una misma localización combinados entre ellos. Se requiere una extensión superior al 1% del total tumoral para considerar que es un patrón distinto y no una mera diferenciación focal. En nuestro caso la mayor parte de la tumoración (85%) esta formada por carcinoma de célula pequeña, un 10% de adenocarcinoma y un 5% de carcinoma escamoso, por lo tanto cumple esta condición.

La importancia de este caso de CCP combinado de pulmón radica en su rareza, menos de un 1% de los CCP pulmonares; siendo más raro aún la presencia de los tres patrones descritos (célula pequeña, adenocarcinoma y carcinoma escamoso) bien diferenciados, hallando únicamente un caso parecido, publicado por Shikata y cols., en la bibliografía consultada (9).

La clínica, el pronóstico, la supervivencia a los cinco años y el tratamiento son equiparables entre el CCP puro y el combinado, no observándose diferencias en edad media de aparición, sexo, estatus social ni estadio de la enfermedad. Presentando, únicamente, el carcinoma combinado una menor concentración de LDH y una mayor frecuencia de lesiones periféricas en la radiografía de tórax. Por este motivo, debe de tenerse en cuenta en biopsias pequeñas de lesiones periféricas pulmonares cuyo patrón sea de carcinoma de célula pequeña. También se observó que el único factor pronóstico, en ambos casos, es el **estadio tumoral**. Por contra, el carcinoma de célula pequeña mezclado con célula grande muestra una peor respuesta al tratamiento y menor supervivencia a los cinco años comparado con los otros dos (5,10,11).

El CCP combinado muestra un difícil diagnóstico prequirúrgico, ya que en muchas ocasiones en las biopsias solo aparece uno de los patrones histológicos, ya sea por biopsia escasa o por el gran predominio de dicho patrón, llevando esto a un menor número de diagnósticos de las tumoraciones de tipo combinado. Se ha visto que el porcentaje de diagnóstico está sujeto al número de biopsias practicadas en cada caso, a la obtención de la

tumoración en su totalidad mediante cirugía o necropsia, y al número de cortes histológicos realizados (12).

En estudios actuales, se ha observado que en la mayoría de CCP combinados las células que forman los distintos patrones histológicos (fenotipos) muestran todas ellas genotipos parecidos, llegando a la conclusión que todas provienen de la misma célula precursora; sin embargo, en una minoría de casos se observa que cada área histológica deriva de una célula precursora distinta (13).

BIBLIOGRAFÍA

1. Shopland DR, Eyre HJ, Pechacek TF. Smoking-attributable cancer mortality in 1991: is lung cancer now the leading cause of death among smokers in the United States? *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1142-8.
2. Teixeira E, Conde S, Alves P, Ferreira L, Figueiredo A, Parente B. Lung cancer and women. *Rev Port Pneumol* 2003; 9: 225-47.
3. Demeter SJ, Chmielowiec C, Logus W, Benkovska-Angelov, Jacobs P, Hailey D, et al. The descriptive epidemiology of primary lung cancer an Alberta cohort with a multivariate analysis of survival to two years. *Can Respir J* 2003; 10: 435-41.
4. Colby TV, Koss MN, Travis WD. Small cell carcinoma and large cell neuroendocrine carcinoma. *Tumors of the Lower Respiratory Tract. Atlas of Tumor Pathology. AFIP. Washington, D.C.* 1994; 14: 235-57.
5. Hage R, Elbers JR, Brutel de la Riviere A, van den Bosch JM. Surgery for combined type small cell lung carcinoma. *Thorax* 1998; 53: 450-3.
6. Aranda FI, Alenda C, Peiró FM, Peiró G. Tumores neuroendocrinos pulmonares. *Rev Esp Patol* 2003; 36: 389-404.
7. Hirsch FR, Matthews MJ, Aisner S, Campobasso O, Elena JD, Gazdar AF, et al. Histopathologic classification of small cell lung cancer. Changing of terminology. *Cancer* 1988; 62: 973-7.
8. Ruffini E, Rena O, Oliaro A, Filosso PL, Bongiovanni M, Arslanian A, et al. Lung tumors with mixed histologic pattern. Clinico-pathologic characteristics and prognostic significance. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 701-7.
9. Shikata H, Ueda Y, Tsuchishima S, Nonaka T, Watanabe Y, Matsubara J. Single primary lung cancer consisting of three cancer cell types (small cell carcinoma, adenocarcinoma and squamous cell carcinoma) in which each had metastasized to different lymph nodes. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 50: 216-9.
10. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, Hasleton PS, Colby TV, Sheppard MN, et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26: 1784-97.
11. Mangum MD, Greco FA, Hainsworth JD, Hande KR, Johnson DM. Combined small-cell and non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 607-12.
12. Fraire AE, Johnson EH, Yesner R, Zhang XB, Spjut HJ, Greenberg SD. Prognostic significance of histopathologic subtype and stage in small cell lung cancer. *Hum Pathol* 1992; 23: 520-8.
13. Huang J, Behrens C, Wistuba II, Gazdar AF, Jagirdar J. Clonality of combined tumors. *Arch Pathol Lab Med.* 2002; 126: 437-41.