

Introducción a la historia del cáncer de pulmón

Introduction to the history of lung cancer

Emilio Álvarez Fernández

Académico de Número de la Real Academia de Doctores de España.
alvarezfemilio@gmail.com

An. Real. Acad. Doct. Vol 2, nº1 (2017) pp. 64-74.

RESUMEN	ABSTRACT
<p>El cáncer de pulmón es una enfermedad de elevada prevalencia y mortalidad cuyo conocimiento se ha desarrollado a lo largo de los dos últimos siglos en etapas muy definidas tanto en su estudio anatómico como en su diagnóstico y tratamiento. El crecimiento ha sido exponencial en los últimos sesenta años, habiéndose alcanzado en el último período avances muy significativos en cuanto sus rasgos moleculares de importancia terapéutica.</p> <p>Se revisan en el presente trabajo, las Aportaciones más significativas realizadas a lo largo del siglo XIX tomando en cuenta las fuentes originales. En este período de tiempo, con estudios macroscópicos e histológicos muy básicos, se describieron sus formas macroscópicas y parte de los síndromes asociados al mismo, su diseminación, sus formas histológicas básicas y su frecuencia en estudios fundamentalmente necrópsicos, quedando establecidas al final del siglo muy sólidamente las bases para el progreso realizado en el siglo XX y comienzos del XXI.</p>	<p>Lung cancer is a disease of high prevalence and mortality whose knowledge has developed over the last two centuries in very definite stages both in its anatomical study and in its diagnosis and treatment. The growth has been exponential in the last sixty years, having reached in the last period very significant advances in terms of its molecular features of therapeutic importance.</p> <p>We review in the present work the most significant contributions made throughout the nineteenth century taking into account the original sources. In this period of time, with very basic macroscopic and histological studies, the macroscopic forms, part of the associated syndromes, its dissemination, its basic histological forms and its frequency were described, mainly by means of necropsy studies.</p>
<p>Palabras clave: Historia del cáncer de pulmón. Laennec. Bayle. Adler. Aviolat.</p>	<p>Keywords: History of lung cancer. Laennec. Bayle. Adler. Aviolat.</p>

La historia del cocimiento anatómico del cáncer de pulmón puede descomponerse, en cuatro periodos que se extienden desde las primeras descripciones en el siglo XVIII y primera mitad del XIX hasta el final del siglo XX y principios del XXI. En el primer periodo se describe su macroscopía e incluye las descripciones de Morgagni, Bayle, Laennec y Rokitansky. En el segundo periodo, como consecuencia de la aplicación del microscopio y de las técnicas histológicas al diagnóstico anatomopatológico se introducen los datos de su morfología microscópica en su descripción, además de incrementarse el conocimiento de sus aspectos clínicos y macroscópicos. Algunas referencias histológicas con datos no sistematizados se reflejan en diferentes publicaciones como la de Adler (1), que resume y culminan en la publicación de Marchesani en los años veinte del siglo siguiente, en la que reconocen las cuatro formas microscópicas básicas. En el tercer periodo, ya en la segunda mitad del siglo XX, se producen los avances sustanciales en el conocimiento y descripción de sus diferentes variantes histológicas, publicándose la secuencia de clasificaciones internacionales promovidas por la OMS. Finalmente en el último periodo, que abarca los últimos años del siglo XX y los primeros del XXI, se describen sus peculiaridades moleculares orientadas sobre todo al tratamiento de precisión o personalizado de los pacientes.

Como señalaba Watson en 1968 (2) ***“el cáncer de pulmón era prácticamente desconocido hace 100 años. Hace cincuenta años era una enfermedad rara. Hoy encabeza la lista de cánceres que causan la muerte en hombres. No solamente en una enfermedad común, es una es interés e importancia poco comunes”***. Esta aseveración mantiene su vigencia e incluso la ha incrementado en la actualidad. Han pasado otros cincuenta años y en este momento es cuando se empiezan a observar indicios de que en el tratamiento del cáncer de pulmón se pueden producir avances sustanciales, persistiendo la validez de las dos premisas mayores de ser una enfermedad de elevada frecuencia y mortalidad.

En el presente trabajo se intenta describir, recurriendo a fuentes primarias, la primera y segunda de las fases citadas, exponiéndose y comentándose las descripciones originales fundamentales del cáncer de pulmón hasta inicios del siglo XX, obviándose una serie de trabajos anecdóticos de menor entidad, y reservándose para una exposición posterior el progreso en su conocimiento desde entonces hasta la actualidad.

Es admisible que una de las descripciones recogidas por Morgagni (3), citando una observación previa de Valsalva, en su apartado de enfermedades pulmonares en “De sedibus et causis morborum per anatomem indagatis”, corresponda a un carcinoma pulmonar (Libro II epis. XX nº39. La descripción

original es la siguiente *“en la cavidad izquierda del tórax había agua como la leche de vaca y los pulmones de este lado estaban inundados y adheridos firmemente al mediastino y a la pleura que reviste las costillas. De la misma forma los pulmones del lado derecho estaban adheridos al mediastino y a la pleura donde esta reviste el diafragma y especialmente donde reviste las costillas en su porción anterior En este último lugar una ulcera cancerosa yacía oculta en los pulmones (“Ad hunc ultimum locus latebat in pulmone ulcus cancrosum”), el sitio quizá de una enfermedad inveterada.”*

Aunque se cita a Laennec como el autor de la primera descripción del carcinoma pulmonar bajo el nombre, calificado por Rosenblatt (4) de “pintoresco”, de “encefaloide”, dicha aseveración es ciertamente incorrecta. Laennec en el tomo 12 del Dictionarie de Sciences Médicales dedica una única frase *“Jé nái trouvé jusqu’a présent des tumeurs cérébriformes enkystées que dans les poumons, dans le foie et dans le tissu cellulaire du médiastin”* (5). Debe señalarse que en el inicio de la entrada del término “Encéphaloides” (tejido de aspecto semejante al encéfalo) el mismo autor indica que es sinónimo de los “tumores llamados vulgarmente escirrosos o cancerosos”, cuya descripción y evolución será comentada más adelante.

Se admite sin embargo como la primera descripción reglada de un carcinoma pulmonar la realizada por Bayle en 1810 (6) en sus “Recherches sur la phtisie pulmonaire”. En esta publicación Bayle identifica el cáncer de pulmón como una variante de tisis pulmonar, concepto que incluye “toda lesión pulmonar que abandonada a si misma produce una desorganización progresiva de esta víscera, a consecuencia de la cual se sigue su ulceración y la muerte”. Correspondería a la sexta especie: *“tisis cancerosa”*. Afirma que es la especie más rara de todas y que en ella se observa la degeneración cancerosa tanto simplemente contigua al parénquima del pulmón como formada por el tejido mismo de la víscera. Describe el aspecto macroscópico del tejido tumoral como blanco, y que libera un material liquido blanco de aspecto parecido a la crema, verosímilmente necrosis tumoral. La tisis cancerosa tiene curso lento, aparece habitualmente en pacientes de más de 30 años, la mayor parte de los cuales no tienen únicamente tumores cancerosos en los pulmones, pudiendo aparecer también tumores superficiales en el cuerpo, en el hígado y también en el estómago. Parece por tanto existir una cierta confusión en la descripción entre las metástasis hepáticas del carcinoma pulmonar y las metástasis pulmonares o hepáticas del carcinoma gástrico. En páginas posteriores describe un paciente de 58 años, parapléjico, con alteración progresiva de la locución y de la memoria, en el que la autopsia demostró la presencia de una masa (tuberculosa y cancerosa) en la parte anterior del hemisferio cerebral derecho por encima de ventrículo lateral, de conformación esférica, de aspecto, según su descripción, parcialmente necrótico, necrosis que la atribuye a la coincidencia de un proceso inflamatorio tuberculoso junto con el crecimiento tumoral, constituyendo este último la mayor parte del

nódulo. El estudio macroscópico de los pulmones demostró en el pulmón izquierdo un nódulo del tamaño de una nuez pequeña, duro, de aspecto macroscópicamente necrótico. Verosíblemente la observación corresponde a un carcinoma pulmonar con metástasis cerebrales. En una segunda observación refiere un paciente con una tumoración en la “raíz del pulmón derecho” (¿hilio del pulmón derecho?) de 4 por 2 “pulgares de largo” compuesta por tejido blanco encefaloide, en el que también se hallaban campos de tejido “tuberculoso”, amarillo y opaco. La disección del abdomen demostró hepatomegalia con múltiples nódulos “como avellanas” del mismo aspecto que la masa pulmonar y un “cuerpo escirroso” del tamaño de una nuez en las inmediaciones del páncreas. Los hallazgos pueden ser interpretados como una neoplasia hiliar con metástasis hepáticas y linfoganglionares abdominales y con implantes pleurales.

Bayle en su posterior publicación del año 1839, revisada y publicada por su sobrino A.L.J. Bayle titulada *“Traite des maladies cancéreuses”* (7) nombra el cáncer de pulmón bajo el nombre de “escirro”, afirma como el tumor puede aparecer en dos formas macroscópicas, como un nódulo único o como múltiples nódulos de tamaño variable, desde ocupar una gran parte del tórax hasta el tamaño de un grano de mijo. Verosíblemente esta segunda forma se corresponde más fielmente con la de los tumores metastásicos que con las formas primarias. Describe la necrosis, su propagación metastásica a los ganglios linfáticos bronquiales y cómo macroscópicamente el tumor aparece de coloración blanquecina y aspecto brillante, en campos con una consistencia parecida a la sustancia cerebral, describe la necrosis tumoral y la ulceración, referencia probable a la cavitación por necrosis, así como su posible asociación a la tuberculosis.

Laennec, que realizó una primera referencia según se ha dicho anteriormente al cáncer de pulmón bajo el término de “encefaloide”, posteriormente describe, tras una prolija disquisición sobre la “materia negra pulmonar” y la “melanosis”, de difícil interpretación anatómica, el “carcinoma medular o tumor blando” del pulmón, admitiendo su sinonimia con los términos cáncer y escirro, así como con la tisis cancerosa de Bayle (8). Admite tres variantes macroscópicas: enquistada, masas irregulares y crecimientos difusos en el pulmón y tres estadios evolutivos macroscópicos el estadio “crudo”, el “estadio perfecto” en el cual muestra el aspecto encefaloide que justifica su nombre y un tercer estadio de “reblandecimiento o disolución”. Describe también la ocurrencia de hemorragias masivas en el seno del tumor. La descripción detallada de las formas enquistadas hace suponer que en realidad se trata de quistes parasitarios de tipo hidatídico describiéndose en ellos con bastante fidelidad lo que parece corresponder a la membrana parasitaria. Las formas restantes corresponderían a carcinomas avanzados de la forma convencional. Describe también la afectación pleural por el “carcinoma blando o medular”, citando observaciones previas de Boerhave y de Haller de tumores quísticos de gran tamaño y de localización pleural

Dentro de la literatura británica, Stokes, en su “Treatise of the Diagnosis and Treatment of Diseases of the Chest” (9), de orientación fundamentalmente clínica, refiere tres casos de tumor intratorácico, dos en personas jóvenes cuya edad y localización anatómica y asociación de uno de ellos con adenopatías abdominales, sugerirían más linfoma que carcinoma, aunque no permitirían excluir el primero. En uno de los casos se describen en la sintomatología hallazgos clínicos compatibles con *síndrome mediastínico*.

La referencia al cáncer pulmonar aparece también en el tratado clásico de Rokitansky (10) en el que se establece que en tanto el *“tubérculo pulmonar”* es frecuente, *“el cáncer pulmonar”* es raro. En él se describe detalladamente la macroscopía del tumor afirmándose como el cáncer *“raramente ocurre en el pulmón como tumor primario es decir como el primero en una serie de cánceres locales sucesivos; casi siempre existe en asociación con otros y, generalmente muchos, depósitos cancerosos más antiguos distribuidos en varios órganos... Está principalmente combinado con cáncer de la pleura con el que generalmente se desarrolla simultáneamente, o con cáncer del mediastino o de la glándula mamaria, en el hígado, los riñones o sistema óseo”*. En esta descripción quedan incluidos, y diferenciados anatómicamente los carcinomas primarios de los metastásicos en el pulmón, singularmente los de mama, así como la extensión local a la pleura y el mediastino del mismo, pero no se realiza una distinción nosológica precisa entre tumores metastásicos en el pulmón y la diseminación a distancia de éste, si bien el detalle de las localizaciones, muy singularmente el hígado, y el sistema óseo, sugiere que fueron observadas. Se advierte además de la posibilidad de confundir el “tubérculo pulmonar” con el carcinoma.

Rokitansky distingue dos formas macroscópicas *“el cáncer del pulmón ocurre en la forma de “carcinoma medullare” y de “carcinoma fasciculatum seu hyalinum”, este último es extremadamente raro pero el primero es comparativamente común... Ocurre más frecuentemente en la forma de masas redondeadas separadas que varían del tamaño de una semilla de cáñamo al de un puño y ocasionalmente incluso mayor englobadas en una delicada cápsula celular. Están compuestas por masas de material gelatinoso-lardáceo o auténticamente encefaloide infrecuentemente sobre reblandecimiento (“ichronous disorganisation”)*. El tumor puede invadir raramente los espacios alveolares adoptando una disposición neumónica. Describe la pigmentación del tumor por inclusión de material antracótico y una variante (*“cáncer melanodes”*) extensamente pigmentada. La ausencia de descripción histológica no permite aclarar si podría corresponder a un melanoma metastásico o al crecimiento del tumor en un parénquima coniótico.

En 1872 Bennett (11) analiza un total de 73 casos de cáncer de pulmón entre ellos 30 procedentes de su experiencia. Discrimina entre formas primarias y

formas secundarias “de no menor importancia de las primarias” y establece que las formas de cáncer intratorácico deben ser agrupadas en tres tipos el primero en el que **“los depósitos cancerosos se presentan en masas de tamaño variable y diseminadas en el pulmón, el segundo en los que el crecimiento canceroso, estando localizado, alcanza en general un tamaño mayor y conduce a cambios posteriores importantes como ulceración y gangrena, el tercero los tumores mediastínicos u otros que producen presión en los conductos vasos y nervios”** Afirma también que la sintomatología del cáncer pulmón depende de su localización macroscópica presentando síntomas pleuríticos, neumónicos o bronquiales y distingue tres variantes llamadas encefaloide, la más frecuente escirrosa o fibrocancerosa y la coloide. En la descripción de sus casos se incluye uno que, por la descripción macroscópica, podría corresponder a lo que actualmente se entiende como adenocarcinoma bronquiolo alveolar. En este caso el tumor estaba compuesto por múltiples nódulos miliares, dominantes en las bases y que respetaban el vértice pulmonar. En su trabajo sugiere también la existencia de metástasis aerógenas y describe la linfangitis carcinomatosa a partir del carcinoma gástrico y del carcinoma mamario incluyendo estudio histológico “.. **En muchos campos existía una infiltración escirrosa a lo largo de los tubos bronquiales y de los vasos del pulmón, rodeándolos en primera instancia, luego incorporando sus paredes y finalmente englobándolos y disminuyendo su calibre....**” Y sugiere **que el estudio microscópico del esputo podrá en muchos casos generar evidencia directa de a naturaleza tumoral del proceso pulmonar**, Finalmente describe claramente un caso de síndrome mediastínico.

Una primera revisión de conjunto es la realizada por Aviolat en su Tesis de Doctorado publicada en 1861 (12), en la que recoge un total de 48 casos de los que se adjuntan datos anatomopatológicos más o menos completos, que incluyen veintitrés tumores primarios y veinticinco secundarios. En ellos, tanto en los primarios como en los metastásicos, admite como válidas las formas macroscópicas descritas por Laennec, tumores enquistados, tumores no enquistados e infiltración difusa, introduciendo un nuevo matiz frente a descripciones anteriores: que la separación entre formas no siempre es fácil ya que tumores que muestran en puntos un margen bien definido y sin embargo corresponde éste a crecimiento infiltrante. Cita una observación de Andral de dos tumores localizados en el vértice de ambos pulmones, entre el parénquima y la pleura, que se aislaban fácilmente, que podrían corresponder a tumores tímicos. Su descripción de los tumores enquistados, la forma más rara, se corresponde con los quistes parasitarios en el pulmón. Dentro de los tumores no enquistados describe lo que corresponden claramente a tumores metastásicos: **“...il y a deux caracteres qui leur sont communs, dont il fait en quelque sorte une loi; c'est la distribution à peu près égale de ces tumeurs dans les deux poumons, et l'intégrité du tissu intermédiaire.”** Describe, asimismo, recogiendo una observación de Velpeau (1828), un caso de tumoración pediculada yacente en la cavidad pleural,

verosímilmente un caso de lo que actualmente se conoce como fibroma pleural. Describe finalmente la tercera forma o ***“Infiltration”*** en la cual la ***“materia cancerosa se deposita entre los elementos histológicos primitivos, los comprime, la mayoría de las veces los atrofia y hace desaparecer...”*** con dos formas, ***incompleta*** en la cual se observa una mezcla más o menos uniforme de la materia cancerosa y los elementos histológicos del pulmón, o ***completa***, en la cual todo elemento pulmonar ha desaparecido no quedando nada más que tejido canceroso. La correlación entre las tres formas macroscópicas y la primariedad del tumor la discute de forma confusa, siendo sin embargo de resaltar que en los casos primarios dominan numéricamente las formas de “infiltración” generalmente monolaterales. Especifica el diferente significado de los términos “encefaloide” o “forma blanda” y “escirro” o “forma dura” indicando que la primera es la forma dominante en sus observaciones, y una tercera forma “coloide” que no describe en detalle. Describe la extensión local a pleura visceral, mediastino, corazón, pericardio, grandes vasos incluida la vena cava superior, esófago y la invasión de la pared torácica y del vértice del tórax, así como la cavitación del tumor y del propio parénquima pulmonar y el englobamiento en la masa tumoral de nervios y vasos. Cita la aparición de células tumorales en el contenido de los bronquios y la ocupación de la luz bronquial por masas de tumor y la aparición de derrame pleural en casos hemorrágico.

Finalmente la síntesis y resumen de todo lo aportado durante el siglo XIX se puede encontrar en la extensa monografía publicada por Adler en 1912 (1) en la que se recogen ocho casos de observación propios y se revisan los publicados hasta el momento. En ella se establece como una conclusión a tomar muy en consideración en relación con todo el progreso realizado a lo largo del siglo siguiente, la siguiente afirmación ***“On one point, however, there is nearly complete consensus of opinion, and that is that primary malignant neoplasms of the lungs are among the rarest forms of disease”***, añadiendo que ***“even the diagnosis made on the autopsy table are not always reliable”***. Como justificación de la última afirmación indica la ausencia de personas suficientemente entrenadas para realizar dicho estudio, aportando dos observaciones de Kretschmar y de Morelli en los cuales el estudio macroscópico del pulmón no mostró masa pulmonar y si una acentuación de la trama broncovascular que microscópicamente correspondía a la invasión de los vasos linfáticos por tejido tumoral y a crecimiento tumoral, parece que focal, en los espacios alveolares.

A favor de dicha afirmación esta la infrecuente observación del carcinoma pulmonar en series de necropsias hasta finales del siglo XIX según se desprende de los siguientes datos numéricos:

Años	Lugar	% sobre todos los carcinomas	Nº de carcinomas	% sobre total de autopsias	Nº autopsias
1852-1867	Dresde	0.91			8716
1852-1908	Würzburg	0.93	1607		
1854-1885	Munich	8 casos		0.065	12307
1870-1888	Kolozsvar	0 casos	145		
1872-1898	Hamburgo	0.70	11930	0.02	336486
1872-1889	Berna	0.42	474	0.059	3363
1873-1887	Kiel	0			
1877-1884	Dresde	9 casos		0.22	4712
1881-1894	Breslau	1.83	870		9246

En la monografía de Adler aparecen asimismo recogidos varios de los tipos histológicos convencionales de carcinoma pulmonar: **carcinoma epidermoide** (carcinoma de células planas escamosas de epitelio pavimentoso), el **adenocarcinoma** (carcinoma de células cilíndricas con o sin cilios o mucosecretoras), no identificándose sin embargo de forma precisa las formas indiferenciadas ni el carcinoma microcítico, incluyéndose una prolija discusión sobre el origen endotelial de alguna forma de carcinoma que el autor no cree real sugiriendo que las imágenes de carcinoma de origen “endotelial” corresponden en realidad a linfangitis carcinomatosa.

Es en la descripción pormenorizada de los casos publicados anteriormente en la que se incluyen sin embargo datos de gran relevancia para la comprensión del carcinoma pulmonar, que se pueden resumir en los siguientes.

Así se describen (observación 1) casos de “**carcinoma medular**” en los que se admite la dificultad de diferenciar microscópicamente entre “**sarcoma de células redondas**” y carcinoma, que sin embargo pudo hacerse en la primera observación en la metástasis. En la observación número 166 (citada de Lardillon 1903) se describe un tumor originado en la “bifurcación” compuesto por células poligonales pequeñas y raras células cilíndricas” verosímilmente correspondiente a un carcinoma indiferenciado de células pequeñas (carcinoma microcítico en la observación número 10 se observa se incluye 1 descripción de (tumor probablemente sarcoma) y se añade (más probablemente carcinoma bronquial que la”. Sugiriéndose la posibilidad a la luz del conocimiento actual de que corresponda a un carcinoma sarcomatoide. Mas dudosa es la observación del caso número 14 en donde el tumor aparece extensamente quistificado, sin diseminación a distancia ni signos claros de invasión local, al que se da la denominación de **cistoadenocarcinoma** del pulmón y que pudiera corresponder a alguna de las variantes de la secuencia cistoadenoma-cistoadenocarcinoma pulmonar descritas en los últimos veinte años. Los casos número 10 (cita de Anderson, 1883) 13 (cita de Arnal 1844), 20 (cita de Auvard, 1882), 20 (cita de Bargum, 1897) 29 y 30

(citados de Benkert) numero 26 (cita de Begbie at al, 1860) numero 227 (cita de Oestreich 1892) numero 291 (cita de Schröder 1902) corresponden a pacientes que presentan un ***síndrome mediastínico característico*** (edema del cuello y la porción superior del cuerpo, dilatación de las venas del pecho, cianosis). El primero de ellos se describe como (carcinoma medular típico) posiblemente carcinoma microcítico y el segundo como carcinoma pavimentoso. La observación número 36 (cita de Betschart) corresponde a un tumor con ***linfangitis carcinomatosa extensa a partir del primario pulmonar, que pudo ser diagnosticado en vida mediante la observación de células tumorales en el esputo***. En la observación número 40 (citada de Blumenthal 1881) se describe la identificación de ***células tumorales en el derrame pleural*** En la observación número 52 (cita de Claisse 1899) el tumor fue diagnosticado por estudio histológico de ***dos fragmentos evacuados mediante la tos (“muchas semanas antes de que los síntomas del tumor del pulmón aparecieran”)***. En la observación numero 138 (citado de Josefson 1903) el tumor se diagnosticó mediante la identificación de células tumorales en el ***estudio en vida*** del paciente. En la observación número 325(cita de Schrötter 1907) se identificó el tumor por biopsia endoscópica, En las dos observaciones referidas por Weinberger (1901) (332) se identificaron células tumorales en el esputo, en la primera de ellas en vida del paciente., En la observación numero 24 (cita de Beaufumé, 1902, se describe un carcinoma “estructura alveolar con estroma fusiforme” quizá interpretable como la entidad conocida actualmente como ***carcinosarcoma***. La observación número 72 (cita de Dorsch) el tumor se describe como compuesto “por células grandes polimorfos pudiendo sugerirse la posibilidad de ***carcinoma pleomórfico de células gigantes***. En la observación 80 citada de Elisberg) se describe un tumor con estructura papilar. En la observación numero 119 (cita de Horn 1907) correspondiente a una mujer de 18 años se describe una “masa tumoral que crece a partir de un grueso pedículo dentro de unos de bronquios grandes superiores y se proyecta en otros bronquios menores” La descripción macroscópica es compatible con los hallazgos habituales en el ***carcinosarcoma endobronquial polipoide***, sin embargo, la pobre descripción histológica, compuesto por “estructura glandular” hace discutible la afirmación. Se refiere un caso citado de Pepere 1904) de tumor cuyo aspecto macroscópico recordaba una neumonía en fase de hepatización gris, y cuya identificación se pudo hacer únicamente desde el punto de vista histológico. Es aceptable que el caso correspondiente a un ***carcinoma bronquiolarveolar***. En la observación 262 (cita de Pitt) se describe un caso de ***carcinoma adenoescamoso*** (“ Se puede demostrar transición entre epitelio cilíndrico y pavimentoso”) y como tal puede admitirse el reseñado en la observación 279 (citada de Rubinstein 1899) (“estructura alveolar, células cuboides, pavimentosas y cilíndricas; se observan también perlas”) y en 300 (citada de Siegart 300) otro caso compatible con carcinoma de crecimiento en arte bronquiolarveolar con metaplasia pavimentosa (“extensive infiltrating carcinoma ..simulating pneumonic infiltration. No pronounced tumor or nodules”)

Podemos resumir que a lo largo del periodo temporal considerado, el progreso en el conocimiento del cáncer de pulmón fue sustancial y se puede encontrar condensado en un número limitado de observaciones originales y revisiones de conjunto que recogen de manera exhaustiva la experiencia y el progreso a lo largo de más de un siglo. A lo largo del mismo se describieron de forma aceptable su **formas macroscópicas** (periférica, central, neumónica), su **diseminación local** (diseminación linfática local, invasión pleural, invasión mediastínica, invasión parietal, invasión cardiaca de grandes vasos, del recurrente y esófago) las localizaciones principales de su **diseminación a distancia** (linfática, hepática, cerebral, cerebelosa, medular, ósea), la **morfología de los tumores metastásicos en el pulmón incluyendo la linfangitis carcinomatosa**, con identificación expresa de los tumores primarios de estómago y de mama, se describieron de forma expresa dos de las variantes fundamentales microscópicas del cáncer de pulmón, el carcinoma escamoso o epidermoide y el adenocarcinoma, así como algunas variantes histológicas peculiares no reconocidas conscientemente como tales pero descritas de forma suficientemente precisa como para ser aceptadas, como las descripciones iniciales del carcinoma pleomórfico tipo carcinosarcoma, de adenocarcinoma bronquiolar alveolar, del carcinoma adenoescamoso y quizá algunos casos de la secuencia cistoadenoma-cistoadenocarcinoma, así como casos que parecen corresponder a carcinoma microcítico. Se describió la posibilidad de identificación de **células tumorales en el esputo y en líquido pleural, así como el síndrome mediastínico. Es importante reconocer que este progreso se realizó mediante el estudio casi exclusivamente necrópsico de carcinomas muy avanzados, diagnosticados tardíamente, infectados, necróticos y en putrefacción por el retraso en el estudio necrópsico, y con solo ocasionales estudios microscópicos.**

Es a partir de este momento cuando se produce un nuevo progreso en el conocimiento de la historia natural verificándose el incremento en su frecuencia, así como su asociación con otros factores muy singularmente con el consumo de tabaco y por la exposición a materiales radiactivos. A partir de la introducción de los estudios radiológicos mejorará el diagnóstico y variará también en cierta medida el tratamiento. El progreso posterior de la cirugía mejorará sustancialmente la calidad del tejido facilitado para estudio al patólogo al proceder de tumores menos evolucionados, no infectados ni sometidos a tratamientos que alteren la estructura del tejido pulmonar, susceptibles de ser estudiados con técnicas convencionales, histoquímica, inmunohistoquímica, microscopia electrónica y cultivos tisulares, así como técnicas de estudio genómico y proteómico. Todo ello ha repercutido en la mejor subclasificación histológica del tumor y en el conocimiento de sus rasgos moleculares, hechos que se analizarán en la segunda parte de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Adler I. **Primary malignant Growths of the Lung and Bronchi**. 1912, New York Longmans Green
- 2.- Watson W.L. Ed. **Lung Cancer. A study of five thousand Memorial Hospital cases**. CV Mosby Co. St Louis 1968
- 3.- Morgagni G. B. "**De sedibus et causis morborum per anatomem indagatis**" Libro II, Epis. XX nº 39. Venecia 1765
- 4.- Rosenblatt M.B. **Lung Cancer in the 19th Century** Bull Hist Med 1964; nº5,
- 5.- Laennec R.Y.H. "**Encéphaloides**". **Dictionnaire des sciences médicales** Paris C. L. F. Panckoucke vol. 12, 1815, p165.
- 6.- Bayle G. L. **Recherches sur la phthisie pulmonaire: ouvrage lu a la Societe de la faculte de medecine de Paris, dans diverses seances en 809 et 1810**. 34-37, 304-315 Gabon Paris MDCCCX
- 7.- Bayle A.L.J. "**Traite des maladies cancreuses**". **Tome deuxième pp330-335 Bayle G.L. revu, augmenté et publié par son neveu A. L. J. Bayle. Paris M Gautret 1839**
- 8.- Laennec R.Y.H. **Treatise of Diseases of the Chest** Tras. From the french by Forbes J. 1821
- 9.- Stokes W. **A treatise on the diagnosis and treatise of Diseases of the Chest. Diseases of the lung and windpipe**. Haswell, Harrington and Haswell. Philadelphia.1839
- 10.- Rokitansky C. **A Manual of Pathological Anatomy**. Vol I pp 313, 122-124. London. Printed for the Sydenham Society, 1854
11. - Bennett J.R. **Cancerous and other intra-thoracic growths. Their natural history and diagnosis: being the substance of the Lumleian Lectures delivered before the Royal College of Physicians of London**. London J&A Churchill. 1872
12. - Aviolat E.H. **Cancer du Poumon Thése pour le Doctotar en Médecine**. Paris 1861 Rignoux Imp Fac Mede.
- 13.- Andral G. **Recherches sur léxpectoration dans les diférentes maladies de poitrine**, Paris, Didat, 19821 p 87o, 2010