

# Tipos histológicos y métodos diagnósticos en cáncer pulmonar en un centro hospitalario de tercer nivel

Carmen Magdalena Gurrola-Díaz,<sup>a\*</sup> Ana Elizabeth González-Santiago,<sup>a</sup> Rogelio Troyo-Sanromán<sup>b</sup> y Luz Audina Mendoza-Topete<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Biología Molecular y Genómica, Instituto de Enfermedades Crónico-Degenerativas y <sup>b</sup>Departamento de Fisiología, Unidad de Bioestadística, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jal., México

<sup>c</sup>Departamento de Neumología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jal., México

Recibido en versión modificada: 6 de agosto de 2008

Aceptado: 18 de diciembre de 2008

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir las frecuencias de tipos histológicos, métodos diagnósticos, sexo y edad de pacientes con cáncer pulmonar, en el Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco.

**Métodos:** Estudio descriptivo y retrospectivo de los casos revisados entre 2002 y 2005; 242 pacientes presentaron diagnóstico de cáncer pulmonar. Se analizó el tipo histológico, sexo, edad y métodos diagnósticos.

**Resultados:** Los tipos histológicos de cáncer pulmonar presentaron las siguientes frecuencias: adenocarcinoma 63.6%, carcinoma de células escamosas 19.0%, carcinoma de células pequeñas 15.2% y carcinoma de células grandes 2.2%. Se encontró una relación varón:mujer de 2:1, con una edad promedio de 63 años. Los métodos diagnósticos más utilizados fueron biopsia por aspiración con aguja fina, biopsia bronquial y lavado bronquial.

**Conclusiones:** En la población analizada, el adenocarcinoma fue el tipo histológico más frecuente. Además, se encontró asociación entre el sexo femenino y el riesgo de presentar adenocarcinoma.

## Palabras clave:

Cáncer pulmonar, adenocarcinoma, carcinoma

## SUMMARY

**Objective:** To describe the histological frequencies, diagnostic methods, gender and age of lung cancer patients in a third level care hospital in western Mexico.

**Methods:** A retrospective and descriptive study (2002 to 2005) was undertaken. From all reviewed cases, 242 patients had a diagnosis compatible with lung cancer. We analyzed the histological type, gender, age group, and diagnostic method.

**Results:** The histological type frequencies of lung cancer were as follows: 63.6% adenocarcinoma, 19.0% squamous cell carcinoma, 15.2% small cell carcinoma, and 2.2% large-cell carcinoma. Among these patients, a male-female ratio of 2:1 with a mean age of 63 years was found. Regarding the diagnostic methods followed, the most common included: transthoracic needle aspiration, bronchial biopsy, and bronchial washing.

**Conclusions:** Adenocarcinoma was the most frequent histological type in the sample studied, an association between female gender and risk of developing adenocarcinoma was detected.

## Key words:

Lung cancer, adenocarcinoma, carcinoma

## Introducción

Mundialmente, el cáncer pulmonar es una entidad clínica con incidencia y mortalidad crecientes en los últimos 100 años.<sup>1</sup> En México, la mortalidad debida a esta patología ha aumentado en años recientes por el mayor consumo del tabaco, entre otros factores de riesgo.<sup>2</sup> Algunas características clínicas y epidemiológicas del cáncer pulmonar se han descrito en varios estudios en la región centro del país.<sup>3-7</sup>

En el occidente de México, una proporción importante de atención médica es provista por el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Guadalajara, Jalisco. Según datos proporcionados por el Departamento de Epidemiología de ese hospital, el cáncer pulmonar representó la décima cuarta causa de egreso hospitalario para el año 2005, con una tasa de mortalidad promedio de 2.3 de cada 100 egresos.

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Carmen M. Gurrola-Díaz. Departamento de Biología Molecular y Genómica, Instituto de Enfermedades Crónico-Degenerativas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Sierra Mojada 950, puerta 7, edificio Q, segundo nivel, Col. Independencia, 44340 Guadalajara, Jalisco, México. Tel.: (33) 1058 5200, extensión 3892. Fax: (33) 1058 5200, extensión 3890. Correo electrónico: carmenhvp@yahoo.de

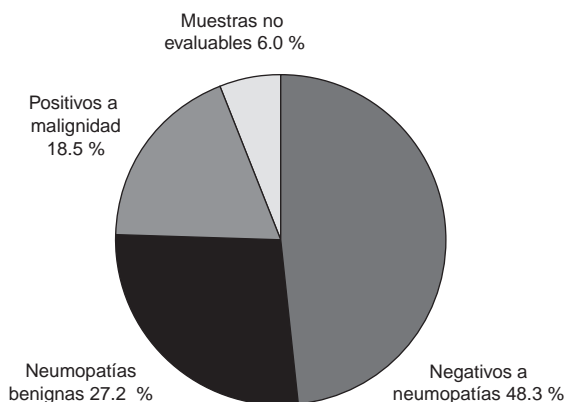
Ante la carencia de información sobre cáncer pulmonar en los pacientes de nuestra región, el objetivo principal de este estudio fue describir las frecuencias de tipos histológicos, así como el sexo y edad y métodos diagnósticos más frecuentes, en una serie de pacientes registrados en un periodo de cuatro años (de enero de 2002 a diciembre de 2005).

## Material y métodos

Se analizaron los datos de edad, sexo, método diagnóstico y diagnóstico histopatológico de los pacientes con diagnóstico clínico-radiológico de neumopatía, atendidos en el Departamento de Neumología, Hospital de Especialidades, entre el 1 de enero de 2002 y el 31 de diciembre de 2005. Este centro hospitalario es una unidad médica de alta especialidad (UMAE) que tiene una cobertura de cuatro entidades federativas en la región occidente del país: Nayarit, Jalisco, Colima y Michoacán (con una cobertura de 265 160 individuos). Se recolectaron los datos correspondientes a 1312 pacientes.

Los diferentes métodos diagnósticos incluyeron citología de esputo, lavado bronquial, cepillado bronquial, biopsias obtenidas por broncoscopia, biopsia por aspiración con aguja fina y biopsia quirúrgica. El diagnóstico citohistológico de todas las muestras fue realizado por un patólogo certificado, con experiencia en patología pulmonar. Para la clasificación histológica se utilizaron los criterios informados por la Organización Mundial de la Salud.<sup>8</sup> Para el análisis de los datos fueron excluidos los pacientes con enfermedad metastásica pleuropulmonar y los diagnosticados con cualquier neumopatía benigna. En los pacientes en quienes fue realizado más de un método diagnóstico, para el análisis estadístico se consideró solamente el resultado del diagnóstico principal. De igual forma, se consideraron los pacientes con diagnóstico definitivo de alguno de los tipos histológicos de cáncer pulmonar.

Una limitante del estudio fue la imposibilidad de realizar un análisis relativo a la estadificación, evolución clínica y exposición a tabaco y a otros factores de riesgo, debido a



**Figura 1.** El 81.5% de los pacientes correspondió a casos sin evidencia histológica de malignidad, y el resto a casos positivos a malignidad (18.5%).

que no se tuvo acceso a las historias clínicas de los pacientes incluidos.

La elección del método diagnóstico se hizo con base en los criterios clinicorradiológicos dependiendo de la localización de la lesión. En lesiones pulmonares centrales está indicada la biopsia bronquial y en lesiones periféricas, una biopsia por aspiración con aguja fina.

## Análisis estadístico

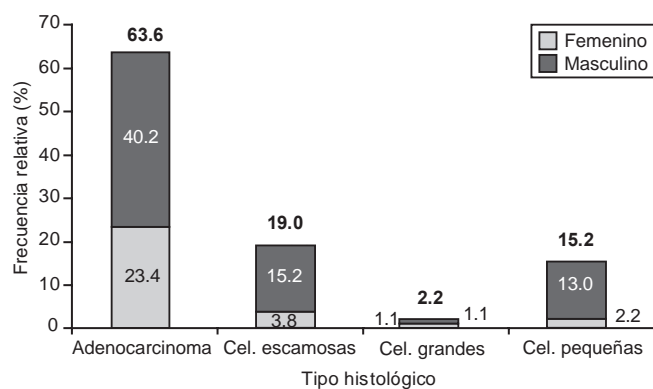
Se construyó una tabla de contingencia por tipo histológico de cáncer pulmonar, sexo y grupo de edad. Las diferencias en las frecuencias de casos positivos a malignidad por grupos de edad y de los tipos histológicos de acuerdo con el sexo fueron evaluadas mediante  $\chi^2$ . Se calculó la razón de momios (*odds ratio*, OR) para analizar el riesgo de presentar un tipo histológico específico según sexo. Se presenta un cuadro de frecuencias relativas de los métodos diagnósticos y la comparación de las mismas en los casos negativos y positivos a malignidad mediante  $\chi^2$ . Para la comparación entre las frecuencias de tipos histológicos de este estudio y las informadas en otras series históricas se aplicó  $\chi^2$ . Un valor de *p* inferior a 0.05 fue considerado estadísticamente significativo. Para los análisis mencionados se utilizaron los programas SPSS versión 10.0 y Epi-Info versión 3.3.2.

## Resultados

De los 1312 pacientes, 357 (27.2%) representaron casos con neumopatías benignas, 634 (48.3%) correspondieron a pacientes en los que histológicamente no se confirmó neumopatía, 79 (6.0%) fueron muestras cuya calidad técnica no permitió su análisis y en 242 pacientes (18.5%) se confirmó cáncer pulmonar. De éstos, solo en 184 se diferenció el tipo histológico (Figura 1).

El número promedio de pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer pulmonar por año fue de 60.5 (con mínimo de 51 y un máximo de 72). De los 242 con cáncer pulmonar, 67% correspondió a varones y 33% a mujeres, lo cual resulta en una razón varón:mujer de 2:1; la edad promedio fue de 64 años en varones y 58 años en mujeres, con una edad promedio global de 63 años. El tipo histológico de cáncer pulmonar más frecuente fue el adenocarcinoma (63.6%), seguido por el carcinoma de células escamosas (19.0%), el carcinoma de células pequeñas (15.2%) y el carcinoma de células grandes (2.2%) (Figura 2). Al comparar la frecuencia de los tipos histológicos se encontraron diferencias significativas ( $p < 0.001$ ), con excepción de carcinoma de células escamosas y carcinoma de células pequeñas (19.0% versus 15.2%;  $p = 0.55$  NS).

En la figura 2 se muestran las frecuencias relativas dentro de los tipos histológicos en cada sexo; al realizar la comparación entre sexo y tipo histológico se encontraron diferencias significativas ( $p = 0.042$ ), por lo que se realizó un análisis de razón de probabilidades, encontrándose OR=2.41 de pacientes del sexo femenino respecto a los del masculino (IC 95%=1.2-5.25,  $p = 0.0139$ ) en adenocarcinoma, lo cual

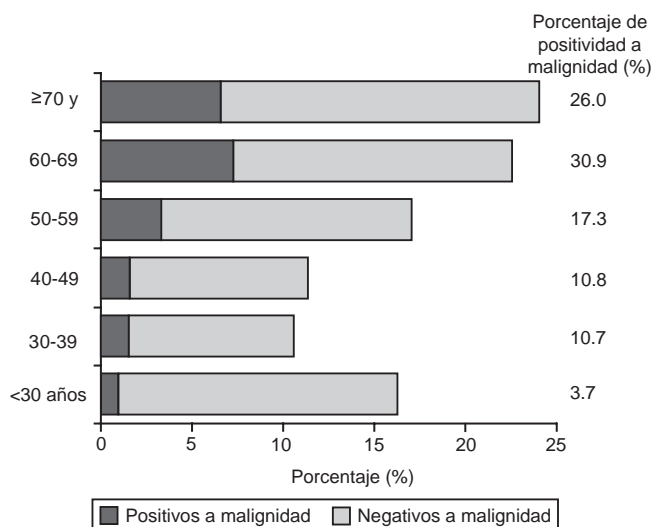


**Figura 2.** Comparación de las frecuencias de cada tipo histológico por sexo resultando diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.042$ ). Al comparar solamente por tipo histológico, el carcinoma de células escamosas y el carcinoma de células pequeñas no mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.55$ ).

indica un mayor riesgo en las mujeres de presentar este tipo histológico de cáncer. Sin embargo, en el análisis de riesgos en los otros tipos histológicos el OR no resultó significativo.

Por otro lado, los tipos histológicos no presentaron diferencias significativas al analizarlos por grupo de edad ( $p=0.074$ ), aunque el mayor porcentaje de casos positivos a malignidad se encontró en el grupo de 60 a 69 años (Figura 3). Asimismo, se observó tendencia de aumento de casos positivos a malignidad conforme la edad se incrementaba (Figura 3).

Los métodos diagnósticos más frecuentes en los pacientes sin cáncer pulmonar (1070 pacientes) fueron el lavado



**Figura 3.** Un alto porcentaje de pacientes en los que se practicó algún método diagnóstico resultaron histológicamente negativos a malignidad (gris claro). En los pacientes con un diagnóstico histológico positivo a malignidad (gris oscuro), el mayor porcentaje se ubica en el grupo de 60 a 69 años.

bronquial, la citología de líquido pleural y la biopsia bronquial. Por el contrario, en los casos con malignidad (242 pacientes), el método más utilizado fue la biopsia por aspiración con aguja fina ( $p<0.001$ ) (Cuadro I).

El cuadro II muestra una comparación de las frecuencias en el presente estudio con las informadas en investigaciones en otras regiones del país; es posible apreciar diferencias estadísticamente significativas en algunos casos ( $p<0.05$ ).

## Discusión

Recientemente se ha señalado que el cáncer pulmonar en México ha tenido un incremento en la mortalidad en ambos sexos, constituyendo la primera causa de muerte por cáncer junto con el cáncer de próstata en hombres y la quinta causa de muerte en mujeres,<sup>9</sup> lo que indica la importancia de esta neoplasia maligna en nuestra nación. Lo anterior se corrobora en los informes de tasas de mortalidad elevadas en las regiones norte y occidente del país.<sup>9-11</sup>

La distribución de los tipos histológicos constituye un parámetro importante en el tratamiento, evolución y pronóstico del cáncer pulmonar. Esta distribución cambia de acuerdo con la población. Un ejemplo lo constituye el adenocarcinoma, el tipo histológico más frecuente en México<sup>3-6</sup> y Estados Unidos de Norteamérica.<sup>12,13</sup> Por el contrario, en algunos países europeos<sup>14-19</sup> el principal tipo es el carcinoma de células escamosas. En nuestra nación existe un estudio de cuatro décadas (1957-1966, 1967-1976, 1977-1986 y 1986-1996)<sup>3</sup> en donde se encontró que en las dos primeras, el carcinoma de células escamosas era el tipo histológico más frecuente; sin embargo, en las últimas dos fue el adenocarcinoma.

En México, diversos estudios epidemiológicos sobre cáncer pulmonar han informado al adenocarcinoma como el tipo histológico más común, seguido por el carcinoma de células escamosas y el carcinoma pulmonar de células pequeñas,<sup>5,6,20</sup> lo anterior concuerda con nuestros hallazgos.

**Cuadro I.** Métodos diagnósticos empleados en los casos positivos y negativos a malignidad

Prueba diagnóstica	Frecuencia relativa (%)		p*
	Casos negativos (n=1070)	Casos positivos (n=242)	
Lavado bronquial	23.6	15.7	0.008
Citología de líquido pleural	20.9	15.7	0.07
Biopsia bronquial	15.5	16.1	0.81
BAAF	9.8	29.8	0.00
Biopsia pleural	11.0	7.4	0.098
Biopsia quirúrgica	7.7	9.1	0.64
Citología de esputo	7.0	3.7	0.06
Cepillado bronquial	4.5	2.5	0.15

BAAF=biopsia por aspiración con aguja fina.

\*Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

**Cuadro II.** Frecuencias relativas de los tipos histológicos de cáncer pulmonar informadas en México y en el presente estudio

Autor	Periodo de estudio	Tamaño muestra	Adeno-carcinoma	Células escamosas	Células grandes	CPCP	Otros	p*
Alva López y cols. <sup>6</sup>	2000-2002	77	38 (49.3%)	15 (19.5%)	13 (16.9%)	-	11 (14.3%)	<0.001
Rivera Rosales y cols. <sup>5</sup>	1985-2000	205	87 (42.4%)	37 (18.0%)	24 (11.7%)	33 (16.2%)	24 (11.7%)	<0.001
Villalba Caloca y cols. <sup>20</sup>	2001	129	74 (57.4%)	24 (18.6%)	10 (7.7%)	18 (14.0%)	3 (2.3%)	0.026
Medina Morales y cols. <sup>21</sup>	1995-1999	183	110 (60.2%)	48 (26.2%)	-	25 (13.6%)	-	0.093 NS
Gurrola Díaz y cols.	2002-2005	184	117 (63.6%)	35 (19.0%)	4 (2.2%)	28 (15.2%)	-	-

CPCP=cáncer pulmonar de células pequeñas, NS=no significativo.

\* $p < 0.05$ , estadísticamente significativo.

No obstante, se identificaron variaciones significativas en la comparación de frecuencias probablemente debido a diferencias en los periodos de investigación y el tamaño de la muestra. Al comparar el estudio de Medina-Morales y colaboradores,<sup>21</sup> donde se analiza un periodo y tamaño de muestra similar, no se encontraron diferencias significativas ( $p=0.093$ ).

Al igual que otros análisis,<sup>18</sup> aquí se relacionó al adenocarcinoma con el sexo femenino. Una explicación para esta asociación es la contribución del nivel de estrógeno y la menopausia tardía, ya que estas condiciones incrementan el riesgo de desarrollo de adenocarcinoma en mujeres.<sup>22</sup>

Por otra parte, en este estudio se confirma el aumento de porcentaje de casos con cáncer pulmonar al avanzar la edad, presentándose el mayor número de casos a partir de los 60 años, como también se ha demostrado en otras investigaciones.<sup>2,23</sup> La exposición a tabaco y a otros agentes carcinogénicos y ambientales pueden explicar la mayor frecuencia de casos positivos a malignidad en los pacientes con edad avanzada; sin embargo, una limitante de la presente investigación, por la naturaleza de su diseño, fue la imposibilidad para recabar estos datos.

Respecto a los métodos diagnósticos más frecuentes de acuerdo con el diagnóstico histológico, si bien el lavado bronquial representó el de elección en los casos negativos a malignidad, la técnica más utilizada para la detección de los casos positivos a malignidad fue la biopsia por aspiración con aguja fina, lo que concuerda con lo informado por González y colaboradores, y por Soler y colaboradores.<sup>24,25</sup> Por el contrario, la citología de esputo constituyó uno de los métodos menos empleados.<sup>24,25</sup> Una posible explicación para la imposibilidad de diferenciar el tipo histológico de cáncer pulmonar fue la escasa obtención de muestra, lo cual es un factor que dificulta la diferenciación histológica de acuerdo con los estándares de clasificación de la Organización Mundial de la Salud.<sup>8</sup> Aunado a lo anterior, algunas muestras presentaron tejido necrótico con células atípicas inmersas, lo cual impidió clasificarlas histológicamente. En apoyo a lo anterior, se ha informado que el diagnóstico del carcinoma de células grandes es difícil en biopsias pequeñas, causa probable de clasificaciones erróneas.<sup>16</sup>

Concluimos que el tipo histológico, la edad con mayor número de casos y método diagnóstico más frecuente de cáncer pulmonar en nuestra región, proporcionan informa-

ción útil para el establecimiento de estrategias adecuadas en la detección, manejo y seguimiento del cáncer pulmonar; de igual forma, constituyen la base para estudios posteriores, sobre todo de tipo prospectivo, que permitan analizar esta patología y su asociación con otros aspectos de relevancia clínica.

## Agradecimientos

Al doctor José Gonzalo Vázquez Camacho, jefe del Departamento de Anatomía Patológica y a la doctora Teresita Plascencia Ortiz, responsable del Área de Diagnóstico Histológico Pulmonar, ambos del Centro Médico Nacional de Occidente. De igual forma, expresamos nuestra gratitud a Jessica González Valencia y Paola G. Santillán Loza, por su valiosa colaboración en la recolección de datos.

## Referencias

1. Spiro SG, Silvestri GA. One hundred years of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:523-529.
2. Lazcano-Ponce EC, Tovar-Guzmán V, Meneses-González F, Rascón-Pacheco RA, Hernández-Ávila M. Trends of lung cancer mortality in Mexico. *Arch Med Res* 1997;28:565-570.
3. Medina-Morales F, Salazar-Flores M. Frecuencia y patrón cambiante del cáncer pulmonar en México. *Salud Publica Mex* 2000;42:333-336.
4. Medina-Morales F, Salazar-Flores M, García-Sancho MC, Franco FM. Epidemiología descriptiva del cáncer pulmonar en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México, 1997-2000. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2002;15:149-152.
5. Rivera-Rosales RM, Salazar-Flores M. Cáncer pulmonar: Distribución de metástasis de acuerdo al tipo histológico. Estudio de autopsias. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2002;15:84-89.
6. Alva-López LF, Corcho-Verdugo A, García-Sancho C, Salazar-Flores M, Rebora-Togno, Franco-Marina F, et al. Epidemiología del cáncer pulmonar en México; hallazgos por imagen. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2003;16:197-204.
7. Green LS, Fortoul TI, Ponciano G, Robles C, Rivero O. Bronchogenic cancer in patients under 40 years old. The experience of a Latin American country. *Chest* 1993;104:1477-1481.
8. Hirsch FR, Corrin B, Colby TV. Clinical features and staging. En: eds. *Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Travis WD, Brambilla E, Mueller-Hermelink HK, Harris CC, 10a edición. Lyon: LARC Press; 2004. pp 16-20.
9. Dirección General de Información en Salud. Secretaría de Salud, México. Estadísticas de Mortalidad en México: Muertes registradas en el año 2003. *Salud Publica Mex* 2005;47:171-187.
10. Ruiz-Godoy L, Rizo-Ríos P, Sánchez-Cervantes F, Osornio-Vargas A, García-Cuellar C, Meneses-García A. Mortality due to lung cancer in Mexico. *Lung Cancer* 2007;58:184-190.
11. Tovar-Guzmán VJ, López-Antuñano FJ, Ramírez-Salgado N. Tendencias recientes de la mortalidad por cáncer pulmonar en México, 1980-2000. *Rev Panam Salud Publica* 2005;17:254-262.

12. **Haiman CA, Stram DO, Wilkens LR, Pike MC, Kolonel LN, Henderson BE, et al.** Ethnic and racial differences in the smoking-related risk of lung cancer. *N Engl J Med* 2006;354:333-342.
13. **Yang P, Allen MA, Aubry MC, Wampffler JA, Marks RS, Edell JA, et al.** Clinical features of 5,628 primary lung cancer patients. Experience at Mayo Clinic from 1997 to 2003. *Chest* 2005;128:452-462.
14. **Alonso-Fernández M, García-Clemente M, Escudero-Bueno C.** Characteristics of lung cancer in a region in Northern Spain. *Arch Bronconeumol* 2005;41:478-483.
15. **Santos-Martínez MJ, Curull V, Blanco ML, Facia F, Mojal S, Vila J, et al.** Lung cancer at a university hospital: epidemiological and histological characteristics of a recent and historical series. *Arch Bronconeumol* 2005;41:307-12.
16. **Mäkitaro R, Pääkko P, Huhti E, Bloigu R, Kinnula VL.** An epidemiological study of lung cancer: history and histological types in a general population in northern Finland. *Eur Respir J* 1999;13:436-440.
17. **Salomaa ER, Sällinen S, o Heikkanen H, Liipo K.** Delays in the diagnosis and treatment of lung cancer. *Chest* 2005;128:2282-2288.
18. **Radzikowska E, Glaz P, Roszkowsky K.** Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance, status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20561 cases. *Annals of Oncology* 2002;13:1087-1093.
19. **Karlikaya C, Cakir-Edis E.** Lung cancer histopathology in the Thrace region of Turkey and comparison with national data. *Turbek Toraks* 2005;53:132-138.
20. **Villalba-Caloca J, Martínez-Heredero R.** Frecuencia del carcinoma broncopulmonar en pacientes fumadores y no fumadores diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en el año 2001. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2004;17:27-34.
21. **Medina-Morales F, Echengoyen-Carmona R, Medina-Zarco LE, Galicia-Tapia J.** Características del cáncer pulmonar en un hospital de tercer nivel. *Rev Neum Cir Torax* 2002;61:27-30.
22. **Taoli E, Wynder EL.** Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:869-870.
23. **Kuan-Yu C, Chia-Hsueh C, Chong-Jen Y, Sow-Song K, Pan-Chir Y.** Distribution according to histologic type and outcome by gender and age Group in taiwanese patients with lung carcinoma. *Cancer* 2005;103:2566-2575.
24. **González JM, de Castro FJ, Barrueco M, Cordovilla R, Fernández JL, Gómez FP, et al.** Demoras diagnósticas en el cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol* 2003;39:437-441.
25. **Soler T, Isamitt D, Carrasco O.** Rendimiento de la biopsia, cepillado y lavado bronquial por fibrobroncoscopia en el diagnóstico de cáncer pulmonar con lesiones visibles endoscópicamente. *Rev Med Chile* 2004;132:1198-1203