



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

CARCINOMA SARCOMATOIDE PULMONAR CON
PATRÓN DE CRECIMIENTO
PSEUDOMESOTELIOMATOSO BILATERAL.
PRESENTACIÓN DE UN CASO ANATOMO-CLÍNICO.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

JANA PAULINA SALINAS CAMPOS

TUTOR: M.C. FELIPE DE JESÚS GARCÍA LEÓN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Agradecimientos

Esta tesina es el resultado de un esfuerzo personal, pero no es solo mio sino también el de las personas que estuvieron cerca de mí durante el proceso de titulación, durante mi carrera, durante toda mi vida, ayudándome con su, su cariño, su paciencia, su enseñanza.

Gracias a Dios

Por haberme permitido llegar a este momento, por su guía y darme fuerza en momentos de crisis.

Gracias a mis padres Ana y Jaime

Por su formación y amor, por ser las personas en las que más confío y permitirme hacerlos parte de mi mundo y de mi vida, gracias por el esfuerzo, su incondicionalidad y la paciencia que tuvieron al apoyarme y estar cerca de mí viendo cómo se realiza uno de mis sueños.

Gracias a mis hermanos Karen y Neto

Porque ser su ejemplo ha sido un gran reto y espero estar haciéndolo bien, gracias por estar ahí en momentos difíciles, por confiar en mí y hacerme reír.

Gracias a mis abuelos Lola y Pedro

Porque su compañía y sus experiencias son un gran tesoro para mí, por tus consejos y comida abuelita que no cambiaría por nada y que fue sin duda consuelo en épocas de exámenes, por tus consejos abuelo, y por ser un gran ejemplo de vida para mí, por inculcarme el valor del trabajo y la familia.

Gracias a mi abuela Félix

Por ser mi consejera espiritual y del corazón, gracias por escucharme cada vez que lo necesite.

Gracias a Sandy y Lupita

Porque tu Sandy más que mi prima eres mi amiga y eso es algo difícil de conseguir gracias por ser mi cómplice mi consejera y por estar ahí siempre que te necesito, a ti Lupita porque sé que a pesar del tiempo y la distancia el vínculo entre nosotras sigue intacto y sé que puedo contar contigo en todo momento.

Gracias a mis Tías y Tíos, Primas y Primos, Sobrinos y Sobrinas

Por estar ahí apoyándome y demostrándome que podía contar con ustedes, y a los que fueron mis pacientes durante mi formación.

Gracias a mis amigos

Por aquellos que me demostraron que son la familia que pude elegir, a mi comadre Faby por ser leal, por su sincera amistad y todos los momentos de risa y llanto que han sido bastantes, incluso en el momento que escribí mis primeros agradecimientos, a Juan que es como el hermano mayor que



siempre quise tener, por sus consejos, ayuda y escucharme siempre, a Rosa, Ady, Nohemí, Zury, Memo y Ángel por haber formado parte de momentos inolvidables de la carrera, a Bety, Mara , Gaby y Eva que hicieron más feliz mi año extra en la facultad, a mamá Joss que tuvo cordura gracias a que estuvo a mi lado en mis momentos débiles, a Charles y Franco amigos y compañeros de momentos difíciles y divertidos, a Ceci, Anita y Manuel que pusieron la cereza del pastel de la periférica, a Carlos por todas las veces que me ayudo en momentos complicados y hacerme reír tanto, a Mirna que con tantas ocurrencias me hizo más ameno los momentos de elaboración de mi tesina, gracias por seguir siendo parte de mi vida, a Ángel que desde muy lejos se ha convertido en un gran amigo, gracias por leerme, a Misael porque a pesar de la distancia eres amigo neto, te estimo y recuerdo todos los buenos momentos a tu lado, siempre te tengo presente.

Gracias a mis profesores

Por ser parte de mi formación y hacer de mí una persona con criterio, a todos aquellos profesores que lograron dejar una huella en mí y despertar el interés por seguirme preparando y no dejar de aprender ni un solo momento de mi vida, para ser cada día una mejor persona.

Gracias al Dr. Felipe García León

Por todo su apoyo, por compartir sus conocimientos, por su paciencia, por su confianza y sobre todo por su amistad, gracias por hacer de mí una estudiante en toda la extensión de la palabra y por enseñarme el valor de la ética profesional, la entrega al trabajo, y la pasión por tu profesión.

Gracias a la vida

Por prestarme tiempo para llegar a este momento, por todos los personajes que estuvieron en mí historia y no tuvieron la oportunidad de escribir un capítulo más pero que dejaron un aprendizaje y una experiencia grata en mi vida. Gracias a todas las experiencias que hicieron que fuera quien soy ahora y a todos los que colaboraron y colaboran con mi felicidad y con quien puedo compartir hoy la dicha de haber cumplido con uno de mis sueños.

Gracias a la Universidad

Por darme un lugar en la máxima casa de estudios la Universidad Nacional Autónoma de México en la Facultad de odontología, por todos los conocimientos que me apporto y su formación.



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
CAPITULO I. CONCEPTOS BÁSICOS DE NEOPLASIAS.....	7
1.1 Terminología.....	7
1.2 Nomenclatura y organización de las neoplasias.....	9
1.3 Criterios citológicos de malignidad.....	12
1.4 Cambios funcionales sugestivos de malignidad.....	15
1.5 Invasión y Metástasis.....	17
1.6 Estadificación y gradación de tumores.....	19
1.7 Evasión de la apoptosis.....	20
1.8 Envejecimiento celular en las neoplasias.....	21
1.9 Angiogénesis tumoral.....	22
1.10 Crecimiento tumoral.....	24
1.11 Micro RNA.....	25
1.12 Células madre mutadas.....	25
1.13 Epidemiología.....	26
1.14 Incidencia.....	26
1.15 Factores de riesgo para desarrollar el cáncer.....	28
1.16 Enfermedades como factores de riesgo para desarrollar cáncer.....	30
1.17 Agentes carcinógenos.....	32
1.18 Aspectos clínicos.....	36
1.19 Diagnóstico del cáncer.....	37
CAPITULO 2. CARCINOMA SARCOMATOIDE DE PULMÓN.....	40
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	49
OBJETIVO.....	49
CAPITULO 3. PRESENTACIÓN DEL CASO ANATOMO-CLÍNICO.....	50
3.1 Resumen Clínico:.....	50
3.2 Hallazgos radiológicos.....	52
3.3 Hallazgos de autopsia.....	57
3.4 Diagnósticos finales.....	64
DISCUSIÓN.....	65
CONCLUSIONES.....	66
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	67



INTRODUCCIÓN

El cáncer es una neoplasia maligna responsable de la muerte de millones de personas en el mundo cada año. De hecho los últimos reportes, dados a conocer en febrero del año en curso, nos indican que es una de las principales causas de muerte en todo el mundo, en el 2012 causó 8,2 millones de defunciones. Entre los cánceres con una mayor mortalidad se encuentran los de pulmón seguidos por, hígado, estómago, colon y mama.

Se estima que un 30% de las muertes causadas por cáncer son provocadas por cinco factores de riesgo dietéticos y conductuales; ingesta disminuida de frutas y verduras, escasa actividad física, elevado índice de masa corporal y consumo de alcohol y tabaco.

El factor de riesgo más importante es el consumo de tabaco, siendo responsable del 20% de las muertes por cáncer en general, y el 70% de las muertes por cáncer de pulmón en todo el mundo.

En las regiones de África, Asia, América Central y Sudamérica se producen el 60% de los nuevos casos de cáncer anuales del mundo. Estas regiones representan el 70% de las muertes por cáncer en el mundo.

Se pronostica que los casos anuales aumentarán de 14 millones en 2012 a 22 millones en las próximas dos décadas.

Para controlar el cáncer es necesario aprender más acerca de las múltiples causas, patogenia y bases moleculares.

El origen de una neoplasia es la mutación de genes que regulan el crecimiento y la muerte celular y/o la reparación del ADN. Un proceso neoplásico no sólo es la proliferación celular si no también incluye la modificación de varias diferenciaciones.

Los tumores malignos en conjunto se denominan cánceres, palabra de origen latina que significa cangrejo, porque se adhieren de una manera obstinada a los tejidos adyacentes similar a como lo hacen los cangrejos a cualquier parte. Maligno implica que la lesión puede invadir y destruir el



tejido circundante y entrar en los sistemas sanguíneos y linfáticos para diseminarse a sitios distantes, proceso llamado metástasis.

El carcinoma sarcomatoide es un tipo de cáncer poco frecuente y de localización extremadamente rara en pulmón, con una incidencia del 0.16 % al 1 % en la población mundial, es más frecuente en varones y con una clara relación con el hábito tabáquico.

Los carcinomas sarcomatoides son tumores mixtos pertenecientes a la familia de los tumores bifásicos, por el hecho de presentar una diferenciación epitelial y mesenquimatosa. Incluidos de la clasificación de tumores pulmonares dentro de los tumores de células no pequeñas. Clásicamente se describen dos formas de crecimiento para este tipo de neoplasias: una periférica o peribronquial, invasora por lo general, de peor pronóstico y, una central, de característico crecimiento endobronquial. Esta última, origina un síndrome obstructivo precoz que permite el diagnóstico cuando el tumor está en un estadio más temprano y por ello tiene mejor pronóstico.



CAPITULO I. CONCEPTOS BÁSICOS DE NEOPLASIAS

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. Esto es resultado de la interacción de factores genéticos y externos (físicos, químicos y biológicos), que producen la degeneración de las células con lo que se originan lesiones precancerosas y finalmente tumores malignos. Dichos tumores suelen estar localizados, pero eventualmente pueden diseminarse a otros órganos (metástasis). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó en 2008 que la principal causa de muerte en el mundo es el cáncer (7.6 millones de casos), localizados en su mayoría en pulmón, estómago, hígado, colon y mama (OMS, 2011). México como resultado de los esfuerzos que se han llevado a cabo en materia de prevención, atención oportuna y sensibilización, tiene la tasa más baja de Latinoamérica (75.4)¹.

El cáncer es una enfermedad que ha estado presente desde épocas muy antiguas. Existen pruebas de tumores encontrados en restos prehistóricos que han demostrado que el cáncer existe desde entonces. La enfermedad se menciona en antiguos escritos de la India, Egipto, Babilonia y Grecia².

1.1 Terminología

La palabra *neoplasia* tiene como significado nueva formación (de origen griego neo= “nuevo, plasma= “cosa formada”). A las neoplasias sólidas también se les denomina tumores por su tendencia a ocupar un espacio. El término cáncer está designado para los tumores malignos, palabra de origen latino que significa cangrejo, por su gran similitud en adherirse de una forma obstinada como los cangrejos a cualquier parte. La oncología es la ciencia encargada del estudio de las neoplasias. Neoplasia se refiere a una masa anormal de tejido que crece en exceso y descoordinado comparada con los tejidos normales, además de persistir aún cuando los estímulos que lo desencadenaron desaparecen. La persistencia de los tumores es debido a las alteraciones genéticas que se transmiten a la progenie de las células tumorales, que permiten una

proliferación excesiva y no regulada que es independiente de los estímulos de crecimiento fisiológicos pero dependientes de la irrigación sanguínea del anfitrión (fig. 1) ^{2, 3,4} .

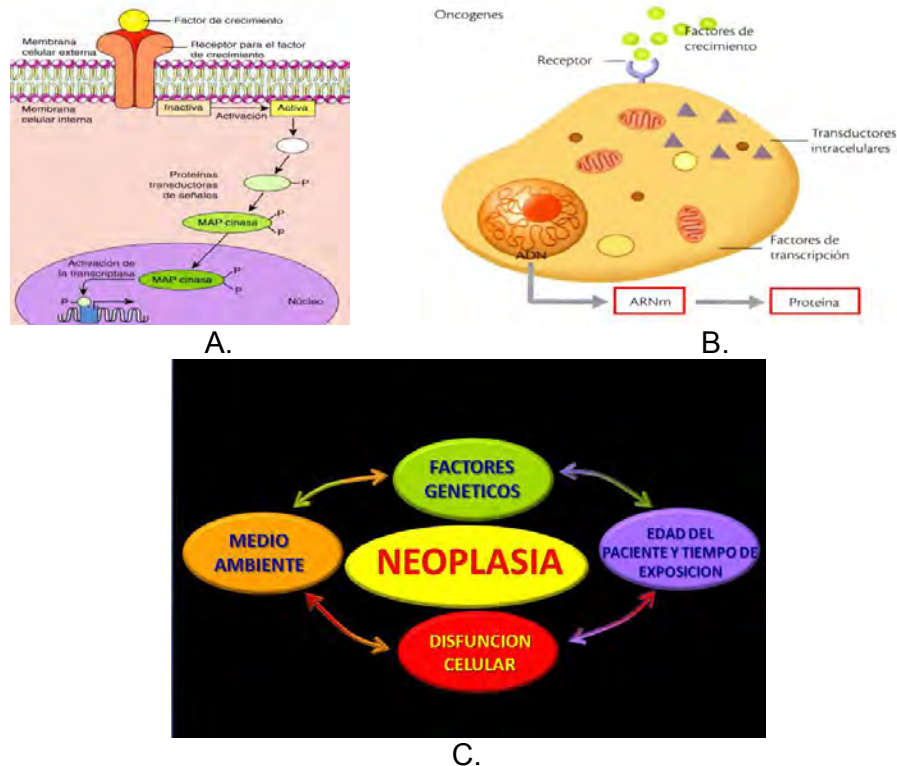


Figura 1 Vía para los genes que regulan el crecimiento y replicación celulares (A) Rutas de señalización de los protooncogenes (B) y Elementos necesarios para desarrollar una neoplasia (C) ^{4,6} (Fuente: directa. Cortesía del M.C Felipe de Jesús García León.)

Toda población de células neoplásicas se origina de una sola célula que ha sufrido un cambio genético, por lo tanto son clonales³.

Pero no todas las nuevas formaciones son neoplasias, existen nuevos crecimientos celulares en procesos de embriogénesis, regeneración y reparación, en la hiperplasia y en la estimulación hormonal. Solo que esta proliferación y maduración de células está controlada, existen células que proliferan toda la vida (células lábiles), células que proliferan de manera limitada (células estables), y existen otras que no se reproducen (células permanentes). La diferencia es que las células neoplásicas pierden el control y regulación de la replicación, formando una masa anormal de tejido (fig. 2) ⁵.

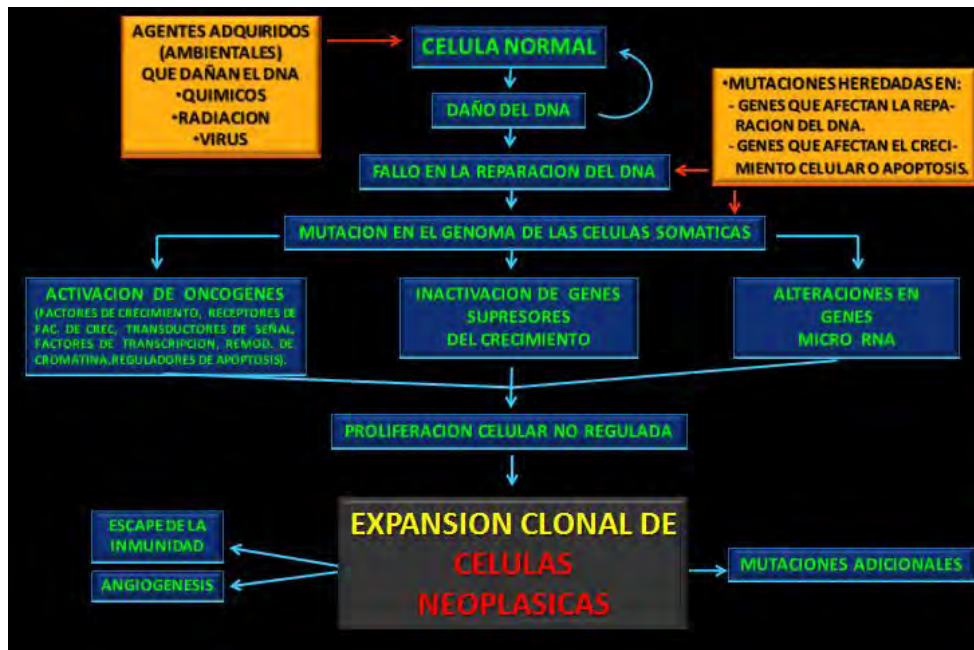


Figura 2 Esquema representativo de la base molecular del cáncer. (Fuente: directa. Cortesía del MC. Felipe de Jesús García León.)

1.2 Nomenclatura y organización de las neoplasias

De acuerdo a su evolución y su comportamiento biológico son neoplasias malignas o benignas⁶.

El tumor benigno es aquel que sus características microscópicas y macroscópicas se consideran inocentes, permanecerá localizado, no invade los tejidos adyacentes y no puede diseminarse (fig. 3). En ocasiones producen masas no localizadas y ocasionan enfermedades graves. Los tumores benignos se designan añadiendo el sufijo-oma predicho por el nombre de la célula de origen. Así es para los tumores de células mesenquimatosas. Existen excepciones como el melanoma (carcinoma de los melanocitos), hepatoma (carcinoma de los hepatocitos, linfoma (tumor maligno de tejido linfoide) y seminoma (tumor maligno de testículo) y mesotelioma (tumor maligno originario del mesotelio) son tumores malignos a pesar de tener el sufijo oma. Los tumores de origen epitelial se clasifican en forma variable algunos basándose en sus células de origen, otros en su patrón microscópico y otros más en su arquitectura

macroscópica. Los tumores con diferenciación primitiva se conocen con el sufijo blastoma^{3, 4, 6}.

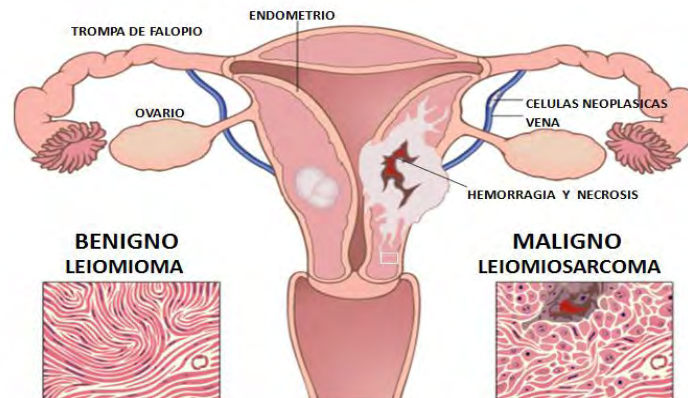


Figura 3 Comparación entre un tumor benigno del miometrio (leiomioma) y un tumor maligno del mismo origen (leiomiosarcoma)³.

Los tumores malignos en conjunto se denominan cánceres. Maligno refiere que el crecimiento puede invadir y destruir las estructuras adyacentes y diseminarse a localizaciones distantes (metastatizar). En consecuencia a su velocidad de crecimiento, estos tumores pueden comprimir vasos sanguíneos y crecer en mayor proporción a su irrigación sanguínea, y así provocar isquemia y lesión tisular^{2, 3, 4}.

Algunos de estos tumores tienden a secretar hormonas o citocinas, liberan enzimas y toxinas que producen una reacción inflamatoria lesionando al tejido normal y al mismo tumor. Existen los tumores malignos sólidos y los hematológicos⁴.

Tumores benignos y malignos, tienen dos componentes básicos: células neoplásicas clonales= *parénquima*. Tejido de sostén formado por tejido conjuntivo fibroso, vasos sanguíneos y cantidades variables de macrófagos y linfocitos; *estroma*^{3, 6}.

Las células neoplásicas determinan el comportamiento de las consecuencias patológicas del tumor. Su crecimiento y evolución depende de forma crítica de su estroma^{3, 6}.

Cuando las células parenquimatosas estimulan la formación de abundante estroma colágeno, fibroblástica y miofibroblástica por medio de sustancias secretadas en la matriz celular, se denomina *desmoplasia*³.



La nomenclatura de los tumores y su comportamiento biológico se basan principalmente en el componente parenquimatoso ⁶.

Un *adenoma* es un tumor epitelial benigno originado de las glándulas. Las neoplasias epiteliales benignas que producen proyecciones digitiformes o verrugosas desde las superficies epiteliales, visibles macroscópicamente o microscópicamente se denominan *papilomas*. Las que forman grandes masas quísticas son *cistoadenomas*. Cuando producen patrones papilares hacia los quistes de llaman *cistoadenomas papilares* ^{3, 6}.

Cuando una neoplasia benigna o maligna produce una proyección macroscópicamente visible sobre superficie mucosa y se proyecta se denomina *pólipo* ^{2, 3, 6}.

Los tumores malignos que se originan en el tejido mesenquimatoso se llama *sarcomas* del griego sar=carnoso. Tienen poco estroma. Los de origen celular epitelial, derivados de cualquiera de las tres capas germinales se llaman *carcinomas* ³.

Cuando un cáncer está compuesto por células indiferenciadas de origen tisular desconocido se denomina como un tumor maligno indiferenciado ³.

Los *tumores mixtos* están compuestos por células representativas de una sola capa germinal, con una diferenciación divergente de una única célula neoplásica hacia dos estirpes. Un tumor de *colisión* es aquel en donde dos ó más tumores de diferente estirpe histológica están presentes en el mismo órgano pero no se mezclan entre sí y pueden incluso estar combinados^{3, 5}.

El *teratoma* se origina de células totipotenciales procedentes de las capas germinales blastodérmicas, como las que están presentes en el ovario y el testículo y en ocasiones anormalmente presentes en restos embrionarios secuestrados en la línea media. Estas células tienen la capacidad de diferenciarse a cualquiera de los tipos celulares que se encuentran en un cuerpo adulto. Cuando todas las partes componentes están bien diferenciadas, es un teratoma benigno (maduro), cuando están menos diferenciadas, es un teratoma inmaduro, potencialmente maligno ^{3, 6}.



Las neoplasias donde el parénquima y el estroma están mezclados íntimamente, de modo que el tumor aparece como si fuera uno solo, se denominan *tumores histioides*. Si ambos componentes están separados como en un órgano, se hablará de *tumores organoides* ⁶.

De acuerdo con el tipo de células de origen del tumor se basa la clasificación histológica, donde se evalúan elementos de diferenciación y grados de diferenciación celular ⁶.

Los *hamartomas* son lesiones con diferenciación desordenada y localizada de componentes hísticos normales del órgano donde se originan ^{3, 6}.

Coristoma es una lesión o alteración congénita en la que los componentes no son propios del área. Tejido ectópico. Por lo tanto no es un tumor verdadero, aunque parezca ^{2,3,6}.

Los tumores del sistema hematopoyético se les agrega el sufijo-emia ³.

Las características morfológicas y funcionales de un tumor pueden ser; **papilar** se refiere a una neoplasia con estructura ramificada “en frondas o dedos”; así el término **medular** nos habla de una neoplasia con escaso tejido conectivo; **escirros o desmoplásico** es una neoplasia con estroma fibroso denso y proliferativo; **coloide** moco en el cual flotan islas de células tumorales; **mucinoso** que denota epitelio productor de mucina o moco; **seroso** epitelio productos de líquido seroso; **cisto** prefijo tiene aspecto quístico. **Comedocarcinoma** neoplasia ductal con material necrótico en los conductos ^{2, 3, 5,6}.

1.3 Criterios citológicos de malignidad

1.3.1 Diferenciación

Es el grado en que las células parenquimatosas neoplásicas se parecen a las células parenquimatosas normales correspondientes. Tanto morfológica como funcionalmente. En los tumores bien diferenciados las células hijas derivadas de estas células madre cancerosas conservan la capacidad de diferenciación, mientras que en los tumores poco diferenciados esa capacidad se pierde ^{2, 3, 6}.



1.3.2 Anaplasia

El término anaplasia etimológicamente significa: formar hacia atrás. Lo cual nos estaría diciendo que una célula se diferencia hacia un nivel más primitivo. Pero en realidad se refiere al origen de la neoplasia de células menos maduras con propiedades muy parecidas a las de la célula madre^{2,3,6}.

1.3.3 Pleomorfismo

Es la variación en el tamaño y la forma de las células tumorales y sus núcleos. En un mismo tumor podemos encontrar células grandes, hasta muy pequeñas y con aspecto primitivo^{2,3,6}.

1.3.4 Morfología nuclear anormal

Los núcleos contienen abundante cromatina, son núcleos hiper Cromáticos. Son grandes para la célula, la relación núcleo citoplasma puede aproximarse a 1:1 siendo que lo normal sería 1:4 o 1:6. La forma nuclear es variable y a menudo irregular, la cromatina con frecuencia está agrupada de manera grosera y distribuida a lo largo de la membrana nuclear. Normalmente se reconocen nucléolos grandes^{3,6}.

1.3.5 Mitosis

Los tumores indiferenciados generalmente poseen un gran número de mitosis, lo que nos indica mayor actividad proliferativa. Las figuras mitóticas son atípicas, anormales, que en ocasiones producen usos tripolares, cuadripolares o multipolares^{3,4}.

1.3.6 Perdida de polaridad

La orientación de las células anaplásicas está marcadamente alterada, crecen de forma anárquica y desorganizada. Los núcleos en situaciones normales se encuentran en la base de la célula. En las células tumorales pueden encontrarse en cualquier zona de la célula^{3,4}.

1.3.7 Otros cambios

Formación de células gigantes tumorales, algunas de las cuales sólo un enorme núcleo polimórfico único y otras tienen dos o más núcleos hiper Cromáticos grandes. Las células tumorales en crecimiento requieren de irrigación sanguínea, a menudo el estroma vascular es escaso y en



muchos tumores anaplásicos grandes áreas centrales sufren necrosis isquémica ^{3,4}.

1.3.8 Metaplasia

Es la sustitución de un tipo de célula por otro tipo. Casi siempre se encuentra la metaplasia relacionada con lesión, reparación y regeneración tisular. Frecuentemente es la respuesta adaptativa a una lesión crónica persistente. Lo que implica que el tejido asumirá el fenotipo que le proporcione la mejor protección frente a la agresión. El tipo celular de sustitución suele ser más susceptible a un cambio en el entorno. La metaplasia tiende a revertirse completamente si se termina el estímulo nocivo, el epitelio metaplásico acaba por volver a la normalidad ^{3,4}.

1.3.9 Displasia

El término displasia significa literalmente crecimiento desordenado. La displasia frecuentemente aparece en el epitelio metaplásico, pero no todo el tejido metaplásico es también displásico. La displasia se caracteriza principalmente por pérdida de uniformidad de las células individuales, así como la pérdida de su orientación arquitectural y se encuentra principalmente en los epitelios ^{3,4}.

Las células displásicas presentan a menudo un pleomorfismo considerable y contienen grandes núcleos hipercromáticos con una alta relación núcleo-citoplasma. Las figuras mitóticas son más abundantes de lo habitual, aunque casi invariablemente tienen una configuración normal. En ocasiones las mitosis aparecen en sitios anormales en el epitelio. Cuando los cambios no han rebasado la membrana basal se considera una neoplasia preinvasiva y se denomina carcinoma in situ. Ya que las células rompen la membrana basal, se dice que el tumor es invasivo ^{3,4}.

La displasia epitelial grave frecuentemente antecede a la aparición del cáncer. Sin embargo, la displasia no necesariamente progresa a cáncer. Los cambios leves a moderados que no afectan todo el espesor del epitelio pueden ser reversibles y, con la eliminación de las causas iniciales, el epitelio puede revertir a la normalidad ^{3,4}.



Cuanto más anaplásicos y de más rápido crecimiento sea un tumor, menos probable es que tenga una actividad funcional especializada. Las células en los tumores benignos casi siempre están bien diferenciadas y se asemejan a las células normales de origen; las células del cáncer están más o menos diferenciadas, pero siempre está presente cierto trastorno de la diferenciación^{3, 4}.

1.4 Cambios funcionales sugestivos de malignidad

Las células neoplásicas presentan variaciones respecto a las células del tejido de origen, a este fenómeno se le conoce como heterotipia. Variaciones como las ya mencionadas incluyen anisocitosis (tamaños variables). Las características fisiológicas que sugieren malignidad como las alteraciones en los cromosomas. Nos referimos a:

Disminución de la cohesión: Las células neoplásicas se desprenden por pérdida de E- cadherina, así invaden los tejidos adyacentes, cuanto menor adhesión tienen las células mayor agresividad de la neoplasia ^{3, 6}.

Pérdida de la inhibición por contacto: Al perder su adherencia pierden la inhibición de crecimiento y empiezan a proliferar a expensas del resto del tejido ^{3, 6}.

Motilidad: Se mueven de manera similar a la de los macrófagos. Esta movilidad depende de factores autocrinos y de células vecinas ^{3, 6}.

Guía por contacto: Hay una tendencia a crecer en zonas de menor resistencia; por eso algunas estructuras se comportan como barrera física de la neoplasia ^{3, 6}.

Producción de enzimas u otros productos: Con la finalidad de invadir y destruir se liberan sustancias que producen las propias células neoplásicas para subsistir e invadir las estructuras adyacentes mediante un proceso de degradación; metaloproteasas, como la colagenasa IV que degrada la membrana basal, la catepsina D y la urocinasa. También actúan factores angiogénicos, como el FGF- β y el VEGF, cuya función es favorecer su aporte de nutrientes y factores antiangiogénicos como la trombospondina tipo 1, la vasostanina, la angiostatina y la endostatina,

que son sintetizadas por los macrófagos del estroma neoplásico, a mayor vascularización, mayor agresividad de la neoplasia ^{3, 6} (fig. 4).

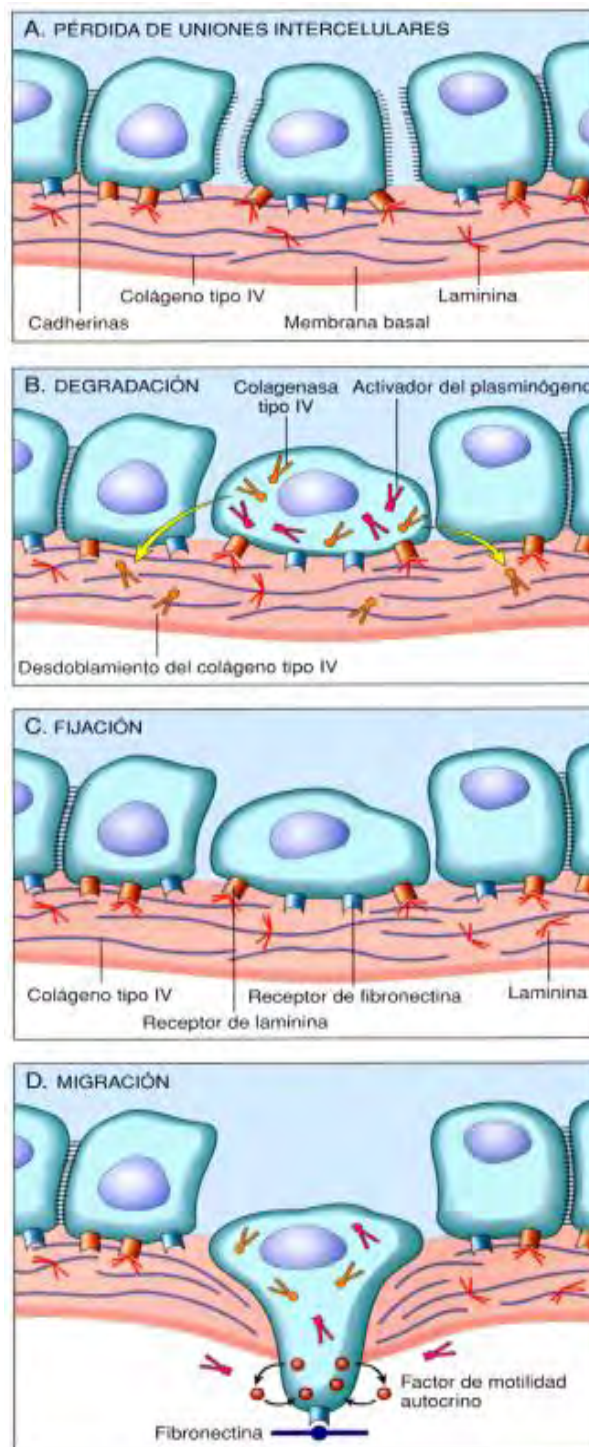


Figura 4 A-D. Secuencia de cambios funcionales sugestivos de malignidad ³.



1.5 Invasión y Metástasis

Infiltrar invadir. Cuando un tumor benigno crece y lentamente desarrollan una cápsula fibrosa (margen de tejido conjuntivo) que lo separa del tejido anfitrión. Deriva de la matriz extracelular del tejido nativo debido a la atrofia de las células parenquimatosas normales bajo la presión de un tumor en expansión ^{2, 3, 4, 6}.

Mantiene a la neoplasia delimitada, fácilmente palpable y movable, se puede enuclear quirúrgicamente. En los tumores malignos no existe una delimitación del tejido normal circundante ^{2, 3, 4, 6}.

Los tumores malignos de lenta expansión pueden desarrollar una cápsula fibrosa que los limita aparentemente, histológicamente muestran hileras de células que penetran en el borde e infiltran las estructuras adyacentes, un patrón de crecimiento como el cangrejo ^{2, 3, 4, 6}.

La metástasis son implantes tumorales que no continúan con el tumor primario ³.

La invasión de los cánceres permite penetrar; vasos linfáticos, vasos sanguíneos y cavidades corporales y así poder diseminarse ².

El 30% de los tumores sólidos se manifiestan con metástasis. La diseminación metastásica, disminuye en gran medida la posibilidad de curarse ^{2, 3}.

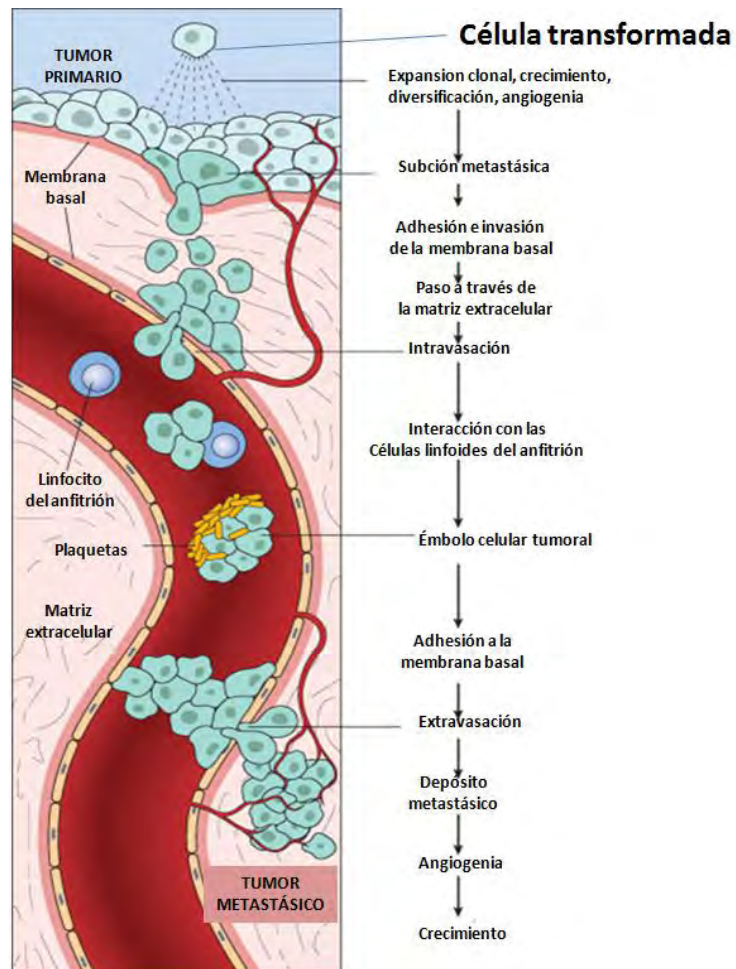
Vías de diseminación:

Siembra cavidades y superficies corporales: Siempre que penetra campo abierto, cavidad peritoneal, pleural, pericardica, subaracnoidea y espacio articular ^{3, 4}.

Diseminación linfática: Es más frecuente que los carcinomas metastasizen por esta vía, los sarcomas también pueden hacerlo por aquí. Los tumores no contienen vasos linfáticos funcionales ^{2, 3, 4, 6}.

Diseminación hematológica: Es típica de los sarcomas, es más difícil penetrar a las arterias así que lo hacen comúnmente por la venas (fig. 5)

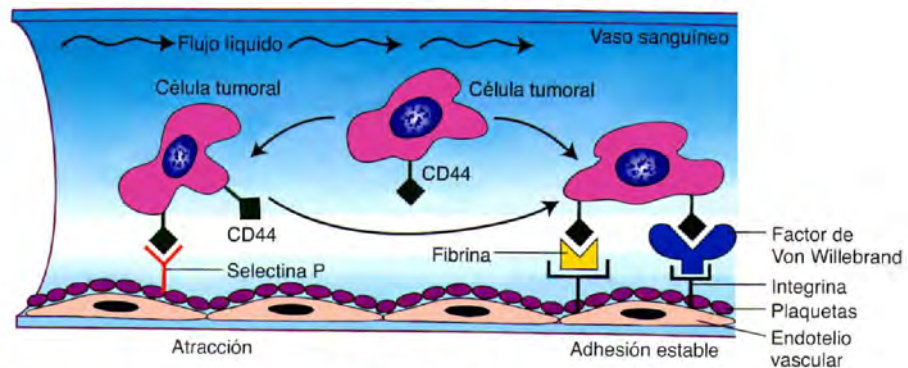
2,3.



.Figura 5 Cascada metastásica. Pasos secuenciales implicados en la diseminación hematológica de un tumor ³.

Siguen el recorrido de la vía venosa a menudo reposan en el primer lecho capilar (fig. 6)^{2,3}.

A. Adhesión de la célula tumoral a la superficie de las plaquetas fijas



B. Adhesión de las células tumorales a las células endoteliales activadas y a los leucocitos adheridos al endotelio

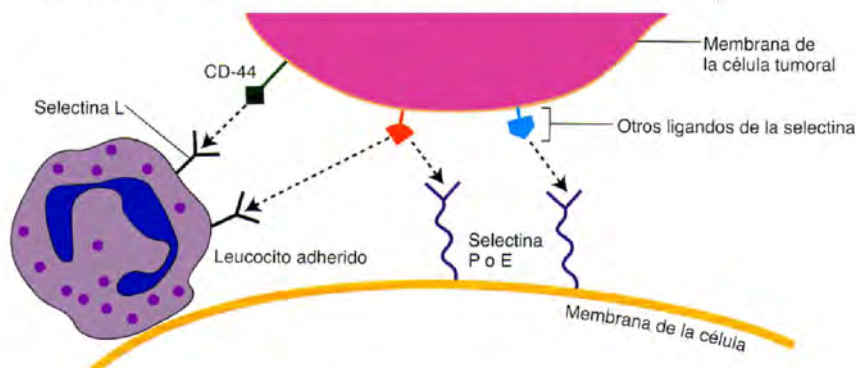


Figura 6 Mecanismos de la detención de la célula tumoral en la circulación. A. Adhesión de la célula tumoral a la superficie de las plaquetas fijas. B. Adhesión de las células tumorales a las células endoteliales activadas y a los leucocitos adheridos al endotelio².

1.6 Estadificación y gradación de tumores

La estadificación de los cánceres se basa en el tamaño de la lesión primaria, su amplitud de diseminación a los ganglios linfáticos regionales y la presencia o ausencia de metástasis sanguíneas³.

Para realizar la estadificación es indispensable contar con estudios radiográficos tales como la tomografía computarizada y la resonancia magnética así como examen clínico. En la actualidad se utiliza la tomografía por emisión de positrones (PET) con ella es posible detectar micrometástasis^{3,6}.



El método empleado es el sistema TNM en donde T significa tumor primario, N, ganglios, y M es igual a metástasis. Después de la letra T se añade un número del 1 al 4, y esto nos indicaría el tamaño del tumor, a la letra N se le agregara un número del 0 al 4, el cero nos indica que no hay ganglios evidentes y así progresivamente hasta el 4, esto nos indicara que existen ganglios contralaterales o ipsilaterales afectados. M se designa con 0, que significa ausencia, y 1 presencia de metástasis ⁶.

La gradación de un cáncer se basa en el grado de diferenciación de las células tumorales y en algunos cánceres, en el número de mitosis o las características arquitecturales. Se han desarrollados esquemas de gradación para cada tipo de tumor maligno y generalmente varían desde dos grupos, bajo grado y alto grado, hasta cuatro grupos³.

Grados de Broders

- Grado 1: no más de 25% de las células son inmaduras.
- Grado 2: de 25% a 50% de las células son inmaduras.
- Grado 3: de 50 a 75% de las células son inmaduras.
- Grado 4: más de 75% de las células son inmaduras.

1.7 Evasión de la apoptosis

La evasión de la apoptosis es uno de los procesos alterados en las células que permite la persistencia y de alguna manera el crecimiento de una neoplasia ^{2, 3, 4, 5, 6}.

Una célula mutada puede ser inducida a morir y así evitar que proliferen más células con mutaciones ³.

La apoptosis puede ser desencadenada por una célula que se desprende de la membrana (pierde cohesión a la membrana basal) daño en el ADN y una variedad de señales ^{3, 5}.

Las vías intrínsecas y extrínsecas activan la apoptosis.

P53 gen proapoptósico induce a la apoptosis en las células que son incapaces de reparar el daño al ADN. Puede afectarse por mutaciones que afectan directamente a las proteínas componente, así como por la pérdida de detectores como p53 (fig. 7) ³.

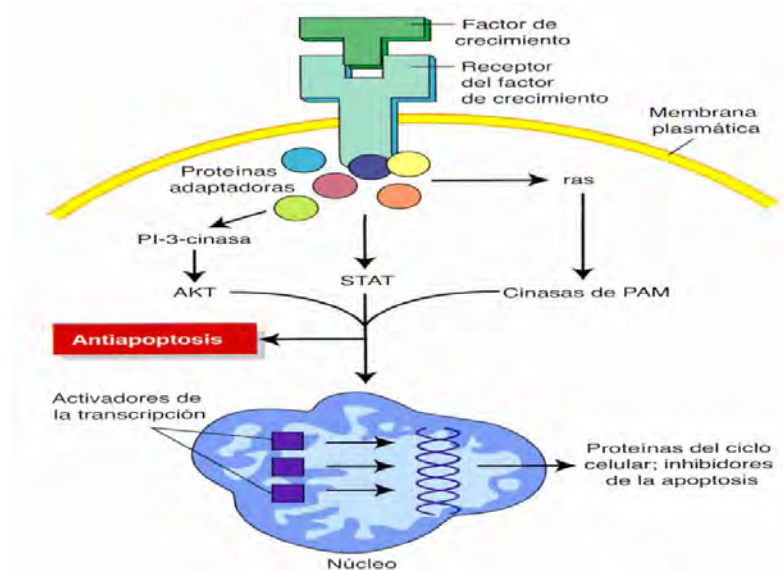


Figura 7 Vías de señalización que controlan la proliferación y la apoptosis ².

1.8 Envejecimiento celular en las neoplasias

Cuando se da el reconocimiento de un telómero corto, que significa que la célula ya no está en condiciones de seguirse dividiendo y tiene que salir del ciclo celular, el p53 y RB conduce a la detención del ciclo celular. Si logra detenerlo la célula se vuelve una célula senescente. Si esto no ocurre da lugar a la unión e extremos no homólogos de los cromosomas (vía de activación del rescate) y así se convierten en cromosomas dicéntricos. El ciclo es un puente-fusión-rotura. Si la telomerasa actúa permite que la célula se siga dividiendo y así surge una mutación por lo tanto cáncer. Si la telomerasa no actúa se da una catástrofe mitótica y después la muerte masiva de células (Fig. 8) ^{2, 3, 5}.

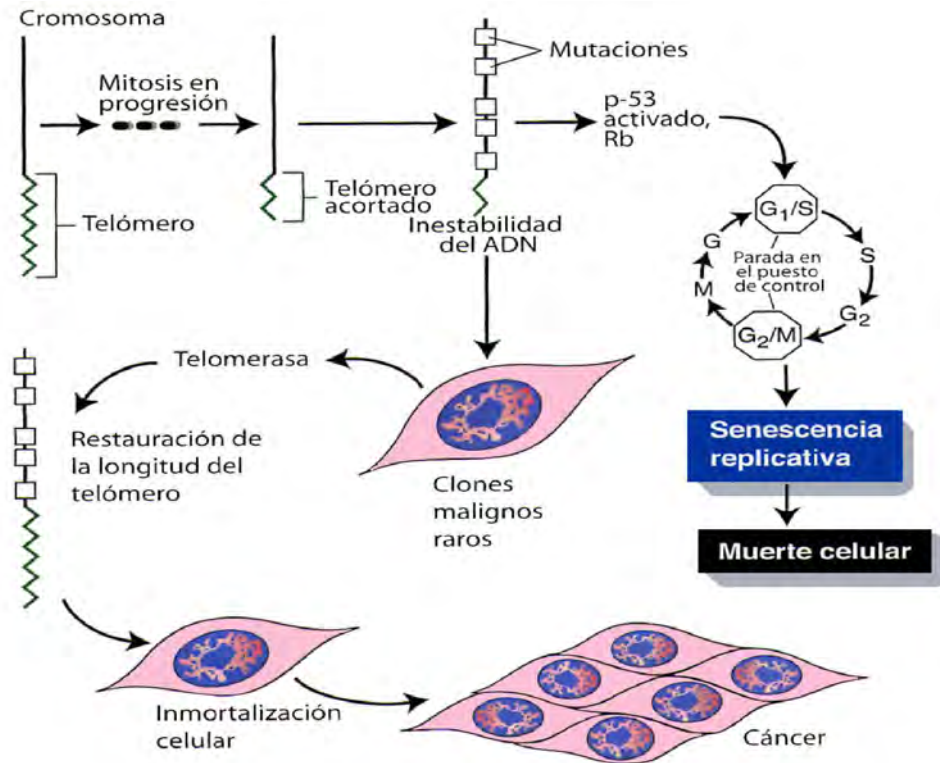


Figura 8. Secuencia de acontecimientos en la transformación celular derivada de la inestabilidad del ADN como consecuencia del acortamiento del telómero ².

1.9 Angiogénesis tumoral

A pesar de las alteraciones genéticas presentes en las células tumorales, que permiten la proliferación celular y el crecimiento, los tumores no pueden crecer más de 2 mm sin vascularización. Es necesario el aporte de oxígeno y nutrientes, eliminar desechos y los 2 mm es la distancia máxima por la que es posible difundir el oxígeno, los nutrientes y los desechos del tumor a los vasos sanguíneos^{3, 4}.

Las células cancerosas pueden estimular el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos, sintetizando factores que inducen a la angiogénesis, que se origina a partir de los vasos sanguíneos ya existentes. El proceso de la formación de nuevos vasos, mientras el interruptor angiogénico finaliza el estado de quiescencia vascular, está regulado por factores de crecimiento que favorecen la proliferación y factores que impiden la angiogénesis ^{2, 3,4,5}.

Al ser interrumpidos estos mecanismos de control y así favorecer la angiogénesis implica un aumento en la producción de factores angiogénicos y/o la pérdida de inhibidores angiogénicos. Estos factores pueden ser producidos directamente por las propias células tumorales o por células inflamatorias, como los macrófagos u otras células estromales asociadas a tumores ^{2, 3, 4}.

Los factores que influyen en la angiogénesis tumoral son el VEGF y sus receptores, quimiocinas, células inflamatorias e inmunitarias en la MEC e incluso miRNA. El VEGF deriva de células de tejido conjuntivo y de las plaquetas. Este factor induce a las células endoteliales su proliferación, aumenta la permeabilidad vascular, activa la supervivencia de las células endoteliales y moviliza a las células progenitoras endoteliales para que participen en la angiogénesis ^{2, 3}.

En células normales el p53 también puede regular los factores proangiogénicos y los antiangiogénicos, siendo así la pérdida de p53 en las células tumorales no sólo elimina puntos de control del ciclo celular sino también da lugar a un entorno más permisivo para la angiogénesis (fig. 9) ^{2, 3, 4}.

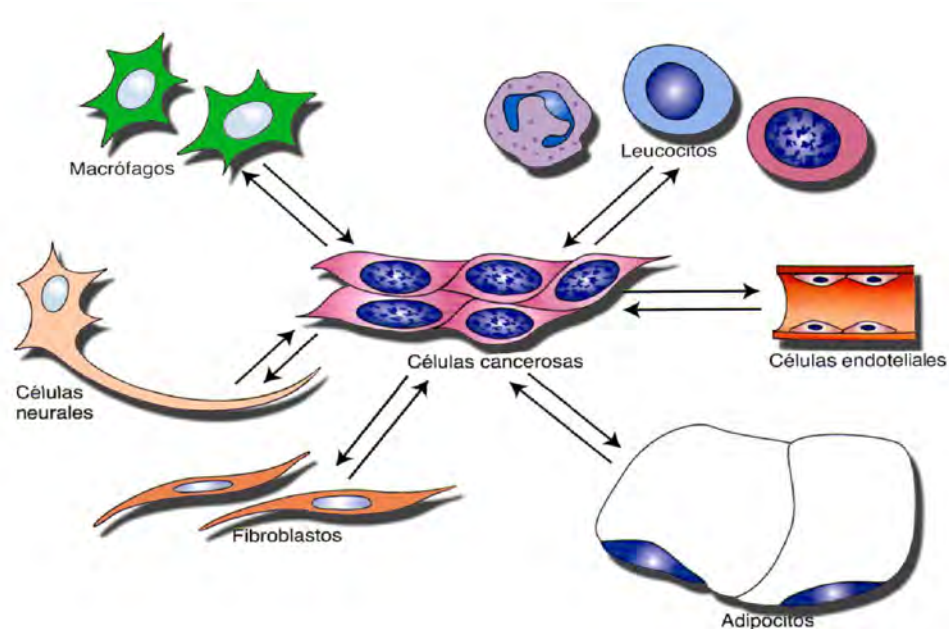


Figura 9 Las células tumorales en desarrollo interactúan con las células no malignas de su ambiente mediante la producción de mediadores solubles y otros ².

1.10 Crecimiento tumoral

La velocidad con la que crece un tumor está determinada por tres factores principales; el tiempo que tardan en duplicarse las células tumorales, la fracción de células tumorales que están en el fondo común replicativo y la velocidad a la que se eliminan o mueren las células. La duración del ciclo celular de una célula tumoral es igual o mayor que en las células normales correspondientes ^{3, 4, 5}.

Se nombra fracción de crecimiento a la cantidad de células del tumor que encuentran en el fondo común proliferativo. A medida que los tumores crecen las células abandonan el fondo común proliferativo a causa de su emisión, falta de nutriente, la necrosis, la apoptosis, la diferenciación y la reversión a la fase del ciclo celular G_0 (fig. 10) ^{3, 4, 5}.

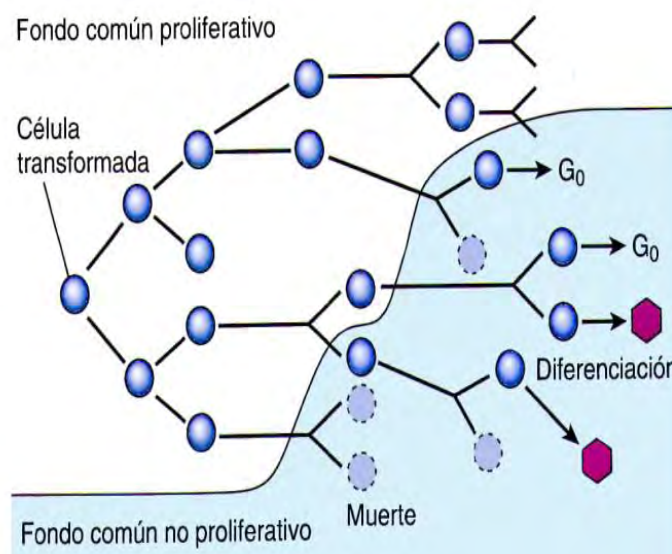


Figura 10 Representación esquemática del crecimiento tumoral. A medida que se expande la población celular, un porcentaje progresivamente mayor de células tumorales sale del fondo común replicativo mediante reversión a G_0 , diferenciación y muerte³.

El crecimiento progresivo del tumor está determinado por la cantidad de producción celular sobre la pérdida celular^{3, 5}.



Los tumores de crecimiento rápido tienen alto recambio celular, esto implica que las velocidades tanto de proliferación como de apoptosis son altas ^{3, 5}.

La fracción de crecimiento tiene un efecto sobre su susceptibilidad a la quimioterapia del cáncer. La mayoría de las sustancias anticancerosas actúan sobre células que están en el ciclo, por lo tanto un tumor con pocas células en el fondo común replicativo, tendrá un crecimiento lento pero será refractario al tratamiento con fármacos que matan células en división. La estrategia que se utiliza es hacer que las células que se encuentran en G₀ entren al ciclo. Esto se puede lograr con cirugía que disminuyan el tamaño del tumor o radiación y así hacer susceptibles al tratamiento a las células del tumor ^{3, 5}.

También esta correlacionado con su nivel de diferenciación y, por esto, los tumores malignos crecen más rápido que las lesiones benignas. Puede que la velocidad de crecimiento no sea constante. Existen factores hormonales por ejemplo ^{3, 5}.

1.11 Micro RNA

Los miRNA ejercen una función reguladora en el reconocimiento específico de la secuencia de los RNAm controlan el crecimiento celular, la diferenciación y la supervivencia celular ^{2, 3, 5}.

Cuando sufren cambios en la expresión de células cancerosas participan en la transformación neoplásica aumentando la expresión de oncogenes o reduciendo la expresión de genes supresores tumorales (Fig. 7) ^{2, 3, 5}.

1.12 Células madre mutadas

La presencia de células madre en los tejidos que contienen células de vida corta es importante para su mantenimiento y el recambio celular. Estas existen en un nicho creado por las células de soporte, a su vez estas producen factores que mantienen a las células madre ^{2, 3, 5}.

Las células madre se dividen asimétricamente para producir dos tipos de células hijas; unas que mantienen la capacidad proliferativa limitada, las cuales sufren diferenciación terminal y mueren, y aquellas que conservan el potencial de célula madre ^{2, 3, 5}.

Las células cancerosas tienen una capacidad proliferativa ilimitada por lo tanto conservan propiedades de células madre. Es necesario eliminar a las células madre de los tumores para curar al paciente, pero las células madre son resistentes a los tratamientos con fármacos. Las células madre de los tumores pueden diferenciarse a través de las células madre tisulares normales o a partir de células más diferenciadas, que como parte del proceso de transformación adquieren propiedades de autorrenovación (fig. 11) ^{2, 3, 5}.

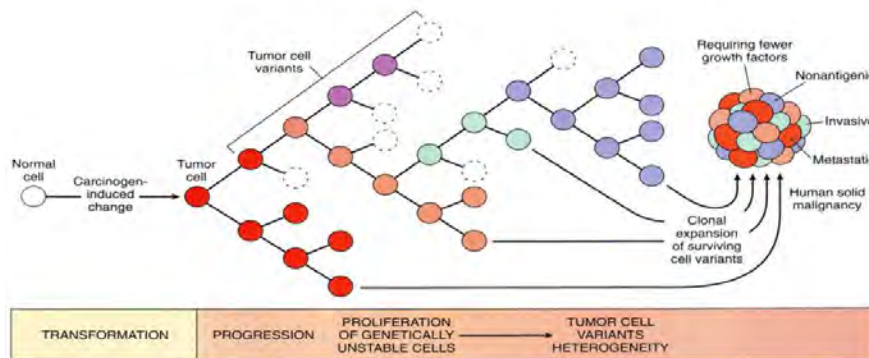


Figura 11 Progresión celular y generación de heterogeneidad ³.

1.13 Epidemiología

Los estudios epidemiológicos relacionan influencias ambientales, raciales, y culturales particulares con la aparición de neoplasias específicas. Algunas enfermedades asociadas a un incremento de riesgo para desarrollo de cáncer ofrecen datos para la patogenia del cáncer ^{2, 3, 4}.

1.14 Incidencia

Los tumores más frecuentes en hombres se originan en la próstata, pulmón y el colon-recto. En las mujeres el cáncer de mama, pulmón, colon y recto son los más frecuentes ⁷.

Tomando en consideración que la OMS identifica que los cánceres que más muertes causan en la población adulta son de pulmón, estómago, hígado, colon y mama; además de los cánceres originados por agentes virales –hepatitis B (VHB) y C (VHC) o Virus del Papiloma humano (VPH)–, que causan aproximadamente 20% de las muertes en el mundo (OMS, 2011) ⁷.



En México durante 2010, se observó que los principales tumores malignos que afectan a la población femenina adulta (de 20 años y más) fueron el cáncer de mama (24.3%), el cervicouterino (9.7%) y el de colon (3.2 por ciento), en los varones adultos se concentran en cáncer de próstata (7.9%), bronquios y pulmón (4.9%) y colon (4.6 por ciento) (fig. 12) ⁷.

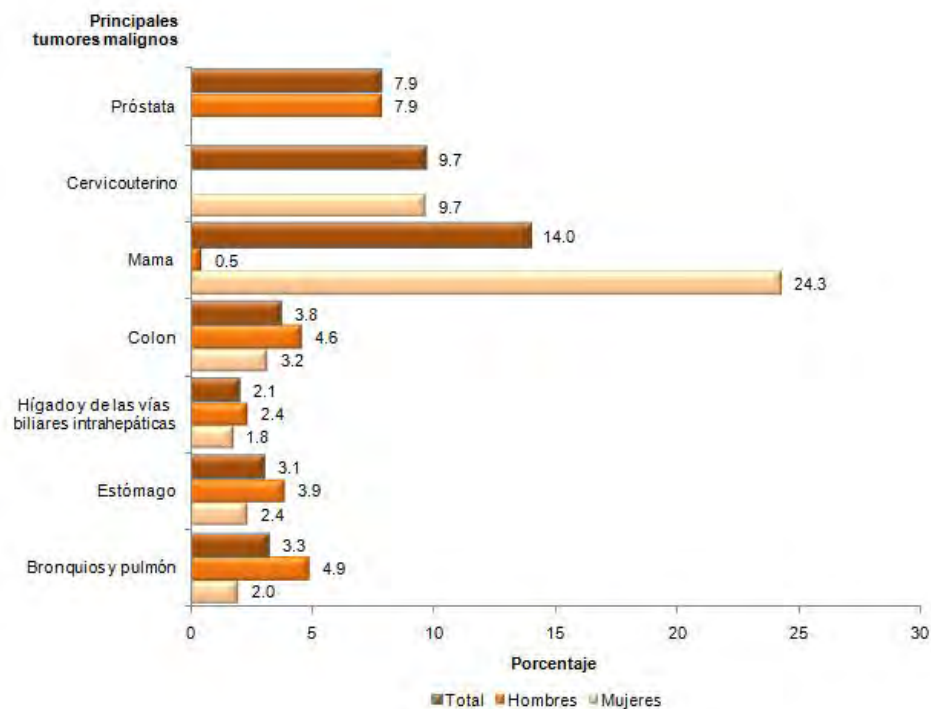


Figura 12 Porcentaje de morbilidad hospitalaria de la población de 20 años y más, por principales tumores malignos según sexo 2010 ⁷.

Las neoplasias del epitelio afectan principalmente a la población adulta (de 20 años y más); estos tumores están en las capas de células que recubren los órganos huecos y las glándulas, al igual que aquellos que forman la superficie externa del cuerpo, carcinomas que se asocian a factores de riesgo por estilos de vida poco saludables o ambientales. Los tumores malignos que padece la población adulta son diferentes según el sexo (fig. 13) ⁷.

2011

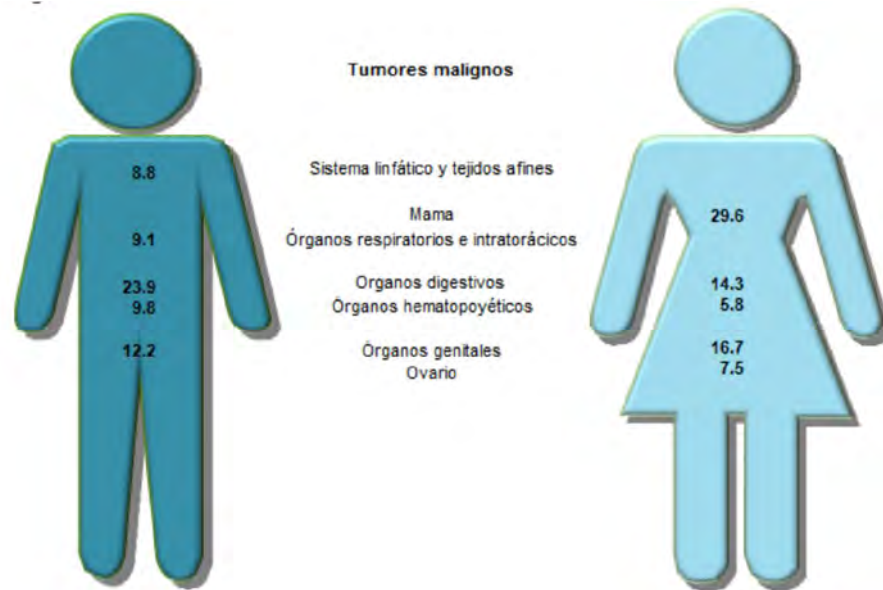


Figura 13 Porcentaje de morbilidad hospitalaria de la población de 20 años y más por principales tumores malignos según sexo 2011 ⁷.

1.15 Factores de riesgo para desarrollar el cáncer

Factores ambientales.- los factores ambientales cancerígenos están presentes en el ambiente, en el lugar de trabajo, en los alimentos y en las prácticas personales. Se puede estar expuestos a factores cancerígenos cuando se sale al exterior por los rayos UV y la neblina tóxica, cuando se toman medicamentos como el metotrexano, en el lugar de trabajo cuando existe exposición a asbestos, cloruro de vinilo, o en el hogar cuando hay una dieta rica en grasas, alcohol. La obesidad se asocia con un 14% en hombres y un 20% en mujeres de muertes por cáncer. El abuso del alcohol incrementa el riesgo de padecer algún tipo de cáncer bucofaríngeo, laringe y esófago, y el carcinoma hepatocelular. Fumar está asociado con el 90% de muertes por cáncer de pulmón. El riesgo para padecer cáncer cervical está relacionado con la edad del primer coito y el número de acompañantes sexuales, y la infección por el virus del papiloma humano transmitido de forma venérea contribuye a la displasia y al cáncer cervical. “Parece que casi todo lo que se hace para ganarse la vida o por placer engorda, es inmoral, ilegal o lo que es incluso peor, oncógeno” ³.



Edad.- un factor de riesgo que influye de manera importante para el desarrollo de cáncer es la edad o el envejecimiento. Debido a la acumulación de mutaciones somáticas asociada a la aparición de neoplasias. La disminución en la competencia inmunitaria que acompaña al envejecimiento también puede ser un factor. Las edades que tienen más riesgo son los últimos años de vida^{2, 3, 7}.

Género.- Los diferentes tipos de cáncer están propensos a desarrollarse de acuerdo con el género ^{2, 3, 7}.

Predisposición genética al cáncer.- Menos de un 10% de los pacientes con cáncer tienen mutaciones hereditarias que predisponen al cáncer y la frecuencia es incluso más baja 0,6% para ciertos tipos de tumores. Los genes que están asociados de manera causal con cánceres que tienen un fuerte componente hereditario normalmente también están implicados en las formas esporádicas mucho más frecuentes del mismo tumor ^{2, 3, 7}.

Síndromes cancerosos hereditarios autosómicos dominantes.- la herencia de un único gen mutante autosómico dominante incrementa en gran medida el riesgo de desarrollar un tumor. La mutación hereditaria frecuentemente es la mutación puntual de un alelo de un gen supresor tumoral. En las células somáticas se produce el silenciamiento del segundo alelo, normalmente como consecuencia de delección o recombinación ^{2, 3, 7}.

- En cada síndrome los tumores suelen originarse en lugares y tejidos específicos, aunque pueden afectar a más de una localización. No existe aumento en la predisposición del cáncer en general ^{2, 3, 7}.
- Los tumores asociados a síndromes cancerosos hereditarios frecuentemente se asocian con un fenotipo marcador específico. Igual que otras enfermedades autosómicas dominantes, aparecen tanto penetrancia incompleta como expresividad variable ^{2, 3, 7}.

Síndromes de reparación defectiva del ADN.- este grupo de enfermedades predisponentes se caracteriza por los defectos en la reparación del ADN y la consecuente inestabilidad del ADN. Es común



que estas enfermedades presenten un patrón autosómico recesivo. Estas enfermedades son; xerodermia pigmentaria, la ataxia-telangiectasia y el síndrome de Bloom, también se incluye CCNPH, una enfermedad autosómica dominante causada por la inactivación de un gen de reparación de los errores de emparejamiento del ADN. El más frecuente y relacionado con el incremento en la susceptibilidad al cáncer de colon, intestino delgado, endometrio y ovario ^{2, 3, 7}.

Cánceres familiares.- se ha observado que el cáncer puede aparecer con mayor frecuencia en ciertas familias sin un patrón claramente definido de transmisión. Las características que presentan los cánceres familiares incluyen la edad precoz de inicio de actividad sexual, tumores que se originan en dos o más familiares cercanos del caso índice y, en ocasiones, tumores múltiples o bilaterales. Es probable que la susceptibilidad familiar pueda depender de múltiples alelos de baja penetrancia. Los análisis de segregación familiar muestran que la predisposición de los tumores es dominante, pero no se puede excluir una herencia multifactorial ^{2, 3, 7}.

Relación entre factores genéticos y no genéticos.- podría decirse que el origen de las neoplasias en la mayoría de los casos es ambiental, pero el hecho de no existir antecedentes familiares no descarta un componente hereditario. Es complicado separar los factores hereditarios de los ambientales porque interaccionan de una manera muy íntima. Incluso en un tumor con componente hereditario bien definido, el riesgo de desarrollar el tumor puede estar relacionado por factores no genéticos ^{2, 3, 7}.

De acuerdo con la combinación de factores ambientales y hereditarios se determina la frecuencia relativa de diferentes tumores en países diferentes ^{2, 3, 7}.

1.16 Enfermedades como factores de riesgo para desarrollar cáncer

Durante nuestra vida estamos expuestos a factores que predisponen al cáncer como; el ambiente, las conductas y enfermedades clínicas.



Procesos fisiológicos como las proliferaciones regenerativas, metaplásicas, hiperplásicas y displásicas conforman un ambiente que favorece al origen de un tumor maligno, puesto que la replicación celular está involucrada en la transformación neoplásica ^{2, 3}.

Inflamación crónica: Virchow en el año de 1863 propuso que el cáncer se desarrolla en sitios con inflamación crónica. (24(1)) Esto se explica porque en el seno de una inflamación crónica no resuelta, la respuesta inmunitaria puede hacerse maladaptativa, promoviendo la oncogenia. Al igual que con cualquier causa de lesión tisular, existe una proliferación compensadora de las células para reparar el daño. Este proceso de regeneración es dependiente de factores de crecimiento, citocinas, quimiocinas y otras sustancias bioactivas producidas por las células inmunitarias activadas que promueven la supervivencia celular, la remodelación tisular y la angiogénesis. Existen casos donde la inflamación crónica incrementa el número de células que están en el fondo común de células madre tisulares, y terminan estando susceptibles al efecto de los mutágenos. Estos mediadores también causan tensión y mutaciones genómicas; además, las células inmunitarias activas producen especies reactivas de oxígeno que son directamente genotóxicas. Adicionalmente muchos de estos mediadores promueven la supervivencia celular, incluso estando presente un daño genómico. En un corto tiempo esto puede ser adaptativo; el organismo debe sobrevivir, y las células dañadas pueden repararse o eliminarse más tarde. Pero esto en la inflamación crónica es maladaptativo, y permite la creación y fijación de tales mutaciones, conduciendo así al cáncer ^{2, 3}.

Enfermedades precancerosas: existen enfermedades como la gastritis atrófica crónica de la anemia perniciosa, la queratosis solar de la piel, la colitis ulcerosa crónica y la leucoplasia de la cavidad oral, la vulva y el pene, que tienen asociación establecida con el cáncer y se han denominado enfermedades precancerosas. El término persiste por el aumento del riesgo que existe para desarrollar cáncer ^{2, 3}.



1.17 Agentes carcinógenos

Un agente carcinógeno es aquella sustancia, energía o virus que va a inducir el desarrollo del cáncer. Existe una clasificación de agentes carcinógenos que los dividen en tres grupos importantes:

Agentes químicos: Se calcula que el 80% del cáncer humano se produce por factores ambientales, principalmente por compuestos químicos. La razón puede ser por exposición en el trabajo, a los alimentos que contienen aflotoxina B₁, producida por el moho *Aspergillus flavus* que se encuentra en cacahuates contaminados, y al estilo de vida, como fumar o consumir alcohol ^{2, 3, 5, 6}.

La carcinogénesis es un proceso de múltiples pasos. Primero existe una iniciación, resultante de la exposición al carcinógeno en una dosis suficiente, la célula iniciada se altera volviéndose capaz de originar un tumor. Sin embargo la iniciación sola no es suficiente para la formación de un tumor. Segundo la iniciación causa un daño permanente en el ADN. Por ello es rápida e irreversible y tiene memoria. Tercero los promotores pueden inducir tumores en células iniciadas, pero son no oncógenos por sí mismos. Esto es porque los cambios provocados por los promotores no dañan directamente al ADN y son reversibles. Los promotores son la presencia continua del estímulo activador, que puede ser un agente químico o físico exógeno, o puede reflejar un mecanismo endógeno (por estimulación hormonal, o el efecto de sales biliares). El cuarto paso es la progresión, en esta etapa el crecimiento se vuelve autónomo, es decir que ya no necesita la presencia del carcinógeno, para esta etapa ya se han acumulado suficientes mutaciones como para immortalizar a las células. La quinta etapa ya es como tal el cáncer, es el resultado final de toda una secuencia de procesos, y se determina cuando las células adquieren la capacidad de invadir otros tejidos y producir metástasis (fig. 14)^{2, 3, 5, 6}.

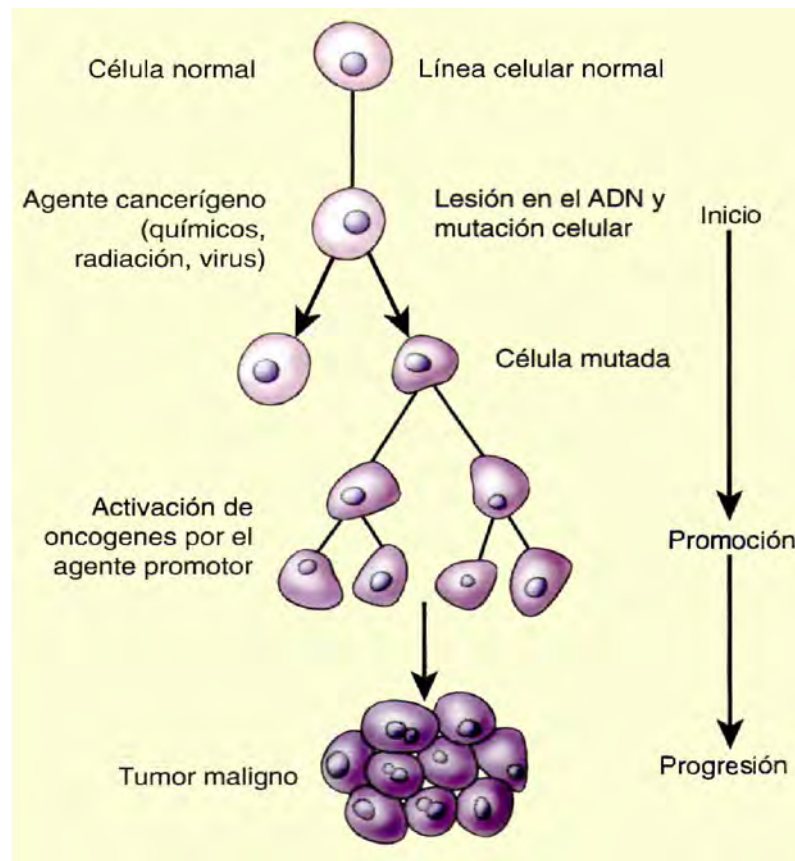


Figura 14 Procesos de inicio, progresión y promoción en la evolución clonal de los tumores malignos ⁴.

Las dianas de los agentes carcinogénicos son el ADN, ARN y proteínas, en algunos casos estas interacciones causan la muerte celular. Las sustancias químicas que pueden causar iniciación de la carcinogénesis se pueden clasificar en: de acción directa y de acción indirecta ^{2, 3, 4, 5}.

Los agentes de acción directa no se metabolizan, ya que interactúan directamente con las moléculas blanco ⁵.

Los agentes de acción indirecta requieren ser metabolizados para convertirse en un carcinógeno final antes de hacerse activos.

Los principales carcinógenos iniciadores son:

Directos

Agentes alquilantes (contenidos en fármacos quimioterápicos) que si bien durante el tratamiento destruyen células neoplásicas después son responsables del origen de linfomas y leucemias ^{3, 5}.



Agentes acetilantes como acetilimidazol y cloruro de dimetilcarbamilo ^{3, 5}.

E indirectos

Hidrocarburos aromáticos policíclicos que derivan del alquitrán de hulla y comprenden el benzo(a)pireno, 3- metilcolantreno y el dibenzoantraceno, según el lugar de aplicación es el tipo de cáncer que produce (p. ej. la aplicación tópica produce cáncer de piel, por inyección subcutánea puede producir sarcomas, la inhalación es causante de cáncer de pulmón, cuando son introducidos en diferentes órganos por las vías parenteral/ de metabolización pueden producir cáncer de ese órgano) las fuentes principales de hidrocarburos aromáticos policíclicos son la combustión y masticación del tabaco, el humo, los combustibles fósiles (el carbón), hollín, alquitrán, vaselina, alimentos animales ahumados, contaminantes industriales y atmosféricos ^{2, 3, 5}.

Aminas aromáticas y colorantes azoados estos producen tumores vesicales y hepáticos (*β -naftilamina*; en trabajadores de los colorantes de la anilina y la goma, *Benzidina*; en la inducción del cáncer de vejiga, *azocolorantes*; utilizados para pigmentar alimentos, causando cáncer hepatocelular) ^{2, 3, 5}.

Productos naturales como la aflatoxina B1, actinomicina D, mitomicina C, safrola y nueces de Betel ^{3, 5}.

Las nitrosaminas y nitrosamidas están involucradas en el carcinoma gástrico (se metabolizan en el estómago por la nitrosilación de los conservadores de los alimentos) ^{3, 4, 5}.

Monómero de cloruro de vinilo derivado del polímero del PVC causante del hemangiosarcoma del hígado ^{3, 4, 5}.

Asbesto involucrado en carcinoma broncogénico y mesotelioma, especialmente en fumadores ^{3, 4, 5, 6}.

Compuestos con arsénico causantes de hiperplasia epidérmica y en el carcinoma basocelular ^{3, 5}.

Metales como níquel, plomo, cobalto, cromo etc. en trabajadores industriales, producen cáncer de pulmón ^{3, 5}.



Insecticidas y fungicidas en la carcinogénesis en animales de experimentación^{3, 5}.

Sacarina y ciclamatos, en el cáncer en animales de experimentación^{3, 5}.

Los principales carcinógenos promotores son:

Ésteres de forbol: actúa por vía de activación de proteínas de inducción de señales^{3, 5}.

Hormonas: el exceso de estrógenos endógenos o exógenos en la promoción de cánceres de endometrio y mama, la administración prolongada de dietilestilbestrol en la etiología del carcinoma de endometrio posmenopáusico y en el cáncer vaginal en niñas adolescentes hijas de madres expuestas a esta hormona durante su embarazo^{3, 5}.

Dietéticos: la grasa en la dieta aumenta el riesgo de cáncer de colon, el humo del cigarro y las infecciones virales, etc^{3, 5}.

Agentes físicos: hablamos de energía radiante y los cuerpos extraños. Radiación ultravioleta; causa cáncer de piel sobre todo en personas de piel clara y sus efectos sobre las células son inactivación enzimática, inhibición de la división celular, mutagénesis, muerte celular y cáncer. La Radiación ionizante; rayos x, rayos gamma, rayos alfa y beta, isótopos radioactivos, protones y neutrones, pueden producir cáncer como todos los tipos de leucemias, cáncer de tiroides, piel, mama, ovario, útero, pulmón, mieloma y glándulas salivales. El riesgo va en aumento en proporción a la dosis y alta transferencia lineal de energía. **Cuerpos extraños:** la implantación de materiales inertes, lesión mecánica o trauma de un tejido, cálculos vesiculares o renales, quemaduras, se sugiere que aumentan el riesgo pero nada comprobado^{3, 5, 6}.

Agentes biológicos: hay casos específicos que muestran la implicación de agentes biológicos para el desarrollo del cáncer como parásitos, bacterias, hongos y virus, estos últimos los más importantes^{2, 3, 4, 5, 6}.

- Oncogénesis por virus DNA (virus del herpes y Epstein-Barr, provocan la enfermedad de Hodgkin, el linfoma de células B asociado al sida y el carcinoma nasofaríngeo, el VPH favorecen el crecimiento del tumor y causa carcinoma de cuello uterino, el VHH-



8 produce sarcoma de kaposi, el VHB induce un proceso regenerativo constante en el hepatocito, haciendo que el proceso se vicie y genere un tumor) ^{2, 5}.

- Oncogénesis por virus RNA (el HTLV-1 y el VHC similar al VHB) ⁶.

1.18 Aspectos clínicos

Los tumores benignos y malinos causan signos y síntomas, y es de suma importancia identificarlos ya que pueden ser la primera manifestación clínica que se presenta. Estos efectos pueden ser locales o generalizados ^{2, 3}.

Los **efectos locales** son: compresión, obstrucción mecánica, destrucción tisular e infarto, ulceración y hemorragia ^{2, 3}.

Caquexia por cáncer es la manifestación de astenia, adinamia, pérdida de peso, anemia y anorexia ^{2, 3}.

Fiebre está relacionada con el crecimiento tumoral probablemente sean las propias células tumorales las que elaboran pirógenos y las células inflamatorias del estroma tumoral pueden producir IL-1, la fiebre aparece sin poder explicarla con un proceso infeccioso ^{2, 3}.

Síndromes endocrinos los tumores malignos pueden producir una serie de hormonas que no están bajo el control regulador normal y son responsables de: síndrome de cushing, antidiuresis inadecuada, hipercalcemia, hipocalcemia, síndromes gonadotrópicos e hipoglucemia ^{2, 3}.

Síndromes neuromiopáticos puede ser la destrucción progresiva de neuronas de todo el sistema nervioso, dañando también a las células musculares, muchas de ellas causadas por mecanismos autoinmunitarios, los síndromes son: neuropatía sensorial y encefalomieloneuritis, encefalitis límbica, neuropatías autónomas paraneoplásicas, degeneración cerebelosa progresiva, pérdida de la visión, opsoclonomicroclono, enfermedades de las neuronas motoras altas y bajas, neuropatía motora subaguda, neuropatía periférica, trastornos de la unión neuromuscular y síndrome de Eaton- Lambert ^{2, 3}.



Síndromes sanguíneos la complicación de algunos tumores se encuentra presente en las células sanguíneas, algunas de ellas son: la eritrocitosis, anemia, leucocitos y plaquetas (granulocitosis paraneoplásica, eosinofilia y la basofilia, y la trombocitosis). También forman parte de estos trastornos la trombosis venosa,, coagulación intravascular diseminada, endocarditis trombótica no bacteriana ^{2,3}.

Síndromes gastrointestinales como la malabsorción (porque la mitad de los pacientes con cáncer desarrollan alguna anomalía histológica del intestino delgado incluso aunque el tumor pueda no afectar al intestino delgado) y la hipoalbuminemia ^{2,3}.

Síndromes renales las trombosis en las venas renales o la amiloidosis sistémica puede producir síndrome nefrótico en pacientes con cáncer ^{2,3}.

Síndromes cutáneos como la acantosis pigmentaria, dermatofitosis o la polimiositis y el síndrome de Sweet ^{2,3}.

Amiloidosis se presenta en los casos particulares de mieloma múltiple y con el carcinoma de célula renal, pero también con otros tumores sólidos y linfomas ^{2,3}.

1.19 Diagnóstico del cáncer

El diagnóstico se basa en la observación microscópica de rutina de la biopsia. Identificar un tumor benigno y un maligno es el desafío más importante ^{2,3,5}.

Los criterios utilizados para valorar la naturaleza biológica de cualquier tumor se basan no solo en principios biológicos sino también en la correlación histórica de los patrones histológicos y citológicos con los resultados clínicos y de investigación ^{2,3,5}.

Los métodos histológicos son aquellos que examinan las biopsias después de ser fijadas. Los métodos citológicos consisten en el estudio de células desprendidas en las cavidades corporales ^{2,3,5}.

La inmunohistoquímica y citoquímica ayudan al patólogo a identificar la composición química de las células, sus componentes y sus productos mediante métodos de tinción especiales ^{2,3,5}.



La inmunohistoquímica es un método inmunológico para reconocer una célula por uno o más de sus componentes específicos en la membrana celular, el citoplasma o el núcleo ^{2, 3, 5}.

Existen marcadores tumorales que son productos de las neoplasias malignas que se pueden detectar en las células o en los líquidos corporales. Algunos son útiles para identificar la célula de origen de un tumor metastásico o de un tumor primario con escasa diferenciación. Entre los marcadores útiles desde el punto de vista diagnóstico están productos como las inmunoglobulinas, las proteínas fetales, las enzimas, las hormonas y las proteínas del citoesqueleto y de unión ^{2, 3, 5}.

También existen antígenos asociados a tumores que ayudan a detectar algún tipo de carcinoma y las concentraciones sanguíneas de los antígenos tumorales son de ayuda en la vigilancia del desarrollo de metástasis y progresión del tumor después de tratar la neoplasia primaria. Los más representativos son:

PSA antígeno protático específico

CEA antígeno carcinoembrionario

CA antígeno canceroso

Algunos antígenos también pueden utilizarse para tomar una decisión terapéutica como los receptores de estrógenos/progesterona y HER-2/neu y el receptor del factor de crecimiento epidérmico EGFR para el cáncer pulmonar y el c/kit para los tumores del estroma gastrointestinales ^{2,3}.

Los carcinomas expresan: citoqueratinas, PSA, CEA, CK20, tiroglobulina, receptores de P/estrógenos y progesteronas, antígenos de Lewis, CA125 ^{2, 3}.

Los tumores neuroendocrinos expresan: cromograninas, sinaptofisina ^{2, 3}.

Los melanomas malignos expresan: HMB-4s, S-100, no son positivos para citoqueratinas ^{2, 3}.

Los sarcomas de tejidos blandos expresan: vimentina, actina específica de músculo, proteínas neurofilamentosas, proteína ácida fibrilar glial ^{2, 3}.



Los linfomas malignos expresan: antígeno común leucocítico (LCA, CD45), ayudan a diferenciar entre linfocitos T y B, monocitos y granulocitos y las variables de madurez de estas células ^{2,3}.

Tumores vasculares expresan: anticuerpos contra CD31, contra el antígeno relacionado con el factor VIII o por la unión de ciertas lectinas ^{2,3}.

Las células proliferantes muestran ki-67, antígeno nuclear de la célula proliferante PCNA (destacan la tasa de crecimiento de los tumores ^{2,3}).



CAPITULO 2. CARCINOMA SARCOMATOIDE DE PULMÓN

El cáncer de pulmón tiene una clasificación histológica y es la siguiente:

Sarcomatoso y sarcomatoide

Microcítico- células pequeñas

No microcítico- células no pequeñas

Aquel que tenga al menos un 10% de un segundo componente será dosificado como carcinoma mixto⁸.

Criterios básicos de la clasificación:

- Rasgos de malignidad
- Células epiteliales
- Presencia de citoplasma

Los tumores con escaso citoplasma cuyas células se agrupan, adaptándose los núcleos entre sí, corresponden a los carcinomas de células pequeñas.

Los tumores con citoplasma amplio, que puedan diferenciarse hacia formaciones tubulares, secreción o formación de escamas de queratina corresponden al grupo de células no pequeñas⁸.

Alteraciones genético-moleculares en el cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es uno de los cánceres que causa más muertes en el mundo. El tabaco es la causa principal del cáncer de pulmón⁸.

El proceso de carcinogénesis se inicia y progresa debido a la acumulación de alteraciones en genes esenciales para el crecimiento y división celular⁸.

Rutas bioquímicas donde se da la alteración

- División celular
- Detección
- Reparación del daño del DNA
- Muerte celular programada (apoptosis)
- Factores de transcripción



- Vías transductoras de señales y moléculas de adhesión celular.

Alteraciones genéticas en componentes del ciclo celular en el cáncer de pulmón⁸.

- Genes supresores tumorales: retinoblastoma (Rb y p16) principalmente el Rb en el cáncer de células pequeñas CPCP, p16 en el cáncer de células no pequeñas CPCNP. Por deleciones genéticas, p16 por hipermetilación de su región promotora.
- Amplificación génica del oncogén cidiina D1
- Alteraciones en diversas proteínas implicadas en el ciclo celular.
- Pérdida de los inhibidores del ciclo P21 Y P27.
- Incrementos en los niveles de distintas ciclinas CDK1, CDK2, CK4, CDK6 promueven la progresión del ciclo celular.

Alteraciones génicas en vías transductoras de señales bioquímicas⁸.

- Dan lugar a la transmisión de un estímulo constante al interior de la célula
- Resultado: efecto mitogénico.
- Mutaciones de krans (adenocarcinoma)
- Gen PTEN Y LKB1, el primero en CPCP y el segundo en adenocarcinomas

Alteraciones génicas en la vía e la apoptosis. (Muerte programada de la célula ante ciertos daños incompatibles con su buen funcionamiento p53 y p14 que se activa dentro de la célula y que promueven la reparación de ese daño genético o, si el daño es irreparable, se promueve la apoptosis⁸.

- Cambios en los niveles de distintas proteínas implicadas en la apoptosis; fas susviva, NFkB, etc.



Alteraciones génicas en reguladores de la transcripción génica

- Amplificados los genes de la tominia m y c
- Mutaciones en los niveles de proteínas implicadas en la regulación transcripcional a través de la remodelación de cromatina.

El carcinoma sarcomatoide de pulmón es un carcinoma de células no pequeñas poco diferenciado con un componente del sarcoma. Se les da el término de sarcomatoide por la presencia de un componente de sarcoma o parecido al sarcoma^{9, 10, 11}.

Existen 5 subtipos de carcinoma sarcomatoide:

- Carcinoma pleomórfico
- Carcinoma de células fusiformes
- Carcinoma de células gigantes
- Carcinosarcoma y
- Blastoma pulmonar

Los carcinomas de células no pequeñas son raros; comprenden el 1% de todos los cánceres de pulmón^{9, 10, 11, 12}.

Existe predominación por pacientes hombres y fumadores. Se diagnostica en pacientes con promedio de edad de 65 años. Los síntomas más comunes son la tos y la hemoptisis. Tiene un comportamiento agresivo. El componente sarcomatoso puede ser: hueso, cartílago o músculo esquelético^{9, 10, 11, 12}.

Se ha impulsado cambiar la clasificación de los tumores sarcomatoides de pulmón por la heterogeneidad histológica de los tumores y por la comprensión de la evolución de sus orígenes genéticos. Los patrones histológicos de los tumores pulmonares reconocen un carcinoma de células fusiformes como variantes del carcinoma de células escamosas y al carcinoma de células gigantes como una variante del carcinoma de células grandes; y al carcinoma y blastoma pulmonar como tumores malignos diversos. Se clasificaron estas lesiones como monofásicas y



bifásicas. Las bifásicas a su vez se clasifican como homólogas o heterólogas^{9, 10, 11, 12}.

Criterios relativos de los carcinomas sarcomatoides:

- Puede originarse central o periféricamente
- Con mayor frecuencia se presenta como solitario
- Masas periféricas con predilección de lóbulos superiores
- Esta en estrecha relación con el tabaco, similar a otros carcinomas de pulmón.
- Son tumores grandes (2cm a 8cm) con promedio de 7 cm.
- Invaden la pared del pecho
- Tienen una consistencia suave, carnosa y firme, dura o gomosa. Tienen un color gris blanco, amarillo tostado, muestran hemorragia, necrosis y cavitaciones en ocasiones.

Morfológicamente

Carcinoma pleomórfico: poco diferenciado, células no pequeñas; adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células grandes; 10% de células fusiformes y/o células gigantes. Se disponen de forma confusa fascículos o patrón estoriforme. Por lo general solo ocupa parénquima pulmonar^{12, 13, 14}.

Existen 4 hipótesis que sugieren el probable origen de estos tumores mixtos:

- Restos embrionarios; sugiere derivación de fuera de lugar “miniórganos” que son completos con epitelio y estroma.
- Colisión: proliferaciones separadas de epitelio maligno y mesenquima.
- Inducción estromal/ metaplasia; los elementos sarcomatosos son una respuesta atípica al crecimiento de un carcinoma en el lugar neoplásico.



- Totipotenciales; origen del tumor a partir de una sola célula madre que se diferencia en componentes epiteliales y mesenquimales separados.

Las pruebas de inmunohistoquímica, ultraestructurales y estudios moleculares indican que estos tumores son carcinomas con diferentes grados de diferenciación divergente en lugar de carcinosarcoma^{9, 11, 13,14}.

El carcinosarcoma se define como una mezcla de carcinoma de células no pequeñas y componente sarcomatoide; óseo, cartilago o músculo esquelético⁹.

Las células gigantes malignas son: discohesivos, unicelulares o multinucleadas pueden tener de moderado a abundante y denso citoplasma, eosinofilo. A menudo mostrar emperipolesis por leucocitos polimorfonucleares o linfocitos, son anaplásicos, con formas extrañas^{9, 10, 11}.

Las células tumorales están embebidas en un estroma fibroso o mixoide.

El carcinoma fusocelular es un carcinoma de células no pequeñas compuesta de células tumorales en forma de huso^{12, 13, 14}.

El carcinoma de células gigantes es un carcinoma de células no pequeñas, es anaplásico y contiene células tumorales gigantes. El componente de carcinoma más común es el carcinoma de células escamosas, seguido del adenocarcinoma, adecarcinoma mezclado con carcinoma de células escamosas, y finalmente, carcinoma de células gigantes. El componente de sarcoma más común es el rhabdomiocarcinoma, seguido por osteosarcoma, mezclado con condrosarcoma, y osteosarcoma solos. El blastoma pulmonar, es un tumor bifásico compuesto por un componente epitelial primitivo bien diferenciado. El adenocarcinoma fetal y un estroma mesenquimal primitivo que puede contener osteosarcoma, condrosarcoma y rhabdomiocarcinoma^{11,12}.

Dx y dx diferencial

En biopsias pequeñas es difícil diferenciarlo si están ausentes elementos de sarcoma. Por lo tanto deben incluirse el diámetro mayor en la muestra del tumor.



El empleo de anticuerpos de queratina AE1/3, CAM 5.2, CK 18, Y CK 7 +
Antígeno de membrana epitelial

Antígeno carcinoembrionario CEA

CDIS, Ver-EP4

Es un tumor heterogéneo

Dx diferencial

Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada

Pseudotumores inflamatorios

Consideraciones para el diagnóstico diferencial

1. Carcinoma con un estroma desmoplásico.
2. Mesotelioma maligno y primario o metastásico.
3. Determinar la presencia de adenoma fetal y componentes del sarcoma
4. La presencia de estroma maligno es la característica principal que distingue al blastoma pulmonar de adenocarcinoma fetal bien diferenciado.
5. Mesotelioma maligno tiene mucha similitud incluidos epitelioide y morfología de células fusiformes y diferenciación a óseo y cartilaginoso.
6. Es un tumor mixto poco frecuente y de rara localización pulmonar.
7. 0.16 % de tumores malignos de pulmón.
8. 1% de neoplasias pulmonares.
9. Crecimiento endoluminal.

Blastoma pulmonar: semeja al pulmón fetal entre las semanas 10 y 16 (periodo pseudoglandular de la organogénesis). Carcinosarcoma: está constituido tanto por áreas de carcinoma como de sarcoma^{12, 13}.

Algunos autores dicen que los carcinosarcomas se deben limitar a aquellos casos en el que el componente mesenquimatoso está diferenciado hacia un tejido específico: rabdiosarcoma, condrosarcoma, osteosarcoma. Cuando el tumor está constituido por un componente fusocelular atípico, prefieren denominarlo carcinoma con elementos sarcomatoides^{15, 16}.



Existe un tumor de células fusiformes que se asemeja a un sarcoma, pero puede por medio de marcadores demostrar su origen epitelial. Carcinoma sarcomatoide monofásico: carcinoma de células fusiformes. Carcinomas monofásicos; sugieren una diferenciación bidireccional de una neoplasia única. De 5 a 11 más frecuente en hombres con un rango de edad de 60 a 80 años. Se mencionan 2 clasificaciones por localización: periférica invasora y una central, (crecimiento endobronquial). Crecimiento central obstruye en bronquio y por lo tanto puede diagnosticarse en etapas tempranas.

El carcinoma sarcomatoide de pulmón es un grupo de cánceres de pulmón, poco frecuentes. Es un carcinoma de células no pequeñas pobremente diferenciados que contienen un componente de células de sarcoma o parecidos al sarcoma como husillo y o de células gigantes. Generalmente con una evolución clínica agresiva^{15, 16}.

Los carcinomas sarcomatoides presentan diversas variaciones genotípicas. Es un tipo histológico raro de cáncer de pulmón con mal pronóstico. El perfil molecular del cáncer de pulmón aun no ha sido bien definido. Tiene una clara molecular de perfiles de los adenocarcinomas. Las características epiteliales de los tumores: carcinoma de células escamosas^{11, 12, 13}.

Fue definido por primera vez por Kika et al en 1908 como carcinoma de células no pequeñas pobremente diferenciadas que contiene un componente de sarcoma o parecido a sarcoma. Representa el 0.3% de todos los cánceres de pulmones. No se han definido bien sus características clínicas, diagnósticos, factores y pronósticos. Predominan en pacientes hombres de edad avanzada y fumadores de mediana edad. Carcinosarcoma pulmonar es el más común entre los varones con antecedentes de tabaquismo. Relación 4- a 7,25 veces la dominación masculina. Patología general del tumor: intraparenquimatosa o masa polipoide intrabronquial. Presentación clínica del tipo central; tos, disnea, hemoptisis y, al igual que otros endobronquiales. Del tipo solido periférica de parénquima, masa grande. En sus etapas iniciales son asintomáticos



pueden involucrar a órganos o estructuras adyacentes; mediastino, pleura y pared torácica. Las técnicas de inmunohistoquímica se utilizan para diferenciar los elementos epiteliales y tumorales mesenquimales de carcinosarcomas. El componente carcinomatoso es carcinoma de pulmón de células no pequeñas, incluyendo carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes^{11, 12, 14}.

El carcinoma de células fusiformes se ve sobre todo en el componente sarcomatoso. El diagnóstico preoperatorio de carcinosarcoma del pulmón es difícil debido a la composición de las diferentes estructuras histopatológicas^{9, 11, 14}.

Puede presentarse como un nódulo pulmonar solitario o como un componente de tumores sincrónicos.

También puede implicar lóbulo inferior, aunque en la literatura mencionan más predilección para lóbulo superior.

La resección quirúrgica completa es todavía el único tratamiento eficaz para el carcinoma pulmonar.

Tiene mal pronóstico.

Histológicamente: las células epiteliales pequeñas expresan el antígeno carcinoembrionario y queratinas y ocasionalmente neuroendocrino. El carcinoma de células pequeñas debe añadirse al grupo de carcinomas de pulmón pseudomesoteliomatoso y es diferente al mesotelioma. Las hojas pleurales están presentes en los tumores de pulmón. El proceso infiltrativo puede ser localizado asociado a fruncir serosa dentro del tejido pulmonar, con prominente infiltración de la pared pleuras y el pecho, limitando al mesotelioma^{10, 11, 12}.

Otros carcinomas bronquioalveolares tienen la capacidad para infiltrarse la pleura.

Clínicamente; síntomas atribuibles a la infiltración local de la pared del pecho. Derrames pleurales, perfiles mediastinales anormales.

Células tumorales se disponen generalmente en pequeños grupos con núcleos hipercromáticos moldeados.

Tx radioterapia, antitumoral y quimioterapia.



Cortezas neoplásicas hasta de 3 cm de grosor. Fisuras lobulares. Inmersión neoplásica en el seno castotréxico. Ganglios linfáticos hiliares eran de forma variable metastásica. La metástasis se presenta fuera de la cavidad torácica, especialmente en las glándulas suprarrenales, riñones, hígado cerebro y huesos^{9, 10, 11}.

Fibrosis focal, alveolitis descamativa, metaplasia escamosa de epitelio bronquial e inflamación crónica no específica.

Células ovales, redondas y pequeñas. Escaso citoplasma y núcleos hipercromáticos. Nucléolos pocas veces vistos. Fenómeno azzopardi. Participación e los vasos linfáticos debajo de la pleura y dentro del parénquima pulmonar. Fuerte inmunoreactividad de las células tumorales para queratinas y CEA^{14, 15, 16}.

Se caracterizan por la infiltración extensa de las hojas pleurales. Probablemente secundaria retrograda diseminación linfática desde el metastásico ganglios linfáticos hiliares.

Cuando se presenta de manera periférica es asintomático y manifiesta necrosis.

Carcinoma pleomórficos, con elementos sarcomatosos, sarcomatoides, contienen componente de sarcoma o parecidos a sarcoma.

Existen 3 grupos: carcinomas con husillo celular, células gigantes o ambos; carcinosarcomas y blastomas celulares.

El carcinosarcoma con células fusiformes, células gigantes o ambos se dividen en 3; carcinoma pleomórfico 10% de husillo celular, células gigantes o ambos.

Recuento mitótico alto, grandes zonas de necrosis, anticuerpos con marcadores epiteliales, anticuerpos monoclonales.

0,3% y el 1,3% de todos los tumores de pulmón

Se requiere de un 10% mínimo de componente sarcomatoide para el diagnóstico positivo. Los tumores suelen tener focos de hemorragia, vasos sanguíneos invasivos en el 23% de los casos. Hay recurrencia de metástasis: cerebro, hueso, pulmón, intestinal, glándula suprarrenal. La supervivencia media es de 4 meses con metástasis recurrente, con un



rango de 2-19 meses. Los tumores mayores a 7cm la tasa general de supervivencia es de 7.5% y en los menores a 7cm es de 56%. Son carcinomas bifásicos. Pertenecen a un grupo de tumores heterogéneos. La pluricelularidad mixta. Variaciones en los porcentajes de los tipos de células. No existe técnica que permita un diagnóstico preoperatorio del tumor. No se sabe cuál es el componente metastásico potencial. Se debe sospechar para cualquier lesión necrótica periférica rodeada por esmerilado^{17, 18, 19, 20,21}.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial y el cáncer de pulmón es el responsable del mayor número de muertes de los cánceres en el mundo. Dentro de los tumores malignos de pulmón se encuentran los carcinomas de células no pequeñas, a este grupo pertenecen los carcinomas sarcomatoides que son sumamente raros en pulmón aunado a esto el patrón de crecimiento pseudomesoteliomatoso bilateral hace este caso único debido a que los casos reportados con este tipo de patrón de crecimiento son unilaterales. Es por eso la importancia de dar a conocer el caso y explicar su comportamiento biológico.

OBJETIVO

Describir el comportamiento biológico de una neoplasia poco común, carcinoma sarcomatoide primario pulmonar con patrón de crecimiento pseudomesoteliomatoso bilateral.



CAPITULO 3. PRESENTACIÓN DEL CASO ANATOMO-CLÍNICO.

En la literatura se describen carcinomas sarcomatoide de pulmón como un tumor de células no pequeñas que presentan componentes epiteliales y componentes sarcomatosos o sarcomatoide. No hay publicaciones que describan el patrón de crecimiento pseudomesoteliomatoso bilateral que se presenta en el siguiente caso.

3.1 Resumen Clínico:

Paciente de sexo masculino de 34 años de edad. Originario y residente del D.F. Ocupación bailarín de teatro de revista (travesti).

Antecedentes de importancia: Tabaquismo (3 cigarrillos por día) y alcoholismo desde los 17 a los 33 años (cada semana sin llegar a la embriaguez). Otras toxicomanías a base de piedra, marihuana y solventes de los 17 a los 20 años. Múltiples parejas homosexuales con protección. Serología para VIH negativa. Cirugía hace 12 años por colocación de implantes mamarios e inyección de aceite en ambos glúteos teniendo como complicación necrosis de un glúteo. Rinoseptoplastía e implante de mentón hace 10 años.

Padecimiento actual: 20 días previos con astenia, adinamia, e hiporexia, disnea a moderados esfuerzos. Cuatro días previos a su ingreso con disnea incapacitante y ortopnea; fue atendido en el Hospital Rubén Leñero por 10 días con diagnóstico de derrame pleural de etiología no determinada. Se realiza toracentesis en 3 ocasiones obteniendo líquido de 2600 cc de características serohemáticas, recidivando en varias ocasiones por lo que es trasladado al INER el día 10 de septiembre del 2013.

A su ingreso al Instituto presenta una TA: 110/88 mmh, Fc 110 x min, Fr: 25 x .36.6, palidez generalizada, mucosas deshidratadas, disneico, con edema de miembros pélvicos, que dejan fóvea. Tórax; ruidos cardiacos rítmicos, con taquicardia, no hay soplos ni otros agregados. Movimientos de amplexión y amplexación disminuidos, vibraciones vocales disminuidas de manera bilateral, matidez a la percusión en ambos pulmones. Existe



edema leve de pared abdominal y extremidades inferiores (hasta tercio inferior).

Se realiza toracocentesis evacuadora derecha, obteniendo características sero-hemáticas con extracción aproximada de 1200 cc. Citología: linfocítico. Pasa a pabellón 4 con diagnóstico de Insuficiencia respiratoria aguda tipo I y Derrame pleura bilateral para- neumónico. Después de realiza un eco transtorácico que reporto FEVI 83% PSAP 31 mmhg. Disfunción diastólica, derrame pericárdico ligero sin repercusión hemodinámica. Realizan toracocentesis evacuadora drenando 2000 cc líquido sero hemático. Mejora en cuando disminución de la disnea, taquipnea, taquicardia, tolera mejor el decúbito. Cuatro días después el paciente presenta disnea, taquipnea, inquieto, con diaforesis, con saturación de oxígeno al 92%, TA 90/70 mmhg, FC: 125 por minuto, FR: 33 por minuto. Continúa el deterioro de la frecuencia respiratoria y uso de músculos accesorios por lo que se realiza intubación orotraqueal y se inicia ventilación mecánica invasiva. Presenta paro cardíaco presenciado se dan maniobras de resucitación cardiopulmonar avanzada poro 20 minutos, en ritmo sinusal pero con inestabilidad hemodinámica, se inicia manejo con norepinefrina con mejoría de la presión arterial. Se coloca sonda endopleural derecha se drenan 1000 cc de líquido sero hemático. Se presenta a la unidad de cuidados intensivos con un índice de SAPS II elevado con mortalidad de 88% no es aceptado. Potasio de 6.6 meq/L se inician medidas de antihiperkalemia, se agrega cobertura antibiótica con meropenem, vancomicina y Dotbal, Leucocitos de 30,000 células/ mm³. Los siguientes tres días sin cambios en tratamiento, con mejoría evidente que permita la disminución del soporte con norepinefrina, parámetros de ventilación mecánica en franca mejoría, el gasto por la sonda endopleural continúa alto. Se inicia nutrición parenteral total.

Se realiza broncoscopia que reporta cambios inflamatorios agudos de todo el árbol bronquial de predominio izquierdo. Secreciones blanco-verdosas abundantes de forma bilateral.

En la TAC de tórax se observa derrame pleural derecho de 70% se propone toracocentesis evacuadora y el paciente se niega al procedimiento.

Empeora a pesar del soporte ventilatorio, por lo que se decide mantenerlo sedado y reiniciar modalidad asisto-controlado. Persiste con fiebre 39° C y datos de falla orgánica múltiple (pulmón, medula ósea, cardiovascular).

Fallece veintiún días después de su ingreso a pesar de las medidas de soporte ventilatorio y hemodinámico.

3.2 Hallazgos radiológicos.

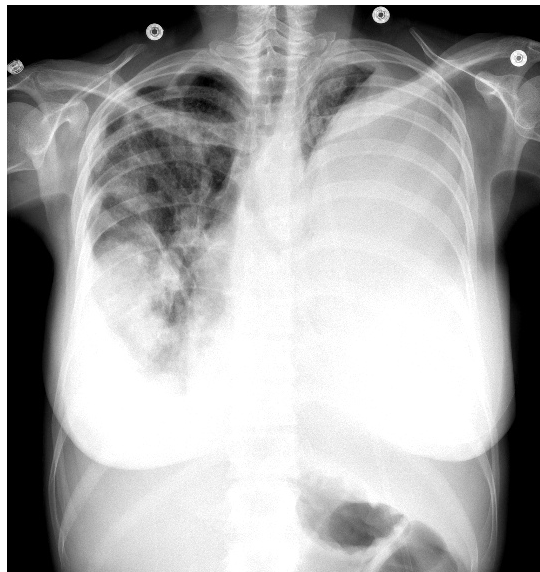


Figura 15 (Fuente: directa. Cortesía del departamento de radiología INER).

Figura 15 Proyección posteroanterior de tórax donde observamos una imagen radiopaca localizada hacia el ángulo costodiafrágico derecho con contorno superior liso y bien circunscrito adyacente se aprecia una lesión radiopaca irregular mal delimitada así como algunas áreas en vidriodespulado hacia el lóbulo superior, y en el hemitorax izquierdo se aprecia opacificación prácticamente de todo el pulmón ppor una imagen radiopaca bien delimitada superiormente que oblitera el hilio pulmonar izquierdo y desplaza las estructuras cardiomediastinales hacia el lado contralateral produciendo disminución del ángulo subcarenal y desplazamiento contralateral de la carina.

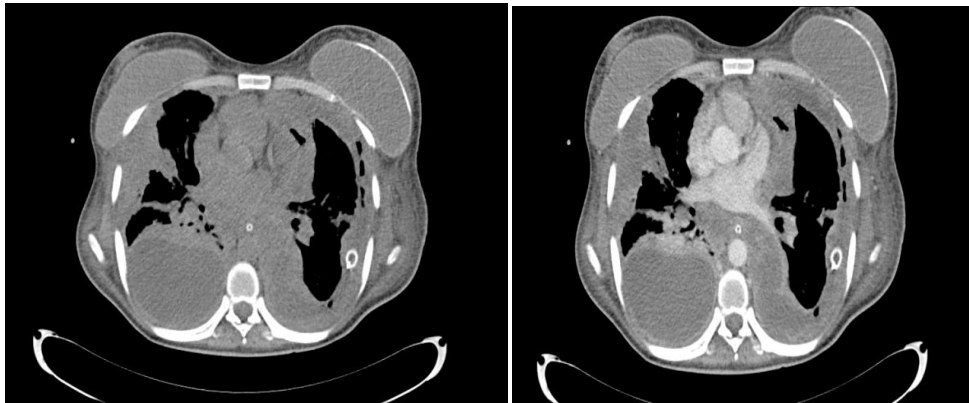


Figura 16 (Fuente: directa. Cortesía del departamento de Radiología INER).

Figura 16 TAC en hemitórax derecho, se observa derrame pleural loculado posterior y hacia la pared lateral presencia de engrosamiento pleural irregular mal delimitada con densidad de tejidos blandos sin reforzamiento al paso al medio de contraste endovenoso, el cual se extiende hacia la pleura mediastinal, la pleura diafragmática y retroperitonea, en el hemitórax izquierdo se aprecia una sonda endopleural, derrame pleural y la presencia de engrosamiento pleural irregular mal delimitado con atenuación de tejidos blandos que se extiende sobre la pleura costal diafragmática y con extensión transdiafragmática hacia el abdomen desplazando medialmente el vaso y obliterando el tejido graso extrapleural.

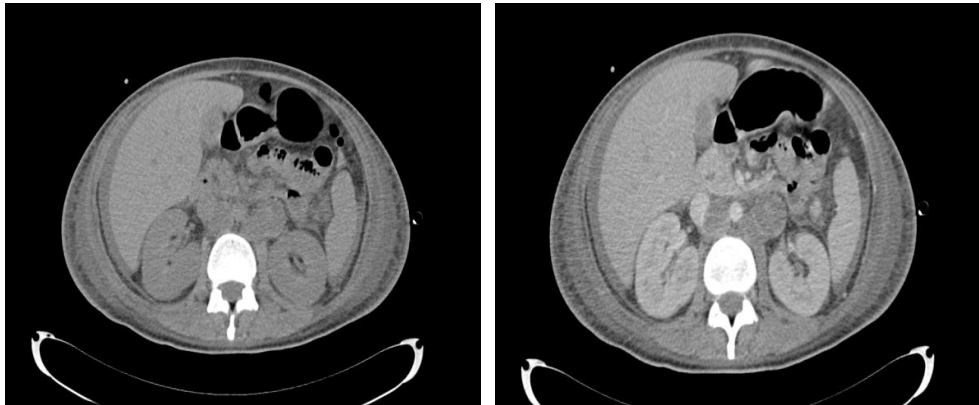


Figura 17 (Fuente: directa. Cortesía del departamento de Radiología INER).

Figura 17 Corte a nivel de polo inferior de ambos riñones donde se aprecia linfadenopatías retroperitoneales intercavaoorticas paraaórticas y retrocraurales, existe líquido libre perihepático.

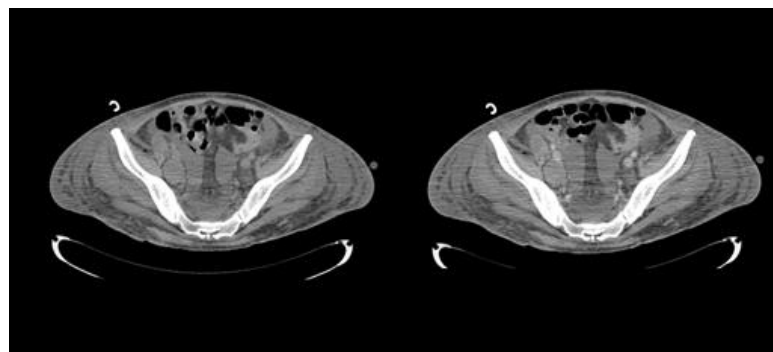


Figura 18 (Fuente: directa. Cortesía del departamento de Radiología INER).

Figura 18 TAC donde se observa líquido libre en hueco pélvico y linfadenopatías en la cadena ganglionar iliaca interna y externa.

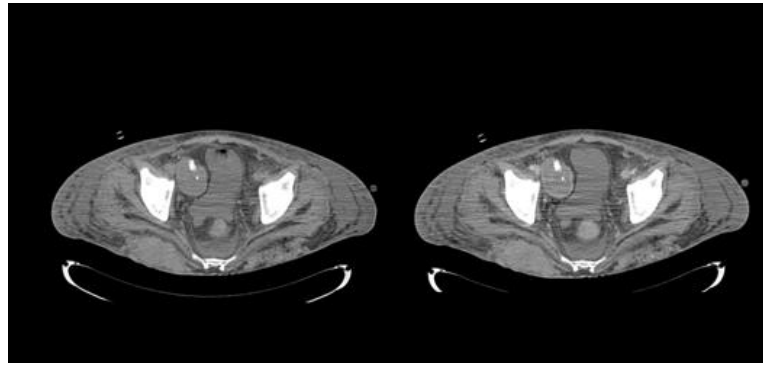


Figura 19 (Fuente: directa. Cortesía del departamento de Radiología INER).

Figura 19 Conglomerado ganglionar a nivel de la cadena iliaca externa con realce anular al paso del medio de contraste y heterogénea por presencia de áreas cálcicas globulares hacia la periferia.

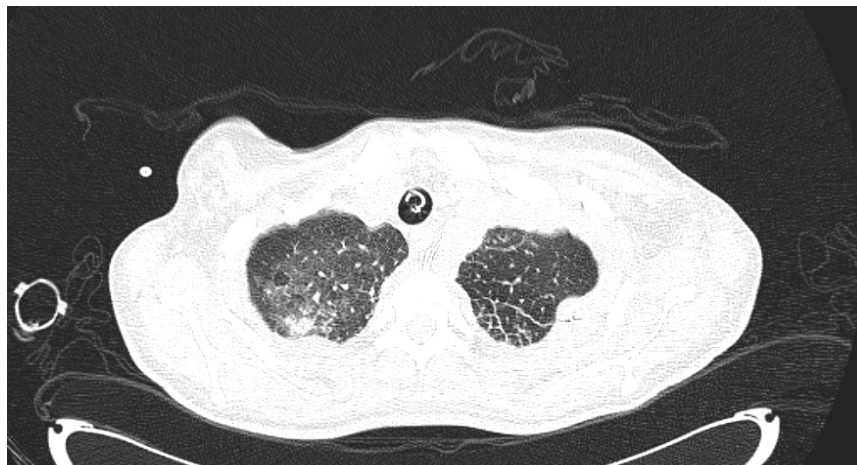


Figura 20 (Fuente: directa. Cortesía del departamento de Radiología INER).

Figura 20 Tomografía en corte axial con ventana para parénquima pulmonar, donde se observa engrosamiento de los septos interlobulillares, áreas en vidrio deslustrado en el hemitórax derecho y consolidación hacia el segmento posterior.

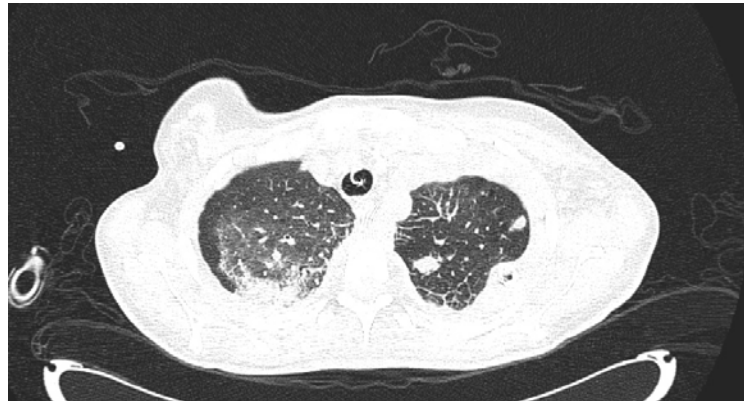


Figura 21 (Fuente: directa. Cortesía del departamento de Radiología INER).

Figura 21 TAC. En el hemitórax izquierdo se observan nódulos en el segmento apico posterior de contornos bien delimitados.

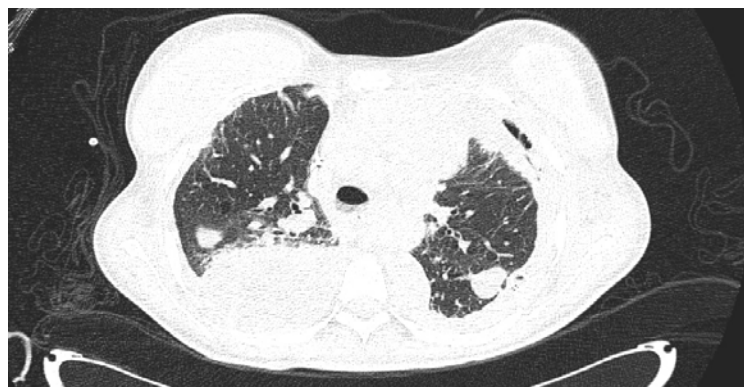


Figura 22 (Fuente: directa. Cortesía del departamento de Radiología INER).

Figura 22 TAC donde se observan Nódulos intraparenquimatosos en ambos hemitórax.

3.3 Hallazgos de autopsia.

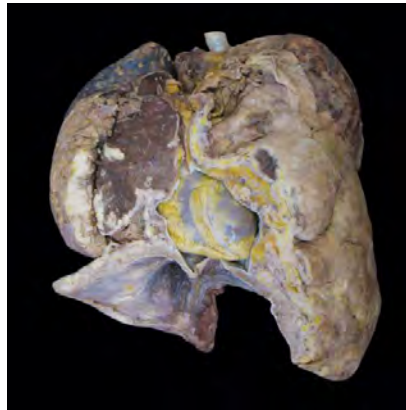


Figura 23 (Fuente: directa. Cortesía del MC. Felipe de Jesús García León).

Figura 23 Vista anterior, la cavidad torácica muestra adherencias laxas y firmes pleurocostales, pleuropericárdicas y pleurodiafragmáticas.

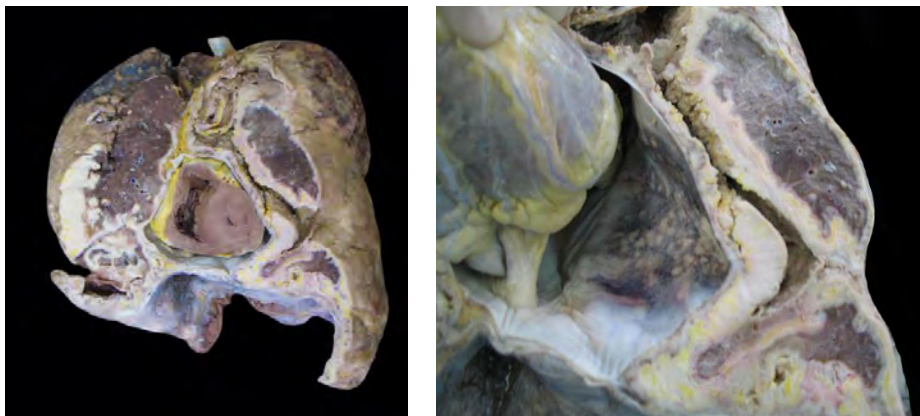


Figura 24 (Fuente: directa. Cortesía del MC. Felipe de Jesús García León).

Figura 24 El corazón se encontró de peso normal (310g. vs 300g) externamente y al corte sin alteraciones. La aorta torácica y abdominal con escasas estrías lipídicas. El pericardio, en su cara posterior se encontró infiltrado por neoplasia descrita en el siguiente apartado.

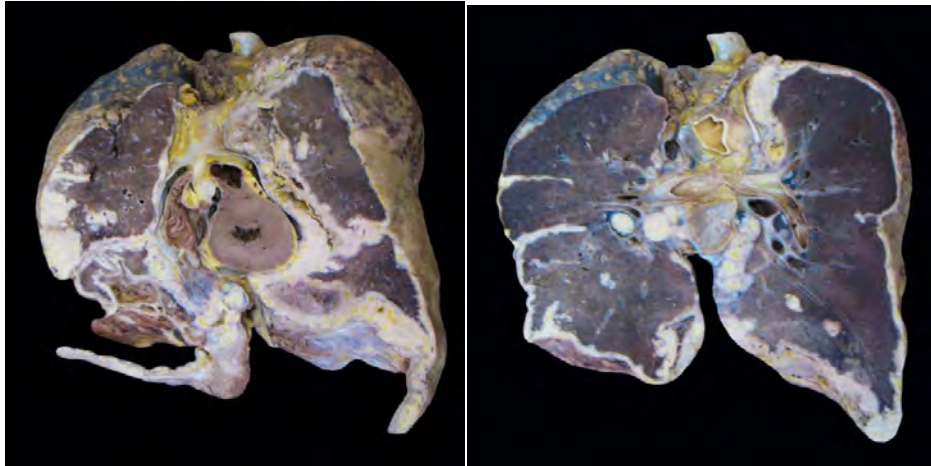


Figura 25 (Fuente: directa. Cortesía del MC. Felipe de Jesús García León).

Figura 25 La laringe, tráquea y bronquios principales mostraron zonas de congestión, hemorragia y ulceración en su mucosa. La pleura de ambos pulmones se encontró con depósitos de material blanquecino de aspecto purulento irregularmente distribuidos en toda su superficie así como con distintos grados de engrosamiento debido a infiltración neoplásica. Al corte el parénquima pulmonar presenta zonas de congestión distribuidas en todos sus lóbulos, se aprecian además formaciones nodulares de color blanquecino y aspecto neoplásico en todos su lóbulos con diámetros que varían entre 0.2 y 4.3 cm, algunas de estas se encontraron subyacentes a la pleura la cual como ya se hizo referencia se observa engrosada siguiendo irregularmente el trayecto de la periferia de los pulmones incluyendo las cisuras e infiltrando al pericardio y al diafragma.



Figura 25. (Fuente: directa. Cortesía del MC. Felipe de Jesús García León).

Figura 25. Esófago sin alteraciones, la serosa de estómago e intestinos mostró depósitos de material blanquecino de aspecto fibrinopurulento, al corte su mucosa presentó zonas irregulares de congestión y/o hemorragia de su mucosa.

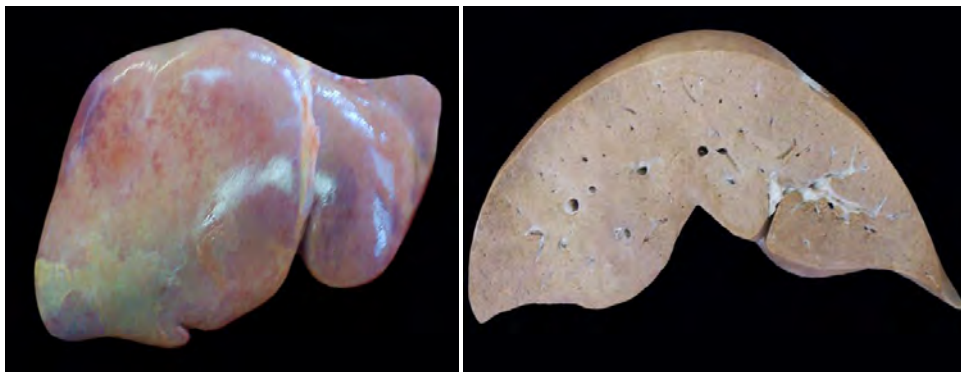


Figura 26. (Fuente: directa. Cortesía del MC. Felipe de Jesús García León).

Figura 26. El hígado se encontró de peso normal, externamente se encontró con depósitos de material fibrinopurulento principalmente a nivel de su lóbulo derecho, al corte mostró congestión pasiva crónica. Externamente la vesícula mostro engrosamiento de su pared, al corte se encontraron tres litos de color café oscuro y forma irregularmente ovoide, el mayor de ellos de 3.4 cm de diámetro. Páncreas sin alteraciones.



Figura 27 (Fuente: directa. Cortesía del MC. Felipe de Jesús García León).

Figura 27 El bazo se encontró con aumento leve de su peso (160g. vs 120g.), al corte mostró aspecto congestivo. Los ganglios linfáticos peritrapeobronquiales, periaórticos torácicos y abdominales, periliacos, perigástricos y peripancreáticos con metástasis de neoplásia descrita en el apartado de Aparato Respiratorio. Tres ganglios linfáticos periliacos mostraron al corte microquistes y aspecto adiposo.

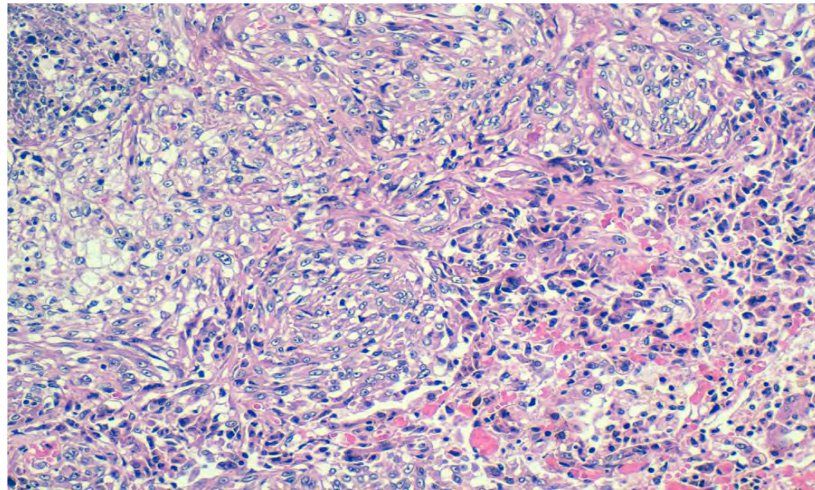


Figura 28. (Fuente: directa. Cortesía del MC. Felipe de Jesús García León).

Figura 28. Microfotografía en donde se aprecia el pleomorfismo de la neoplasia: en el extremo inferior izquierdo distinguimos células claras, en el centro células fusiformes con un patrón arremolinado. Y en el extremo derecho células pleomórficas sin un patrón específico. (H/E 20X).

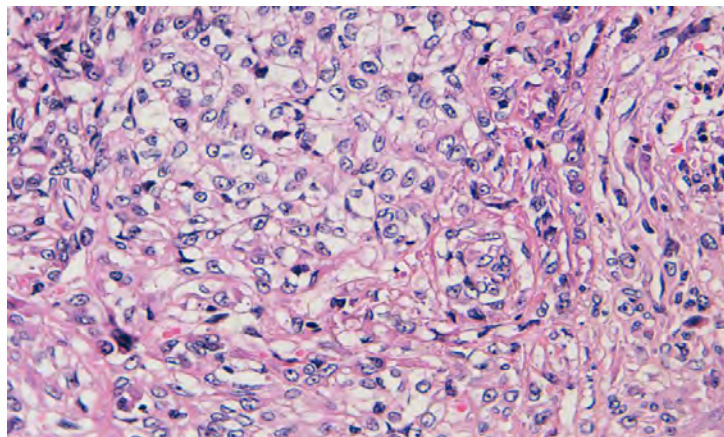


Figura 29 (Fuente: directa. Cortesía del MC. Felipe de Jesús García León).

Figura 29 Microfotografía en donde predomina el patrón de células claras, las cuales muestran núcleos predominantemente redondos y ovales con nucléolo evidente y citoplasma claro. (H/E 40X).

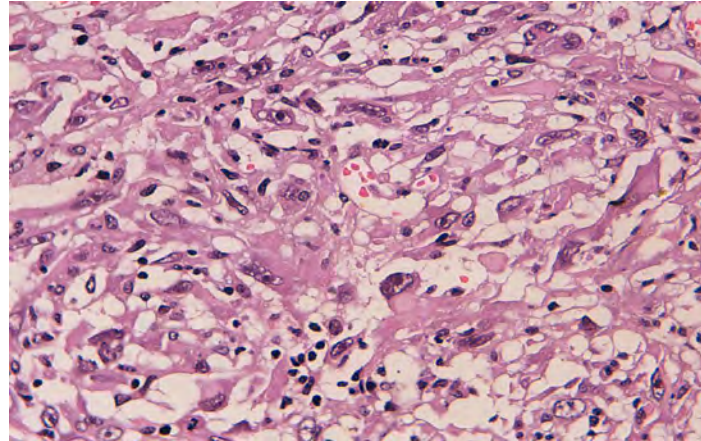


Figura 30. (Fuente: directa. Cortesía del MC. Felipe de Jesús García León).

Figura 30. Microfotografía donde se muestran células pleomórficas, fusiformes con núcleos con cromatina grumosa y vacuolas, nucléolo evidente, y citoplasma eosinofilo en algunas de ellas vacuolado (H/E 40X).

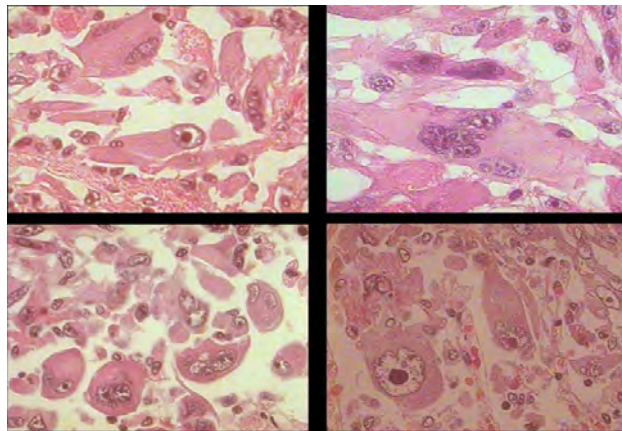


Figura 31. (Fuente: directa. Cortesía del MC. Felipe de Jesús García León).

Figura 31. Microfotografía donde se muestran diferentes campos de la neoplasia con células gigantes anaplásicas. (H/E 100 X)

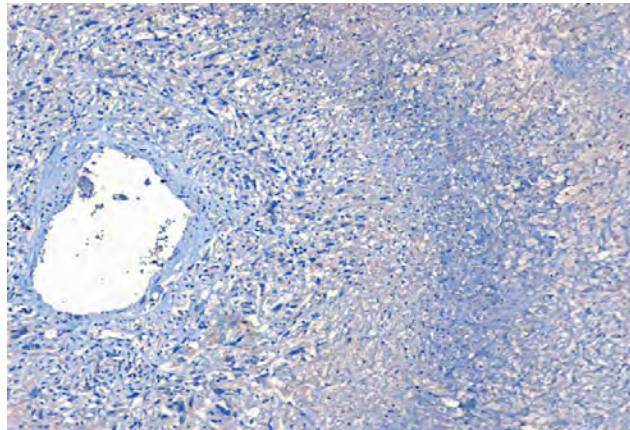


Figura 32. (Fuente: directa. Cortesía del MC. Felipe de Jesús García León).

Figura 32. Microfotografía de reacción de inmunohistoquímica con calretitina (negativa) (15X).

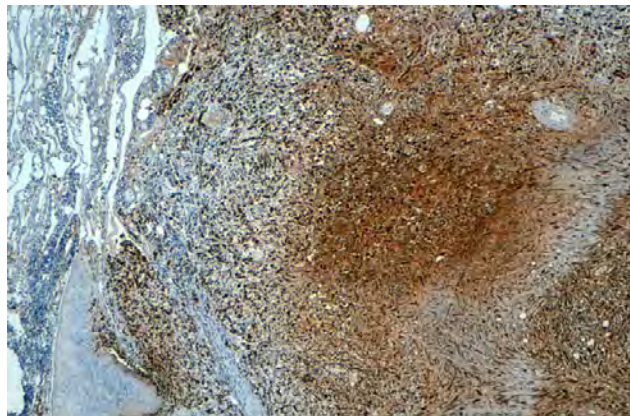


Figura 33. (Fuente: directa. Cortesía del MC. Felipe de Jesús García León).

Figura 33. Microfotografía con inmunohistoquímica, negativa para CK20 y positiva para CK1&3.

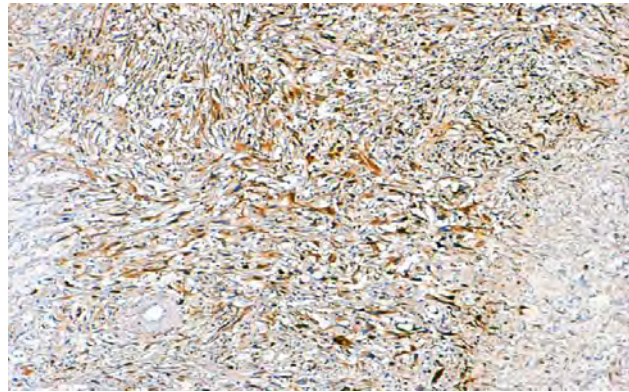


Figura 34 (Fuente: directa. Cortesía del MC. Felipe de Jesús García León).

Figura 34 Microfotografía con reacción de inmunohistoquímica de vimentina positivo en células fusiformes. (Vimentina 10X)

3.4 Diagnósticos finales.

+ Infiltración y metástasis en:

- Pleuras.
- Pericardio.
- Diafragma.
- Ganglios linfáticos (peritraqueobronquiales, periaorticos torácicos y abdominales, periiliacos, perigástricos, y peripancreáticos).
- Estómago e intestino delgado (microscópicas y con permeación vascular).

+ Peritonitis química, isquémica y paraneoplásica.

+ Datos anatómicos secundarios a choque

- Encefalopatía hipóxica isquémica.
- Megacariocitos en capilares pulmonares.
- Necrosis hepática centrolobulillar.
- Deslipoidización corticosuprarrenal.
- Degeneración hidrópica del epitelio tubular renal.
- Miopatía visceral hipóxica-isquémica.



- Lesión isquémica testicular

Neuropatía crónica degenerativa inespecífica.

Laringotraqueítis aguda ulcerada.

Linfadenitis lipoidica en ganglios periliacos.

Colecistitis crónica litiásica.

DISCUSIÓN

La mayoría de los casos publicados de carcinoma sarcomatoide se refieren a pacientes de una edad promedio de 65 años que consumen tabaco, predominando en el sexo masculino. En el caso clínico que se presenta en este trabajo en efecto el sexo del paciente era masculino pero la edad se sale del rango, ya que es un paciente de 34 años. El carcinoma sarcomatoide es un cáncer de células no pequeñas y se le da ese nombre por ser un cáncer de origen epitelial y tener al menos un 10% de células sarcomatosas o sarcomatoides, el componente carcinomatoso más común en estos carcinomas, según los artículos revisados, es el adenocarcinoma, en nuestro caso presenta un patrón pleomórfico, células claras, células gigantes y células fusiformes.

Los estudios epidemiológicos dicen que solo del 0.16 al 1% de los tumores malignos de pulmón son carcinomas sarcomatoides. Las técnicas inmunohistoquímicas se utilizan para diferenciar los elementos tumorales epiteliales y mesenquimatosos, y en nuestro caso fueron la base para poder establecer el diagnóstico.

Es un cáncer con mal pronóstico y la supervivencia es en promedio es de 3 a 17 meses después del diagnóstico, en nuestro caso el paciente falleció después de 21 días de su hospitalización.



CONCLUSIONES

El cáncer pulmonar es la principal causa de muerte por cáncer en el mundo. Al igual que otras neoplasias malignas primarias de otros órganos los cánceres primarios de pulmón tienen diferentes estirpes histológicas.

Las estirpes histológicas de las neoplasias malignas, al igual que el estadio en el cual se encuentran en el momento del diagnóstico determinan el pronóstico y el tratamiento de las mismas.

El tabaquismo constituye uno de los factores de riesgo más importantes en el desarrollo no solo del cáncer pulmonar sino también para el de otros órganos.

Las neoplasias malignas pulmonares tienen diferentes patrones de crecimiento.

En la actualidad las reacciones de inmunohistoquímica se convierten en un arma importante para el diagnóstico diferencial de las diferentes estirpes histológicas de las neoplasias, no solo en pulmón sino en cualquier órgano.

Actualmente hay una mayor incidencia de neoplasias malignas en pacientes jóvenes.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hallado en:
<http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadisticas/2014/cancer0.pdf>
2. Rubin R., Strayer D., editors. Patología: Fundamentos clinicopatológicos en medicina. 6ª ed. España: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
3. Robbins, Cotran. Patología estructural y funcional. 8ª ed. España: Elsevier; 2010.
4. Mohan H. Patología. 6ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2012.
5. Hallado en:
<http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadisticas/2013/mama0.pdf>
6. Leyva H. E., Gaitán C. L. Patología General e Inmunología. México: Trillas; 2008.
7. Franks TJ, Galvin JR. Sarcomatoid Carcinoma of the Lung Histologic Criteria and Common Lesions in the Differential Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2010 Jan;134(1):49-54.
8. Rossi G, Cavazza A, Sturm N, et al. Pulmonary carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid, or sarcomatous elements: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 75 cases. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(3):311–324.
9. Ro JY, Chen JL, Lee JS, Sahin AA, Ordonez NG, Ayala AG. Sarcomatoid carcinoma of the lung. Immunohistochemical and ultrastructural studies of 14 cases. *Cancer.* 1992;69(2):376–386.
10. Wick MR, Swanson PE. Carcinosarcomas: current perspectives and an historical review of nosological concepts. *Semin Diagn Pathol.* 1993;10(2):118–127.
11. Wick MR, Ritter JH, Humphrey PA. Sarcomatoid carcinomas of the lung: a clinicopathologic review. *Am J Clin Pathol.* 1997;108(1):40–53.
12. Sökücü SN¹, Kocatürk C, Urer N, Sönmezoğlu Y, Dalar L, Karasulu L, et al. Evaluation of Six Patients with Pulmonary Carcinosarcoma with a Literature Review. *The Scientific World Journal.* Volume 2012, Article ID 167317, 5.



13. M. N. Koss, L. Hochholzer, and R. A. Frommelt, "Carcinosarcomas of the lung: a clinicopathologic study of 66 patients," *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 23, no. 12, pp.1514–1526, 1999.
14. G. Pelosi, A. Sonzogni, T. de Pas et al., "Review article: pulmonary sarcomatoid carcinomas: a practical overview," *International Journal of Surgical Pathology*, vol. 18, no. 2, pp. 103– 120, 2010.
15. M. Nakajima, T. Kasai, H. Hashimoto, Y. Iwata, and H. Manabe, "Sarcomatoid carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of 37 cases," *Cancer*, vol. 86, no. 4, pp. 608–616, 1999.
16. D. Cohen-Salmon, R. P. Michel, N. S. Wang, D. Eddy, and R. Hanson, "Pulmonary carcinosarcoma and carcinoma: report of a case studied by electron microscopy, with critical review of the literature," *Annales de Pathologie*, vol. 5, no. 2, pp. 115– 124, 1985.
17. P. A. Humphrey, M. W. Scroggs, V. L. Roggli, and J. D. Shelburne, "Pulmonary carcinomas with a sarcomatoid element: an immunocytochemical and ultrastructural analysis," *Human Pathology*, vol. 19, no. 2, pp. 155–165, 1988.
18. Travis WD, editor. Histological typing of lung tumors and pleural tumors. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 1999.
19. Travis WD. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
20. Rossi G, Cavazza A, Sturm N, Migaldi M, Facciolongo N, Longo L, et al. Pulmonary carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid or sarcomatous elements: a clinicopathologic and immunohistochemical study in 75 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:311-24.