

Centro Especial Ramón y Cajal.
Madrid.

CARCINOMA EPIDERMOIDE PERIFERICO Y CAVITADO DE PULMON, ASOCIADO COMO SEGUNDA NEOPLASIA A LMC DE LARGA EVOLUCION TRATADA CON BUSULFAN

R. Vidal *, J. Odriozola **, C. Marcos ***, J. G. Laraña **, I. Sanz *** y A. Sueiro *.

Introducción

El enfermo que padece una hemopatía maligna crónica presenta comparativamente con el resto de la población un riesgo superior de incidencia de otra neoplasia^{1,2}. Se consideran factores coadyuvantes la coincidencia en la edad de predominio de estos tipos de procesos, la disminución en la defensa antitumoral del organismo que ocasionan, y la potencia oncogénica de la mayoría de los citostáticos³. Los mismos factores justifican por otra parte mayor frecuencia y evolución más tórpida en las complicaciones infecciosas.

Pasamos a comentar un caso, en el que la coincidencia de todos estos factores y de otros añadidos (diabetes, antecedentes de traumatismo en la zona de sospecha tumoral y síndrome febril de difícil tratamiento) planteó serias dudas diagnósticas ante la presencia de una masa periférica pulmonar cavitada, entre una posible segunda neoplasia y un absceso. Al unirse a ello el deterioro del estado general por evolución simultánea de su LMC hacia una crisis blástica se redujeron las posibilidades diagnósticas, a la citología procedente de esputo y a la del material obtenido por punción transtorácica.

Observación clínica

Varón de 55 años, fumador de 20 cigarrillos diarios, bebedor más que moderado, de profesión comerciante. Ingresó en octubre de 1977 por cuadro febril resistente a antibióticos e imagen radiológica de masa cavitada en pulmón izquierdo. Diagnosticado 8 años antes de leucosis mieloide crónica y diabetes mellitus, tratado Busulfán e insulina. Tres años antes del ingreso, traumatismo torácico con rotura de costillas izquierdas.

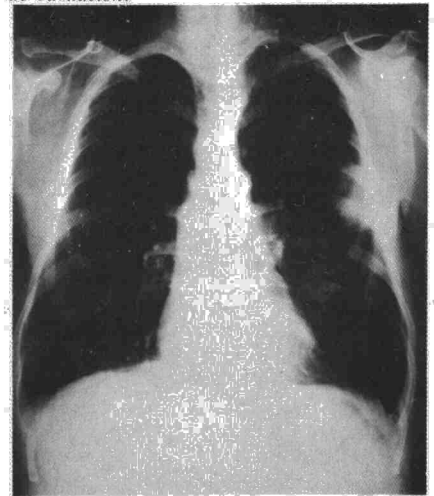
Exploración a su ingreso: bien orientado, febril, tórax enfisematoso con disminución global del murmullo vesicular. Hepatomegalia de 7 cm., no esplenomegalia ni adenopatías. Analítica: glucemia 194 mgr.; ácido úrico 6,5 mgr.; hematócrito 40%; leucocitos 6.800 con mieloblastos, 2 promie-

locitos, 5 mielocitos, 3 metamielocitos, 8 cayados, 42 polinucleares neutrófilos, 9 eosinófilos, 9 basófilos, 15 linfocitos. Plaquetas: 140.000. Estudio de hemostasia, normal. Hemocultivos seriados, negativos. Baciloscopia de esputo, repetidamente negativa. Fibrobroncoscopia, negativa. En la radiografía de tórax se observaba una imagen de forma oval de 7 x 6 cm., de bordes nítidos no umbilicada en lóbulo superior izquierdo, porción posterior, próxima a la pleura que estaba engrosada a ese nivel (fig. 1). La masa estaba cavitada, con nivel hidroaéreo. La pared de la cavidad era de contorno irregular y de 4 a 10 mm. de espesor. Había imagen antigua de fracturas costales bilaterales en 4.^a, 5.^a y 6.^a costillas. Discreto aplanamiento diafragmático y ligero aumento de la trama broncovascular. En radiografía, realizada 40 días antes,

Fig. 1. Radiografía lateral de tórax. Masa cavitada con nivel hidroaéreo en lóbulo superior izquierdo.



Fig. 2. Radiografía de tórax practicada 40 días antes de su ingreso. Se aprecia una formación de 4 x 5 cm. en lóbulo superior izquierdo sin signos de cavitación.



* Servicio de Neumología (Dr. Sueiro Bendito).
** Servicio de Hematología (Dr. Navarro-Navarro).
*** Servicio de Anatomía Patológica (Dr. Navarro Berastegui).

Recibido el día 4 de septiembre de 1978.

no se apreciaba cavitación y el diámetro era menor (5×5 cm.) (fig. 2).

En el estudio citológico, tanto del esputo como del broncoaspirado, se apreciaba la existencia de un número escaso de células con diferenciación epidermoide y signos de degeneración, con moderadas alteraciones nucleares, sin desproporción núcleo citoplásmica, que fueron interpretadas como alteraciones probablemente secundarias al tratamiento con Busulfán seguido por el paciente.

Evolución: El cuadro febril no cedió pese a las diversas pautas antibióticas empleadas. La morfología de la imagen radiográfica se mantuvo a lo largo de los 3 meses de evolución, y sólo durante el último mes, coincidiendo con episodios hemoptoicos, se apreció una disminución de su tamaño, así como un infiltrado de tipo alveolar que envolvía la misma, con engrosamiento de la cisura mayor.

Un mes después del ingreso se apreció un aumento del número de leucocitos, con mayor desviación a la izquierda, sin hiato, pero con marcadas anomalías madurativas. El aspirado medular demostró celularidad aumentada con un 75 % de células blásticas, citológica y citoquímicamente encuadrables en las series granulocítica y monocítica (fig. 3). El índice de fosfatasa alcalina granulocitaria era de 37. El estudio citogenético mostró la existencia de cromosoma PH, en el 100 % de las metafases, más una tetrasomía de un cromosoma del grupo C.

Practicada punción transtorácica se obtuvo un material cuyas extensiones, hemorrágicas, degeneradas, con diatesis tumoral de fondo, componente inflamatorio leve-moderado y presencia de innumerables células epidermoides muy polimorfas con intensas alteraciones nucleares, sugirieron el diagnóstico de carcinoma epidermoide bien diferenciado (figs. 4 y 5). En nuevas muestras de esputo, recibidas posteriormente, se seguían encontrando las mismas alteraciones que pueden aparecer en tratamientos con Busulfán y que pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial. Las muestras de orina recibidas carecían de alteraciones citológicas.

Se decidió tratar al paciente con arabinósido de citosina y daunomicina (Crowther). La respuesta a la primera tanda fue buena, aunque complicada por anemia y trombopenia intensa, con hemoptisis importante que requirió tratamiento sustitutivo. Tras la segunda tanda de citostáticos, se instauró una recidiva con aumento de los leucocitos y del número de células blásticas con deterioro progresivo del estado general, falleciendo el paciente el día 17 de febrero de 1978, a los 3 meses de su ingreso.

Practicada la *necropsia*, se encontró una masa tumoral enucleable de $5 \times 6 \times 3$ cm. que se identificó macroscópicamente como carcinoma epidermoide (fig. 6), con presencia de nódulos metastásicos en ambos pulmones. No se observan alteraciones macroscópicas de interés en otros órganos.

Microscópicamente, la masa tumoral era un carcinoma epidermoide bien diferenciado, infiltrante. Fueron confirmadas metástasis pulmonares, e infiltración leucémica en pulmones e hígado y focos de metaplasia epidermoide y ligera displasia en ambos pulmones. No se apreciaron signos de fibrosis pulmonar ni alteraciones difusas del epitelio respiratorio.

Discusión

Lo primero que llama la atención en el caso relatado es la duración de su leucosis mieloide crónica, claramente por encima del promedio reconocido para este proceso (3, 5 años) ⁴. Podría especularse que la larga evolución de su proceso hematológico representara un aumento del riesgo a padecer la segunda neoplasia, unido al consiguiente

largo tratamiento con el citostático Busulfán y a la diabetes.

Ante una masa pulmonar cavitada, mayor de 6 cm., se debe pensar en un proceso maligno o infeccioso.

Entre los carcinomas broncogénicos, el epidermoide es el que con menor frecuencia (30 %) se localiza en la periferia pulmonar, lo que contrasta con los mayores porcentajes (72 % y 63 %) del adenocarcinoma y del indiferenciado de células grandes. La existencia de una cavidad en estos tumores de localización periférica se aprecia en un 22 % de los carcinomas epidermoides, o no se observa prácticamente nunca, como en los indiferenciados de células pequeñas, o aparece con baja frecuencia (6 %) en el adenocarcinoma y 2 % en el indiferenciado de células grandes. El carcinoma metas-

tático suele ser múltiple y generalmente sólo se cavita cuando pertenece a la variedad escamosa ⁵.

Entre los agentes infecciosos que pueden producir un absceso se encuentran el *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* y micobacterias atípicas. El estafilococo causa casi sistemáticamente cavidades, que pueden ser únicas o múltiples. En la fase aguda suelen presentar un infiltrado pericavitario, haciéndose sus contornos nítidos y bien definidos en la fase crónica del absceso ⁶.

El síndrome febril y los factores de riesgo citados anteriormente debe sugerir también la posibilidad de una infección por un germen oportunista, de entre los que el *Cryptococcus neoformans* pueden dar lugar a una imagen radiológica similar ⁷.

Los antecedentes de un traumatismo costal sobre la zona no podrán descartar en un principio la hipótesis del quiste traumático pulmonar, subsecuente a hematoma pulmonar tras maniobras reanimadoras o contusión torácica. Sin embargo, estos quistes, que son la mayoría de las veces únicos y de fina pared (< 2 mm.), suelen presentarse en jóvenes y aparecer días o semanas después del trauma, pero nunca años ⁸. La bulla infectada podría presentar niveles hidroaéreos, pero la finura de su pared la distingue claramente de la verdadera cavitación. El



Fig. 3. Frotis del aspirado medular. Células blásticas de estirpe mieloneumocítica.

Fig. 4. Células malignas de tipo epidermoide con fondo necrótico. Muestra obtenida por punción transtorácica de la masa pulmonar.

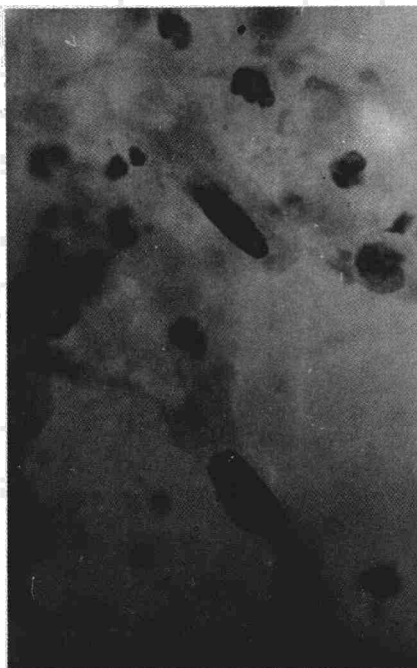
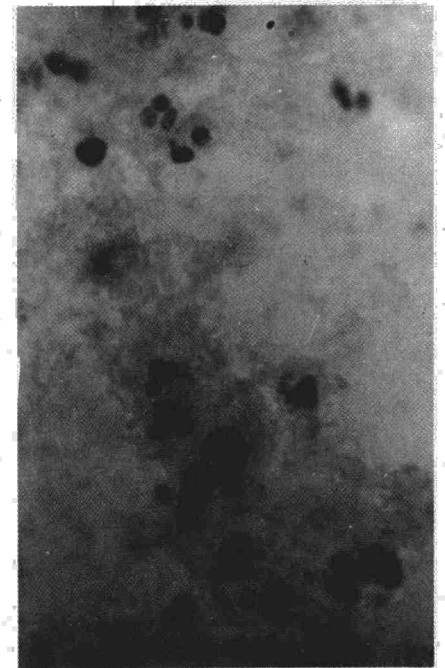


Fig. 5. Célula binucleada maligna con amplio citoplasma eosinófilo. Material procedente de punción de la masa pulmonar.



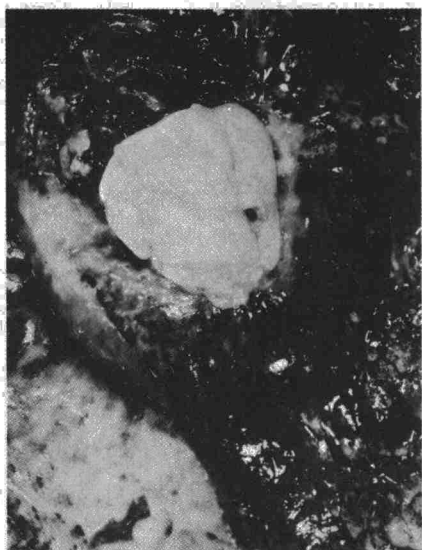


Fig. 6. Aspecto macroscópico de la masa pulmonar. Dato de necropsia.

secuestro broncopulmonar intralobar está prácticamente siempre contiguo al diafragma. La hidatidosis sin signos radiológicos indirectos típicos (menisco, camalote, etc.) es difícilmente descartable solamente sobre criterios radiológicos⁹.

En este caso las características radiológicas de la masa, su rápido crecimiento y el síndrome febril asociado orientaron hacia el absceso pulmonar. Sin embargo, numerosos cultivos de sangre, orina, esputo y el material obtenido por punción transtraqueal y broncoaspirado selectivo resultaron estériles.

En la primera muestra de esputo se observaron, sin embargo, un escaso número de células atípicas, que sugerían la posibilidad de una etiología reactiva al tratamiento con Busulfán¹⁰⁻¹³. Pero no había en nuestro caso ningún otro parámetro funcional ni radiológico que apoyase esta sospecha.

En la mayoría de los casos, para decidir la etiología de una de estas lesiones se hace necesario la toracotomía exploradora, pero en este paciente el momento de su evolución no lo aconsejaba.

En estas circunstancias la punción aspirativa transtorácica aparecía indicada, ya que realizada bajo control fluoroscópico permite obtener elementos celulares suficientes. Cuando la lesión es periférica y mayor de 2 cm. de diámetro, el porcentaje de resultados positivos en las etiologías malignas se aproxima al 80% y las complicaciones como el neumotórax y la hemoptisis, que pueden alcanzar hasta el 25%, no requieren tratamiento en la mayoría de los casos¹⁴⁻¹⁶.

La muestra citológica obtenida directamente de la masa pulmonar presentaba células descamadas, casi en su totalidad atípicas y morfológicamente superponibles a las de un carcinoma epidermoide. Se descartó el absceso por no presentarse nunca atípicas como éstas en tales procesos y por la falta de criterios citológicos de componente inflamatorio.

La evolución (pobre respuesta al tratamiento citostático y pronóstico infausto en el plazo de 3 meses) desde la aparición de la crisis blástica puede

considerarse habitual en estos procesos. Dentro de este mal pronóstico se ha observado una supervivencia ligeramente superior en aquellos casos con transformación, que remeda morfológica y citoquímicamente a la estirpe «linfoide»¹⁷. En nuestro caso la diferenciación se produjo en el sentido de la línea mielo-monocítica como se ha expuesto, los hallazgos de la necropsia confirmaron las alteraciones tumorales y la infiltración leucémica en pulmones e hígado.

Resumen

Se describe el caso de un carcinoma primitivo de pulmón en un paciente tratado desde años antes con Busulfán por una leucosis mieloide crónica. La falta de alteraciones citológicas en el estudio necrópsico apoyan la no relación de la segunda neoplasia con la administración de Busulfán.

Summary

PERIPHERAL AND CAVITARY EPIDERMOID OF LUNG, ASSOCIATED AS A SECOND NEOPLASM TO LONG EVOLUTION OF CHRONIC MYELOID LEUKOSIS TREATED WITH BUSULFAN.

The authors describe a case of primitive lung cancer in a patient treated over a number of years with Busulfan for a chronic myeloid leukemia. The lack of cytological alterations in the autopsy, supports the non-relation of the second neoplasm with the administration of Busulfan.

BIBLIOGRAFIA

1. ROUZEAUD, M., LAMISSE, F., y JO-BARD, L.: Cancers multiples: vessie, bronques, colon, associés à une leucémie lymphoïde chronique. *Presse Méd.*, 1967; 75, 1975.
2. WIEDERMAN, B., CIHAL, K., BAYER, A., VYMETAL, A., DEDICOVA, Z., y BLATMY, J.: Leucémies chroniques associées aux hématosarcomes (hématoze double). *Nouv. Rev. Franc. d'Hématologie*, 8: 242, 1968.
3. DIRK SOSTMAN, H., MATHAY, R. A., y PUTMAN, C. E.: Enfermedad pulmonar inducida por citostáticos. *Am. J. Med. (versión española)*, 5: 449, 1977.
4. MONFARDINI, S., GEE, T., FRIED, J., y CLARKSON, B.: Survival in chronic myelogenous leukemia: influence of treatment and extent of disease at diagnosis. *Cancer*, 31: 492, 1973.
5. BYRD, R. B., CARR, D. T., MILLER, E. W., PAYNE, W. S., y WOOLNER, L. B.: Radiographic abnormalities in carcinoma of the lung as related to histological cell type. *Thorax*, 24: 573, 1969.
6. FRASER, R. G., y PARE, J. P.: *Diagnosis of diseases of the chest*, pág. 431. W. B. Saunders Company, Filadelfia, 1970.
7. WILLIAMS, D. M., KRICK, J. A., y REMINGTON, J. S.: Pulmonary infection in the compromised host. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 114: 259, 1976.
8. COCHLIN, D. L.: Traumatic lung cyst following minor blunt chest trauma. *Clin. Radiology*, 29: 151, 1978.
9. FELSON, B.: *Chest Roentgenology* W.B. pág. 327. W. B. Saunders Company, Filadelfia, 1973.
10. GURELI, N., DENHAM, S. W., y ROOT, S. W.: Cytologic Dysplasia related to Busulfan (Myleran) therapy. Report of a case. *Obstet. Gynecol.*, 21: 466, 1963.
11. KOSS, L. G., MELAMED, M., y MAYER, K.: The effect of busulfan on human epithelia. *Amer. J. Clin. Pathol.*, 41: 385, 1965.
12. MIN, K. W., y GYORKEY, F.: Interstitial pulmonary fibrosis, atypical epithelial changes and bronchiolar cell carcinoma following therapy. *Cancer*, 5: 1027, 1968.
13. NELSON, B. M., y ANDREW, G. A.: Breast cancer and cytologic dysplasia in many organs after busulfan (Myleran). *Amer. J. Clin. Pathol.*, 42: 37, 1964.
14. STEVENS, G. M., WEIGEN, J. E., y LILLINGTON, G. A.: Percutaneous needle aspiration biopsy of localized pulmonary lesion with amplified fluoroscopic guidance. *Am. J. Roentgenol.*, 103: 561, 1968.
15. SELCH, J. V., LALLI, A. F., CORMACK, L. K., y DORIS, M. B.: Aspiration biopsy in diagnosis of pulmonary nodule. *Chest*, 63: 149, 1973.
16. GRECH, P., y CLARK, A.: Radiology of needle biopsy of pulmonary lesions. *Clin. Radiology*, 29: 133, 1978.
17. GRALNICK, H. R.: Characteristics of blast crisis in Chronic Granulocytic leukemia. *Blood*, 49: 705, 1977.