

Revista de la Facultad de Medicina

Volumen **47**
Volume

Número **3**
Number

Mayo-Junio **2004**
May-June

Artículo:

Cáncer pulmonar (2^a parte)

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Facultad de Medicina, UNAM

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com

Monografía

Cáncer pulmonar (2ª parte)

Sergio Sánchez Enríquez,¹ Ramón Franco Topete,² Luis Javier Flores Alvarado,³ Abraham Zepeda Moreno⁴

¹ Profesor de la Cátedra de Bioquímica, CUCS U de G.

² Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Civil de Guadalajara Juan I. Menchaca.

³ Academia de Bioquímica, CUCS U de G.

⁴ CUCS U de G.

Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD)

El hallazgo más frecuente en los pacientes con CAP es la hiponatremia, éste es un signo común del carcinoma de células pequeñas, el cual es una causa de secreción ectópica de hormona antidiurética (HAD). Aproximadamente del 7 al 10% de las personas con carcinoma pulmonar de células pequeñas desarrollan SIHAD.⁵⁰ Los hallazgos clínicos incluyen: alteraciones mentales, confusión, letargia y convulsiones. Más del 50% de los carcinomas de células pequeñas presentan niveles elevados de HAD, pero menos del 10% muestran la enfermedad aparente, a pesar de que la hiponatremia sea severa, sólo unos cuantos pacientes son sintomáticos en el momento del diagnóstico.⁴⁰

En algunos pacientes también se produce ectópicamente el péptido auricular natriurético, lo cual contribuye al desarrollo de hiponatremia y su sintomatología.⁵⁰⁻⁵³

Hipercalcemia maligna (HCM)

Más del 40% de los pacientes que padecen cáncer, en particular los que tienen un carcinoma de células escamosas cursan con hipercalcemia en algún momento de la evolución clínica, por lo tanto, esto convierte a la hipercalcemia como el síndrome paraneoplásico más común. La HCM está causada por la producción ectópica tumoral de una proteína similar a la hormona paratiroidea (PHHP).^{40,54} Otros mecanismos productores de hipercalcemia incluyen: las metástasis óseas, activación local de osteoclastos por hormonas, cánceres que invaden directamente el hueso y producción tumoral de hormonas esteroideas. Las manifestaciones clínicas de este padecimiento incluyen: fatiga, letargia, cambios del estado mental, debilidad, dolor abdominal, constipación, náuseas, vómitos, anorexia y poliuria. Los cambios electrocardiográficos incluyen prolongación del intervalo PR, ensanchamiento de QRS y acortamiento del intervalo QT, seguido de bradicardia y finalmente el bloqueo cardíaco.⁴⁰

Síndromes paraneoplásicos neurológicos

Los síndromes paraneoplásicos neurológicos casi siempre se desarrollan antes de que el tumor sea evidente y su curso puede ser independiente a la evolución del cáncer y su terapia.⁴⁰ No están del todo claro los mecanismos por los cuales se hace manifiesta la enfermedad neurológica. Se cree que una respuesta inmune dirigida al tumor hace reacción cruzada con antígenos del sistema nervioso central (SNC), lo que da por resultado una enfermedad autoinmune de manifestaciones variadas dependientes del sitio de la lesión y de los antígenos implicados en la reacción cruzada. No está esclarecido si los antígenos expresados por el cáncer son idénticos a aquellos antígenos expresados en el SNC, o si están mutados.⁵⁵ La remoción de los anticuerpos de la respuesta inmune por medio de plasmaféresis o inmunosupresión, probablemente no tenga efectos sobre el desorden neurológico.⁴⁰

Síndrome de encefalomielitis y síndrome anticuerpos anti-HU

La encefalomielitis afecta varias áreas en el sistema nervioso central, incluyendo la región límbica, tallo cerebral, cerebelo, médula, sistema nervioso autónomo y ganglios dorsales, lo que provoca síntomas muy variados, dependiendo de la región afectada (cuadro 1).⁴⁰

Encefalitis límbica paraneoplásica (ELP)

Este es un desorden raro, solamente se han reportado poco menos de 200 casos en la literatura médica. En más del 50% de las veces, es causado por el CAP, en especial por el tipo de células pequeñas.⁵⁶ La ELP se caracteriza por cambios en el estado de ánimo, problemas de memoria que progresan hacia la demencia y ocasionalmente convulsiones, que incluso ocurren antes de que el tumor primario se manifieste. El curso de esta enfermedad es de semanas a meses.^{56,57} La tomografía computarizada de la cabeza generalmente es normal, mientras que en la resonancia magnética a menudo se encuentran señales aumentadas en T2, sobre todo en el sistema límbico.

Cuadro 1. Anticuerpos asociados con síndromes neurológicos paraneoplásicos en el carcinoma de células pequeñas.

Síndrome	Anticuerpos involucrados
Neuropatía sensorial y encefalomiелitis paraneoplásica	Anti-Hu (ANNA-1)Anti-ampifisina Anti-CV2
Degeneración cerebral paraneoplásica	Anti Hu
Retinopatía asociada a cáncer	Anti-CAR
Mioclonos-opsoclonus	Ninguno en la mayoría
Lambert-Eaton	Anti-canales de voltaje
Síndrome miasténico	Anticuerpos contra canales de calcio

El líquido cefalorraquídeo se caracteriza por pleocitosis mononuclear, niveles elevados de proteínas, incremento en la síntesis de IgG y bandas oligoclonales, aunque también puede estar normal. Durante el transcurso de CAP de células pequeñas aproximadamente del 50-80% de los pacientes con ELP, tienen títulos altos de anticuerpos anti-Hu en suero (también conocidos como anticuerpos nucleares antineuronales de tipo I [ANNA-1]).⁵⁶

Degeneración cerebelosa paraneoplásica (DCP)

La DCP también ocurre en pacientes con carcinoma de células pequeñas. Típicamente el paciente se presenta con ataxia, nistagmos, disartria y diplopía, con o sin manifestaciones de encefalomiелitis difusa. Los síntomas son progresivos durante semanas o meses hasta que la persona pierde la habilidad de deambular. Con mayor frecuencia los síntomas ocurren antes del diagnóstico del cáncer, aunque el síndrome de Lambert-Eaton suele ocurrir concomitantemente. Más del 50% de los pacientes con DCP tienen estudios neurorradiológicos normales. El líquido cefalorraquídeo es casi siempre inflamatorio. El estudio histopatológico revela infiltrado inflamatorio, acumulación linfocítica perivascular y pérdida de las células de Purkinje. Aproximadamente el 44% de los pacientes con DCP, tienen títulos altos de anticuerpos anti-Hu, especialmente las mujeres. También pueden tener manifestaciones extracerebelosas, que producen una incapacidad severa. El paciente incluso puede morir sin haberse diagnosticado el tumor como causa de su padecimiento; de hecho, la enfermedad neurológica progresiva es la causa de muerte en la mayoría de los pacientes.⁴⁰

Opsoclonus-mioclonus

Opsoclonus-mioclonus (OM) puede ser idiopático o paraneoplásico y se asocia principalmente al carcinoma de células pequeñas. Los datos clínicos incluyen: movimientos oculares rápidos conjugados, mioclonos, ataxia tron-

cal, disartria y encefalopatía, todos éstos de evolución progresiva. Como en otros síndromes, los síntomas a menudo aparecen antes del diagnóstico del tumor. En el carcinoma de células pequeñas en general no hay marcadores que identifiquen al OM, aunque se han reportado anticuerpos ampifisina anti-Hu.⁵⁸

Síndrome anti-Hu

Los pacientes con carcinoma de células pequeñas tienen títulos altos de anticuerpos presentes en suero y LCR y comúnmente desarrollan síntomas neurológicos difusos. El síndrome anti-Hu se puede manifestar con síntomas de neuropatía sensorial o de encefalomiелitis, que generalmente progresa a una encefalomiелopatía con déficit sensorial y autonómico. Estos síntomas casi siempre preceden al diagnóstico de carcinoma de células pequeñas.^{40,59}

Retinopatía asociada a cáncer (RAC)

La RAC es un fenómeno raro, más comúnmente asociado con carcinoma de células pequeñas. Los datos clínicos incluyen pérdida rápida de la visión (puede ser asimétrica), ceguera nocturna, pérdida de discriminación de colores, escotomas centrales o en anillo, células vítreas, palidez de disco y estrechez arteriolar.⁶⁰ La tríada de escotoma en anillo, fotosensibilidad y disminución del calibre arterial sugieren la presencia de RAC.⁴⁰ La retinopatía asociada a cáncer es causada por autoanticuerpos dirigidos contra proteínas retinianas como el antígeno CAR, la recoverina, una proteína fotorreceptora específica de 23 kd.^{40,61}

Síndrome Lambert-Eaton (SiLE)

Entre el 40 y el 60% de los individuos con SiLE tienen cáncer de pulmón, la mayoría de ellos carcinoma de células pequeñas.^{62,63} Este síndrome neurológico paraneoplásico es el más común, con una prevalencia cercana al 3% en el carcinoma de células pequeñas. El SiLE se manifiesta clínicamente por debilidad de los músculos proximales de las extremidades inferiores más que de las superiores, fatiga y disminución de los reflejos tendinosos profundos. Los Síntomas autonómicos como boca seca y ptosis son comunes. Un aumento transitorio de la fuerza muscular, falta de afección ocular y falla en la mejoría esperada con la administración de fármacos anticolinesterásicos, son datos que ayudan a diferenciar el SiLE de la miastenia gravis. Este síndrome casi siempre se desarrolla antes del diagnóstico del CAP.⁴⁰

La patogénesis del SiLE involucra la producción de anticuerpos IgG contra canales de calcio del tipo P/Q. Estos anticuerpos se cree que están dirigidos contra canales de calcio similares en las células cancerígenas.^{40,64} Los canales de cal-

cio son los responsables del flujo de calcio hacia el interior de la neurona, lo cual se requiere para la liberación de acetilcolina. Como resultado, los anticuerpos impiden la liberación de neurotransmisores.

Otros síndromes paraneoplásicos son:

Anemia, policitemia, granulocitosis, eosinofilia, coagulación intravascular diseminada, tromboflebitis migratoria, síndrome nefrótico y glomerulonefritis.⁴⁰

Manifestaciones cutáneas

Las manifestaciones cutáneas del CAP se forman por metástasis o por algún síndrome paraneoplásico (cuadros 2 y 3).³⁹

Diagnóstico

Una historia clínica completa, así como la exploración física pueden revelar signos y síntomas sugestivos de CAP.

Cuadro 2. Manifestaciones cutáneas comúnmente encontradas en el CAP.³⁹

Síndrome paraneoplásico	Más comúnmente encontrado	Otros
Eritema giratum repens	–	–
Sx Trousseau	–	–
Vasculitis	–	–
Pitiriasis rotunda	–	–
Acantosis nigricans	–	–
Ictiosis adquirida	–	–
Palmas de tripa	–	–
Signo de Leser-Trelat	–	–
Tilosis adquirida	–	–
Pénfigo paraneoplásico	–	–
Osteoartropatía pulmonar hipertrófica	–	–
Dedos en palillo de tambor	–	–
Hipertricosis lanuginosa adquirida	–	–
Dermatomiositis	–	–
Lupus eritematoso cutáneo subagudo	–	–
Fascitis palmar	–	–

Cuadro 3. Tiempo de aparición de las lesiones cutáneas en relación al diagnóstico de la malignidad.³⁹

Síndrome paraneoplásico	Antes	Durante	Después
Fenómeno de Raynaud	–	–	–
Eritema gyratum repens	–	–	–
Lupus eritematoso cutáneo subagudo	–	–	–
Vasculitis	–	–	–
Palmas de tripa	–	–	–
Dermatomiositis	–	–	–
Ictiosis adquirida	–	–	–
Acantosis nigricans	–	–	–
Pénfigo paraneoplásico	–	–	–
Osteoartropatía pulmonar hipertrófica	–	–	–
Hipertricosis lanuginosa adquirida	–	–	–

Si el paciente tiene tos productiva por el uso crónico del cigarro, cualquier cambio en la consistencia del esputo es de gran ayuda para el diagnóstico. La presencia de respiraciones superficiales, debilidad, dolor de pecho, sangre en esputo o infecciones respiratorias frecuentes, orientan a este diagnóstico. Cualquier paciente con estas características debe ser interrogado acerca de su exposición al tabaco, toxinas ambientales irritantes como el asbesto. Si existe dolor de huesos, fatiga y pérdida de peso importante aumentan el índice de sospecha para CAP. Uno de los primeros estudios necesarios para evaluar al paciente con sospecha de cáncer, es la radiografía de tórax. Los resultados pueden mostrar aumento de tamaño de ganglios mediastinales, una masa tumoral, derrame pleural o colapso pulmonar. También pueden asistir en el diagnóstico otros estudios imagenológicos como la tomografía y la resonancia magnética y si se utilizan en sitios sintomáticos se pueden identificar metástasis óseas, hepáticas y en otras localizaciones. Para hacer un examen citológico, la manera más fácil de hacerlo es por medio del esputo de una colección de 3 días, aunque cuando el tumor es pequeño o que no se encuentre cerca de la vía aérea, puede que no se identifiquen células tumorales. Alrededor del 80% de los tumores de posición central pueden ser diagnosticados de forma directa mediante citología del esputo. La broncoscopia es una herramienta valiosa para el diagnóstico del CAP, pues este CAP en cerca del 90% es visible para la toma de muestras. Por otro lado, si la lesión se encuentra profunda en el árbol bronquial o en las vías aéreas pequeñas puede que esté fuera del alcance de la broncoscopia. En alrededor del 95% de los casos la biopsia con aguja fina, de pulmón, ganglios linfáticos o lugares con metástasis, pueden resultar positivas. Este tipo de estudio es especialmente útil cuando la lesión está más allá del alcance de la broncoscopia. La mediastinoscopia se utiliza para evaluar los ganglios mediastinales superiores.³⁸

Patología

La obtención de muestras del CAP para la evaluación histológica puede hacerse por distintos métodos (biopsia, toracoscopia, etc.). En la mayoría de los casos la exploración del tejido con microscopio de luz es suficiente para hacer el diagnóstico, solamente en algunos casos es necesario hacer estudios de histoquímica o inmunohistoquímica. El estándar internacional para la clasificación histológica de los tumores de pulmón es el propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (AIECP) (cuadro 4). Hay cuatro tipos histológicos para la clasificación del CAP y son: el carcinoma de células escamosas, el adenocarcinoma, carcinoma de células pequeñas (CACP) y el carcinoma de células grandes. A pesar de que este tipo de

Cuadro 4. Clasificación histológica de los tumores pulmonares. Resumida de World Health Organization/International Association for the Study of Lung Cancer, 1999.

Lesiones preinvasivas	<ul style="list-style-type: none"> • Displasia escamosa • Carcinoma <i>in situ</i> • Hiperplasia adenomatosa atípica • Hiperplasia difusa de células neuroendocrinas pulmonares idiopática
Lesiones malignas	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma de células escamosas <ul style="list-style-type: none"> – Papilar – Células claras – Células pequeñas – Basaloides • Carcinoma de células pequeñas <ul style="list-style-type: none"> – Carcinoma de células pequeñas combinado • Adenocarcinoma <ul style="list-style-type: none"> – Acinar – Papilar – Carcinoma bronquioloalveolar <ul style="list-style-type: none"> — Mucinoso — No mucinoso — Mixto: mucinoso y no mucinoso o indeterminado – Adenocarcinoma sólido con mucina – Adenocarcinoma con subtipos mixtos – Variantes: <ul style="list-style-type: none"> — Adenocarcinoma fetal bien diferenciado — Adenocarcinoma mucinoso — Cistadenocarcinoma mucinoso — Adenocarcinoma en anillo de sello — Adenocarcinoma de células claras • Carcinoma de células grandes <ul style="list-style-type: none"> – Carcinoma neuroendocrino de células grandes <ul style="list-style-type: none"> — Carcinoma neuroendocrino de células grandes combinadas – Carcinoma basaloide – Carcinoma similar al linfoepitelioma – Carcinoma de células claras – Carcinoma de células grandes con fenotipo rabdoide • Carcinoma adenoescamoso <ul style="list-style-type: none"> – Carcinoma con elementos pleomórfico, sarcomatoide o sarcomatoso – Carcinosarcoma – Blastoma pulmonar – Otros • Tumor carcinoide <ul style="list-style-type: none"> – Carcinoide típico – Carcinoide atípico • Carcinoma del tipo de glándulas salivares • Carcinoma no clasificado

tumores se subdividen en muchos tipos, la distinción más importante es la de CACP y el carcinoma de células no pequeñas (CPCNP). Otra característica del CAP es su heterogeneidad histológica, la cual consiste en una mezcla de tipos celulares que representan que los CAPs derivan de una célula madre pluripotencial.⁶⁵

Lesiones preinvasivas

En los últimos años y debido a la importancia que tiene la detección temprana del CAP se ha incrementado el estudio de las lesiones patológicas preinvasivas en pacientes de alto riesgo, mediante broncoscopia y tomografía computadorizada helicoidal.^{65,66}

Displasia y carcinoma *in situ*

La carcinogénesis bronquial es un proceso crónico que provoca transformación de la mucosa bronquial a un espectro continuo de lesiones, entre los que se incluyen la hiperplasia de células basales, metaplasia escamosa, la displasia y el carcinoma *in situ*.^{65,69}

La displasia escamosa puede ser leve, moderada y severa dependiendo de la presentación de la atipia celular y del grosor de la anomalía del epitelio bronquial. El carcinoma *in situ* muestra una afección completa del epitelio con una marcada atipia nuclear. Si existe un carcinoma *in situ* con afectación de las glándulas submucosas éste debe ser distinguido de un carcinoma de células escamosas microinvasivo.⁶⁵

Hiperplasia adenomatosa atípica

Este tipo de hiperplasia es una proliferación broncoalveolar que está muy cerca del desarrollo del carcinoma broncoalveolar del tipo no mucinoso. Su incidencia varía del 5.7% al 21.4% dependiendo de los criterios para su búsqueda y diagnóstico. Histológicamente consiste en una proliferación de células epiteliales cuboideas a columnares bajas a lo largo de los bronquios y alvéolos.⁶⁵

Hiperplasia celular neuroendocrina pulmonar difusa idiopática

Es una condición rara en la que las vías aéreas periféricas se afectan difusamente por células hiperplásicas neuroendocrinas. Ésta se puede presentar como una forma de enfermedad intersticial del pulmón con obstrucción de vías aéreas causada por una frecuente asociación con fibrosis bronquiolar. En la mayoría de los casos, la hiperplasia de células neuroendocrinas es secundaria a lesiones inflamatorias de las vías aéreas o a fibrosis.⁶⁵

Lesiones malignas

Carcinoma de células escamosas

Esta malignidad tiene una incidencia promedio del 38.4% de entre todos los tumores pulmonares (cuadro 5). Dos terceras partes de estos tumores se presentan como tumores centrales del pulmón mientras que la otra tercera parte lo hace de

forma periférica. Los hallazgos morfológicos que sugieren una diferenciación del tipo escamosa incluyen puentes intercelulares, formación escamosa aperlada y queratinización celular individual. En tumores bien diferenciados estos rasgos son aparentes, pero en los tumores mal diferenciados son difíciles de identificar. Estos tumores generalmente tienen un crecimiento bronquial de tipo exofítico.^{65,66}

Adenocarcinoma

El adenocarcinoma tiene una incidencia de alrededor del 40.4% de todos los carcinomas pulmonares. Los adenocarcinomas pulmonares son frecuentemente heterogéneos y consisten en una mezcla de subtipos histológicos. La mayoría de los adenocarcinomas son del subtipo mixto. Los subtipos acinares (glandular) y papilar son reconocibles por el patrón de crecimiento celular e invasión. El carcinoma bronquioloalveolar (CBA) es poco común con una presentación del 3% de todas las malignidades pulmonares invasoras.^{65,66} Un problema en la clasificación del carcinoma bronquioloalveolar es que los adenocarcinomas metastásicos pueden simular la apariencia histológica del CBA, especialmente la variante mucinosa.

Existen dos subtipos histológicos mayores de CBA, el mucinoso (41-60%) y el no mucinoso (21-45%), raramente se puede encontrar una mezcla (12-14%) de éstos o puede ser difícil hacer una distinción precisa entre los dos subtipos, el 7% de los casos son de clasificación difícil.

Los tumores CBA productores de mucina, tienden a ser multicéntricos y característicamente tienen producción evidente de mucina en el examen macroscópico y microscópico. Histológicamente estos tumores consisten en células columnares altas con abundante mucina citoplasmática apical y un núcleo pequeño orientado basalmente. Estas malignidades crecen a lo largo de los delgados septos alveolares.

Los tumores no mucinosos por lo general son solitarios e histológicamente éstos se componen de células cuboideas que proliferan a lo largo de los septos alveolares y tienen una apariencia dentada. Se encuentran inclusiones nucleares en alrededor del 56% de los casos. Las inclusiones muestran las siguientes propiedades:

1. Son positivas al ácido peryódico de Schiff
2. Hay manchas con inmunohistoquímica por la apoproteína surfactante.
3. Por su ultraestructura, parecen consistir en una cadena de 40 nm con extensiones de microtúbulos que vienen desde el centro de la membrana nuclear.

También los CBA no mucinosos pueden consistir de neumocitos tipo II o células de Clara, pero esta distinción no es importante para la clasificación histológica.⁶⁵

Cuadro 5. Variantes histológicas más frecuentes registradas de neoplasias pulmonares en México.

Tipo histológico	Porcentaje
CACP	16.6 %
CA de células escamosas	38.4 %
Adenocarcinoma	40.4 %
Sarcomas	0.8 %
Mesoteliomas	0.2 %
CA adenoescamoso	2.3 %
Otros tipos	1.2 %
Total	100.0%

Registro Histopatológico de Neoplasias en México⁶⁶

Carcinoma de células pequeñas

El CACP representa un 16.6% de todos los CAPs.⁶⁶ Aproximadamente dos terceras partes de los CACP se presentan como una masa hiliar que se sitúa típicamente peribronquial con infiltración a la submucosa y a tejidos peribronquiales. La obstrucción bronquial se atribuye usualmente a una compresión circunferencial y raramente mediante una obstrucción endobronquial. Puesto que el diagnóstico generalmente se establece por medio de una biopsia transbronquial o citología, es raro encontrar un CACP como un espécimen quirúrgico. Las metástasis a ganglios linfáticos son comunes. El tumor es de color marrón, suave, friable y frecuentemente muestra necrosis extensa. En la enfermedad avanzada, el lumen bronquial puede llegar a obstruirse por la compresión extrínseca. El CACP puede presentarse como una lesión solitaria en forma de moneda en poco más del 5% de los casos.

El carcinoma de células pequeñas tiene una apariencia histológica distintiva. Las células son de pequeño tamaño, de redondas a fusiformes, con escaso citoplasma, fina cromatina nuclear granular y ausencia de nucléolo o pasa desapercibido, hay evidencia ultraestructural e inmunohistoquímica del origen neuroendocrino del tumor. Es común la necrosis extensa y un índice alto de mitosis de alrededor de 80 mitosis por cada 2 mm² de área, característicamente de apariencia basofílica sobre la pared de los vasos. En el CACP y el carcinoma de células grandes (CACG) el tamaño de las células es constante, pero las células del CACP es generalmente de dos a tres veces menor en el diámetro en comparación con los linfocitos.

Cáncer pulmonar combinado

La frecuencia de este subtipo histológico depende de la extensión de la muestra, pero la mayoría de los estudios la reportan en poco menos del 10% de los casos. Una combinación entre el CACP y CACG está en aproximadamente del 4 al 6% de los casos. Del 1 al 3% de los CACP pueden estar combinados con adenocarcinoma o con el carcinoma de células escamosas. También puede estar combinado con carcinoma de células gigantes, carcinosarcoma y carcinoma de células en huso. Los pacientes con esta varian-

te del CAP en un estadio limitado y extenso sin que hayan recibido tratamiento tienen una sobrevida de 3 a 1.5 meses respectivamente. La quimioterapia junto con radioterapia, aumentan la sobrevida de 10 a 16 meses para los pacientes con un estadio de enfermedad limitada, mientras que los pacientes con una enfermedad más avanzada la tienen de alrededor de 6 a 11 meses.

Carcinoma de células grandes

El carcinoma de células grandes (CACG) tiene una incidencia de alrededor del 9% de todos los CAPs. A este tumor se le encuentra mayormente en la periferia pulmonar, aunque puede localizarse también de manera central. Histológicamente los tumores se caracterizan por ser laminares y en forma de nido con células poligonales de núcleo vesicular y un nucléolo prominente. Hay muchas variantes del CACG reconocidas por la nueva clasificación histológica de la OMS/AIECP para el cáncer pulmonar, en ésta se incluyen el carcinoma neuroendocrino de células grandes, el carcinoma basaloide, el carcinoma similar al linfopitelioma, carcinoma de células claras y carcinoma de células grandes con fenotipo rabdoide.

Carcinoma neuroendocrino de células grandes

El carcinoma neuroendocrino de células grandes (CNCG) es un carcinoma neuroendocrino de células no pequeñas de alto grado que difiere del típico carcinoide y del carcinoma de células pequeñas. Los criterios histológicos incluyen:

1. Morfología neuroendocrina
2. Rasgos citológicos de células no pequeñas
3. Alto índice de mitosis con una media de 60 mitosis por 60 mm²
4. Necrosis frecuente
5. Por lo menos un marcador inmunohistoquímico o gránulos neuroendocrinos por microscopía electrónica

Generalmente los pacientes con CNCG tienen una edad media de 62 años, típicamente son muy fumadores y éstos tienen mal pronóstico.

Carcinoma adenoescamoso

El carcinoma adenoescamoso solamente tiene una incidencia del 0.6 al 2.3% de los CAPs y se define como un carcinoma de pulmón que tenga por lo menos 10% de células escamosas y adenocarcinoma.^{65,66}

Carcinoma con elementos pleomórficos, sarcomatoides o sarcomatosos

Este grupo de carcinomas pulmonares está pobremente diferenciado y expresa un espectro de elementos pleomórfi-

cos, sarcomatoides o sarcomatosos. Los carcinomas pleomórficos tienden a ser grandes y los que invaden la pared torácica tienen pobre pronóstico. A causa de la prominente heterogeneidad histológica de este tumor, es necesaria una muestra adecuada que debe consistir en por lo menos una sección por centímetro del diámetro del tumor. Los carcinomas pleomórficos deben tener por lo menos un 10% de componentes formados por células alargadas o gigantes y otros tipos como el adenocarcinoma o carcinoma de células escamosas.

Cuadro 6. Descripción de TNM.

Tumores primarios (T)	
TX	No se puede valorar el tumor primario o ser demostrado por la presencia de células malignas en esputo o lavado bronquial y sin visualización mediante broncoscopia.
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 3 cm en la mayor dimensión rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia por broncoscopia de invasión más proximal que el bronquio lobar*
T2	Tumor con alguna de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> • Mayor de 3 cm en la dimensión más grande • Que involucre bronquios principales, ≥ 2 cm de distancia de la carina • Invasión de la pleura visceral • Asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar, pero que no involucra todo el pulmón
T3	Tumor de cualquier tamaño que directamente invade cualquiera de lo siguiente: pared torácica, diafragma, pleura mediastinal, pericardio parietal; o tumor en un bronquio principal a < 2 cm de la carina pero sin involucrar la carina; o atelectasia asociada o neumonitis del pulmón entero.
T4	Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de lo siguiente: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral, carina; o tumor con derrame pleural o pericárdico maligno; o con ganglios satelitales tumorales en el lóbulo ipsilateral del tumor primario.
Ganglios linfáticos regionales (N)	
NX	No se puede valorar afección ganglionar
N0	No metástasis regional a ganglios linfáticos
N1	Metástasis del lado ipsilateral peribronquial y/o nódulos linfáticos hiliares ipsolaterales y afección de nódulos intrapulmonares por contigüidad del tumor primario.
N2	Metástasis al mediastino ipsilateral y/o a los nódulos subcarinales
N3	Metástasis al mediastino contralateral, al hilio contralateral, escaleno ipsilateral o contralateral; o ganglios linfáticos supraclaviculares
Metástasis distante (M)	
MX	No hay evidencia de metástasis distante
M0	No metástasis distante
M1	Metástasis distintas presentes

Cuadro 7. Grupos por estadios y subgrupos TNM.

Estadio	TNM
0	Carcinoma <i>in situ</i>
IA	T1N0M0
IB	T2N0M0
IIA	T1N1M0
IIB	T2N1M0
	T3N0M0
IIIA	T3N1M0
	T1N2M0
	T2N2M0
	T3N2M0
IIIB	T4N0M0
	T4N1M0
	T4N2M0
	T1N3M0
	T2N3M0
	T3N3M0
	T4N3M0
IV	Cualquier T, cualquier N, M1

Carcinosarcoma y blastoma pulmonar

El carcinosarcoma es un tumor compuesto por una mezcla de sarcoma y carcinoma que muestran elementos heterólogos como cartílago maligno, hueso o músculo esquelético, de acuerdo con la clasificación de la OMS/AIECP. Los blastomas pulmonares se componen de elementos glandulares que parecieran a un adenocarcinoma fetal bien diferenciado y a elementos sarcomatosos primitivos.

Carcinoides típicos y atípicos

Son alrededor del 1 al 2 % de todos los tumores invasivos de pulmón. Casi siempre los pacientes son asintomáticos hasta la presentación. Los síntomas incluyen: hemoptisis en 18%, neumonitis posobstructiva en 17% y disnea en el 2% de los pacientes. También la presentación puede incluir síndromes paraneoplásicos como el síndrome carcinoide, síndrome de Cushing y acromegalia. La edad media de presentación es de alrededor de los 55 años con un rango por arriba de los 82 años.⁶⁵

Estadificación

El cáncer de pulmón ha sido estadificado por un sistema uniforme de acuerdo con la extensión anatómica del tumor; el sistema de estadificación es conocido como TNM (T = tumor primario, N = región de ganglios linfáticos, M = metástasis a distancia). Esto fue hecho para proveer mayor especificidad para identificar grupos de pacientes con similar pronóstico y opciones de tratamiento (cuadros 6 y 7).

Diversos reportes de distintos centros muestran un mejor resultado para los pacientes con cáncer de pulmón T1N0M0 que para los que están en otra clasificación anatómica.

Los análisis del estimado clínico de la extensión de la enfermedad revela que el 61% de los pacientes con enfermedad en estadio IA y el 38% con tumor en estadio IB, tienen un pronóstico de supervivencia mayor a 5 años después del tratamiento.

Otros análisis muestran que el 67% de pacientes con estadio IA por biopsia y 57% de éstos en estadio IB esperan sobrevivir más de 5 años después de una resección completa. Los estadios IA y IB incluyen pacientes con el mejor pronóstico que quienes no tienen evidencia de ganglios linfáticos o metástasis. El 34% de los pacientes en estadio IIA y 24% con T2N1M0 tienen una expectativa de supervivencia de 5 años o más después del tratamiento.

La supervivencia de pacientes con tumor en T2N1M0 y T3N0M0 a 5 años es de 24% y 22% respectivamente. La diferencia es muy poca, por lo que son localizados en el estadio IIB. El 55% de los pacientes con afección IIA sobreviven más de 5 años después de la resección completa, comparado con el 39% que sobrevive en estadio IIB.

Pacientes en estadio IIIA, T3N1M0 tienen el más pobre pronóstico, con una supervivencia del 9% a 5 años, comparado con el 13% de los otros dos estadios anatómicos.

El 43%, de los pacientes en estadio IIIB, T4N0-1-2M0 sobreviven a 1 año a 2 años del 14 al 15%, y a 5 años el 6 a 8%. Pacientes con clasificación clínica de cualquier TN3M0 tienen un pobre resultado; 32% sobrevive a 1 año, 11% a 2 años y sólo 3% a 5 años.

El 20% de pacientes en estadio IV, cualquier T y N con M1 sobreviven el primer año, 5% a los 2 años y el 1% a los 5 años.⁷⁰

Referencias

1. Secretaría de Salud México; Mortalidad general y mortalidad general por sexos. 2000
2. Secretaría de Salud México; Mortalidad hospitalaria según causa de defunción y grupos de edad, lista condensada por estados 2000.
3. Medina F, Salazar M. Frecuencia y patrón cambiante del cáncer pulmonar en México. *Sal Pub Méx* 2000; 42: 333-336.
4. Medina F, Barrera R, Morales J, Echegoyen R, Chavarría J, Rébora F. Primary lung cancer in Mexico City: a report of 1,019 cases. *Lung Cancer* 1996; 14: 185-193.
5. Travis W. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med* 2002; 23: 65-81.
6. American Cancer Society. Tobacco use. In American Cancer Society. *Cancer facts & figures 2001*. Atlanta, GA: American Cancer Society. 2001: 29-32.
7. Bilello K, Murin S, Matthey R. Epidemiology, etiology and prevention of lung cancer. *Clin Chest Med* 2002; 23: 1-25.
8. Stephen S. Cigarette smoking and lung cancer: chemical mechanisms and approaches to prevention. *Lancet Oncol* 2002; 3: 461-469.
9. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1194-1210.
10. Schuller H, McGavin M, Orloff M, Riechert A, Porter B. Simultaneous exposure to nicotine and hyperoxia causes tumors in hamsters. *Lab Invest* 1995; 73: 448-56.

11. Tang D, Phillips DH, Stampfer M et al. Association between carcinogen-DNA adducts in white blood cells and lung cancer risk in the physicians health study. *Cancer Res* 2001; 61: 6708-6712.
12. Hanawalt PC. Controlling the efficiency of excision repair. *Mutat Res* 2000; 485: 3-13.
13. Memisoglu A, Samson L. Base excision repair in yeast and mammals. *Mutat Res* 2000; 451: 39-51.
14. Norbury CJ, Hickson ID. Cellular responses to DNA damage. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 367-401.
15. Pegg AE. Repair of O⁶-alkylguanine by alkyltransferases. *Mutat Res* 2000; 462: 83-100.
16. Wei Q, Cheng L, Amos CL et al. Repair of tobacco carcinogen-induced DNA adducts and lung cancer risk: a molecular epidemiologic study. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1764-1772.
17. Chikako K, Akiko O, Taro S, Sanae F, Julian MH. Genetic polymorphisms and lung cancer susceptibility: a review. *Lung Cancer* 2002; 37: 241-256.
18. Chen S, Xue K, Xu L, Ma G, Wu J. Polymorphisms of the CYP1A1 and GSTM1 genes in relation to individual susceptibility to lung carcinoma in Chinese population. *Mutat Res* 2001; 458: 41-47.
19. Nakachi K, Imai K, Hayashi S, Kawajiri K. Polymorphisms of the CYP1A1 and glutathione S-transferase genes associated with susceptibility to lung cancer in relation to cigarette dose in a Japanese population. *Cancer Res* 1993; 53: 2994-2999.
20. Hasset C, Aicher L, Sidhu JS, Omiecinski CJ. Human microsomal epoxide hydrolase: genetic polymorphism and functional expression *in vitro* amino acid variants. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 421-428.
21. Smith CA, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet* 1997; 105: s791-799.
22. To-Figueras J, Gene M, Gomez-Catalan J et al. Lung cancer susceptibility in relation to combined polymorphism of microsomal epoxide hydrolase and glutathione S-transferase P1. *Cancer Lett* 2001; 173:155-162.
23. London SJ, Smart J, Daly AK. Lung cancer risk in relation to genetic polymorphisms of microsomal epoxide hydrolase among african-americans and caucasians in Los Angeles County. *Lung Cancer* 2000; 28: 147-155.
24. Persson I, Johansson I, Lou YC et al. Genetic polymorphism of xenobiotics metabolizing enzymes among chinese lung cancer patients. *Int J Cancer* 1999; 81: 325-329.
25. Yin L, Pu, Liu TY et al. Genetic polymorphism of NAD(P)H quinone oxidoreductase, CYP1A1 and microsomal epoxide hydrolase and lung cancer risk in Nanjing, China. *Lung Cancer* 2001; 33: 133-141.
26. Wu X, Gwyn K, Amos CI et al. The association of microsomal epoxide hydrolase polymorphisms and lung cancer risk in african-american and mexican-americans. *Carcinogenesis* 2001; 22: 923-928.
27. Benhamou S, Reinikainen M, Bouchardy C et al. Association between lung cancer and microsomal epoxide hydrolase genotypes. *Cancer Res* 1998; 58: 5291-5293.
28. Hunninghake GW, Gadek JE, Kawanami O et al. Inflammatory and immune processes in the human lung in health and disease: evaluation by bronchoalveolar lavage. *Am J Pathol* 1979; 97: 149-206.
29. Le Marchand L, Seifried A, Lum A, Wilkens LR. Association of myeloperoxidase 463G a polymorphism with lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9:180-184.
30. Cascorbi I, Henning S, Brockmoller J et al. Substantially reduced risk of the aerodigestive tract in subjects with variant-463A of the myeloperoxidase gene. *Cancer Res* 2000; 60: 644-649.
31. Schabath MB, Spitz MR, Zhang X et al. Genetic variants of myeloperoxidase and lung cancer risk. *Carcinogenesis* 2000; 21: 1163-6.
32. Misra RR, Tangrea JA, Virtamo J et al. Variation in the promoter region of the myeloperoxidase gene is not directly related to lung cancer risk among male smokers in Finland. *Cancer Lett* 2001; 164: 161-167.
33. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet* 1994; 344: 721-724.
34. Wang D, Kreutzer DA, Essigmann JM. Mutagenicity and repair of oxidative DNA damage: insights from studies using defined lesions. *Mutat Res* 1998; 400: 99-115.
35. Wistuba IJ, Lam S, Behrens C et al. Molecular damage in the bronchial epithelium of current and former smokers. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1366-1372.
36. Sekido Y, Fong KW, Minna JD. Progress in understanding the molecular pathogenesis of human lung cancer. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1378: F21-F59.
37. Oliner JD. The role of p53 in cancer development. *Sci Am* 1994; Sept-Oct: 16-24.
38. Robert C. Lung cancer: a review. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59: 611-642.
39. Sarah B, Einat T, Nitsan M, Jonathn S. Cutaneous manifestations of internal malignancies. *Clinics in dermatology* 2001; 19: 290-297.
40. Robert B, Peter M, Alejandro C. Paraneoplastic syndromes associated with bronchogenic carcinoma. *Clin Chest Med* 2002; 23: 257-64.
41. Imura H, Matsukura S, Yamamoto H et al. Studies on ectopic ACTH-producing tumors: clinical and biochemical features of 30 cases. *Cancer* 1975; 35 (part2): 1430-1437
42. Jex RK, van Heerden JA, Carpenter PC et al. Ectopic ACTH syndrome: diagnosis and therapeutic aspects. *Am J Surg* 1985; 149: 276-282.
43. Stewart PM, Gibson S, Crosby SR et al. ACTH precursors characterize the ectopic ACTH syndrome. *Clin Endocrinol-Oxford* 1994; 40: 199-204.
44. Collichio FA, Woolf PD, Brower M. Management of patients with small cell carcinoma and the syndrome of ectopic corticotrophin secretion. *Cancer* 1994; 73: 1361-1367.
45. Delisle L, Boyer MJ, Warr D et al. Ectopic corticotrophin syndrome and small cell carcinoma of the lung: clinical features, outcome, and complications. *Arch Intern Med* 1993; 153: 746-752.
46. Dimopoulos MA, Fernandez JF, Samaan NA et al. Paraneoplastic Cushing's syndrome as an adverse prognostic factor in patients who die early with small cell lung cancer. *Cancer* 1992; 69: 66-71.
47. Shepherd FA, Laskey J, Evans WK et al. Cushing's syndrome associated with ectopic corticotrophin production and small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992 10: 21-27.
48. Winquist EW, Laskey J, Crump M et al. Ketoconazole in the management of paraneoplastic Cushing's syndrome secondary to ectopic adrenocorticotrophin production. *J Clin Oncol* 1995; 13: 157-164.
49. Graus F, Dalmau J, Rene R et al. Anti-Hu antibodies in patients with small-cell lung cancer: association with complete response to therapy and improved survival. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2866-2872.
50. List AF, Hainsworth JD, Davis BW et al. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998; 4:1191-1198.
51. Steinberg SM, Garrett Reilly JG et al. Atrial natriuretic factor and arginine vasopressin production in tumor cell lines from patients with lung cancer and their relationship to serum sodium. *Cancer Res* 1993; 53: 67-74.
52. Marchioli CC, Graziano SL. Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer. *Chest Surg Clin N Am* 1997; 7: 65-80.
53. Shimizu K, Nakano S, Nakano Y et al. Ectopic atrial natriuretic peptide production in small cell lung cancer with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Cancer* 1991; 68: 2284-2288.
54. Moseley JM, Kubota M, Diefenbach-Jagger H et al. Parathyroid hormone-related protein purified from a human lung cancer cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 5084-5052.
55. Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 723-729.
56. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: Neurological symptoms, immunological findings, and tumor association in 50 patients. *Brain* 2000; 123: 1481-1494.
57. Newman NJ, Bell IR, McKee AC. Paraneoplastic limbic encephalitis: Neuropsychiatric presentation. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 529-542.

58. Bataller L, Graus F, Saiz A. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *Brain* 2001; 124: 437-443.
59. Lucchinetti CF, Kimmel DW, Lennon VA. Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type 1 antineuronal nuclear autoantibodies. *Neurology* 1998; 50: 652-657.
60. Thirkill CE, Keltner JL, Tyler NK et al. Antibody reactions with retina and cancer-associated antigens in 10 patients with cancer-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 931-937.
61. Murphy MA, Thirkill CE, Hart WM. Paraneoplastic retinopathy: a novel autoantibody reaction associated with small cell lung carcinoma. *J Neuroophthalmol* 1997; 17: 77-83.
62. O'Neill JH, Murray NM, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a review of 50 cases. *Brain* 1988; 111: 577-596.
63. Tim RW, Massey JM, Sanders DB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: electrodiagnostic findings and response to treatment. *Neurology* 2000; 54: 2176-2178.
64. Morris CS, Esiri MM, Marx A et al. Immunocytochemical characteristics of small cell lung carcinoma associated with the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Am J Pathol* 1992; 140: 839-845.
65. Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med* 2002; 23: 65-81.
66. Registro Histopatológico de Neoplasias en México. Morbilidad (trienio 1993-1995). Pág 63.
67. Lam S, Kennedy T, Unger M et al. Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest* 1998; 113: 696-702.
68. Franco R, Stanislawski E, Barrios R, Oliva E, Fortoul T. Ultrastructural features in bronchiolo-alveolar carcinoma. With emphasis in the virus-like nuclear inclusions. *Am Rev Resp Dis* 1985; 131: A116.
69. Lam S, Kennedy T, Unger M et al. Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest* 1998; 113: 696-702.
70. Clifton FM. Revision in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1717.
71. Schaake-Koning C, Van Den Boogaert W, Dalesio O et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 524-30.
72. Jermic B, Shibamoto Y, Acimovic L et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1065-70.
73. Ihde DC, Pfister DG, Baker S Jr et al. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2996-3018.
74. Lilenbaum RC, Langenberg P, Dickersin K. Single agent *versus* combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. A meta-analysis of response, toxicity, and survival. *Cancer* 1998; 82: 116-26.
75. Langer CJ, Leighton JC, Comis RL et al. Paclitaxel and carboplatin in combination in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Phase II toxicity, response, and survival analysis. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1860-70.
76. Johnson DH, Paul DM, Hande KR et al. Paclitaxel plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a Phase II trial. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2054-60.
77. Roskowski K, Pluzanska A, Krzakowski M et al. A multicenter, randomized, Phase III study of docetaxel plus best supportive care *versus* best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2000; 27: 145-57.
78. Shepherd FA, Dancesy J, Ramlaoui R et al. Prospective randomized trial of docetaxel *versus* best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095-103

Las funciones del sistema nervioso central, son difíciles de explicar aun con toda la información genómica. Es posible que su estudio nos lleve a los límites del entendimiento humano en el sentido de que el cerebro no sea capaz de dar una explicación de sí mismo.