

Lesiones Preinvasivas del Cáncer de Pulmón

El término "precanceroso" no implica una progresión inevitable hacia el carcinoma invasivo, pero estas lesiones, particularmente aquellas con displasia de alto grado, constituyen un marcador claro para el posible desarrollo de cáncer invasivo. En la actualidad se reconocen tres lesiones precancerosas principales del tracto respiratorio.

La displasia escamosa y el carcinoma in situ representan la primera categoría. El humo del cigarrillo puede inducir una transformación del epitelio pseudoestratificado traqueobronquial a mucosa escamosa metaplásica, con evolución posterior a displasia a medida que se acumulan anomalías celulares. Los cambios displásicos incluyen polaridad celular alterada, tamaño celular aumentado, mayor número de capas celulares, relación núcleo/citoplasma elevada y aumento del número de mitosis. Las gradaciones se consideran leves, moderadas o graves, siendo el carcinoma in situ un carcinoma aún limitado por la membrana basal.

La hiperplasia adenomatosa atípica (AAH) es una lesión menor de 5 mm que comprende células epiteliales similares a los neumocitos tipo II. Histológicamente, la AAH es similar al adenocarcinoma in situ y representa la etapa inicial de una evolución gradual hacia el adenocarcinoma in situ y posteriormente hacia el adenocarcinoma. Con la disponibilidad de CT de sección delgada, es posible detectar lesiones preinvasivas de adenocarcinoma tan pronto como AAH. Estas lesiones pueden ser múltiples, suelen ser pequeñas (5 mm o menos) y tienen una apariencia de vidrio esmerilado en las imágenes.

La hiperplasia de células neuroendocrinas pulmonares idiopáticas difusas representa una rara lesión con proliferación difusa de células neuroendocrinas, pero sin invasión de la membrana basal. Puede existir como un aumento difuso en el número de células neuroendocrinas individuales o como pequeñas lesiones de menos de 5 mm de diámetro. Las lesiones de más de 5 mm de tamaño o que rompen la membrana basal se clasifican como tumores carcinoides.

Clasificación Histológica del Cáncer de Pulmón

DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO

El diagnóstico patológico del cáncer de pulmón se basa actualmente en criterios de microscopía óptica y se divide en dos grupos principales: carcinoma de pulmón no microcítico (NSCLC) y tumores neuroendocrinos. La tinción inmunohistoquímica y la microscopía electrónica se utilizan como complementos diagnósticos, particularmente en la valoración de posibles tumores neuroendocrinos.

Carcinoma No Microcítico

Incluye células grandes, células escamosas y adenocarcinoma. Históricamente considerados como grupo uniforme, pero ahora diferenciados por biología molecular subyacente.

Adenocarcinoma

Representa 30% de cánceres en fumadores masculinos y 40% en mujeres fumadoras. Es el subtipo más frecuente en mujeres, pacientes menores de 45 años y poblaciones asiáticas.

Tumores Neuroendocrinos

Clasificados en hiperplasia neuroendocrina y tres grados de carcinoma neuroendocrino, requieren tinción inmunohistoquímica para diagnóstico preciso.

La comprensión cada vez mayor del adenocarcinoma de pulmón, incluyendo importantes diferencias clínicas, radiológicas, patológicas y genéticas entre los adenocarcinomas mucinosos y no mucinosos, provocó múltiples cambios en el sistema de clasificación en 2011. El grupo de trabajo internacional propuso un abordaje multidisciplinario con criterios estandarizados y terminología para el diagnóstico en muestras citológicas y de biopsias pequeñas, además de pruebas moleculares de rutina para detectar mutaciones conocidas como EGFR y KRAS.

El nuevo sistema de clasificación delineó una progresión patológica paso a paso, desde la AAH hasta el adenocarcinoma invasivo en función de los patrones de crecimiento histológico predominantes. Los términos "carcinoma bronquioloalveolar" y "adenocarcinoma mixto" se eliminaron en favor de una clasificación más biológica basada en subtipos específicos.

Subtipos de Adenocarcinoma Pulmonar

El adenocarcinoma in situ (AIS) son adenocarcinomas solitarios pequeños (≤ 3 cm) que tienen crecimiento lepidico puro, caracterizado por el crecimiento de tumores dentro de los espacios alveolares. Estas lesiones no son invasivas en el estroma, el sistema vascular o la pleura, y no tienen patrones papilares o micropapilares ni células tumorales intraalveolares. Raramente son mucinosas y consisten en neumocitos tipo II o células de Clara. Se espera que estos pacientes tengan una supervivencia específica de 100% de la enfermedad con resección quirúrgica completa.

01

Adenocarcinoma In Situ (AIS)

Lesión ≤ 3 cm con crecimiento lepidico puro.
Supervivencia específica de 100% con resección completa. Clasificado como Tis en estadificación.

02

Adenocarcinoma Mínimamente Invasivo (MIA)

Lesión con < 5 mm de invasión dentro de patrón lepidico predominante. Supervivencia cercana a 100% cuando se resecta completamente.
Clasificado como T1mi.

03

Adenocarcinoma Predominantemente Lepidico (LPA)

Presenta invasión linfovascular, invasión pleural, necrosis tumoral o > 5 mm de invasión. El tamaño del componente invasivo se registra para la etapa T.

04

Adenocarcinoma Invasivo

Clasificado según subtipo predominante: lepidico, acinar, papilar, micropapilar o sólido.
Determinado por valoración histológica en incrementos de 5%.

En la CT, el AIS puede aparecer como una neoplasia pura con imagen en vidrio esmerilado, pero ocasionalmente se presenta como parte de un nódulo sólido o parcialmente sólido. El AIS mucinoso es más probable que aparezca sólido o con apariencia de consolidación. Al igual que con la AAH, las lesiones pueden ser únicas o múltiples, aunque los cambios en vidrio esmerilado del AIS tienden a tener una atenuación más alta en comparación con la AAH.

El adenocarcinoma invasivo a menudo se localiza en la periferia y se descubre frecuentemente de manera incidental en las radiografías de tórax de rutina. Cuando se presentan síntomas, se deben a la invasión pleural o de la pared torácica, o la siembra pleural con derrame pleural maligno. El adenocarcinoma invasivo generalmente es sólido mediante CT, pero también puede ser parcialmente sólido e incluso un nódulo con aspecto en vidrio esmerilado.

Carcinoma de Células Escamosas y Otros Subtipos

Carcinoma de Células Escamosas

Representa entre 30 y 40% de los cánceres de pulmón y es el más frecuente en hombres, altamente relacionado con el consumo de cigarrillos. Surge particularmente en los bronquios principales, lobares o primeros segmentarios, denominados colectivamente vías aéreas centrales.

Los síntomas incluyen tos, hemoptisis, sibilancia (debido a obstrucción de vías respiratorias de alto grado), disnea (debido a obstrucción bronquial con o sin atelectasia posobstructiva) y neumonía (causada por obstrucción de vías respiratorias con retención de secreciones y atelectasia).

Histológicamente, las células desarrollan un patrón de grupos con puentes intracelulares y perlas de queratina. La necrosis central es frecuente y puede conducir a hallazgos radiográficos de una cavidad, posiblemente con un nivel hidroaéreo. Dichas cavidades pueden infectarse, con la consiguiente formación de abscesos.

Carcinoma Macroscópico

Representa de 10 a 20% de los cánceres de pulmón y puede estar localizado de manera central o periférica. Estos tumores tienen diámetros celulares de 30 a 50 μm , que a menudo se mezclan con otros tipos de células malignas.

El carcinoma de células grandes se puede confundir con una variante de células grandes de carcinoma neuroendocrino, pero se puede diferenciar por tinciones inmunohistoquímicas especiales.

Neoplasias de Tipo Glándula Salival

Las glándulas bronquiales submucosas de tipo salival pueden dar origen a tumores histológicamente idénticos a los observados en las glándulas salivales. Los dos más comunes son el carcinoma adenoides quístico y el carcinoma mucopidermoide, ambos ocurriendo centralmente debido a su sitio de origen.

Carcinoma Adenoides Quístico

Tumor de crecimiento lento que es local y sistémicamente invasivo, creciendo de forma submucosa e infiltrando a lo largo de las vainas perineurales.

Carcinoma Mucopidermoide

Consiste en células escamosas y mucosas, clasificado como de grado bajo o alto según la tasa mitótica y el grado de necrosis.

Tumores Neuroendocrinos Pulmonares

© CLASIFICACIÓN POR GRADOS

Los tumores neuroendocrinos de pulmón se clasifican en hiperplasia neuroendocrina y tres grados de carcinoma neuroendocrino (NEC). La tinción inmunohistoquímica para los marcadores neuroendocrinos (incluyendo cromograninas, sinaptofisina, CD57 y enolasa específica de las neuronas) es esencial para un diagnóstico preciso.

1

NEC Grado I (Carcinoide Típico)

NEC de bajo grado, 80% surge en epitelio de vía aérea central. Presentación más frecuente: hemoptisis con o sin obstrucción de vías respiratorias y neumonía. Metástasis regionales en 15% de pacientes, diseminación sistémica rara.

2

NEC Grado II (Carcinoide Atípico)

Potencial maligno mucho mayor, relacionado con tabaquismo. Más probable localización periférica. Hallazgos histológicos: áreas de necrosis, pleomorfismo nuclear, tasas mitóticas más altas. Metástasis ganglionares en 30-50%, metástasis a distancia en 25% al diagnóstico.

3

NEC Grado III (Macrocítico)

Ocurre principalmente en fumadores intensos, campos pulmonares medio a periférico. A menudo grandes con necrosis central y alta tasa mitótica. Naturaleza neuroendocrina revelada mediante tinción inmunohistoquímica positiva.

4

NEC Grado IV (Microcítico - SCLC)

NEC más maligno, representa 25% de todos los cánceres de pulmón. Metástasis tempranas y generalizadas. Surge principalmente en vías aéreas centrales. Principal productor de síndromes paraneoplásicos.

El NEC de grado IV (carcinoma de pulmón microcítico - SCLC) consiste en células más pequeñas (diámetro 10 a 20 μm) con poco citoplasma y núcleos muy oscuros. Pueden ser difíciles de distinguir de las lesiones linfoproliferativas y los tumores carcinoides atípicos. Histológicamente, una alta tasa mitótica con mitosis múltiples fácilmente visualizables y áreas de necrosis extensa son características. Es importante destacar que las biopsias broncoscópicas muy pequeñas pueden distinguir NSCLC de SCLC, pero los artefactos de aplastamiento pueden hacer que el NSCLC parezca similar a SCLC.

Se reconocen tres grupos de NEC de grado IV: carcinoma microcítico puro (anteriormente denominado carcinoma de células de arena), carcinoma microcítico con un componente de células grandes y tumores combinados (mixtos). Este tumor es el principal productor de síndromes paraneoplásicos y requiere valoración patológica experta y valoración integral para enfermedad metastásica.

Epidemiología del Cáncer de Pulmón

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer y el segundo cáncer diagnosticado con mayor frecuencia en Estados Unidos, representando 26% de todas las muertes por cáncer en 2017, más que los cánceres de mama, próstata, ovario, colon y recto combinados. La incidencia del cáncer de pulmón continúa disminuyendo, aunque en dos veces la tasa para los hombres en comparación con las mujeres.

26%

Mortalidad por Cáncer

Porcentaje de todas las muertes por cáncer atribuidas al cáncer de pulmón en 2017

3.5%

Reducción Anual - Hombres

Disminución anual promedio en mortalidad para hombres de 2010 a 2014

2%

Reducción Anual - Mujeres

Disminución anual promedio en mortalidad para mujeres de 2010 a 2014

43%

Reducción Total - Hombres

Disminución en mortalidad de hombres de 1990 hasta 2014

Es alentador que la tasa de mortalidad anual promedio disminuyó en 3.5% anual para los hombres y en 2% para las mujeres de 2010 a 2014, lo que representa una disminución de 43% en la mortalidad de los hombres y una disminución de 17% para las mujeres de 1990 hasta 2014.

Desafortunadamente, la mayoría de los pacientes aún se diagnostica en una etapa avanzada de la enfermedad (22% con metástasis regional y 57% con metástasis a distancia), por lo que la terapia rara vez es curativa.

Marcadores Pronósticos

- Sexo femenino: supervivencia a 5 años de 18.3% vs. 13.8% para hombres
- Edad más joven: 22.8% para <45 años vs. 13.7% para >65 años
- Raza blanca: 16.1% vs. 12.2% para negros

Factores de Riesgo

- Fumar cigarrillos: causa prevenible principal, 29% de fracción atribuible
- Exposición al radón: mayoría de cánceres restantes
- Humo de segunda mano: 3,500 muertes anuales

Acceso a Atención

Cuando el acceso a la atención médica avanzada no está restringido, como en la población militar, la diferencia racial en la supervivencia desaparece, sugiriendo que las diferencias pueden explicarse por menor acceso a atención médica avanzada y diagnóstico más tardío.

Detección y Diagnóstico del Cáncer de Pulmón

Q DETECCIÓN TEMPRANA

POBLACIONES DE ALTO RIESGO

El ensayo nacional de detección de pulmón (NLST) demostró que la detección con CT helicoidal de baja dosis (LDCT) en poblaciones de alto riesgo redujo la mortalidad por cáncer de pulmón. El estudio asignó al azar a 53,353 pacientes elegibles de 55 a 74 años a tres CT helicoidales anuales de baja dosis o radiografías de tórax posteroanterior.



Criterios de Elegibilidad

- Historial de más de 30 paquetes de cigarrillos anuales
- Fumado en los últimos 15 años (ex fumadores)
- Sin antecedentes de cáncer de pulmón
- Sin cánceres que amenacen la vida en 5 años anteriores
- Sin síntomas que sugieran cáncer de pulmón no diagnosticado



Resultados del Estudio

Reducción relativa de mortalidad de 20% lograda en 2010. Reducción del riesgo absoluto de muerte por cáncer de pulmón de cuatro por cada 1,000 individuos examinados por LDCT. Mortalidad por todas las causas también se redujo en casi 7% en el grupo de LDCT.



Consideraciones Importantes

Tasa de 7% de falsos positivos que puede llevar a ansiedad del paciente, pruebas invasivas y procedimientos potencialmente mórbidos. Requiere toma de decisiones compartida médico-paciente con discusión de riesgos y beneficios.

El Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos (USPSTF) recomienda el examen anual de cáncer de pulmón con detección con tomografía computarizada de baja dosis en pacientes de alto riesgo. La valoración anual evitó 14% de las muertes por cáncer de pulmón cuando se aplicó a una población de adultos asintomáticos de 55 a 80 años que tienen un historial de tabaquismo de 30 años y están fumando o han dejado de fumar en los últimos 15 años.

Los pacientes deben estar lo suficientemente sanos como para tolerar el tratamiento curativo, específicamente la cirugía según las pautas, y la detección debe suspenderse una vez que el paciente no haya fumado durante 15 años o tenga una condición de salud que limite la vida, se vuelva incapaz de tolerar la cirugía pulmonar o no esté dispuesto a someterse a una resección pulmonar para curación.

Nódulo Pulmonar Solitario: Evaluación y Manejo

Un nódulo pulmonar solitario se describe normalmente como una lesión esférica única, bien circunscrita, que tiene 3 cm o menos de diámetro y está completamente rodeada por parénquima pulmonar normal. La atelectasia pulmonar, el aumento de volumen del hilio y el derrame pleural están ausentes. La mayoría se detecta de forma incidental en las radiografías de tórax o en las CT obtenidas para algún otro propósito. Cada año se encuentran alrededor de 150,000 nódulos solitarios, con un número cada vez mayor a medida que se adopta el examen de tomografía computarizada de baja dosis en poblaciones de alto riesgo.



Factores de Riesgo

La probabilidad de cáncer aumenta con antecedentes de tabaquismo (50% o más para fumadores vs. 20-40% en no fumadores), si es sintomático, si el paciente es mayor, hombre o ha tenido exposiciones ocupacionales.



Caracterización por CT

La CT es necesaria para caracterizar número de nódulos, ubicación, tamaño, morfología del margen, patrón de calcificación y tasa de crecimiento. La CT en espiral permite exploración continua durante una sola respiración.



Hallazgos Benignos

Tamaño pequeño, calcificación dentro del nódulo y estabilidad a lo largo del tiempo. Cuatro patrones de calcificación benigna: difusas, sólidas, centrales, y laminadas o "palomitas de maíz".



Hallazgos Malignos

Crecimiento a lo largo del tiempo, aumento de densidad en CT, tamaño >3 cm, bordes irregulares/lobulados/espiculados, signo corona radiata, calcificación puntiaguda/amorfa/excéntrica.

Opciones de Biopsia

La broncoscopia tiene sensibilidad de 20-80% según tamaño del nódulo, proximidad del árbol bronquial y prevalencia poblacional. Métodos incluyen:

- Cepillado y lavado para citología
- Biopsia con fórceps directa
- FNA guiada por ecografía endobronquial
- Biopsia transbronquial con fluoroscopia o navegación electromagnética

La biopsia transtorácica guiada por imagen puede diagnosticar con precisión lesiones periféricas en hasta 95% de pacientes, pero tiene tasa de neumotórax hasta 30%.

PET en Evaluación

La tomografía por emisión de positrones (PET) puede diferenciar entre nódulos benignos y malignos. La mayoría de tumores de pulmón tiene aumento en captación de glucosa comparado con tejidos sanos.

Metaanálisis estima sensibilidad de 97% y especificidad de 78% para predecir malignidad. Pueden producirse resultados falsos negativos (especialmente en AIS, MIA o LPA, carcinoides y tumores <1 cm) y falsos positivos (confusión con procesos infecciosos o inflamatorios).

Estadificación TNM del Cáncer de Pulmón

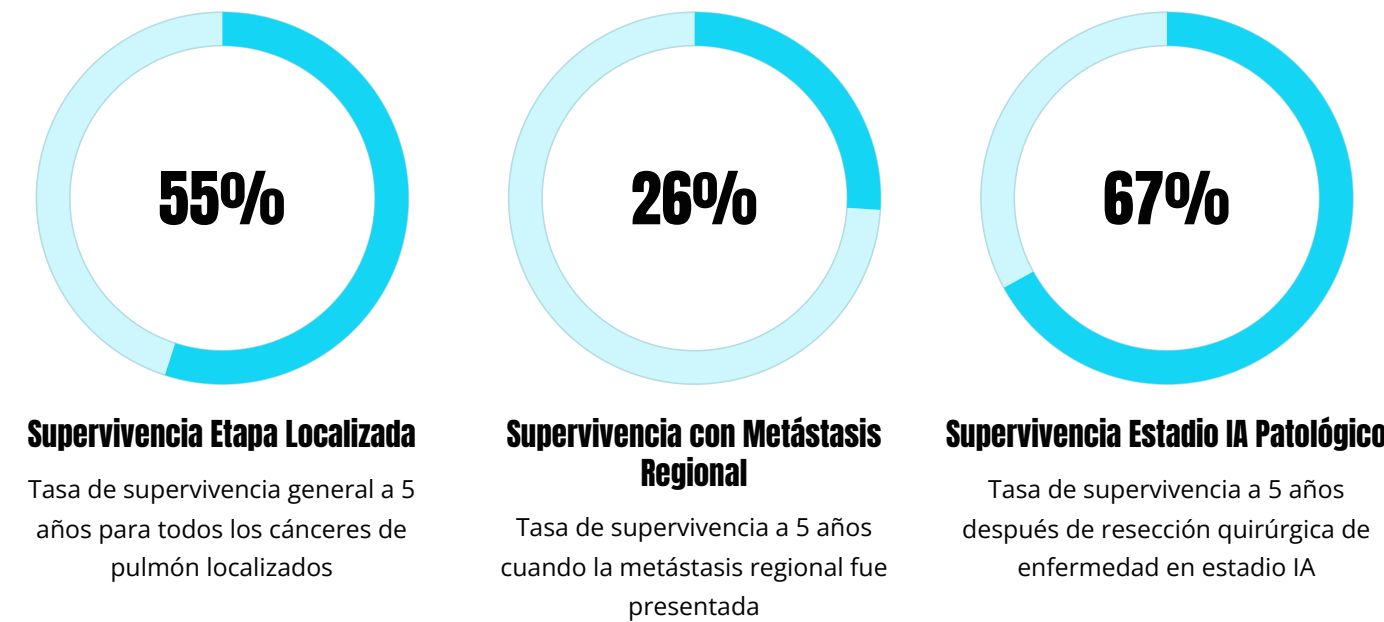
SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN

La estadificación de cualquier tumor es un intento de estimar la extensión de la enfermedad y determinar el pronóstico del paciente. Los tumores se clasifican normalmente en un estudio clínico y un estudio patológico. La estadificación clínica incluye el historial y el examen físico, los resultados de las pruebas radiográficas y la información diagnóstica de biopsia. Los planes terapéuticos se generan en base a la etapa clínica.

Componente T (Tumor Primario)	Componente N (Ganglios Linfáticos)	Componente M (Metástasis)
Proporciona información sobre tamaño del tumor y relación con estructuras circundantes. Modificaciones notables incluyen designación de categoría T para cada centímetro de tamaño hasta 5 cm, y tamaño del componente invasivo en tumores de crecimiento lepidico.	Proporciona información sobre ganglios linfáticos regionales. Designación como N1, N2 o N3 requiere familiaridad con sistema de mapeo de ganglios linfáticos basado en límites anatómicos claramente delineados.	Proporciona información sobre presencia o ausencia de enfermedad metastásica. Subdividida en metástasis intratorácica, extratorácica de un solo sitio y extratorácica múltiple.

En 2018, la octava edición de la AJCC incorporó múltiples cambios en el sistema de estadificación para NSCLC basado en el análisis de predictores de supervivencia de 77,156 pacientes con cáncer de pulmón en todo el mundo. La estadificación T se modifica notablemente, incluyendo la designación de la categoría T para cada centímetro de tamaño hasta 5 cm, así como el tamaño del componente invasivo en los tumores de crecimiento lepidico.

La invasión pleural visceral aumenta el estudio T a T2 en pacientes con tumores ≤3 cm de tamaño, y los tumores primarios sincrónicos tienen un sufijo T adicional (m) en la estadificación del tumor. La enfermedad metastásica también se ha subdividido en metástasis intratorácica, extratorácica de un solo sitio y extratorácica múltiple.



Tratamiento del Cáncer de Pulmón: Enfoques Multidisciplinarios

El tratamiento del cáncer de pulmón ha evolucionado significativamente con los avances en terapias dirigidas, técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas y abordajes multimodales. La resección quirúrgica sigue siendo el estándar para enfermedad en etapa temprana, idealmente realizada mediante lobectomía asistida por video (VATS) o neumonectomía, dependiendo de la localización del tumor.

Cirugía Mínimamente Invasiva

VATS permite procedimientos de base pleural, pulmonar y mediastínico a través de múltiples puertos toracoscópicos sin incisión sustancial. Medidas de calidad de vida favorecen consistentemente VATS sobre toracotomía en dolor y recuperación funcional.

Quimioterapia de Inducción

Uso de quimioterapia antes de resección quirúrgica tiene ventajas: irrigación tumoral intacta, mejor suministro de quimioterapia, posible reducción de etapa del tumor, mejor tolerancia del paciente, y tratamiento de micrometástasis sistémicas.

Radioterapia Estereotáctica

Aplica radiación conformada tridimensional altamente enfocada, de alta intensidad a la lesión objetivo en pocas sesiones. Permite administración segura de hasta 66 Gy sin exceder dosis máxima tolerada, con control del tumor primario de 97.6% a los 3 años.

Para pacientes con enfermedad en estadio III, la supervivencia relativa a 5 años es de 28%, pero existe heterogeneidad significativa dentro del grupo. Los pacientes con enfermedad N2 clínicamente evidente tienen tasa de supervivencia de 5-10% con cirugía sola, mientras que pacientes con enfermedad microscópica de N2 descubierta incidentalmente después de resección quirúrgica tienen tasa de supervivencia que puede llegar a 30%.

Valoración Inicial

Diagnóstico histológico, pruebas moleculares, estadificación clínica completa, valoración de estado funcional y reserva cardiopulmonar del paciente.

1

Planificación Terapéutica

Determinación de abordaje quirúrgico vs. no quirúrgico, consideración de terapia de inducción, selección de técnica quirúrgica apropiada.

2

Tratamiento Primario

Resección quirúrgica (VATS/robótica/abierta), quimioterapia, radioterapia o combinación según estadio y condición del paciente.

3

4

Terapia Adyuvante

Quimioterapia posoperatoria para pacientes con metástasis ganglionar o tumores T3, terapias dirigidas según perfil molecular del tumor.

Seguimiento

Vigilancia regular con imágenes, manejo de complicaciones, valoración de recurrencia, ajuste de terapia según respuesta y tolerancia.

5

Los avances recientes en terapias dirigidas han cambiado el manejo del NSCLC avanzado desde un abordaje generalizado, basado en platino, a uno en el que el análisis molecular y las terapias dirigidas y personalizadas son ahora tratamiento estándar. Es obligatorio que el patólogo distinga con claridad entre carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma porque las opciones terapéuticas son diferentes. Para el cirujano, este requisito se traduce en un abordaje mucho más agresivo para el diagnóstico de tejidos, con comunicación estrecha entre el oncólogo, el cirujano, el patólogo y el paciente para garantizar que los beneficios superen claramente los riesgos.