

## EMBOLIA PULMONAR NEOPLÁSICA, COR PULMONALE SUBAGUDO

FERNANDO AUGUSTO SOARES, GLÁUCIA APARECIDA MAGNANI LANDELL,  
 JOSÉ ALBERTO MELLO OLIVEIRA  
 Ribeirão Preto, SP

O pulmão é sítio frequente de metástases neoplásicas das mais variadas origens. A invasão dos vasos sanguíneos e linfáticos dos pulmões em neoplasias malignas é fato bastante conhecido. A par do desenvolvimento de nódulos neoplásicos metastáticos formados a partir de implantes celulares, há que se considerar os efeitos funcionais, respiratórios e circulatórios, decorrentes das oclusões vasculares pelos microêmbolos neoplásicos.

A embolia pulmonar neoplásica (EPN) caracteriza-se pela presença de blocos de células neoplásicas na luz dos vasos, ocluindo ou não o fluxo do sangue ou da linfa. O primeiro relato foi o de Bristowe<sup>1</sup>, que descreveu o desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar secundária em portador de carcinoma do esôfago. O autor relatava intensa linfangite carcinomatosa e sugeria que o comprometimento far-se-ia por circulação retrógrada a partir dos linfonodos hilares.

Ao final do século XIX e início do século XX, vários trabalhos foram realizados acerca do assunto. Girode<sup>2</sup> utilizou o termo “linfangite cancerosa” para identificar o envolvimento vascular e relatou, no caso descrito, a presença de “endoarterites” nas arteríolas do pulmão. O autor sugeriu três possíveis vias para o comprometimento vascular pulmonar: a) hematogênica: após invasão das veias peri-tumorais e células cancerosas atingiriam o lado direito do coração e daí para as arteríolas pulmonares com subsequente invasão dos linfáticos; b) direta: através do diafragma e ganhando os linfáticos pleurais e, posteriormente, os pulmonares; c) linfática; através do ducto torácico e linfonodos hilares com fluxo retrógrado nos linfáticos pleuro-pulmonares. Schmidt<sup>3</sup> foi o primeiro a analisar uma grande série de casos e observou comprometimento vascular pulmonar em 15

de 41 pacientes com carcinomas. Em cinco destes identificou o comprimento de arteríolas de forma isolada. Este autor relatou, além do aspecto de endoarterite, a presença de células neoplásicas ocluindo as luzes de vasos arteriais, fato ainda não descrito anteriormente. O autor propôs que as células tumorais chegariam ao pulmão pela invasão do ducto torácico, grandes veias, átrio e ventricular direito, daí ao território vascular pulmonar. As lesões endoarteríticas seriam resultado da organização de êmbolos neoplásicos. Exceto pelo relato de Bard<sup>4</sup>, EPN não atraiu atenção dos pesquisadores por cerca de 15 anos. Em 1919, von Mayenburg<sup>5</sup> descreveu dois casos similares aos anteriormente citados, com hipertrofia de ventrículo direito. Sugeriu que essa fosse secundária à obstrução das arteríolas pulmonares por endoarterite proliferativa ou pela compressão dos vasos pela linfangite tumoral, deixando o trombo neoplásico como fenômeno secundário à invasão de fora para dentro através da parede do vaso.

A EPN não havia sido motivo de atenção dos autores ingleses até que Greenspan<sup>6</sup> comunicou quatro casos de linfangite carcinomatosa, três secundários a carcinomas esquisrosos de estômago e o quatro, a adenocarcinoma de sigmóide. Os quatro pacientes apresentaram sintomas pulmonares caracterizados por tosse, taquipnéia ou cianose e dois insuficiência ventricular direita. Apenas um tinha comprometimento linfático exclusivo (25%), tal como os autores franceses haviam relatado, sem endoarterite. Em três casos havia concomitância com embolias arteriais, marcada hiperplasia intimal e fibrose da camada média das pequenas artérias e arteríolas. O autor concluiu que a endoarterite obliterativa disseminada era secundária à linfangite carcinomatosa dos linfáticos perivasculares e não a êmbolo neoplásico propriamente dito. Tal endoarterite seria causa de insuficiência ventricular direita, e perante o desenvolvimento da síndrome, sem outros achados de doença cardíaca ou pulmonar, deveria ser considerada a possibilidade de linfangite carcinomatosa dos pulmões, acompanha-

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto—USP.

Correspondência: Fernando Augusto Soares—Departamento e Patologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto—USP.—Av. Bandeirantes, 3900—14040—Ribeirão Preto, SP.

da de endoarterite obliterativa das arteríolas pulmonares.

Brill e Robertson<sup>7</sup> descreveram a ocorrência de insuficiência circulatória devida à obstrução da circulação pulmonar em um caso de câncer gástrico. Observaram extenso comprometimento embólico nos linfáticos perivasculares do órgão, trombose arteriolar, com organização e proliferação de tecido conjuntivo. Analisando exaustivamente os conceitos de “cor pulmonale” agudo e crônico, os autores introduziram a idéia de “cor pulmonale” subagudo como entidade isolada e caracteristicamente secundária à embolia pulmonar neoplásica. Eles referiam em seus comentários das descrições semelhantes da literatura; uma feita por Schmidt<sup>3</sup> e outra por Krutzsch<sup>8</sup>, ambos relatando casos de carcinoma gástrico em indivíduos falecidos em quadro de insuficiência cardíaca ventricular direita associada à EPN maciça. Baseado na similaridade entre o caso por ele descrito aos dois acima citados, definiu “cor pulmonale” subagudo como entidade caracterizada pelo rápido desenvolvimento de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca direita em pacientes que não tivessem história de doença cardio-pulmonar ou outra condição desencadeante da falência ventricular.

O relato de Brill e Robertson<sup>7</sup> teve grande repercussão sendo praticamente citado em todas as publicações que se seguiram e ainda o é até hoje. O conceito de “cor pulmonale” subagudo é respeitado e preservado até nas publicações atuais, a despeito de alguns autores pretenderem relacionar o termo com o tempo de evolução da insuficiência respiratória<sup>9</sup>. A partir desta publicação, a EPN passou a despertar marcado interesse e vários aspectos passaram a ser realçados. Estudos para o entendimento da fisiopatologia, gênese e importância das endoarterites, a correlação com o quadro cardíaco e hemodinâmico, o tipo de vaso acometido, a via de comprometimento e os sítios primários que dariam origem ao quadro motivaram estudos retrospectivos de casuística e casos isolados.

Greenspan<sup>6</sup> e Brill e Robertson<sup>7</sup> consideraram que tanto os linfáticos como as arteríolas pulmonares são envolvidas pela EPN. As alterações arteriulares, de natureza trombótica, decorreriam secundariamente da embolização neoplásica nos vasos linfáticos. Esta linfangite teria efeito compressivo sobre as arteríolas, facilitando a trombose e ao mesmo tempo exercendo influência desmoplásica sobre o trombo formado. Ocasionalmente poderia ser observada invasão da parede dos vasos por células carcinomatosas.

Wu<sup>10</sup> reuniu 54 casos de linfangite carcinomatosa, cinco pessoais e 49 anteriormente publicados por outros autores, e registrou em dez endoarterite havendo em cinco associação com a presença de células neoplásicas nas arteríolas pulmonares. Em sua série, 11 pacientes tinham hipertrofia de ventrículo direito, cinco dos quais com endoarterite. O autor interpretou que a linfangite carcinomatosa era secundária a fluxo retrógrado a partir de linfonodos do hilo, mas considerou que a presença de células tumorais na luz arterial era fator importante na gênese das alterações obliterativas vasculares.

O primeiro estudo morfológico sistematizado da EPN deve ser creditado a Saphir<sup>11</sup>. O autor estudou 12 casos que morreram de câncer de vários sítios, cuja seleção baseou-se na presença de êmbolos tumorais em artérias, arteríolas, capilares e vênulas e a ausência de metástases macroscópicas. O autor não se preocupou com correlações clínicas. Chamou a atenção que sempre encontrou fibrina e trombos hialinos junto à células neoplásicas intra-vasculares, que evoluíram para progressiva organização. Na fase final haveria morte de células tumorais causando trombos murais e espessamento intimal das arteríolas. Deste modo, propôs que a lesão vascular endoarterial resultasse da própria organização dos êmbolos neoplásicos, não havendo correlação com a linfangite carcinomatosa, interpretação esta contrária a dos autores até aqui citados, exceto Schmidt<sup>3</sup>, que já havia proposto mecanismo semelhante.

Morgan<sup>12</sup> relatou caso isolado de adenocarcinoma gástrico não diagnosticado, que havia se manifestado clinicamente por cianose, dispnéia e edema. A autópsia havia demonstrado, além da neoplasia do estômago, hipertrofia do ventrículo direito, histopatologia pulmonar com extensa linfangite carcinomatosa e endoarterite proliferativa na grande maioria das arteríolas. Motivado pelo achado e pela revisão da literatura da época, concluiu que a linfangite seria subsequente à disseminação hematogênica mais do que à inversão do fluxo linfático a partir do hilo pulmonar. O autor baseou sua conclusão em que não havia, nos casos até então publicados, limite nítido entre os grupos que tinham comprometimento de vasos sangüíneos e os com linfangite carcinomatosa; que 1/3 destes casos mostrava associação de comprometimento entre artérias-arteríolas e linfáticos; e que dez dos onze casos até então publicados com hipertrofia, de ventrículo direito, mostravam endoarterite proliferativa, fazendo-o acreditar que a linfar-

gite carcinomatosa não poderia, “per se”, levar ao “cor pulmonale” subagudo.

Wagenvoort e Wagenvoort<sup>13</sup> estudaram artérias e arteríolas de 14 pulmões em autópsia de pacientes com carcinoma broncogênico. A comparação das espessuras da camada média das pequenas artérias, medidas do lobo pulmonar sede do tumor e no pulmão contralateral e em indivíduos controles revelou significativo aumento da referida camada média, bem como fibrose intimal, relacionada à localização da neoplasia. Uma vez que as alterações vasculares não se davam pela presença nem de êmbolos tumorais nem por linfangite carcinomatosa, os autores propuseram, baseados nos estudos de Wood e Miller<sup>14</sup> e de Cudkowitz e Armonstrong<sup>15</sup> irrigação dos carcinomas broncogênicos pelas artérias brônquicas que o mecanismo fisiopatológico da hipertrofia da camada média se devia mais à presença de fluxo sanguíneo aumentado pela circulação colateral estabelecida em casos de neoplasias pulmonares, do que de trombose propriamente dito.

Em consonância com estas discussões, os autores passaram a se interessar pela classificação das formas de apresentação e sua relação com os vasos acometidos, ou simplesmente, separando diferentes tipos de EPN de acordo com o território vascular comprometido.

Stornstein<sup>16</sup> investigou os aspectos hemodinâmicos da EPN e do “cor pulmonale” subagudo. Na introdução de seu artigo reconheceu três diferentes formas, classificando-as em: embólica, caracterizada pela oclusão das pequenas artérias pulmonares, trombose e oclusão de suas luzes; endoarterite carcinomatosa onde a obliteração da luz far-se-ia de forma reacional à compressão causada pela linfangite perivascular ou pela invasão da camada média por células tumorais; forma sufocante, onde a linfangite carcinomatosa seria extensa o suficiente para comprimir alvéolos e bronquíolos, conforme o relatado por Costedoat<sup>17</sup>. O estudo de Stornstein<sup>13</sup> baseou-se em quatro casos em que se mediu a saturação de oxigênio arterial e em dois em que se obteve a medida da pressão cardíaca através de cateterismo. O autor encontrou baixos níveis de saturação de oxigênio em três deles, em dois com níveis inferiores a 40%, e observou hipertensão da artéria pulmonar em um dos dois casos em que fez o cateterismo cardíaco. Neste caso de hipertensão, havia extenso comprometimento neoplásico dos linfáticos e das arteríolas, com endoarterite obliterativa. O autor enfatizou que a invasão das artérias pulmonares pode ser responsável pelo aumento da pressão

do território da artéria pulmonar e pelo aparecimento da anóxia, devendo ser distinguido daquelas situações em que tais manifestações decorrem da destruição do parênquima pulmonar.

Bagshave e Brooks<sup>18</sup> relataram três casos de coriocarcinoma e embolia para os pulmões, com manifestação de dispnéia, cianose, hipertensão pulmonar subaguda, não recebendo o respaldo da literatura.

Em 1961, Durham e col<sup>15</sup> reviram a literatura pertinente e postularam que o desenvolvimento de “cor pulmonale” subagudo poderia ser secundário a três tipos diferentes de envolvimento vascular pulmonar, sugerindo nova classificação. O primeiro tipo seria a linfangite carcinomatosa, que causaria a compressão dos alvéolos e capilares sem permear os vasos sanguíneos; o segundo, também de linfangite carcinomatosa, mas com a diferença de que as células neoplásicas permeariam as pequenas artérias e arteríolas, produzindo endoarterites, que poderiam ser acompanhadas de trombose intravascular; o último seria o embólico puro, onde as artérias e as arteríolas seriam ocluídas por células tumorais com endoarterite e trombose secundárias. Tal classificação em nada inovava àquela apresentada por Stornstein<sup>16</sup>.

A correlação anátomo-clínica permitiu a Chomette e col<sup>20</sup> identificarem duas formas de embolia neoplásica. Uma que sobrevêm em fase relativamente precoce da doença quando as metástases nodulares ainda são raras, relacionadas com neoplasias de disseminação hematogênica (hepatocarcinomas, hipernefromas, sarcomas e tumores de glândulas endócrinas). A outra, associa embolias arteriais neoplásicas e linfangite tumoral, sendo observada no contexto de neoplasias em estados mais avançados e com disseminação metastática ampla.

Os relatos dos aspectos radiográficos do tórax nos casos de EPN datam de 1914 com Assmann<sup>21</sup> e de 1921 com Lorenz<sup>22</sup> que enfatizaram a presença de pequenos e numerosos nódulos radiodensos nos casos com intenso comprometimento vascular linfático. Mueller e Sniffen<sup>23</sup> chamaram a atenção para o desenho de fina malha que partia do hilo em direção ao parênquima e Tranpnell<sup>24</sup> comparou os dados radiográficos que originava do hilo em direção ao parênquima nnover e Blennerhassett<sup>25</sup> estabeleceram classificação para as lesões em três graus: I—padrão linear intersticial e nódulos parenquimatosos; II—padrão linear intersticial apenas; e III— pulmão radiologicamente normal. Outra proposta de classifica-

ção foi estabelecida por Yang e Lin (1972), com base no estudo de 62 casos com linfangite carcinomatosa. Eles dividiram os aspectos radiológicos em três níveis: I—aparência reticular difusa, progressiva em ambos os pulmões, sem alargamento hilar; II—reticular difusa com hilo pulmonar alargado; III—predominância do padrão reticular em um dos pulmões. Os autores tentaram relacionar tais aspectos ao significado clínico. Os casos de tipo I seriam decorrentes do comprometimento linfático a partir do diafragma e vasos sub-pleurais, sendo todos os seus de carcinoma gástrico; o tipo II seria conseqüente do fluxo retrógrado a partir dos linfonodos hilares comprometidos; o tipo III seria apanágio de carcinomas broncogênicos, especialmente adenocarcinomas. Todavia, ambas as propostas de classificação não se acompanharam da comparação entre achados radiológicos e histopatológicos dos pulmões, impedindo que se estabeleçam critérios diferenciais do acometimento entre diferentes territórios vasculares na EPN.

Altemus e Lee<sup>27</sup> correlacionaram os achados radiológicos e anatomopatológicos em três casos. Eles sugeriram seis níveis de classificação das alterações vasculares: a) embolia arterial e arteriolar exclusiva; b) tumor intravascular com trombo-endoarterite; c) tumor intravascular com endoarterite fibro-obliterativa; d) linfangite carcinomatosa com trombo-endoarterite; e) linfangite carcinomatosa endoarterite fibro-obliterativa; e f) linfangite carcinomatosa com compressão arterial. Todavia o autor não tece maiores comentários sobre a classificação e tampouco sobre a gênese das lesões. Cita ainda que a correlação entre a extensão do comprometimento vascular pulmonar e o “cor pulmonale” subagudo não estava estabelecida.

O estudo da frequência e do significado clínico da EPN foi realizado por Winterbauer e col<sup>28</sup>. Eles estudaram retrospectivamente 366 autópsias de pacientes com neoplasias gástricas, mamária, hepática, renal, ou então com coriocarcinoma. Comprometimento embólico tumoral foi verificado em cerca de 26% dos casos, sendo que em 3,3% importante fator de morte do paciente. Os autores criaram uma classificação anatomopatológica que considerava: grau 0, com uma ou nenhuma arteríola comprometida; grau I, duas a 15 pequenas artérias com trombos neoplásicos; grau II, mais do que 16 arteríolas comprometidas, até a oclusão de 10% do total das pequenas artérias, ou então oclusão de uma ou mais artérias sub-segmentares; grau III, com

occlusão de 15 a 30% das arteríolas ou ramos segmentares com células tumorais em suas luzes; grau IV, comprometimento de mais do que um terço das arteríolas de oclusão de artérias lobar ou do seu ramo principal.

Kane e col<sup>29</sup> estabeleceram correlação entre dispnéia de causa inexplicada e EPN. Os autores estudaram retrospectivamente 32 casos de neoplasias de diferentes sítios primários. De acordo com o número de vasos acometidos, classificaram a EPN em ocasional (grupo I) quando menos do que 5% das arteríolas pulmonares observadas tinham oclusão tumoral e em múltipla (grupo II) quando o achado excedia a 5%. Em relação ao tipo de vaso envolvido, os autores dividiram em quatro possibilidades: oclusão de artérias pulmonares principais ou grandes ramos segmentares; comprometimento linfático generalizado; embolia pulmonar para pequenas artérias e arteríolas; e associação entre os tipos. Mais recentemente, Abbondanzo e col<sup>30</sup> descreveram caso de paciente portadora de carcinoma de mama com comprometimento da rede vascular septal, estabelecendo um quinto tipo de EPN, em relação ao tipo de vaso acometido.

Ainda em relação ao número de vasos envolvidos, Gonzalez-Vitale e Garcia-Bunne<sup>5</sup> modificaram a classificação de Winterbauer e col<sup>28</sup> transformando-a em apenas dois grupos: I, correspondendo ao comprometimento menor do que 15% das pequenas artérias chamado de embolia tumoral múltipla e sendo equivalentes aos grupos I e II da classificação original; II, correspondendo aqueles casos onde mais do que 15% das artérias de pequeno calibre exibem comprometimento. Os autores denominaram-na de embolia neoplásica maciça, realçando que correspondiam aos grupos III e IV de Winterbauer e col<sup>28</sup>.

Em relação aos sítios primários das neoplasias que dão origem aos êmbolos neoplásicos há ênfase da importância da maligna do estômago. Praticamente todas as publicações do início do século referiam-se a neoplasias gástricas. Schmidt<sup>3</sup> encontrou sete casos de localização no estômago dentre 15 com EPN. Wu<sup>10</sup> verificou que 40 dentre 54 casos eram primários do estômago e ainda que todos com endoarterite obliterativa eram originados neste órgão. Proporção semelhante foi citada por Morgan<sup>12</sup>. A crença nessa origem, marcante e desproporcionada, se fazia evidente na afirmação de Brill e Robertson<sup>7</sup> de que história de úlcera péptica ou de desconforto gástrico prévio, em pacientes que desenvolvessem descompensação cardíaca direita, reforçaria

o diagnóstico de “cor pulmonale” subagudo. Entretanto, estes autores preconizaram que o sítio primário da neoplasia poderia ser em qualquer órgão do corpo. Na série de Winterbauer e col<sup>28</sup> o estômago foi um dos sítios pré-escolhidos. De 100 casos de carcinoma gástrico, cujos pulmões foram estudados retrospectivamente, os autores encontraram EPN em 12 casos sendo que em sete considerada achado incidental, em quatro, como contributivo à morte e em um, causa primária de óbito. Dennstedt e col<sup>32</sup> chamaram a atenção para a presença de dispnéia em quatro pacientes adultos jovens, cuja causa era linfangite carcinomatosa secundária a adenocarcinomas gástricos ocultos. Deve-se citar ainda relatos de casos isolados<sup>33-37</sup>. Destaca-se, dentre estes, o relato de Aiello e col<sup>37</sup> que registrou a pressão da artéria pulmonar em paciente portador de linfangite carcinomatosa. Ocasionalmente a pressão arterial pulmonar sistólica pode chegar a 95 mmHg<sup>37</sup>.

Outros sítios primários são tradicionalmente relacionados à EPN: mama<sup>10,19,20,28,30,38,32</sup>, pulmão<sup>31,43</sup>, fígado<sup>20,28,44,45</sup> e rim<sup>20,28,46,47</sup>. Além destes há descrições de casos esparsos de EPN secundária a neoplasias malignas de praticamente todos os órgãos.

Além das particularidades em relação aos sítios topográficos originais podem-se destacar alguns tipos histológicos como coriocarcinomas<sup>13,48-53</sup>, mixomas cardíacos<sup>54-57</sup> e leucemias<sup>58-61</sup>.

Finalmente o diagnóstico precoce da EPN tem importância uma vez que sobrevividas prolongadas têm sido relatadas<sup>62</sup>. Vários autores têm propostos diferentes métodos como angiografia pulmonar<sup>40</sup>, biópsia transbrônica<sup>63,64</sup>, cintilografia pulmonar<sup>65</sup>, ecocardiografia<sup>36</sup> e biópsia aspirativa com agulha fina<sup>66</sup> para a definição clínica da entidade. O aspecto do diagnóstico diferencial com outras entidades que possam simular o quadro clínico e radiológico é importante. Em nosso meio deve ser lembrada a paracoccidiodomicose<sup>67</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Bristowe JS Colloid cancer of esophagus, stomach, lungs and adjoining lymphatic glands. *Trans Path Soc Lond*, 1868;19:228-36
2. Girode J - Lymphangite cancéreuse pleuro-pulmonaire sans cancer du poumon. *Arch gén de méd*,1889;1:50-65
3. Schmidt MB - Die verbreitungswege der karzinome und die beziehung generalisierter sarkome zu den leukamischen neubildungen Jena, Gustav Fischer, 1903.
4. Bard L - La lymphangite pulmonaire cancéreuse généralisée. *Semaine méd* 1906; 26:145-7
5. Von Meyenburg H Zur kenntnis der lymphangitis carcinomatosa in lungen und pleura *Cor Bl f schweiz Aertzte*, 1919; 49:1168-72.
6. Greenspan EB—Carcinomatous endarteritis of the pulmonary vessels resulting in failure of the right ventricle. *Arch Intern Med*. 1934; 54:625-44.
7. Brill IC, Robertson TD—Subacute cor pulmonale. *Arch Intern Med*, 1937; 60:1043-57.
8. Krutzsch G - Ueber Rechtsseitige Herzhypertrophie durch Einengung des Gesamtquerschnittes der Klieineren und Kleinsten Lungenarterien. *Ztschr f Path*, 1920; 23:247-71
9. Lenégre J, Gay J, Gau—Couer pulmonarie subaigu embolique d'évolution progressive puis régressive. *Arch Mal Couer*, 1968; 61:1361-72.
10. Wu TT—Generalised lymphatic carcinosis (“Lymphangitis carcinomatosa”) of the lungs. *J Path Bact*, 1936; 43:61-76.
11. Saphir O—The fate of carcinoma emboli in the lung. *Am J Pathol*,1947; 23:245-53.
12. Morgan AD—The pathology of subacute cor pulmonale in diffuse carcinomatosis of the lungs. *J Path Bact*, 1949; 61:75-84.
13. Wagenvoort CA, Wagenvoort N—Pulmonary arteries in bronchial carcinoma *Arch Path*, 1965; 79:529-33
14. Wood DA, Miller M—Role of dual pulmonary circulation in various pathologic conditions of lungs. *J Thorac Surg*, 1938; 7:649-70.
15. Cudkowitz L, Armstrong JB Blood supply of malignant pulmonary neoplasms. *Thorax*, 1953; 8:152-6
16. Stronstein O Circulatory failure in metastatic carcinoma of the lung. A physiologic and pathologic study of its pathogenesis *Circulation*, 1951; 4:913-9
17. Costedoat A—La lymphangite cancéreuse des poumons a formesuffocante. *Presse med*. 1933; 41:745-55.
18. Bagshave KD, Brooks WS—Subacute pulmonary hypertension due to chorioepithelioma. *Lancet*, 1959; 1:635-8
19. Durham JR, Ashley PF, Dorencamp D—Cor pulmonale due to tumor emboli *JAMA*, 1961; 175:757-60.
20. Chomette G, Auriol M, Sevestre C, Acar J—Les embolies pulmonaires néoplasiques Expressions cliniques et incidence anatomique. *Ann Méd Interne*, 1980; 131:217-21.
21. Assmann H —Erfahrungeu über die Röntgenuntersuchungeu der Lungen. *Fisher Jena*, 1914, p 117.
22. Lorenz H Lymphogene lurgencarcinose. *Fortschr Rönthenstr*, 1921; 28:430-56.
23. Mueller HP, Sniffen RC—Roentgenologic appearance and pathology of intrapulmonary spread of metastatic cancer *AJR*, 1945; 53:109-23.
24. Trapnell DH—Radiological appearances of lymphangitis carcinomatosa of the lung. *Thorax*, 1964; 19:251-60.
25. Janower ML, Blennerhassett JB—Lymphangitic spread of metastatic cancer to the lung. A radiologic pathologic classification. *Radiology*, 1971; 101:267-73.
26. Yang S P, Lin C C—Lymphangitic carcinomatosis of the lungs. *Chest*, 1972; 62:179-87.
27. Altemus LR, Lee RE—Carcinomatosis of the lung with pulmonary hypertension *Arch Intern Med*, 1967; 119:32-8.
28. Winterbauer RH, Elflein IB, Ball Jr WC—Incidence and clinical significance of tumor embolization to the lungs. *Am J Med*, 1968;45:27190.
29. Kane RD, Hawkins HK, Miller JA, Noce PS—Microscopic pulmonary tumor emboli associated with dyspnea. *Cancer*, 1975; 36:1473-82.
30. Abbondanzo SL, Klappenbach RS, Tsou E—Tumor cell embolism to pulmonary alveolar capillaries. Cause of sudden cor pulmonale. *Arch Pathol Lab Med*, 1986; 110:1197-8
31. Gonzalez Vitale JC, Garcia Bunuel R—Pulmonary tumor emboli and cor pulmonale in primary carcinoma of the lung. *Cancer*, 1976;38:2105-10.
32. Dennstedt FE, Greenberg SD, Kim, H — S. Weilbaecher DG, Bloom K — Pulmonary lymphangitic carcinomatosis from occult stomach carcinoma in young adults An unusual cause of dyspnea. *Chest*, 1983; 84:787-8.
33. Lecos D, Papazoglou N, Papadopoulos A, Pratsika K, Vouridis E — A propos d'un cas de couer pulmonaire subaigu. *Arch Mal Couer*, 1969; 62:1196-200.
34. Kupari M, Laitinen L, Hekali P, Luomanmaki K—Cor pulmonale due to tumor cell embolization Report of a case and a briefreview of the literature. *Acta Med Scand*, 1981; 210:507-10.
35. Tesar PJ, Gou J, Maynard J — Lymphangitis carcinomatosa. *Med J Aust*, 1981; 1:80-1.

36. Rellini G, Charmet PP, Burelli C, Nicolosi GL, Gnesutta R, Mazza F, Collazzo R—Carcinomatosi polmonare: Causa inusuale di cuore polmonare acuto. *G Ital Cardiol*, 1986; 16:479-86.
37. Aiello VD, Mansur AJ, Lopes EA, Belotti G, Pileggi F—Severe pulmonary hypertension due to carcinomatous lymphangitis of the lungs associated with unsuspected gastric cancer. *Am Heart J*, 1988; 116:197-8.
38. Mason DG Subacute cor pulmonale *Arch Intern Med*. 1940; 66:1221-9.
39. Sadoff L, Grossman J, Weiner H—Lymphangitic pulmonary metastases secondary to breast cancer with normal chest X-rays and abnormal perfusion lung scans. *Oncology*, 1975; 31:164-71.
40. FantaCH, ComptonCC—Microscopic tumor embolitothelungs: a hidden cause of dyspnoea and pulmonary hypertension. *Tho rax*, 1979; 43:794-5.
41. Owens MR, Mathew PK—Microscopic tumor embolism. *NY State J Med*. 1980; 80:1618-20.
42. Chakeres DW, Spiegel PK—Fatal pulmonary hypertension secondary to intravascular metastatic tumor emboli. *AJR*, 1982; 139:997-1000.
43. Raper FR, RogleffBRA, Vandenberg RA—Subacute pulmonary Hypertension due to carcinomatous microembolism. *Aust NZ J Med*. 1984 14: 2713
44. Brisbane JU, Howell DA, Bonkowsky HL—Pulmonary hypertension as a presentation of hepatocarcinoma. Report of a case and brief review of the literature. *Am J Med*. 1980; 68: 466-9.
45. Willett IR, Sutherland RC, O'Rourke MF, Dudley FJ — Pulmonary hypertension complicating hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 1984; 87:1180-4.
46. Novick AC, Daughtry JD, Stewart BH, Groves LR—Pulmonary embolus presenting as initial manifestation of renal cell carcinoma. *Urology*, 1978; 12:707-9.
47. Rezaciner S, Kieny R, Jeanblanc B, Eitz F, Kieny M—Embolie pulmonaire néoplasique massive après néphrectomie pour tumeur de Grawitz. *J Urol Nephrologie*, 1973; 79: 665-72.
48. Cavallo T, Minan LT, Lichewitz B—Embolia coricarcinomatosa dos pulmões. Estudo anátomo patológico de um caso. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo*, 1968; 23 40-3.
49. Morais CF, Carvalho CRR, Barbas F° JV—Coriocarcinoma pulmonar metastático (endarterial). Relato de um caso. *Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo*, 1983; 38: 218-21.
50. Carlson Jr. JA, Day Jr. TG, Kunhs JG, Howell Jr RS, Masterson BJ—Endoarterial pulmonary metastasis of malignant trophosblast associated with a term intrauterine pregnancy. *Gynecol Oncol*, 1984; 17: 241-8.
51. Liot F, Baud D, Baglin A, Matron S, Lacombe P, Ozier Y Embolie pulmonaire néoplasique choriocarcinomatose. *Ann Med Interne*, 1985; 136: 129-32.
52. Tawney S, Berger HW—Metastatic choriocarcinoma masquerading as septic pulmonary embolization. *Mt Sinais J Med*. 1986; 53:126-8.
53. Hendrickson JPV, Willis AJP, Evans KT—Acute dyspnoea with trophoblastic tumours. *J Obstet Gynaecol*, 1965; 72: 376-83.
54. González A, Altieri PI, Márques E, Cox RA, Castilho M—Massive pulmonary embolism associated with a right ventricular myxoma. *Am J Med*. 1980; 69:795-8.
55. Keenan DJM, O'Kane HO Right atrial myxoma and pulmonary embolism rational basis for investigation and treatment. *Br Heart J*, 1982; 48: 510-2.
56. Hanly J, Buitler M, Shaw K, Maurer B, Fitzgerald MX—Bi atrial myxomas presenting as recurrent pulmonary emboli in a girl. *Postgrad Med J*, 1984; 60: 147-50.
57. Keller H, Stegaru B, Buss J, Genth K, Heene D—Pulmonary tumor embolism and right atrial myxoma detected by two-dimensional echocardiography. *Am Heart J*. 1985; 110: 8814.
58. Lokich JJ, Moloney WC—Fatal pulmonary leukostasis following treatment in acute myelogenous leukemia. *Arch Inter Med*. 1972; 130:759-62
59. Karp DD, Beck J, Cornell CJ—Chronic granulocytic leukemia with respiratory distress. Efficacy of emergency leukapheresis. *Arch Intern Med*. 1981; 141: 1353-6.
60. Frost T, Isbister JP, Ravich RBM—Respiratory failure due to leukostasis in leukaemia. *Med J Aust*, 1981; 68: 94-5.
61. Myers TJ, Cole SR, Klatsky AU, Hild DH—Respiratory failure due to pulmonary leukostasis following chemotherapy of acute monlymphocytic leukemia. *Cancer*, 1983; 51: 1808-13.
62. Hamilton CR, Plowman PN—Prolonged remission of lymphangitis carcinomatosa from breast cancer. *Br J Dis Chest*, 1987; 81: 400-3.
63. Aranda C, Sidhu G, Sasso LA, Adams FV—Transbrochial lung biopsy in the diagnosis of lymphangitic carcinomatosa. *Cancer*, 1978; 42: 1195-8.
64. Torrington MKG, Hooper RC—Diagnosis of lymphangitic carcinomatosa by transbronchial lung biopsy. *South Med J*, 1978; 71: 1487-8.
65. Bates SE, Tranum BL—Perfusion lung scan. An aid in detection of lymphangitic carcinomatosa. *Cancer*, 1982; 50: 232-5.
66. Weisbrod GL, Stoneman HR, Tao LC—Diagnosis of diffuse malignant infiltration of lung (Lymphangitic carcinomatosa) by percutaneous fine-needle aspiration biopsy. *J Can Assoc Radiol*, 1985; 36:238-43.
67. Bowler S, Woodcock A, Costa P, Turner-Warwick M—Chronic pulmonary paracoccidioidomycosis masquerading as lymphangitis carcinomatosa. *Thorax*, 1986; 41: 72-3.