

PATOLOGÍA PULMONAR TUMORAL

M. Carmen Martínez Sánchez

Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses
Departamento de Sevilla.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es el segundo tipo de más frecuente y la principal causa de muerte por cáncer en varones y mujeres en los EE UU.

El cáncer de pulmón puede ser clínicamente silente o puede presentarse con signos y síntomas torácicos o asociados a la enfermedad metastásica. Las mil variedades de presentación originan que diagnosticarlo clínicamente sea un desafío. Establecer el estadio en que se encuentra la enfermedad es muy importante. En los estadios iniciales de cáncer de pulmón de células no pequeñas el mejor tratamiento es el quirúrgico, y en estadios finales, el mejor tratamiento será quimioterápico, radioterápico o una combinación de ambos. Por estas razones, la evaluación clínica inicial debe individualizarse.

CLÍNICA

La mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón presentan síntomas relacionados con el tracto respiratorio. Los síntomas causados por el crecimiento local del tumor dependen del tamaño inicial, de su localización y de la afectación de las estructuras adyacentes. Los síntomas pueden deberse al crecimiento local del tumor en una vía aérea, a invasión de la pared torácica, a invasión mediastínica, a enfermedad metastásica o a un síndrome paraneoplásico relacionado con el tumor. Una cuidadosa búsqueda de estos signos y síntomas proporciona información acerca del tumor y de la evaluación posterior.

CRECIMIENTO LOCAL DEL TUMOR

Los tumores se clasifican según su localización como centrales (endobronquiales o mediastínicos), o periféricos (distales al bronquio princi-

pal). Los localizados en las vías aéreas centrales o superiores pueden producir síntomas locales incluyendo tos, dificultad respiratoria, hemoptisis, atelectasia focal, disnea o neumonitis post obstructiva.

Un tumor cavitado o una neumonitis postobstructiva imita a una infección primaria o a un absceso y puede producir síntomas como fiebre, escalofríos y tos productiva. Los tumores periféricos o localizados en las vías aéreas pequeñas son generalmente asintomáticos, pero pueden presentarse con hemoptisis. Consecuentemente, más tumores periféricos que centrales se encuentran incidentalmente en la radiología de tórax.

INVASIÓN LOCAL/REGIONAL

Cuando el tumor crece e invade las estructuras adyacentes o se extiende a los ganglios mediastínicos, los síntomas sistémicos son más frecuentes. En esta situación los síntomas incluyen fatiga, pérdida de peso, anorexia, caquexia y fiebre.

La invasión mediastínica puede causar algunos síndromes específicos relacionados con la afectación tumoral por las estructuras adyacentes. Con la invasión mediastínica del lado izquierdo, puede afectarse el nervio recurrente laríngeo. Estos pacientes presentaran parálisis de la cuerda vocal ipsilateral o ronquera. La afectación del nervio recurrente laríngeo clasifica a estos tumores como estadíos IIIB. El nervio frénico también puede afectarse con la invasión mediastínica. La afectación del nervio frénico se manifestará como parálisis diafragmática o disnea posicional. Rara vez está implicado el esófago y puede producir disfagia. Con la invasión esofágica los pacientes pueden también desarrollar una fístula broncoesofágica con aspiración recurrente y neumonía.

Tumores del lóbulo superior derecho o adenopatías paratraqueales pueden comprimir la vena cava superior y causar el síndrome de la vena cava superior. Un tumor pulmonar apical, también conocido como tumor de Pancoast, puede invadir las estructuras neurales locales y producir un síntoma característico de dolor y posible síndrome de Horner.

METÁSTASIS INTRATORÁCICAS

Las manifestaciones torácicas de metástasis de cáncer de pulmón resultan de diseminación hematógena, linfática o intraalveolar. La deter-

minación de estos nódulos y de las metástasis a distancia es esencial para evaluar el estadio del tumor.

Los cánceres de pulmón pueden afectar a algunas de las estructuras torácicas normales. Los tumores grandes pueden, eventualmente, afectar al corazón en el 15-35% de los casos. La afectación pericárdica es más frecuente que la miocárdica. La afectación pericárdica causa derrame pleural, taponamiento o disritmias y se sospecha por un agrandamiento de la silueta cardiaca en la radiografía de tórax, por su pulso paradójico o por un roce pericárdico o signo de Kussmaul. El diagnóstico se confirma por ecocardiografía.

La afectación pleural ocurre en el 8-15% de los pacientes de cáncer de pulmón. Los síntomas más frecuentes de afectación pleural son disnea, tos y dolor torácico. Se acompaña de derrame pleural, nódulos pleurales o neumotórax.

El crecimiento tumoral en la pared torácica, costillas o cuerpos vertebrales produce dolor localizado, derrame pleural o paresia. (Fig 1)



Figura 1

La diseminación intraalveolar se ve más a menudo con el carcinoma bronquioalveolar y ocasiona una afectación pulmonar multicéntrica con broncorrea en cerca de la mitad de los casos. (Fig 2)

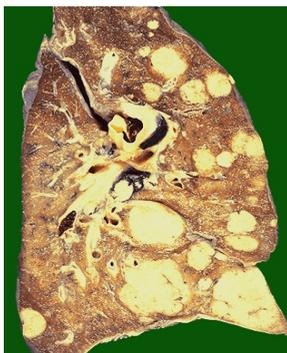


Figura 2

METÁSTASIS EXTRATORÁDICAS

Las metástasis a distancia del cáncer de pulmón se han encontrado en todos los órganos. Sin embargo, los cuatro lugares más frecuentes de metástasis son las glándulas suprarrenales, huesos, cerebro e hígado. La frecuencia de metástasis y localizaciones específicas varía con el tipo histológico del tumor.

Las **metástasis cerebrales** conllevan un peor pronóstico y una alta morbilidad. Los síntomas comunes de metástasis cerebral son cefaleas, disfunción neurológica focal o convulsiones. Los síntomas dependen del área del SNC afectada. Las metástasis pueden presentarse como masas intracraneales solitarias o múltiples, como carcinomatosis meníngea, o como afectación de la médula espinal.

Las **metástasis óseas** se encuentran en alrededor del 30% de los pacientes de cáncer de pulmón de células no pequeñas. Estos pacientes pueden tener dolor localizado, sin embargo, algunos pacientes pueden presentar sólo elevación del calcio o de la fosfatasa alcalina en el examen de laboratorio.

Las **metástasis hepáticas** se hallan en el 10-20% de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Los pacientes con enfermedad metastásica presentan una de estas variedades:

- 1) Síntomas de la enfermedad pulmonar primaria con afectación hepática asintomática.
- 2) Síntomas inespecíficos como debilidad, fiebre, sudoración o pérdida de peso
- 3) Rasgos clínicos de enfermedad hepática incluyendo dolor abdominal, ascitis o hepatomegalia.

El cáncer de pulmón metastatiza con frecuencia **las glándulas suprarrenales** sin causar signos o síntomas específicos. A causa de ello, la evaluación del cáncer de pulmón debe incluir el estudio de las suprarrenales.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

Alrededor del 10% de los pacientes de cáncer de pulmón desarrollan un síndrome paraneoplásico. La patofisiología de estos síndromes es poco comprendida pero muchos están relacionados con la producción ectópica de hormonas, más frecuente en cáncer de células pequeñas.

Relativamente frecuente son el síndrome de producción inadecuada de hormonas antidiurética y el de producción ectópica de ACTH.

La hipercalcemia debida a PTH ectópica se suele asociar con cáncer de células escamosas.

TIPOS PATOLÓGICOS

El 95% de los cánceres primarios de pulmón son carcinomas broncogénicos (Fig 3) de cuatro tipos celulares: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma indiferenciado de células grandes y carcinoma de células pequeñas. Estos tipos celulares ocurren solos o en combinación. El 5% restante de tumores lo componen varios tipos de neoplasias infrecuentes.

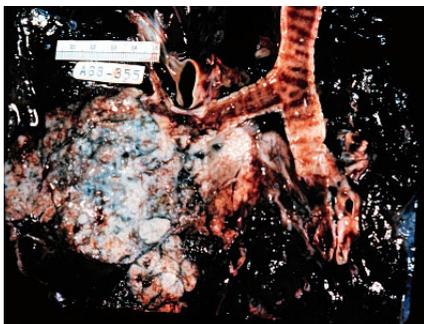


Figura 3

La OMS clasifica los tumores pulmonares basándose en sus características identificadas por microscopía óptica. Los tumores primarios del pulmón se clasifican según la mayoría de las áreas diferenciadas y la gradación se hace según las áreas menos diferenciadas.

El carcinoma broncogénico es el tipo más frecuente de los tumores pulmonares, y el tumor que con mayor frecuencia causa la muerte tanto en mujeres como en varones.

Los factores etiológicos incluyen el tabaco, la exposición a radiaciones, asbestos, exposición a radón, exposición ocupacional a sustancias inhaladas como níquel, cromatos, arsénico, y factores genéticos.

La incidencia del carcinoma broncogénico es claramente más elevada en fumadores y está relacionada con el número de paquetes de tabaco fumados al año.

El carcinoma broncogénico, dependiendo de la línea celular predominante se clasifica en carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de células pequeñas, carcinoma de células grandes y carcinoma adenoescamoso (mixto).

TUMORES TORÁCICOS MÁS FRECUENTES

- Adenocarcinoma
 - Bronquioloalveolar
- Carcinoma indiferenciado de células grandes y cáncer de células gigantes
 - Carcinoma de células pequeñas
 - Carcinoma de células escamosas
 - Tumores mixtos

Otros tumores torácicos

- Carcinoma adenoide quístico
- Angiosarcoma pulmonar
- Carcinoides
- Condrosarcoma
- Tumores más frecuentes del mediastino anterior.
 - Timoma, teratoma, linfoma
 - Hamartoma
 - Mesotelioma
 - Carcinoma mucoepidermoide

Lesiones torácicas benignas

- Histoplasmosis
- Quistes mediastínicos: Broncogénico, pericárdico y tímico

ADENOCARCINOMA

Es el tipo más frecuente de cáncer de pulmón, alrededor del 30-35% de todos los casos. En los últimos treinta años la frecuencia de adenocarcinoma ha aumentado, mientras que el cáncer de células escamosas

ha disminuido. Esto es debido a un cambio verdadero en la aparición biológica y no en un cambio en el criterio para el diagnóstico.

El adenocarcinoma es la causa más frecuente de cáncer de pulmón en mujeres y en no fumadores, y es el tipo celular asociado con más frecuencia con pulmón cicatricial de otras causas.

La mayoría de los adenomas ocurren en la periferia del pulmón, y a menudo son asintomáticos hasta el final de su curso. Suelen encontrarse justo debajo de la pleura y causan retracción pleural y engrosamiento en RX. A menudo son descubiertos en los exámenes radiológicos rutinarios o en una búsqueda del primario de metástasis a distancia. La necrosis es infrecuente, sin embargo, los tumores grandes pueden presentar necrosis central y cavitación. La mayoría de los adenocarcinomas son de entre 2 y 5 cm. en el momento de la resección. Sobre la mitad de los pacientes con adenocarcinoma son detectados por un nódulo asintomático o por un estudio rutinario de RX de tórax.

Macroscópico

Macroscópicamente el adenocarcinoma es periférico, pigmentado y rugoso. (Fig 4) Las lesiones están cerca de la superficie pleural que se halla retraída cerca de la neoplasia. La superficie de corte es blanco-grisácea con negro pigmento antracótico, y brillan si hay mucina. Las reacciones desmoplásicas se asocian con frecuencia con los adenocarcinomas y dan al tumor una consistencia fibrosa. Los adenocarcinomas tienden a estar bien circunscritos y a tener el centro necrótico. Con menor frecuencia presentan lesiones cavitarias.



Figura 4

Los adenocarcinomas se asocian también con cicatrices subpleurales debido a varias causas, incluyendo infartos agudos, neumonitis cicatriciales o granulomas, o traumas.

Microscópico

La OMS define los adenocarcinomas como «un tumor epitelial maligno con patrón de necrosis tubular, acinar o papilar, y/o producción de moco en las células tumorales». Actualmente la OMS reconoce cuatro tipos de adenocarcinoma

- Acinar
- Papilar
- Bronquioalveolar
- Carcinoma sólido con producción de mucina

Sin embargo otros han sugerido grupos diferentes.

La producción de mucina se demuestra con tinción con mucicarmin, PAS-D o Azul Alcían. La demostración de mucina es esencial cuando hay que diferenciar una variante sólida de un carcinoma de células grandes del pulmón, que por definición se tiñe negativamente para mucina.

Los adenocarcinomas son clasificados basándose en su grado de diferenciación en formas bien, moderada o pobremente diferenciadas. Esta subclasificación se basa en el grado de formación glandular, regularidad de la arquitectura glandular, rasgos citológicos, presencia de cantidad de áreas sólidas, nivel de actividad mitótica y presencia y cantidad de necrosis. Una gradación exacta requiere un muestreo adecuado, biopsias pequeñas tienden a ser de poco valor, y la gradación inicial a menudo se cambia con más muestreo.

La gradación histológica no es fiable en casos con enfermedad metastásica o tras tratamiento con quimioterapia o radioterapia. Los grados histológicos tienden a correlacionarse pobremente con la data de supervivencia, sin embargo los adenocarcinomas pobremente diferenciados tienen un peor pronóstico y son fatales rápidamente.

La variante acinar es la más frecuente y es definida por la OMS como de «predominio glandular, por ejemplo acinos y túbulos con o sin áreas sólidas o papilares» Los tumores mejor diferenciados están formados por glándulas revestidas por un epitelio de células columnares.

Los adenocarcinomas papilares se reconocen por tener un «predominio de las estructuras papilares». La arquitectura papilar comienza con

profusión de las células dentro de la luz glandular. Generalmente las variantes mejor diferenciadas de los papilares tienen un centro de tejido fibroso, que está cubierto por una sola capa de células uniformes cuboidales o columnales. La estratificación y pérdida de uniformidad se asocia con pérdida de diferenciación.

Los carcinomas broncoalveolares se definen como un «adenocarcinoma en el que las células tumorales cilíndricas crecen sobre la pared del alveolo preexistente».

Los carcinomas sólidos con formación de moco se reconocen como «adenocarcinomas pobremente diferenciados que carecen de acinos, lóbulos y papilas pero que contienen vacuolas con mucina». Si la variante sólida es muy indiferenciada, puede ser difícil percibir la formación glandular. Tinciones de mucina serán necesarias para demostrarla y diferenciar el tumor de un carcinoma de células grandes.

CARCINOMA BRONQUIOLOALVEOLAR

Es un subtipo de adenocarcinoma y representa un 2-6% de todos los cánceres de pulmón. Típicamente surge distal al bronquiolo terminal y se extiende a lo largo de los septos alveolares preexistentes sin causar una gran destrucción pulmonar.

Histológicamente, los tumores son bien diferenciados, con un crecimiento celular a lo largo de las paredes alveolares. Las células secretan mucina y apoproteína surfactante. Esto puede ocasionar broncorrea, que es una excesiva descarga de moco desde las vías aéreas de los pulmones. Aunque el carcinoma bronquioloalveolar generalmente se extiende a través de las vías aéreas, puede también metastatizar por las vías linfáticas y hemáticas. Debido a este patrón de crecimiento, el potencial invasor de este tumor local y metastático es impredecible. En consecuencia, los hallazgos histológicos no se usan para predecir la supervivencia.

A diferencia de otros adenocarcinomas, el carcinoma bronquioloalveolar a menudo se desarrolla multifocalmente. Los pacientes con consolidación extensa o con tumor multifocal tienen un peor pronóstico. En unos pocos casos el tumor se asemeja a una neumonía lobar, y este patrón también tiene un peor pronóstico.

El carcinoma bronquioloalveolar puede manifestarse como un nódulo periférico solitario o como una masa generalmente en el lóbulo superior. La mayoría de los casos se presenta como un nódulo bien circunscrito. Esta forma de tumor tiene un mejor pronóstico para la resección

quirúrgica, sin embargo, a causa de la posible presentación multifocal, los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente antes de realizar la resección quirúrgica.

CARCINOMAS DE CELULAS GRANDES Y CARCINOMAS DE CÉLULAS GIGANTES

Carcinoma indiferenciado de células grandes

Como su nombre indica, el carcinoma indiferenciado de células grandes no tiene evidencia de maduración escamosa o glandular. Estos tumores suelen diagnosticarse por defecto cuando se han excluido todas las otras posibilidades.

Los carcinomas de células grandes representan el 10-20% de los tumores broncogénicos. Tienden a crecer rápidamente, metastatizan precozmente y rara vez se asocian con el tabaco.

Debido a que las muestras obtenidas con biopsia son pequeñas, la resección mayor a menudo ofrece más información y cambia el diagnóstico de adenocarcinoma o de carcinoma de células escamosas. La diferenciación glandular se encuentra con más frecuencia que la escamosa en tumores que previamente han sido diagnosticados como indiferenciado de células grandes con las biopsias. Esto se correlaciona con la observación microscópica, ya que tienden a presentarse periféricamente igual que los carcinomas.

Macroscopía

Los tumores de células grandes son generalmente grandes, voluminosos, bien circunscritos, como masas rosadas sin necrosis y hemorragias extensas. Aunque generalmente tienen necrosis central, rara vez están cavitados. Tienden a presentarse en la periferia del pulmón. Pueden extenderse localmente, y afectar a los bronquios segmentarios o subsegmentarios.

Microscopia

Los carcinomas indiferenciados de células grandes los define la OMS como «tumores epiteliales malignos con núcleos grandes, nucleolos prominentes, abundante citoplasma y generalmente bordes celulares bien

definidos, sin los rasgos característicos de células escamosas, células pequeñas o adenocarcinomas».

Las células generalmente son redondeadas o poligonales y se presentan en grupo sin arquitectura bien definida. Los núcleos son grandes y redondeados con nucleolos prominentes. Debido a la necrosis que con frecuencia acompaña a estos tumores, hay zonas vacuoladas dentro de las muestras, lo que puede sugerir una luz glandular. A veces puede existir una población variable de células que tiene un citoplasma claro. Sin embargo, se tiñen negativamente para mucina con mucicarmín o con PAS-D. Por esta razón, el hacer una tinción para mucina es necesario para realizar el diagnóstico.

Se ha publicado que aproximadamente la mitad de los carcinomas sospechosos de ser carcinomas indiferenciados de células grandes, tienen mucina positiva, lo que designará al tumor como adenocarcinoma. Para que una tinción de mucina sea considerada moderadamente positiva se debe identificar la mucina intracitoplásmica. La posibilidad de mucina extracelular no es significativa.

CARCINOMA DE CÉLULAS GIGANTES

Está considerado por la OMS como una variedad de carcinoma de células grandes. Este subtipo es particularmente agresivo y tiene muy mal pronóstico.

Macroscopía:

Este tumor generalmente se presenta como una gran masa periférica con un componente necrótico focal. No afecta a las vías aéreas principales, excepto por invasión directa.

Microscopía:

El carcinoma de células gigantes se reconoce por ser un carcinoma de células grandes multinucleadas altamente pleomórficas. Los núcleos varían en forma y tamaño. Estas células generalmente tienen un citoplasma eosinófilo. La cohesión celular se pierde con frecuencia. Suelen tener un componente neurótico asociado a un infiltrado inflamatorio neutrofílico o monocítico.

Tinciones inmunohistoquímicas pueden utilizarse para diferenciar estos tumores de gran variedad de otros tumores. La tinción negativa de mucina puede diferenciarlo de un adenocarcinoma. La tinción positiva para citoqueratinas es útil para eliminar la posibilidad de un sarcoma. La pérdida de cohesión celular puede sugerir un linfoma. Sin embargo, a diferencia de los linfomas, los tumores de células gigantes son negativos para el antígeno común leucocitario (CO45).

Estos tumores son a veces positivos para gonadotropina coriónica humana (hCG) y puede superficialmente recordar a los carcinomas.

CARCINOMAS DE CÉLULAS PEQUEÑAS (OAT CELL)

El carcinoma de células pequeñas representa aproximadamente el 20% de todos los cánceres de pulmón. Se caracteriza por originarse en las grandes vías aéreas centrales (fig. 5) y se compone histológicamente de acúmulos de células pequeñas con escaso citoplasma. El carcinoma de células pequeñas es un tumor de origen neuroendocrino de comportamiento muy agresivo. Metastaliza con frecuencia y muy pronto. El tabaco es un factor etiológico bien demostrado en el desarrollo de estos tumores. Esto también se correlaciona con la predilección por las vías aéreas centrales y por la irritación mucosa causada por el tabaco.

Muchos pacientes que se diagnostican de cáncer pulmonar de células pequeñas son sintomáticos, pero lo han sido durante menos de tres meses.

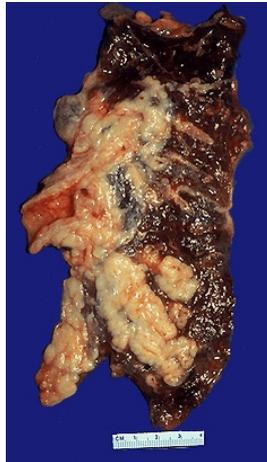


Figura 5

El carcinoma de células pequeñas causa un gran número de síndromes paraneoplásicos. Es el tipo más frecuente de cáncer que causa síndromes clínicos hormonales. Las células tumorales pueden producir ACTH ectópica, ocasionando un síndrome de Cushing. Los síntomas del síndrome de Cushing no son específicos y se suelen atribuir a otros factores.

Otros síndromes paraneoplásicos se deben a la secreción de ADH por el tumor. Los síntomas se relacionan con la hipotonicidad del plasma secundaria a la retención de agua. Los síntomas incluyen debilidad, letargia, coma y convulsiones.

El carcinoma de células pequeñas es la causa más frecuente del síndrome de la vena cava inferior.

Se dividen en limitados o diseminados, dependiendo de si se extienden o no fuera del tórax. Los carcinomas no diseminados solamente representan el 30% y afectan a un hemitórax y a los ganglios linfáticos regionales. El 70% de los carcinomas de células pequeñas son diseminados.

Macroscopía:

Alrededor del 90% de los tumores de células pequeñas se encuentran en una localización central.

Son típicamente blanco-grisáceos, blandos y voluminosos, con áreas de hemorragias y necrosis. Con frecuencia crecen alrededor de los bronquios principales, y pueden ocasionar una estenosis secundaria. (fig 6).



Figura 6

También pueden extenderse de forma masiva dentro del parénquima pulmonar. El tumor se extiende generalmente por vía linfática.

Microscopía:

Los tumores de células pequeñas lo forman grupos de células uniformes separadas por bandas delgadas de tejido conectivo. Pueden observarse núcleos en empalizada. Ocasionalmente se hallan rosetas. Áreas de necrosis se presentan típicamente en el centro, y varían de tamaño. A poco aumento, las células son hipercromáticas y tienen un citoplasma muy escaso. Las células varían de forma ovoide o fusiforme. Guardan semejanza superficialmente con los linfocitos. Sin embargo, los núcleos de las células tumores son el doble del tamaño normal de los núcleos de los linfocitos. El núcleo generalmente se amolda a la forma de la célula y presenta una densa cromatina homogénea y el nucleolo es difícil de identificar. Estas células tienden a ser frágiles y con frecuencia se encuentran aplastadas.

Para realizar el diagnóstico de carcinoma de células pequeñas deben añadirse técnicas inmunohistoquímicas para factores neuroendocrinos. Generalmente se usan técnicas que incluyen: citoqueratinas, neurofilamentos, enolasa neuroespecífica, cromogranina, sinaptofisina y marcadores para péptidos neuroendocrinos. El uso de estas técnicas permite hacer el diagnóstico diferencial con otros tumores de células pequeñas como los linfomas.

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

El carcinoma de células escamosas es un tipo frecuente de cáncer de pulmón, representa aproximadamente un tercio de todos los casos de carcinoma broncogénico. A diferencia del adenocarcinoma, está estrechamente relacionado con el hábito del tabaco. Su histogénesis puede derivar de una lesión e inflamación crónica del epitelio bronquial, que ocasiona un reemplazamiento del epitelio columnar ciliado normal a epitelio escamoso. Esta transformación de un epitelio glandular a un epitelio escamoso es conocida como metaplasma escamosa.

Los estudios citológicos e histológicos han revelado una serie de cambios que ocurren durante muchos años y representan una progresión morfológica a carcinoma broncogénico. Los cambios precoces incluyen una pérdida del epitelio ciliar columnar, hiperplasia de células basales

y la formación de un epitelio bajo columnar sin cilios. Estos cambios se continúan con una metaplasia escamosa . Se desarrolla una atipia celular y progresa desde displasia leve, moderada y severa a carcinoma in situ. El carcinoma in situ no tiene potencial metastático. Sin embargo, una vez que el carcinoma in situ penetra en la membrana basal e implica a la lámina propia, es un carcinoma invasor y capaz de diseminarse.

La mayoría de los carcinomas de células escamosas surge del bronquio principal, lobar o segmentario.

Esta localización central tiende a producir síntomas antes que en los tumores localizados periféricamente. Aunque los síntomas no son específicos, lo más frecuente es una tos productiva. Los tumores grandes se asocian a dolor torácico, pérdida de apetito, pérdida de peso y disnea de esfuerzo.

Son las causas más frecuentes de síndrome de Pancoast o síndrome del vértice superior.

El carcinoma de células escamosas endobronquial con frecuencia ocasiona obstrucción bronquial y neumonía postobstructiva.

Macroscopía:

Los carcinomas de células escamosas tienden a presentarse como una masa no encapsulada, mal delimitada, firme, localizada en el bronquio principal, lobar o segmentario (Fig 7)



Figura 7

La superficie de corte es de coloración blanco-grisácea y ligeramente granular y seca. Si la superficie de corte es brillante, hay que sospechar un tumor productor de mucina, tales como un adenocarcinoma o como u carcinoma adenoescamoso Al igual que los adenocarcinomas, pueden inducir una respuesta estromal desmoplásica, produciendo una textura firme o gomosa.

Los tumores grandes pueden tener áreas centrales de hemorragias, necrosis o cavitaciones (Fig. 8). Las zonas necróticas tienden a aparecer amarillentas y friables. La cavitación resulta de la necrosis central y se ve alrededor del 10% de los casos. Los carcinomas de células escamosas son los carcinomas broncogénicos que se cavitan con más frecuencia.



Figura 8

El parénquima pulmonar adyacente puede ser firme y amarillo grisáceo, lo que sugiere una neumonía postobstructiva. La bronquitis crónica y el enfisema centroacinar también se asocian con frecuencia a estos tumores.

Microscopía:

Los carcinomas in situ aparecen como un área de proliferación de células escamosas estratificadas con núcleo hiper cromático, con o sin nucleolo y citoplasma eosinófilo. Las células escamosas no muestran maduración hacia la superficie (pérdida de polaridad). Los puentes intercelulares son prominentes. La clave que permite distinguir el carcinoma in situ del carcinoma invasor de células escamosas es la presencia de una membrana basal intacta, sin invasión de la lámina propia.

El carcinoma invasor de células escamosas tiene características similares a las descritas anteriormente, pero presenta invasión desde la membrana basal a la lámina propia.

Las células tumorales son poligonales o redondeadas, con una moderada cantidad de citoplasma. El núcleo tiende a tener forma irregular con acúmulos prominentes decromatina. Son tres los rasgos histológicos que dan el diagnóstico:

- Formación de queratina
- Formación de perlas córneas
- Puentes intercelulares

La presencia de puentes intercelulares o desmosomas es variable y es más frecuente en los tumores bien diferenciados. Cuando los puentes no están presentes, la identificación del tumor puede sugerirse por la presencia de espacios uniformes entre las células.

Los carcinomas de células escamosas se gradúan por su grado de diferenciación y se designan como bien, moderadamente o pobremente diferenciados. Los tumores bien diferenciados se reconocen por presentar puentes intercelulares y perlas córneas. En contraste, los carcinomas de células escamosas pobremente diferenciados carecen de queratinización y de puentes intercelulares.

Los tumores se gradúan con respecto a sus áreas menos diferenciadas. El criterio para asignar el grado no es preciso.

El diagnóstico y clasificación de células escamosas generalmente no necesita de técnicas histoquímicas. Ocasionalmente estos tumores pueden tener un patrón de arquitectura sugestiva de formación glandular. En este caso las tinciones de mucicarmin o el PAS-díastasa serán negativo para mucina citoplásmica. Ciertas técnicas de inmunohistoquímica pueden añadirse para realizar el diagnóstico de carcinoma de células escamosas. La más usadas son queratina y factor receptor de crecimiento epidérmico.

CARCINOMA ADENOIDE QUÍSTICO

Es el tumor glandular más frecuente de las grandes vías aéreas, tráquea y bronquios. Representa aproximadamente un tercio de los carcinomas traqueales. Se presenta en adultos con síntomas de obstrucción bronquial tales como tos, dificultad respiratoria, disnea y /o hemoptisis. Aunque pueden ser difíciles de detectar en las radiografías debido a su localización central, son biopsiados con facilidad en la broncoscopia. Se presentan en adultos, con ligero predominio de varones.

Macroscopía:

El carcinoma adenoide quístico se presenta como una lesión anular o exofítica del árbol bronquial. Es blanco grisáceo, con bordes mal delimitados e infiltración al tejido adyacente. La mucosa bronquial cubre generalmente la lesión, pero puede estar ulcerada o presentar metaplasia escamosa.

Microscopía:

Histológicamente los tumores están compuestos por glándulas regulares que contienen moco y están alineadas con células epiteliales y mioepiteliales. Tienen abundante material hialino en las membranas basales. Frecuentemente presentan un patrón cribiforme con infiltración a los tejidos adyacentes, aunque también pueden presentar un patrón sólido o tubular. Las células tumorales son hipercromáticas con incremento en la proporción núcleo citoplasma. Puede presentar ocasionales figuras de mitosis y áreas focales de necrosis. Las invasiones linfáticas y perineural son frecuentes.

ANGIOSARCOMA PULMONAR

El angiosarcoma de la arteria pulmonar es un tumor raro. La presentación depende del grado de obstrucción de la arteria pulmonar. El sarcoma puede afectar al tronco pulmonar principal y puede extenderse a ambas arterias pulmonares principales. Los pacientes pueden tener un fallo cardíaco derecho severo.

Los signos y síntomas incluyen hemoptisis, disnea, dolor torácico, tos, sudoración nocturna, edema, cianosis y síncope. El diagnóstico clínico es difícil y la mayoría de los diagnósticos se hacen postmortem.

El diagnóstico diferencial incluye: tromboembolismo pulmonar, mediastinitis fibrosante, arteritis pulmonar, sarcoma miogénico, histiocitoma fibroso maligno y carcinosarcoma.

CARCINOIDES:

Los tumores carcinoides se reconocen como neoplasias con bajo grado de malignidad, con rasgos bioquímicos, citoquímicos y ultraestructurales de células neuroendocrinas. Representan el 1-2% de los tumores pulmonares. Se presentan con mas frecuencia en la quinta o sexta década de la vida pero pueden ocurrir a cualquier edad.

Estos tumores no parecen relacionados con el tabaco o la exposición a agentes ambientales. Clínicamente los pacientes son asintomáticos o sintomáticos, debido al crecimiento tumoral, presentando tos, dificultad respiratoria, hemoptisis o neumonía obstructiva. El hallazgo radiológico más frecuente es una masa lobulada redondeada u ovoide en la periferia del pulmón. Sólo rara vez los pacientes presentan manifestaciones clínicas de síndrome carcinoide: diarrea, rubor, broncoconstricción y cianosis, propio de la secreción de serotonina.

La mayoría de los carcinoides bronquiales siguen un curso relativamente benigno, sin metástasis. La resección quirúrgica es el tratamiento de elección. Los pacientes tienen un alto nivel de supervivencia con un 95% de pacientes vivos después de cinco años.

Macroscopía:

El 80% de estos tumores mide 2-4 cm y están localizados centralmente en el bronquio lobar, probablemente porque esta zona tiene mayor concentración de células neuroendocrinas. Generalmente aparecen como masa polipoides, blandas y cubiertas con una mucosa eritematosa. (Fig 9).

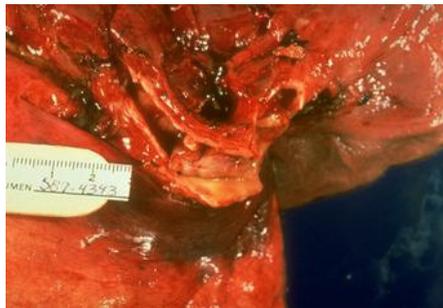


Figura 9

La superficie de corte muestra el tumor bien circunscrito, amarillorrojizo, con áreas infrecuentes de hemorragias y necrosis. Pueden estar presentes focos de calcificación y de osificación. Estos tumores a menudo

se proyectan dentro de la luz bronquial (Fig.10) y el parénquima pulmonar distal al tumor puede presentar hepatización gris debido al desarrollo de una neumonía obstructiva.

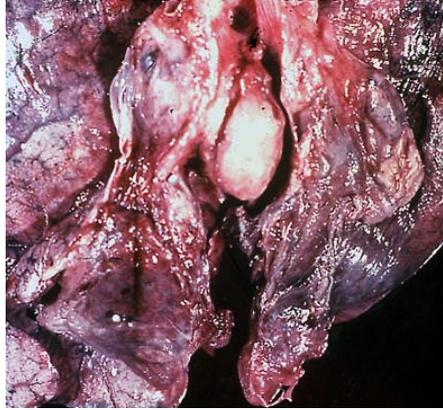


Figura 10

Microscopía

Histológicamente los carcinoides presentan diferenciación neuroendocrina que refleja su origen desde las células de Kulchitsky de la mucosa bronquial. Arquitecturalmente forman nidos y cordones rodeados de un delgado estroma fibroso bien vascularizado que pueden sangrar copiosamente con la biopsia broncoscópica. Las células se caracterizan por su regularidad, forma poligonal, núcleo redondo central con cromatina uniforme, citoplasma eosinofílico, mínimo pleomorfismo y escasas mitosis. El tumor generalmente está cubierto por una mucosa intacta. Diferentes técnicas inmunohistoquímicas son útiles para confirmar la diferenciación neuroendocrina. Enolasa neuro específica (NSE) sinaptofisina y/o cromogranina son indicativas de diferenciación neuroendocrina.

HAMARTOMAS:

Son los tumores benignos pulmonares más frecuentes, y se encuentran en 0.25% de todas las autopsias. Pueden aparecer como lesiones redondeadas o lobuladas solitarias de menos de 9 cm de diámetro. Se encuentran con más frecuencia en la sexta década de la vida.

Los hamartomas se definen como el desarrollo de un tejido normal dentro de un órgano o tejido normal diferente. A veces se consideran mejor como un desarrollo anómalo que como una verdadera neoplasia. Los hamartomas pulmonares se componen de una mezcla de cartílago (con frecuencia calcificado), epitelio respiratorio, músculo liso, grasa, tejido fibroso conectivo y medula ósea. Clínicamente están localizados endobronquialmente y producen síntomas obstructivos, o se presentan como nódulos circunscritos dentro del parénquima. (Fig 11)



Figura 11

Tienen un crecimiento lento. Casos de malignización de hamartomas son muy raros.

Al examen microscópico predomina el componente cartilaginoso benigno con una mezcla de células epiteliales.

En Resumen:

- El carcinoma broncogénico es el tumor pulmonar más frecuente.
- El carcinoma broncogénico es el tumor que causa la muerte con más frecuencia en varones y en mujeres.
- Los factores etiológicos incluyen: tabaco, exposición a radiaciones, asbestos, exposición a radón, exposición a sustancias inhaladas ocupacionalmente como níquel, cromatos, arsénico, y a factores genéticos.
- La incidencia del carcinoma broncogénico es claramente mas alta en fumadores y esta relacionado con el no de cigarrillos.
- El carcinoma broncogénico puede presentarse con tos, perdida de peso, dolor torácico que puede estar causado por destrucción costal, neumonía o absceso debido a una obstrucción de las vías aéreas, disfagia debida a invasión del esófago, ronquera debida a afectación del nervio frénico, síndrome de Horner por la afectación de los ganglios simpáticos,

síndrome de la vena cava superior por obstrucción de la vena cava superior, derrame pleural, derrame pericárdico y alteraciones hormonales. La producción ectópica de hormonas es responsable de síntomas paraneoplásicos como el síndrome de Cushing (ACTH), hipercalcemia (parathormona o PGE), hipocalcemia (calcitonina,) ginecomastia (gonadotropinas), síndrome carcinoide (serotonina), acantosis nigricans, neuropatía periférica, miopatía y osteartropatía pulmonar hipertrófica.

El carcinoma broncogénico se clasifica de acuerdo a la línea celular del tumor:

TIPO	SUBTIPO
Carcinoma de células escamosas Adenocarcinoma	Bronquial (acinar, papilar, sólido) Bronquioloalveolar
Carcinoma de células pequeñas	OAT CELL, Células intermedias Mixto (con escamoso)
Carcinoma de células grandes (indiferenciado)	
Mixto: adenocarcinoma Carcinoma de células escamosas (Adenoescamoso)	

- **Carcinoma de células escamosas:** Este tumor se origina en el bronquio, cerca del hilio. Es más común en varones y muestra diferenciación escamosa de varios grados.

- **Adenocarcinoma:** Este tumor se origina en la periferia. Es el tumor pulmonar más frecuente en las mujeres, y muestra evidencia de diferenciación glandular de varios grados.

- **Carcinoma de células pequeñas:** Este tumor se origina usualmente cerca del hilio. Es el tumor pulmonar con mayor malignidad y se compone de células pequeñas, con escaso citoplasma, que forman grupos y nidos y no presentan diferenciación glandular o escamosa y tienen gránulos neurosecretorios. Es el tipo de tumor que se asocia con más frecuencia con síndromes paraneoplásicos.

- **Carcinoma de células grandes:** Este tumor se compone de células grandes que no presentan diferenciación escamosa o glandular y son parecidos a los carcinomas indiferenciados escamosos o adenocarcino-

mas. Ocasionalmente este tumor puede tener células gigantes o células claras.

- **Carcinoides:** Representan el 1-5% de todos los tumores pulmonares. La mayoría tiene un pronóstico excelente y puede tratarse quirúrgicamente. Alrededor del 90% de estos tumores son agresivos y tienen el potencial de invasión local y metástasis a distancia.

Macroscópicamente el tumor aparece como una masa polipoidea intrabronquial que mide 3-4 cm. El tumor está muy vascularizado y puede sangrar.

Microscópicamente el tumor se compone de grupos de células pequeñas, redondeadas y uniformes. En algunos casos las células tumorales presentan atipia, pleomorfismo y figuras metólicas. La presencia de gránulos neurosecretorios puede demostrarse a nivel ultraestructural o por inmunotinción de cromogranina, enolasa neuroespecífica, calcitonina y bombesina.

BIBLIOGRAFÍA

- CORRIN, B.: *Pathology of the lungs*. Ed. Churchill Livingstone. 2000
- DAIL, D. H. & HAMMAR S. P.: *Pulmonary Pathology*, 2.^a ed. Springer-Verlag, 1993
- HUSAIN, A.: *Stritch School of Medicine Pulmonary Pathology*. Loyola University. Chicago
- RAJAN, T. V.: PATHWEB, THE VIRTUAL PATHOLOGY MUSEUM, Path. Dep. Of the University of Connecticut Health Center. Perlam 2-01Indiana University
- ROBBINS S. L.: *Patología estructural y funcional*. Ed. Interamericana. 2000
- ROSAL, J.: *Ackerman's Surgical Pathology*, 7.^a ed. C.V.Mosby Company. 1989
- SCHHOFFIELD, D.: *Correlapaedia a correlative Enciclopedia of Pediatric Imaging, Surgery, and Pathology Children s virtual Hospital*
- The Internet Pathology Laboratory for Medical Education. Florida State University College of Medicine.