

ESCUELA LATINOAMERICANA DE MEDICINA

SIMPOSIO DE LAS CIENCIAS BÁSICAS BIOMÉDICAS “VICTORIA DE GIRÓN”

IMPORTANCIA DEL ESTUDIO ANATOMOPATÓLOGICO EN EL CÁNCER DEL PULMÓN. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

IMPORTANCE OF ANATOMOPATHOLOGICAL STUDY IN LUNG CANCER. BIBLIOGRAPHIC REVIEW.

Autor: Jean Yempab Koak Kolani*

Tutora: Nancy Petra Ríos Hidalgo**

*Estudiante de 4to año de medicina, alumno ayudante de Anatomía Patológica. Brigada 2. País: Togo. Email: koakjean@gmail.com

** Especialista de segundo grado en Anatomía Patológica. Profesora Titular. Profesora Consultante. Máster en Ciencias de la Educación Superior. Doctora en Ciencias de la Educación. Profesora principal de Anatomía Patológica. Escuela Latinoamericana de Medicina. Email: nancyprh@infomed.sld.cu

RESUMEN

Se realizó una revisión bibliográfica relacionada con el tema, con el objetivo de fundamentar la importancia del diagnóstico anatomopatológico en el cáncer de pulmón. Utilizando principalmente las direcciones: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, y <https://especialidades.sld.cu/anatomiapatologica>, se encontraron 25 artículos, y de ellos se seleccionaron 19 bibliografías. El cáncer de pulmón se definió como un conjunto de enfermedades resultantes del crecimiento maligno de células del tracto respiratorio, en particular del tejido pulmonar, y es uno de los tipos de cáncer más frecuentes a nivel mundial y en Cuba. Se hizo énfasis en los aspectos fundamentales de esa entidad tomando en cuenta: los antecedentes históricos; la patogenia de la enfermedad; la localización topográfica; los aspectos macroscópicos y microscópicos del cáncer del pulmón, sustentados en la clasificación actualizada de la Organización Mundial de la Salud, 2021; la progresión o crecimiento del cáncer del pulmón; y el comportamiento de las metástasis

Palabras claves: neoplasia de pulmón, morfología, clasificación, extensión, metástasis

ABSTRACT

A bibliographic review related to the topic was carried out, with the objective of substantiating the importance of the anatomopathological diagnosis in lung cancer. Mainly using the addresses: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, and <https://especialidades.sld.cu/anatomiapatologica>, 25 articles were found, and 19 bibliographies were selected from them. Lung cancer was defined as a set of diseases resulting from the malignant growth of cells in the respiratory tract, particularly lung tissue, and is one of the most frequent types of cancer worldwide and in Cuba. Emphasis was placed on the fundamental aspects of that entity taking into account: the

historical background; the pathogenesis of the disease; the topographic location; the macroscopic and microscopic aspects of lung cancer, supported by the updated classification of the World Health Organization, 2021; the progression or growth of lung cancer; and the behavior of metastases

Keywords: lung cancer, morphology, classification, extension, metastasis

INTRODUCCIÓN

La Anatomía Patológica es la rama de la Patología que estudia las alteraciones morfológicas y estructurales de los órganos, tejidos y células como consecuencia de las enfermedades. El estudio de la Anatomía Patológica es fundamental para el estudiante de medicina porque obtiene los conocimientos básicos para comprender las alteraciones estructurales que origina la enfermedad, puede comprender los síntomas y signos, los trastornos funcionales y la evolución del proceso. Adquiere un hábito científico al comprobar que las relaciones causa-efecto y estructura-función, están presentes en el estudio de la entidad. La Anatomía Patológica hace posible la detección precoz de enfermedades en el individuo, permite a la institución asistencial, el control de calidad de la actividad clínica y quirúrgica, mediante las reuniones de piezas frescas y de evaluación de la actividad quirúrgica ¹.

Se habla de enfermedad cuando ocurre la ruptura del equilibrio psíquico, físico y biosocial del individuo, respecto al medio. Las enfermedades pueden ser naturales, experimentales o de causa desconocida. Dentro de las enfermedades de causa natural se encuentra el cáncer o neoplasia, definido como un crecimiento descontrolado de células anormales en el cuerpo, o literalmente significa “nuevo crecimiento”, una de las definiciones más aceptadas es la del oncólogo británico Roper Willis que plantea que una neoplasia es una masa anormal de tejido cuyo crecimiento excede al de los tejidos normales y no está coordinado con el mismo y que persiste de esta manera excesiva tras el cese de los estímulos que llevan lugar a este cambio¹.

El cáncer o neoplasia del pulmón comienza cuando células anormales crecen sin control en los pulmones, y constituye un importante problema de salud que puede causar lesiones celulares y llevar hasta la muerte del paciente ².

El cáncer del pulmón ha cambiado a lo largo del último siglo, era una patología poco reconocida antes del siglo XX; hasta 1900, solo se conocían alrededor de 140 casos en la literatura médica, y la enfermedad era diagnosticada como tisis (tuberculosis), neumonía, o enfermedad del carbón (antracosis). Sin embargo, el hallazgo de tumores pulmonares en secuencias de autopsias aumentó de forma progresiva en Alemania en la segunda mitad del siglo XIX, y aun más en la primera década del XX; e Isaac Adler resumió esta evidencia en 1912, en la primera monografía sobre el cáncer de pulmón, y señaló que la incidencia de neoplasias malignas del pulmón parecía mostrar un aumento decidido. Adler mencionó el abuso de tabaco y alcohol como una posible causa ³.

Se calcula que en 2022 hubo 20 millones de nuevos casos de cáncer y 10 millones de muertes. El número estimado de personas que estaban vivas a los 5 años siguientes a un diagnóstico de cáncer era de 53,5 millones. El cáncer de pulmón fue el más frecuente en todo el mundo con 2,5 millones de nuevos casos, lo que representa el 12,4% del total de nuevos casos. El cáncer de pulmón fue la principal causa de muerte por

cáncer (1,8 millones de muertes, que representan el 18,7% del total de muertes por cáncer)^{2, 4, 5}.

El cáncer de pulmón, que durante la pandemia fue superado por el de mama como el más común en el mundo, vuelve a ser el de mayor incidencia y se mantiene como el que más muertes produce, según indica el último estudio sobre la enfermedad publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La OMS publica este informe con datos de 185 países correspondientes a 2022 e indica que ese año hubo unos 20 millones de casos globales de la enfermedad, frente a los 19,3 millones registrados en 2020, pero hubo menos fallecimientos (9,7 millones, frente a los 10 millones del anterior estudio)^{2, 5-9}.

En Cuba, en relación con las 10 primeras causas de muerte, las enfermedades del corazón ocupan el primer lugar con una tasa de 296,7 por 100 000 habitantes, seguida de la muerte por tumores malignos con tasa de 227,4 por 100 000 habitantes, La tasa de mortalidad por tipo de cáncer más elevada en ambos sexos, corresponde a los tumores malignos de tráquea, bronquios y pulmón, con tasa de 44, 7 x 100 000 habitantes: En hombres, el primer lugar lo tiene el tumor maligno de próstata (tasa de 61,8 x 100 00 habitantes); le sigue, en orden decreciente, el tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón (53,5 x 100 000 habitantes. En las mujeres, la tasa de mortalidad más elevada corresponde al tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón (36,0 x 100 000 habitantes), le sigue en orden decreciente, el tumor maligno de mama (tasa de 31,5 x 100 habitantes)¹⁰.

El cáncer del pulmón afecta sobre todo a personas entre los 60 y 65 años de edad como promedio y menos de 15 por ciento de los casos son menores de 30 años. Las personas que fuman tienen el mayor riesgo de presentar cáncer de pulmón, aunque también puede ocurrir en personas que nunca han fumado. Este aumenta con la cantidad de cigarrillos y la cantidad de tiempo que ha fumado la persona. Actualmente, en muchos países se aprecia un aumento del número de fumadores jóvenes y de mujeres. Se presumen cambios en la mortalidad por edades y sexos en las próximas décadas, dada la relación del hábito de fumar con la aparición de esa neoplasia^{8, 9, 11, 12}. Entender en toda su dimensión como se comporta esa neoplasia y cuanto daño puede causar a una persona resulta imprescindible para establecer un buen diagnóstico temprano y un mejor tratamiento. En esta aspiración es imperativo mirar de cerca la enfermedad y relacionar cada paso de su evolución.

La especialidad de Anatomía Patológica resulta fundamental para el diagnóstico temprano del cáncer del pulmón y el tratamiento adecuado de la enfermedad según su tipo histológico, por ello la importancia del estudio de las biopsias en los pacientes afectados por esta patología, y también de las autopsias a los casos fallecidos; así en todos los países se han realizado y se realizan numerosas investigaciones sobre los aspectos anatomopatológicos del cáncer del pulmón; estos estudios han aportado y continúan brindando valiosos datos para profundizar en el conocimiento de esta enfermedad maligna. Motivado por esas razones se realiza el presente trabajo.

OBJETIVO GENERAL: Fundamentar la importancia del diagnóstico anatomopatológico en el cáncer de pulmón.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Caracterizar brevemente los antecedentes históricos del cáncer de pulmón

- Describir la patogenia de la enfermedad
- Describir la localización topográfica de este tipo de cáncer
- Describir los aspectos macroscópicos y microscópicos del cáncer del pulmón, basado en la clasificación actualizada del mismo
- Explicar la progresión o crecimiento del cáncer del pulmón, y el comportamiento de las metastásis

CONTROL SEMÁNTICO

- **Carcinoma in situ:** tumor epitelial en la que se encuentran células neoplásicas, al microscopio solo en el lugar donde se formaron o sitio de origen y que todavía no se diseminaron al tejido cercano, por lo tanto no hay infiltración. Es el carcinoma que no ha roto la membrana basal
- **Infiltracion:** extensión de las células neoplásicas desde su ubicación normal hacia el tejido normal circundante. Es una característica importante que los patólogos buscan cuando intentan decir si un tumor es benigno o maligno. Una vez que estas células infiltran el tejido circundante, tienen la capacidad de diseminarse a otras partes del cuerpo
- **Metástasis:** Propagación y establecimiento a distancia de elementos neoplásicos procedentes de la lesión primitiva, lo que se debe a la propiedad de las células tumorales de penetrar en los tejidos, invadir los vasos y viajar dentro de ellos, sean sanguíneos o linfáticos o desprenderse de una superficie y reimplantarse. Por tanto las vías de las metástasis son: sanguíneas, linfáticas, implantación en superficies serosas y por conductos epiteliales
- **Tumor de Pancoast:** forma peculiar de presentación topográfica y biológica del cáncer de pulmón, con invasión predominantemente parietal y tardía diseminación regional o a distancia. Es consecuencia de la extensión local de un tumor que crece en el vértice pulmonar y afecta el octavo nervio cervical y el primero y segundo torácicos, con dolor en el hombro que de forma característica tiene una irradiación por el territorio cubital del brazo.

DESARROLLO

El cáncer de pulmón es un conjunto de enfermedades resultantes del crecimiento maligno de células del tracto respiratorio, en particular del tejido pulmonar, y es uno de los tipos de cáncer más frecuentes a nivel mundial y en Cuba. Suele originarse a partir de células epiteliales, y puede derivar en metástasis e infiltración a otros tejidos del cuerpo. Se excluye del cáncer de pulmón, aquellas neoplasias que hacen metástasis en el pulmón provenientes de tumores de otras partes del cuerpo ^{4, 5, 8, 10-13}.

Historia

El cancer del Pulmón era muy infrecuente antes de difundirse el hábito de fumar. En 1761 el médico británico John Hill, publicó un trabajo sobre el excesivo uso del tabaco inhalado como causante del cáncer de la nariz; en 1795 el Dr. Samuel Thomas notó la correlación entre cáncer de labio y el uso de la pipa para fumar; en 1836, Samuel Green escribió que diez de las mil muertes causadas por cáncer de pulmón generalmente estaban relacionadas con el hábito de fumar. En 1849. el Dr. Joel Shew publicó, el artículo Tabaco: su historia y su efecto en el organismo y la mente. El Dr. John Lezars,

en 1859, escribió mediante las observaciones médicas realizadas: El uso y abuso del Tabaco como causante del cancer de lengua y de labio¹⁴.

En 1912, el Dr. Isaac Adler, realizó y publicó un estudio sobre el crecimiento de los tumores malignos de pulmón y bronquios y la relación científicamente comprobada con el hábito de fumar. El médico Alemán Fritz Lickint en 1929 reportó la primera prueba estadística que relaciona el Cáncer del Pulmón con el hábito de fumar. Después del año 1930, se realizaron numerosos estudios médicos en los Estados Unidos e Inglaterra relacionando el tabaquismo con el cancer de pulmón; y en 1950 se realizaron tres grandes estudios sobre el tema en el *Journal of the American Medical Association* and en el *British Medical Journal*. En 1957, el gobierno federal norteamericano reportó oficialmente “el cigarillo como factor causante del cáncer de pulmón.” En 1962, la administración de Kennedy nombró una comisión científica para el estudio del cáncer de pulmón y su relación con el tabaquismo. En enero del 1964, la comisión reportó que el cigarillo era la principal causa del cancer de pulmón, bronquitis crónica y enfisema ^{3, 14}.

Patogenia

- Aproximadamente el 90% de los casos de cáncer de pulmón se presentan en fumadores activos o que han dejado de fumar recientemente. El aumento de riesgo es 60 veces entre los grandes fumadores habituales (dos paquetes al día durante 20 años) en comparación con los no fumadores. Las mujeres son más sensibles que los hombres a los carcinógenos del tabaco, por motivos que se desconocen. Se observan cambios hiperplásicos en las células basales del epitelio, posteriormente metaplasia escamosa, seguida de displasia escamosa, más tardíamente carcinoma in situ, hasta llegar al carcinoma escamoso invasor.

- Genética molecular:

- Acumulación gradual de mutaciones impulsoras que producen células neoplásicas que poseen las características del cáncer. La aparición de cambios moleculares no es aleatoria, sino que tiende a seguir un orden paralelo a la progresión histológica hacia el cáncer. Por lo tanto, la inactivación de uno o más supuestos genes supresores de tumores ubicados en el brazo corto del cromosoma 3 (3p) es un evento temprano muy común, mientras que las mutaciones en el gen supresor de tumores TP53 y el oncogén KRAS ocurren relativamente tarde.

- Ciertos cambios genéticos, como la pérdida de material cromosómico en 3p, se encuentran incluso en el epitelio bronquial benigno de personas que fuman pero no tienen cáncer de pulmón, lo que sugiere que grandes áreas de la mucosa respiratoria sufren mutagenización por exposición a varcógenos (“efecto de campo”). En este suelo fértil, las células que acumulan mutaciones adicionales acaban convirtiéndose en cáncer.

- Un subconjunto de adenocarcinomas, en particular los que surgen en mujeres no fumadoras, albergan mutaciones que activan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), un receptor tirosina quinasa que estimula vías de crecimiento posteriores que involucran a RAS, PI3K y otras moléculas de señalización. La frecuencia de esta mutación varía en diferentes poblaciones.

- Otras influencias cancerígenas asociadas con la exposición ocupacional actúan en conjunto con el tabaquismo y, en ocasiones, pueden ser los únicos responsables del

cáncer de pulmón; los ejemplos incluyen el trabajo en minas de uranio, el trabajo con asbesto y la inhalación de polvos que contienen arsénico, cromo, níquel o cloruro de vinilo, y gas mostaza

- Contaminación ambiental: exposición crónica a partículas contenidas en la niebla tóxica, gas radón en mineros de uranio ^{12, 13}.

Morfología

Localización topográfica

Desde el punto de vista topográfico predomina la localización en el pulmón derecho (relación 6:4), en los lóbulos superiores y, dentro de estos, el segmento anterior. En segundo lugar se localiza en los lóbulos inferiores y en tercer lugar en el lóbulo medio y lingula. El tumor de Pancoast es el tumor maligno situado en el ápex pulmonar, que aparece en el 4 % de los casos y no es una variedad histopatológica ¹⁵. Según la localización, el cáncer de pulmón se clasifica en:

✓ Cáncer de pulmón central: aparece a nivel de bronquios principales, lobares y segmentarios (primera, segunda y tercera generación respectivamente), hasta los de cuarta generación, es decir preferentemente en y alrededor del hilio pulmonar. El origen traqueal es raro, cerca del 1 %. Se inicia con sintomatología bronquial y son accesibles con el broncoscopio. Representan el 75 % de los casos. Son cánceres centrales las variedades epidermoide (células escamosas) y el carcinoma indiferenciado de células pequeñas

✓ Cáncer de pulmón periférico: aparece a partir de los bronquios de quinta generación. Se inicia con clínica extrabronquial y no son accesibles con el broncoscopio. El adenocarcinoma es un ejemplo, que suele localizarse en áreas muy alejadas, junto a la pleura. También el carcinoma de células grandes puede ser periférico ¹⁶.

Aspecto macroscópico

En su desarrollo, lo que más frecuentemente ocurre es que el carcinoma pulmonar comienza como un área de atipia citológica in situ, que durante un periodo de tiempo no conocido produce una zona de engrosamiento de la mucosa bronquial. A partir de aquí puede seguir uno de varios patrones,

- Ulceración tumoral de la mucosa: el pequeño foco, generalmente de menos de 1 cm de diámetro, al progresar adquiere el aspecto de una excrecencia verrucosa que eleva y erosiona el revestimiento epitelial. Tiene bordes mamelonados de contorno irregular.
- Tumor intrabronquial: forma una prominencia que ocupa la mayor parte de la luz del bronquio
- Infiltración circular estenosante: de crecimiento predominantemente submucoso, aunque suele acabar ulcerándose.
- Infiltración peribronquial: el tumor penetra rápidamente en la pared bronquial e infiltra el tejido peribronquial, hacia la carina o mediastino.
- Invasión del parénquima: a partir de una de las formas anteriores, puede alcanzar tamaños considerables según el tiempo transcurrido hasta que se hace el diagnóstico, constituyendo una masa sólida, de consistencia firme a dura, de color grisáceo o blanquecino al corte, con algunas zonas amarillentas y focos hemorrágicos. El tumor crece en un frente amplio produciendo una masa intraparenquimatosa en forma de coliflor que desplaza el tejido pulmonar adyacente. La necrosis tumoral es frecuente en

la variedad epidermoide, con formación de una cavidad central que termina por infectarse muchas veces. Esta necrosis es expresión de falta de vascularización del tumor, que se realiza a través de los vasos bronquiales, y que apenas permite el aporte sanguíneo de las zonas centrales.

- Áreas de hemorragia: aparecen muchas veces asociadas a áreas de necrosis tumoral, sobre todo cuando el tumor es prominente, lo que da lugar a un moteado amarillo blanquecino y a reblandecimiento.
- Lesiones secundarias: otras lesiones asociadas son la atelectasia distal, la infección neumónica también distal a la obstrucción bronquial causada por el tumor y las bronquiectasias regionales ¹².

Además de todo lo descrito con anterioridad, pueden también desarrollarse lesiones a partir de glándulas atípicas, por ello en la actualidad se reconocen cuatro tipos de lesiones precursoras de la lesión neoplásica: hiperplasia adenomatosa atípica, adenocarcinoma in situ, displasia epitelial y carcinoma in situ, e hiperplasia pulmonar idiopática difusa de células neuroendocrina ^{12, 13}.

Clasificación actualizada de Tumores epiteliales malignos de Pulmón de la OMS, 2021. Análisis morfológico macroscópico y microscópico de dicha clasificación

Según esta Clasificación es como sigue ¹³,

- Adenocarcinoma
 - ✓ Acinar, papilar, micropapilar, sólido, predominante lepidico, subtipos mucinoso
- Carcinoma de células escamosas
- Carcinoma de células grandes
- Carcinoma Neuroendocrino
 - ✓ Carcinoma de células pequeñas
 - ✓ Tumor Carcinoide
- Carcinomas mixtos
 - ✓ Carcinoma Adenoescamoso
 - ✓ Carcinoma de células pequeñas y otros tipos
- Otras variantes morfológicas inusuales
 - ✓ Carcinoma Sarcomatoide
 - Carcinoma de células fusiformes
 - Carcinoma de células gigantes

Otra clasificación conocida y utilizada hasta hace poco es la que divide al cáncer de pulmón en dos grandes grupos histológicos,

- Cáncer de no células pequeñas o CPCNP (carcinoma no microcitico) o NSCLC en inglés: representa 85 % de todos los cánceres de pulmón, incluyendo subtipos como el adenocarcinoma (50 %), el carcinoma de células escamosas (20 %) y el carcinoma de células gigantes (2 %).
- Cáncer de células pequeñas (carcinoma microcitico) o SCLC en inglés: ocupa 15 % de estos procesos pulmonares.
- Otras neoplasias (13 %): a este nivel incluyen el carcinoma adenoescamoso, el tumor carcinoide, algunos tumores de las glándulas bronquiales, sarcomas, blastomas, linfomas, etcétera ^{2, 11, 13}.

La razón de esta división histórica es que, en comparación con el SCLC, el NSCLC se plantea tiene más probabilidades de ser resecable y, como grupo, responde mal a la

quimioterapia convencional. Sin embargo, en los últimos años han surgido terapias eficaces dirigidas a oncoproteínas específicas que se encuentran en un subconjunto de NSCLC y ahora se utilizan enfoques de inmunoterapia (bloqueo de puntos de control, que han cambiado el enfoque terapéutico ¹³.

Por ello la clasificación utilizada en la actualidad es la de la OMS 2021, y de ella, los autores del presente trabajo describirán los siguientes tipos de cáncer,

Adenocarcinoma: se plantea tiene menos relación con el hábito de fumar, incluso en la actualidad en los Estados Unidos es el tumor de pulmón más frecuente en mujeres que nunca han fumado, así como en individuos con menos de 45 años de edad, este suele tener una localización periférica, también puede ocurrir más cerca del hilio. En general, crece más lentamente y forma masas más pequeñas que los otros subtipos, pero también tiende a metastatizar ampliamente en una etapa temprana. Puede asumir una variedad de patrones de crecimiento: acinar (formador de glándulas); papilar; mucinoso (a menudo es multifocal y puede manifestarse como una consolidación similar a la neumonía); y tipos sólidos. Las tinciones inmunohistoquímicas para marcadores como TTF-1, un factor de transcripción relativamente específico del adenocarcinoma de pulmón, pueden ser útiles para establecer el diagnóstico ¹³. Anexos: Figuras 1 y 2

El presunto precursor del adenocarcinoma es la hiperplasia adenomatosa atípica, se cree que progresa de forma gradual hacia el adenocarcinoma in situ, el adenocarcinoma mínimamente invasivo y el adenocarcinoma invasivo. La hiperplasia adenomatosa atípica aparece como un foco bien delimitado de proliferación epitelial (con un diámetro de 5 mm o menos) compuesto de células cúbicas a columnares bajas que demuestran hiper cromasia nuclear, pleomorfismo y nucléolos prominentes. Los análisis genéticos han demostrado que la hiperplasia adenomatosa atípica es monoclonal y comparte muchas aberraciones moleculares con los adenocarcinomas (p. ej., mutaciones KRAS) ¹³.

Adenocarcinoma in situ (AIS) (anteriormente llamado carcinoma bronquioloalveolar) a menudo se presenta como un nódulo único en las partes periféricas del pulmón. Las características claveson: diámetro de 3 cm o menos, crecimiento a lo largo de estructuras preexistentes y preservación de la arquitectura alveolar. Las células tumorales, pueden ser no mucinosas, mucinosas o mixtas, crecen en una monocapa a lo largo de los tabiques alveolares (denominados diseminación lepidica) que sirven como andamio. No demuestra destrucción de la arquitectura alveolar ni invasión del estroma con desmoplasia, características ¹³. Anexo. Figura 3

Carcinoma de células escamosas: más común en hombres que en mujeres y está estrechamente relacionado con antecedentes de tabaquismo; tiende a surgir centralmente en los bronquios principales y extenderse primero a los ganglios hiliares locales. Este tipo de cáncer puede producir hiperclacemia en algunos pacientes. En promedio, la diseminación fuera del tórax ocurre más tarde que con otros tipos histológicos. Las lesiones grandes pueden sufrir necrosis central, dando lugar a cavitación. El carcinoma de células escamosas suele ir precedido del desarrollo de metaplasia o displasia escamosa bronquial, que luego se transforma en carcinoma in situ, en un período de varios años; donde se pueden identificar células atípicas en frotis citológicos de esputo o en líquidos de lavado bronquial o cepillado, aunque la lesión es

asintomática e indetectable en las radiografías. Con el tiempo, la pequeña neoplasia alcanza una etapa sintomática, y se convierte en una masa tumoral bien definida que comienza a obstruir la luz de un bronquio principal, lo que a menudo produce atelectasia distal e infección. Al mismo tiempo, la lesión invade el pulmón circundante. En el examen histológico, estos tumores varían desde neoplasias bien diferenciadas con perlas de queratina y puentes intercelulares, con citoplasma denso intensamente eosinófilo; además desde neoplasias moderadamente hasta poco diferenciadas que exhiben sólo características mínimas de células escamosas, con marcada actividad mitótica ¹³. Anexos: Figuras 4 y 5

Carcinoma de células grandes: tumor epitelial indiferenciado, donde las células tumorales suelen tener núcleos grandes, nucléolos prominentes y cantidades moderadas de citoplasma que carece de las características citológicas del carcinoma neuroendocrino y no muestra evidencia de diferenciación glandular o escamosa. Es un diagnóstico de exclusión y representa sólo alrededor del 10% de los casos ¹³. Anexos Figura 6

Carcinoma de células pequeñas: es un cáncer también estrechamente relacionado con el hábito de fumar; generalmente aparece como una masa de color gris pálido, ubicada en el centro, que se extiende hacia el parénquima pulmonar. Las células tumorales son relativamente pequeñas y de forma redonda a fusiforme, con escaso citoplasma y cromatina finamente granular con patrón en sal y pimienta. Hay numerosas figuras mitóticas, al igual que necrosis, que puede ser extensa. Las células tumorales son frágiles y a menudo muestran fragmentación y “artefacto de aplastamiento” en pequeñas muestras de biopsia, lo que libera ADN que se tiñe de azul (efecto Azzopardi). Estos tumores expresan una variedad de marcadores neuroendocrinos y pueden secretar hormonas polipeptídicas que pueden provocar síndromes paraneoplásicos (hipercalcemia, síndrome de Cushing, secreción inadecuada de hormona antidiurética, síndrome miasténico, neuropatía periférica, polimiositis, dedos en palillos de tambor, osteoartropatía pulmonar hipertrófica, tromboflebitis migratriz, coagulación intravascular diseminada, endocarditis no bacteriana, entre otros). En el momento del diagnóstico, la mayoría tiene metástasis en los ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos. En la clasificación de la OMS de 2021, el carcinoma de pulmón de células pequeñas se agrupa junto con el carcinoma neuroendocrino de células grandes, otro tumor muy agresivo que exhibe morfología neuroendocrina y expresa marcadores neuroendocrinos (sinaptofisina, cromogranina y CD56) ¹³. Anexos: Figuras 7 y 8

Patrones mixtos: carcinoma adenoescamoso, adenocarcinoma mixto y carcinoma de células pequeñas, en 10% o menos de los carcinomas de pulmón ¹³.

Extension o crecimiento del cáncer

En el momento del diagnóstico menos del 20 % tienen extensión localizada, el 25 % tienen extensión a los ganglios linfáticos y el 55 % tienen metástasis a distancia. El cáncer de pulmón comienza en un punto determinado de la mucosa y a partir de ahí tiene un crecimiento hacia el interior y exterior de la luz bronquial, ascendente y descendente a través de la submucosa y un crecimiento circunferencial, siguiendo un patrón de diseminación directa llamada «infiltración».

Crecimiento submucoso: puede abarcar toda la circunferencia bronquial y sobrepasar los límites macroscópicos. A mayor crecimiento submucoso, más irresecable será el cáncer. Si no se puede extirpar un centímetro más allá del límite macroscópico, el tumor será irresecable. En su crecimiento el tumor infiltra la pared bronquial, afectando al plexo linfático submucoso, y extendiéndose después por el parénquima pulmonar según los planos intersticiales, incluido el tejido conjuntivo perivascular de los vasos pulmonares.

Crecimiento intrabronquial será el responsable de la sintomatología bronquial como tos, hemoptisis, enfisema, atelectasia, entre otros.

Crecimiento extrabronquial será responsable de la sintomatología extrapulmonar intratorácica derivada de la invasión de estructuras como el mediastino, pared torácica, diafragma, venas cavas, pericardio, tumor de Pancoast, etc. La pleura visceral, que inicialmente resiste la propagación, acaba por ser invadida, infiltrándose entonces diversas estructuras intratorácicas (nervios, pericardio, etc.) o diseminándose por la superficie pulmonar (implantaciones transpleurales) o a la pleura parietal, que si es invadida también, rápidamente se verá complicada la evolución con la progresión del tumor por la pared torácica, con la afectación de estructuras óseas. En este tipo de invasión, hay primero formación de adherencias pleurales, diseminándose después las células neoplásicas a través de los vasos linfáticos neoformados a partir del plexo linfático subpleural. Esta participación linfática es muy importante y precoz en los tumores del vértice pulmonar, en conexión con el sistema linfático perineural del plexo braquial, lo que tendrá una traducción clínica importante.

El crecimiento intra y extrabronquial es constante en todo cáncer de pulmón. Solo el 20 % de los casos, el cáncer se diagnosticará en el parénquima pulmonar (localizado), y es el que tiene mejor pronóstico ^{12, 13, 17}.

Metástasis

El 25 % de los casos diagnosticados de cáncer de pulmón, ya presentan ganglios linfáticos regionales afectados. Aun en estados iniciales, alrededor del 30 % de pacientes en estadio I de cáncer de pulmón no microcítico mueren tras la resección completa del tumor, debido a la presencia de metástasis indetectables al diagnóstico ¹⁸.

1-Diseminación linfática

La frecuencia de la afectación ganglionar varía ligeramente según el patrón histológico, pero oscila alrededor del 50 %. Teniendo en cuenta la continuidad directa de los ganglios paratraqueales con los supraclaviculares, se puede establecer que todos los cánceres de pulmón derecho y los localizados en el lóbulo inferior izquierdo podrán invadir los ganglios de la fosa supraclavicular derecha, a través de la gran vena linfática; en cambio, los ganglios supraclaviculares izquierdos se afectarán exclusivamente en los tumores del lóbulo superior izquierdo, por el conducto torácico ¹⁸.

Bases anatómicas del drenaje linfático:

a) Linfáticos pulmonares: se incluyen aquí la red linfática subpleural y los ganglios lobares e interlobares; de estos, tienen especial importancia los situados entre el bronquio lobar medio (pulmón derecho), o segmentarios de la llingula (pulmón izquierdo),

y el bronquio del segmento apical del lóbulo inferior (segmento 6), ya que por sus conexiones interlinfáticas drenan linfa de todos los lóbulos en un mismo pulmón. Los ganglios hiliares representan el límite entre este grupo pulmonar y el extrapulmonar.

b) Ganglios extrapulmonares: son los ganglios subcarinales, situados debajo de la bifurcación traqueal, y los ganglios paratraqueales. Los ganglios mediastínicos anteriores y paraesofágicos representan ya estaciones ganglionares alejadas.

c) Ganglios extratorácicos: los grupos más importantes son el supraclavicular, los paraaórticos abdominales, los cervicales y los axilares.

Territorios linfáticos pulmonares:

-Superior: comprende el lóbulo superior, con excepción de las porciones posterior y lateral en el lado derecho, y la porción lingular y parte del segmento anterior en el izquierdo. El drenaje linfático se hace hacia los ganglios paratraqueales y después a los ganglios supraclaviculares ipsilaterales (en el lado izquierdo hay también una importante vía de propagación a los ganglios mediastínicos anteriores).

-Medio: con las porciones antes excluidas de los lóbulos superiores y el lóbulo medio y el segmento 6 del lóbulo izquierdo inferior. El drenaje linfático se hace preferentemente a los ganglios subcarinales, y de estos, a los paratraqueales del lado correspondiente, aunque a veces solo a los paratraqueales derechos.

-Inferior: representado por todo el lóbulo inferior, excepto el mencionado segmento apical o segmento 6. El drenaje linfático se hace a los ganglios subcarinalesparatraqueales derechos. Los tumores de este territorio inferior presentan con frecuencia afectación de los ganglios situados en el ligamento pulmonar (funcionalmente, estos tienen el mismo significado fisiológico que los ganglios hiliares), desde donde progresan a los ganglios subcarinales o, más rara vez, a los paraesofágicos.

-Linfangitis carcinomatosa es un cuadro anatomopatológico muy peculiar, caracterizado por presentar una amplia zona del pulmón un aspecto edematoso y atelectásico, con regueros de infiltración que de forma radiada se extienden desde la región hilar hacia la trama linfática subpleural periférica. Considerada hace algunos años de naturaleza metastásica, en realidad se trata de una infiltración difusa en sentido centrífugo desde los ganglios hiliares bloqueados por la proliferación de células neoplásicas hacia el plexo subpleural.

2-Diseminación hemática.

El 40 % en los carcinomas de células no pequeñas y el 70 % de los carcinomas de células pequeñas presentan ya metástasis a distancia en el momento del diagnóstico ¹⁹. Las metástasis a distancia son frecuentes, hecho que se justifica por la afectación relativamente precoz de los vasos venosos pulmonares; en la variedad histopatológica de tumores anaplásicos de células pequeñas es casi sistemática, lo que tiene un pésimo significado pronóstico. Las metástasis afectan preferentemente, y en orden decreciente a hígado (30-50 %), cerebro (20 %), esqueleto (20 %) y riñón, siendo también alta la incidencia en las glándulas suprarrenales, lo que se observa en cerca del 30-50 % de las autopsias de enfermos fallecidos por cáncer de pulmón. Tal vez se trate del resultado de una diseminación linfática distante por conexión de los ganglios paraaórticos con otros grupos retroperitoneales, y no por vía hematogena. Finalmente, también hay que citar las metástasis en el propio pulmón, como resultado de una

embolización a través de la arteria pulmonar. No obstante, la existencia de varias masas tumorales, unilaterales o bilaterales, hace también considerar que se trate de diseminaciones broncogénas, como se admite en los tumores bronquioalveolares ¹⁷⁻¹⁹.

El cáncer de pulmón es una de las neoplasias más insidiosas y agresivas en todo el ámbito de la oncología, y resulta indispensable la clasificación del tumor para la evaluación de la progresión de la enfermedad, mantener la homogeneidad del tratamiento, y sentar las bases de los estudios epidemiológicos y biológicos ¹¹; por ello la importancia del adecuado diagnóstico anatomopatológico, sin el cual no resulta posible conocer la evaluación del paciente, el pronóstico, acorde al tipo de tumor que presenta, y mantener el control del tratamiento apropiado.

El pronóstico sigue siendo malo en la mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón. La supervivencia global a los 5 años solo alcanza el 16%, a pesar de todas las mejoras que se han introducido en la cirugía torácica, la quimioterapia y la radioterapia. En general, el adenocarcinoma, y al carcinoma escamoso o epidermoide tienden a mantenerse localizados durante más tiempo, y su pronóstico es algo mejor que el de los cánceres indiferenciados, que normalmente están avanzados en el momento en que son descubiertos. Sin tratamiento, el tiempo de supervivencia de los pacientes con carcinoma de células pequeñas es de 6 a 17 semanas, sin embargo son sensibles a la quimioterapia y la radioterapia, sin embargo, la mayoría tienen metástasis a distancia en el momento del diagnóstico ¹³.

Como una nota esperanzadora, las terapias dirigidas y los inhibidores de punto de control inmunológico han mejorado la supervivencia en un subconjunto de tumores, por ejemplo como se observa en pacientes que presentan un adenocarcinoma y mutaciones activadoras del EGFR o de otras tirocinasas que con inhibidores específicos de las cinasas mutadas prolongan la supervivencia ¹³.

Todo esto demuestra la importancia del diagnóstico anatomopatológico y de la correcta clasificación de los tumores del pulmón, la cual cada día se actualiza y perfecciona más.

CONCLUSIONES

El Dr. Isaac Adler, publicó la primera monografía sobre el crecimiento de los tumores malignos de pulmón y bronquios y la relación con el hábito de fumar. Aproximadamente el 90% de los casos de cáncer de pulmón se presentan en fumadores activos; está comprobado además su relación con la genética molecular, la exposición industrial y la contaminación ambiental. Desde el punto de vista topográfico predomina la localización en el pulmón derecho. Se reconocen cuatro tipos de lesiones precursoras de la lesión neoplásica: hiperplasia adenomatosa atípica, adenocarcinoma in situ, displasia epitelial y carcinoma in situ, e hiperplasia pulmonar idiopática difusa de células neuroendocrinas. La clasificación actualizada de cáncer de pulmón de la OMS 2021 es: Adenocarcinoma, Carcinoma de células escamosas, Carcinoma de células grandes, Carcinoma Neuroendocrino (incluye Carcinoma de células pequeñas y Tumor Carcinoide), Carcinomas mixtos; y otras variantes morfológicas inusuales. El crecimiento intrabronquial es responsable de la sintomatología bronquial, y el crecimiento extrabronquial es responsable de la sintomatología extrapulmonar intratorácica. Las metástasis del cáncer del pulmón ocurren por vía linfática principalmente a ganglios parabrónquiales, paratraqueales, supraclaviculares; y por vía sanguínea afectando el hígado, el cerebro, los huesos, los riñones, y las glándulas suprarrenales.

RECOMENDACIONES FINALES

Insistir en la importancia de realizar investigaciones cada día más profundas sobre las variantes histopatológicas del cáncer del pulmón, mediante la utilización de la biopsia, la citología, y la autopsia; tomando todas las medidas de bioseguridad que existen y están bien orientadas y planificadas en los departamentos de Anatomía Patológica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ríos Hidalgo N y otros. Patología general. La Habana: Ecimed; 2014. p. 1, 2, 8
2. World Health Organization. Cáncer de pulmón. Datos y cifras [Internet]. 26 junio 2023 [citado 2024 Abril 10] Disponible en: <https://www.who.int/es/news/-room/factsheets/detail/lung.cancer>
3. Adler I. Primary Malignant Growths of the Lungs and Bronchi: a pathological and clinical study, 1984. Columbia University. New York City. College of Physicians and surgeons. Library. Internet]. 1912 [citado 2024 Abril 10] Disponible en: <https://wellcomecollectio.org/works/zeh7vsvp>
4. WorldHealthOrganization. Crece la carga mundial de cáncer en medio de una creciente necesidad de servicios [Internet]. 1 febrero 2024 [citado 2024 Abril 10] Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>
5. The International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory. Lung Cancer [iarc.fr](https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf). [Internet]. 4 abril 2024 [citado 2024 Abril 10] Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>
6. EFE Noticias Radiografía del cáncer en el mundo, según la OMS. servicios [Internet]. 4 febrero 2024 [citado 2024 Abril 10] Disponible en: <https://efe.com/salud/2024-02-04/cancer-en-el-mundo-informe-oms-dia-mundial/>. 4 febrero 2024
7. Asociación Española Contra el Cáncer. Esperanza de vida y supervivencia del cáncer de pulmón. Madrid: AECC. [Internet] 2019. [citado 2024 Abril 10]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-pulmon/evolucion-cancer-pulmon>
8. World Health Organization. World health statistics 2022: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. [Internet] 2022 [citado 2024 Abril 10] Disponible en <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240051157>
9. Bieri U, Moch H, Dehler S, Korol D, Rohrmann S. Changes in autopsy rates among cancer patients and their impact on cancer statistics from a public health point of view: a longitudinal study from 1980 to 2010 with data from Cancer Registry Zurich. Virchows Arch. [Internet] 2015; [citado 2024 Abril 10] 466(6):637-43. Disponible en: https://scholar.google.ch/citationsview_op=view_citation&hl=de&user9X-yvmlAAAAJ&citation_for:view=9X-yvmlAAAAJ:u5HHmVD_u08C
10. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2022. ISSN:1561-4433 [Internet] 2023; [citado 2024 Abril 10] Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>
11. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster J: Robbins. Basic Pathology. 10th. Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2017. Cap. 6, p. 189-242

12. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster J: Robbins and Cotran. Pathologic Basis of Disease. 10th. Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2021. Cap. 15, p. 715-722
13. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster J: Robbins. Basic Pathology. 11th. Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2023. Cap. 11, p. 438-443
14. Explore History. Danger of Tabaco: Coffin Nails: The Tobacco Controversy in the 19th Century [Internet]. 2005 [citado 2024 Abril 10] Disponible en: <https://tobacco.harpeweek.com/hubpages/CommentaryPage.asp:Commentart=Cancer>.
15. Clavero JM, Villanueva P, Solovera ME, Aparicio R, et al. Tumor de Pancoast con lesión hipofisiaria sincrónica. Rev. chil. enferm. respir. [Internet]. sep. 2007 [citado 2024 Abril 10] 23,3:197-202. ISSN 0717-7348. Disponible: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482007000300007&lng=es
16. Kane, MA; Bunn P. Biology of lung cancer [Internet]. 1998 [citado 2024 Abril 10], Disponible: <https://www.semanticscholar.org/paper/Biology-of-lung-cancer-Kane-Bunn/5fc5b530729fc9cbabd9c90a2db61a648e30c084>
17. Calzadilla D. Intervención educativa sobre Cáncer de Pulmón. Rafael Freyre. Septiembre 2017 - abril 2018. [Internet]. 2018 [Tesis para optar por el título de especialista de primer grado en Medicina General Integral Holguín]. [citado 2024 Abril 10] Disponible en <https://tesis.hlg.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=965>
18. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. Cancer [Internet]. 1997 [citado 2024 Abril 10] 80:1588-1594. Disponible en: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19971015\)80:8+<1588::AID-CNCR9>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19971015)80:8+<1588::AID-CNCR9>3.0.CO;2-G)
19. Castillo MC, Mesch GJ, Ignacio Benavente EP, Blanco NM. Neoplasia pulmonar. Revisión de datos clínicos, diagnósticos y terapéuticos. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina [Internet]. 27 de agosto de 2010 [citado 2024 Abril 10] N.º 150 – Octubre 2005. Pág. 13-17. Disponible en: <https://wayback-api.archive.org/>

ANEXOS

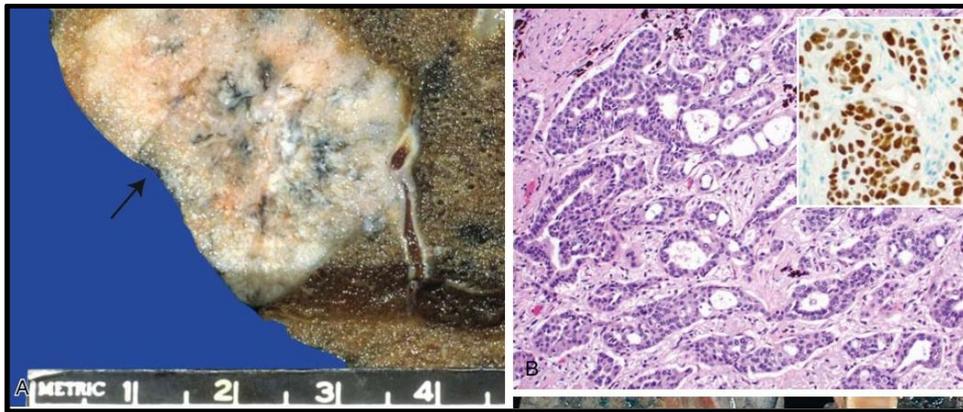


Figura 1. Adenocarcinoma de pulmón macroscópico y microscópico. A) Adenocarcinoma macroscópicamente. Note la cicatriz central asociada a pigmentos antracóticos y arrugamiento de la pleura (flecha). B) Formaciones glandulares del adenocarcinoma; en el recuadro se muestran células coloreadas con el factor 1 de transcripción tiroideo, lo cual es característico.

Tomado de Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster J: Robbins. Basic Pathology. 11th. Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2023. Cap. 11, p. 442. (A, From Diagnostic Pathology: Familial Cancer Syndromes and ExpertPath. Copyright Elsevier 2022.)
Figura 11.44 Patología del carcinoma de pulmón.

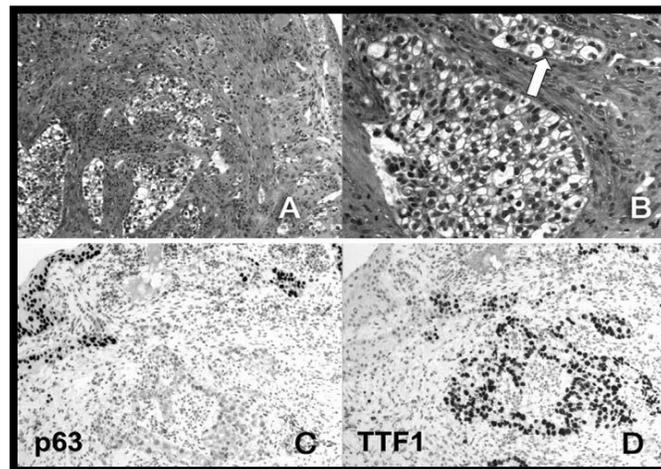


Figura 2. Adenocarcinoma en biopsia bronquial. Microscopio electrónico: Nidos celulares cohesivos en la submucosa bronquial formados por células claras que adoptan focalmente un patrón tubular (flecha) (A: H&E Aumentos originales 40x) (B: H&E Aumentos originales 100x). Nótese la negatividad para la proteína p63 por inmunohistoquímica (C: p63 Aumentos originales 40x) y la positividad en los núcleos para TTF1 (D: TTF1 Aumentos originales 40x).

Tomado de Gómez JJ, Lazúen S, Val JF. EBV-associated lymphocyte rich Adenocarcinomas and-Squamous cell lung carcinomas. A distinctive tumor unrelated to Lymphoepithelioma-like carcinomas. *ModerPathlog*.2009;22:530-537

Disponible en: [https://www.modernpathology.org/article/S0893-3952\(22\)02532-7/fulltext](https://www.modernpathology.org/article/S0893-3952(22)02532-7/fulltext)

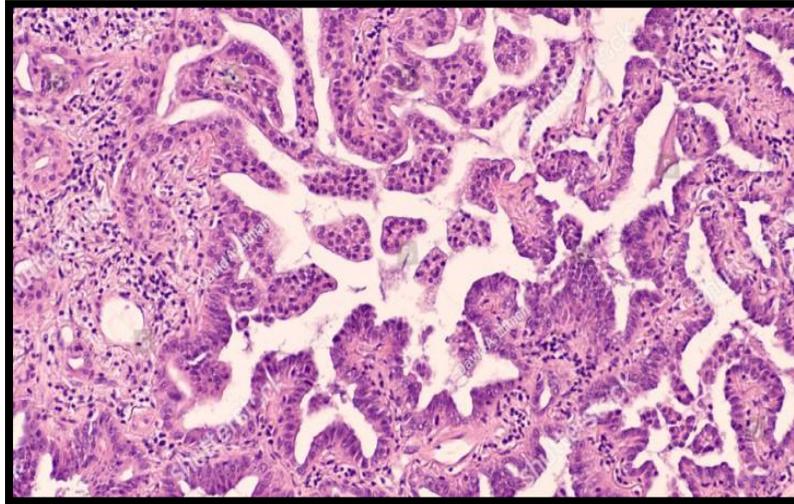


Figura 3. Adenocarcinoma in situ pulmonar (patrón de crecimiento lépidico, antes carcinoma broncoalveolar), las células cancerosas crecen a lo largo del andamio de los alveolos pulmonares preexistentes, sin invasión estromal.

Foto David A. Litman. 18 de febrero 2020 Tomado de Shutterstock.com. Disponible en: <https://www.shutterstock.com/es/image-photo/adenocarcinoma-situ-lung-lepidic-growth-pattern-1649007451>

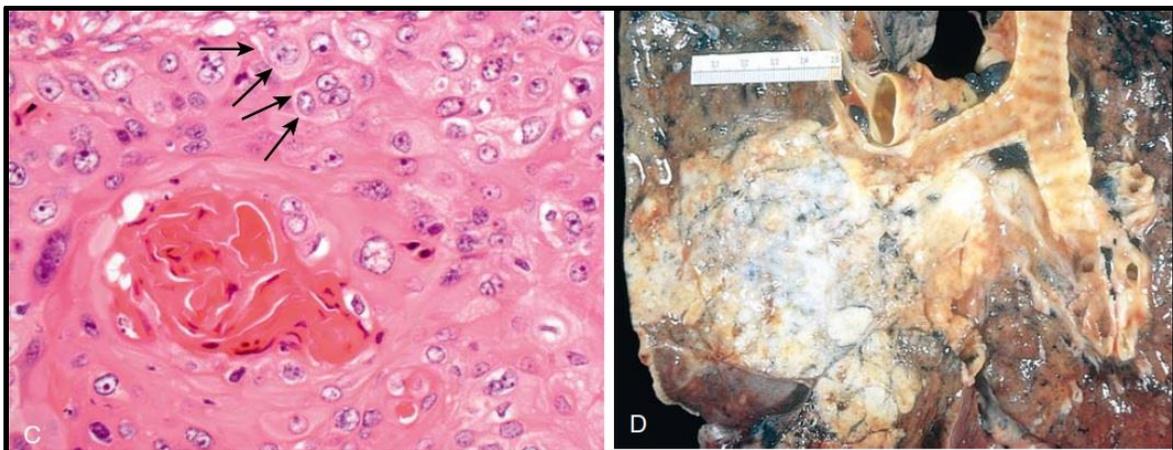


Figura 4. Carcinoma escamoso o epidermoide de pulmón. (C) Carcinoma escamoso bien diferenciado, mostrando queratinización, perlas córneas y puentes intercelulares (flechas). (D) Carcinoma escamoso que aparece como masa central hiliar que invade el parénquima vecino

Tomado de Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster J: Robbins. Basic Pathology. 11th. Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2023. Cap. 11, p. 442.

Figura 11.44 Patología del carcinoma de pulmón.

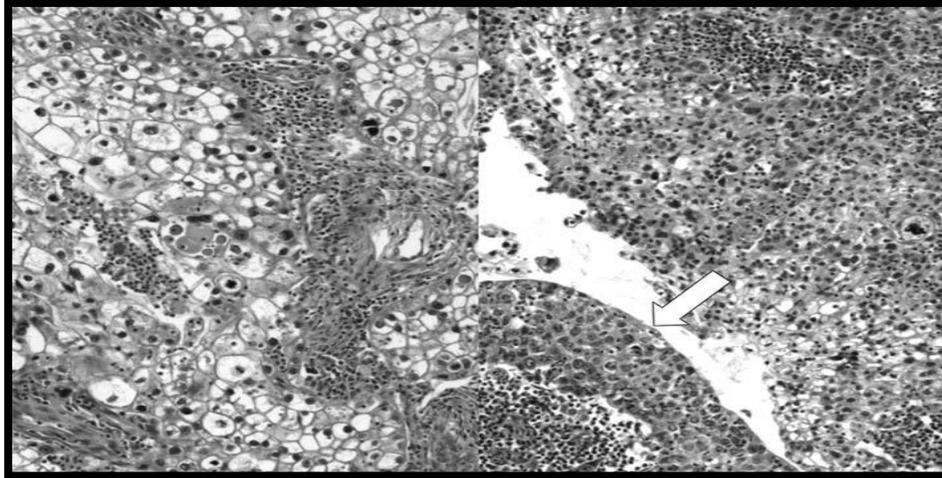


Figura 5: Carcinoma epidermoide de células claras con glóbulos eosinófilosintracitoplasmáticos. Microscopio electrónico. (A: H&EAumentos originales 40x). En la esquina inferior izquierda (flecha) existe una zona de aspecto escamoso que proporciona el diagnóstico de carcinoma epidermoide (B: H&E Aumentos originales 40x)
 Tomado de: Travis WE, Bramabilla R, Muller-Hermelink HK, Harris CC. WHO Classification of Tumours. Pathology en Genetics of Tumors of the Lung, Pleura, Tymus And-Heart.IARC, Lyons, 2015. Disponible en: [https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification- Of-Tumours-Of-The-Lung-Pleura-Rhymus-And-Heart-2015](https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-The-Lung-Pleura-Rhymus-And-Heart-2015).

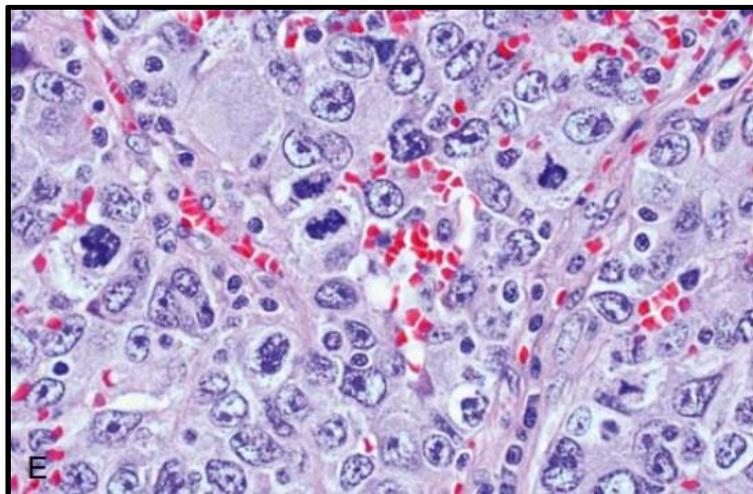


Figura 6. Carcinoma de células grandes del pulmón. (E) Carcinoma de células grandes, consiste en grandes sábanas de células grandes sin formación de gándulas o diferenciación escamosa.
 Tomado de Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster J: Robbins. Basic Pathology. 11th. Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2023. Cap. 11, p. 442.
 Figura 11.44. Patología del carcinoma de pulmón.

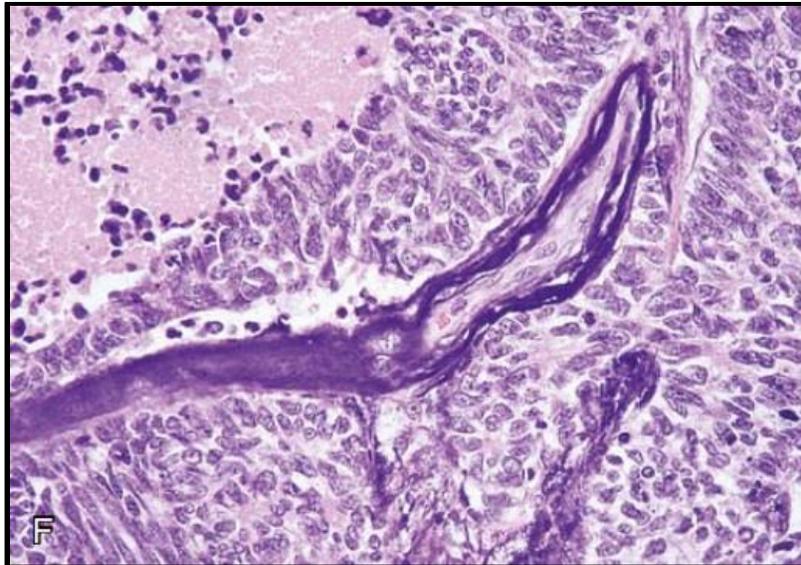


Figura 7. Carcinoma de células pequeñas. (F) Carcinoma de células pequeñas, con pequeñas células intensamente basófilas y áreas de necrosis (arriba a la izquierda). Note la coloración basófila de las paredes vasculares debido a la incrustación del DNA de las células tumorales necróticas (efecto Azzopardi)
Tomado de Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster J: Robbins. Basic Pathology. 11th. Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2023. Cap. 11, p. 442.
Figura 11.44. Patología del carcinoma de pulmón.

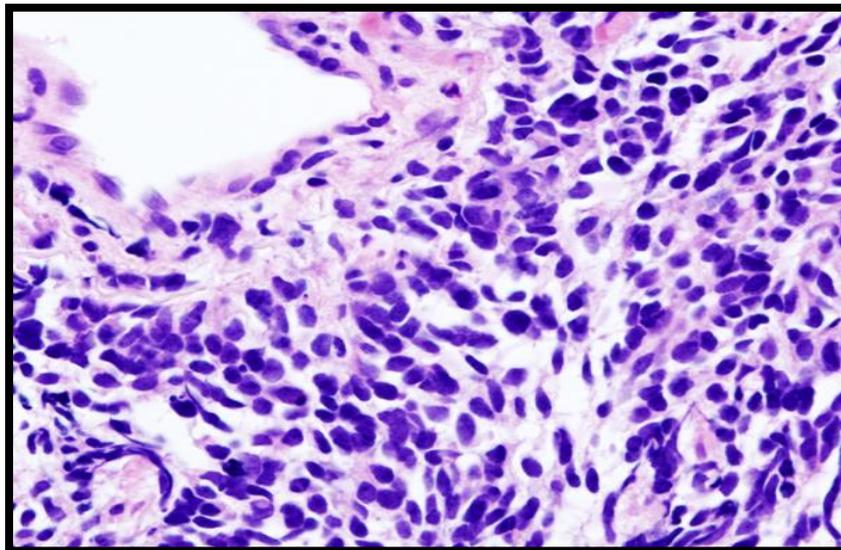


Figura 8. Cáncer de pulmón de células pequeñas. Muestra obtenida por punción por aspiración con aguja fina. Tomado de: Carcinoma de pulmón de células pequeñas. MedlinePlus Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/necy/article/000122.htm>