

Universidad Católica de Santa María
Facultad de Medicina Humana
Segunda Especialidad en Anatomía Patológica



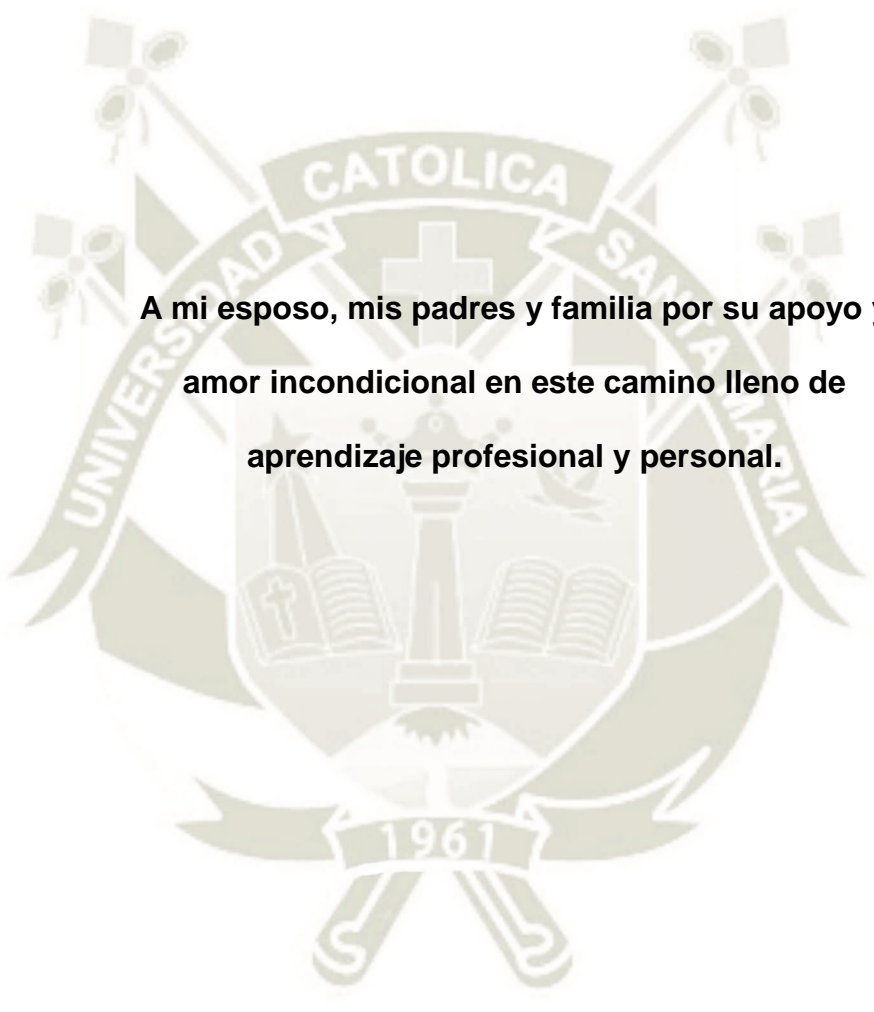
**“CORRELACIÓN ENTRE LA CITOLOGÍA DE PUNCIÓN Y
ASPIRADO PULMONAR CON EL ESTUDIO
HISTOPATOLÓGICO DE BIOPSIA PARA EL DIAGNÓSTICO
DE CÁNCER DE PULMÓN, HOSPITAL NACIONAL CARLOS A.
SEGUÍN ESCOBEDO, AREQUIPA 2019-2020”**

**Trabajo Académico presentado por:
Díaz Villanueva Lisset Arlett**

Para Optar el Título de Segunda especialidad
en Anatomía Patológica

Asesor:
Dra. Paz Castro Rosario

**Arequipa - Perú
2019**



**A mi esposo, mis padres y familia por su apoyo y
amor incondicional en este camino lleno de
aprendizaje profesional y personal.**

ÍNDICE

RESUMEN	iv
ABSTRACT	v
PREÁMBULO	vi
I. PLANTEAMIENTO TEÓRICO	1
1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	1
1.1. Enunciado del Problema.....	1
1.2. Descripción del Problema.....	1
1.3. Justificación del problema.....	2
2. MARCO CONCEPTUAL.....	4
2.1. Cáncer de pulmón.....	4
2.2. Citología pulmonar.....	11
2.3. Inmunohistoquímica.....	12
2.4. Lesiones pre invasivas.....	13
2.5. Carcinoma de células escamosas.....	15
2.6. Adenocarcinoma.....	16
2.7. Técnicas de obtención de muestras.....	19
3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS.....	25
4. OBJETIVOS.....	28
4.1. General.....	28
4.2. Específicos.....	28
5. HIPÓTESIS.....	29
II. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL	30
1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación.....	30
2. Campo de verificación.....	30
3. Estrategia de Recolección de datos.....	31
III. CRONOGRAMA DE TRABAJO	34
IV. BIBLIOGRAFIA	35
V. ANEXOS	38

RESUMEN

El presente estudio busca establecer la correlación entre la citología de punción y aspirado pulmonar con el estudio histopatológico de biopsia para el diagnóstico de cáncer de pulmón en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Carlos A. Segúin Escobedo (HNCASE) Arequipa, periodo 2019-2020.

Se realizará un estudio clínico laboratorial, observacional, prospectivo y transversal de las muestras tanto citológicas obtenidas de aspiración por punción con aguja como las muestras histológicas de pieza quirúrgica para describir las características morfológicas de ambos tipos de muestras que nos permita determinar la utilidad diagnóstica de ambas pruebas en un número estimado de 150 casos.

Los resultados del presente estudio permitirán identificar los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la citología de punción y aspirado pulmonar versus el estudio histopatológico de biopsia para el diagnóstico de cáncer de pulmón en pacientes atendidos en el HNCASE.

PALABRAS CLAVE: punción aspiración, biopsia, citología, histopatología, cáncer de pulmón.

ABSTRACT

The present study seeks to establish the correlation of lung puncture and aspiration cytology with the histopathological study of biopsy for the diagnosis of lung cancer in patients treated at the Carlos A, Seguí Escobedo Hospital (HNCASE) Arequipa, period 2019 – 2020.

A clinical laboratory, observational, prospective and transversal study of the cytological samples obtained from aspiration by needle aspiration and histological samples of surgical specimen will be made to describe the morphological characteristics of both types of samples that allow us to determine the diagnostic utility of both tests in an estimated number of 150 cases.

The results of the present study will allow to identify the values of sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of the puncture cytology and pulmonary aspiration versus the histopathological study of biopsy for the diagnosis of lung cancer in patients seen in the HNCASE.

KEYWORDS: aspiration puncture, biopsy, cytology, histopathology, lung cancer.

PREÁMBULO

El cáncer de pulmón adquiere una importancia creciente; cada año el cáncer de pulmón produce unas 60 mil muertes en 12 países de América Latina, incluido el Perú, por lo que hoy es la enfermedad neoplásica más mortal del continente. Asimismo, genera uno de los mayores costos a los gobiernos nacionales: en conjunto, cerca de US\$1.600 millones anuales.

En el Perú, 90% de los pacientes con cáncer de pulmón mueren en el primer año luego de ser diagnosticados según el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), el cual detalla que, de cada 100 personas diagnosticadas con esta enfermedad, 90 no concluyen el tratamiento y solo 10 logran sobrevivir. Por ello es necesario promocionar el diagnóstico temprano y fomentar el control periódico.

La dificultad diagnóstica estriba probablemente en la necesidad de tomar muestras de biopsias, muchas veces a través de fibrobronoscopías o en piezas quirúrgicas, lo que hace el diagnóstico difícil. Con el uso de agujas finas o gruesas guiadas por medios imagenológicos, puede llegarse a una potencial masa y obtener células que permitan realizar un diagnóstico preciso, con las ventajas de la realización ambulatoria, mínima invasión de tejidos y pocas complicaciones.

Por ello es de gran importancia establecer la utilidad de la punción aspiración de lesiones pulmonares para el diagnóstico de neoplasias malignas como método poco invasivo y que puede facilitar un diagnóstico preciso y temprano de esta patología neoplásica.

I. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Enunciado del Problema

¿Cuál es la correlación entre la citología de punción y aspirado pulmonar con el estudio histopatológico de biopsia para el diagnóstico de cáncer de pulmón en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Carlos A. Seguín Escobedo (HNCASE) Arequipa, periodo 2019-2020?

1.2. Descripción del Problema

a) Área del conocimiento

- Área general: Ciencias de la Salud
- Área específica: Medicina Humana
- Especialidad: Anatomía patológica
- Línea: Cáncer de pulmón

b) Operacionalización de Variables

Variable	Indicador	Subindicador
Variable dependiente		
Citología de punción aspiración	Diagnóstico citológico de cáncer	Positivo / Negativo
Variable independiente		
Biopsia de pulmón	Diagnóstico histopatológico	Con cáncer / Sin cáncer
Variables intervinientes		
Edad	Fecha de nacimiento	Años
Sexo	Caracteres sexuales secundarios	Masculino / Femenino

Tiempo de enfermedad	Fecha de diagnóstico	Semanas
Tipo de cáncer	Estudio histopatológico	Carcinoma a células pequeñas, carcinoma a células grandes, adenocarcinoma, otro

c) Interrogantes básicas

1. ¿Cuáles son los resultados del estudio citológico de la punción y aspirado de nódulos pulmonares para el diagnóstico de cáncer de pulmón en pacientes atendidos en el HNCASE?
2. ¿Cuáles son los resultados del estudio histopatológico de pieza de biopsia para el diagnóstico de cáncer de pulmón en pacientes atendidos en el HNCASE?
3. ¿Cuáles son los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la citología de punción y aspirado pulmonar versus el estudio histopatológico de biopsia para el diagnóstico de cáncer de pulmón en pacientes atendidos en el HNCASE?

d) **Tipo de investigación:** Se trata de un estudio clínico-laboratorial.

e) **Nivel de investigación:** es un estudio observacional, prospectivo y transversal.

1.3. Justificación del problema

- **Originalidad:** No hemos encontrado estudios recientes acerca

de la evaluación de pruebas diagnósticas que apliquen la citología para el diagnóstico de cáncer de pulmón en nuestro medio.

- **Justificación científica:** Permitirá establecer la utilidad de diagnóstico de pruebas citológicas en comparación con biopsias tisulares o muestras histopatológicas para el diagnóstico de una neoplasia frecuente.
- **Justificación social:** Se beneficiará a los pacientes que requieren de estudios confirmatorios a través de una prueba rápida con poca invasión de tejidos para tomar decisiones acerca de la conducta terapéutica ante el cáncer de pulmón.
- **Relevancia práctica:** Se podrá establecer el grado de utilidad de un método diagnóstico mínimamente invasivo para el diagnóstico preciso de cáncer de pulmón.
- **Factibilidad:** Por su diseño prospectivo en el estudio de pacientes con cáncer en un hospital de referencia.
- **Motivación personal:** Por la oportunidad de desarrollar un proyecto de investigación en la especialidad de anatomía patológica.

2. MARCO CONCEPTUAL

2.1. Cáncer de pulmón

El Cáncer de Pulmón es considerado un problema de salud a nivel mundial, es la neoplasia con mayor incidencia y mortalidad en hombres y la tercera en incidencia y segunda en mortalidad entre las mujeres, con una la tasa de sobrevivida a los 5 años de 17.7% (1, 2).

Cabe considerar que muchas de estas lesiones son difíciles de resear, por lo cual el diagnostico se estable mayormente en base a pequeñas muestras obtenidas por métodos que buscan ser mínimamente invasivos y de gran precisión diagnóstica.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su clasificación del 2004 para Tumores de pulmón, pleura, timo y corazón, menciona por primera vez el empleo de pequeñas biopsias y citología para el diagnóstico de cáncer pulmonar, pero no fue ampliado (3, 4). En una posterior presentación amplían la información y las características a considerar al momento de evaluar muestras por biopsia o citológicas.

Los hallazgos patológicos son considerados como la prueba base para el diagnóstico de cáncer de pulmón, lo cual comprende la evaluación a nivel citológica e histológica de imágenes que pueden representar una lesión no neoplásica o neoplásica, empleando procedimientos como la Aspiración con aguja fina o la biopsia transbronquial, entre otras (1, 5, 6, 7, 8).

Por medio de ellas obtenemos pequeñas muestras, a partir de las cuales el patólogo debe de rescatar la mayor cantidad información posible que lo lleve al diagnóstico más preciso, lo cual es un reto ya que nos solo debe hacer uso de la morfología celular e histológica, sino también de estudios especiales.

Estudios realizados muestran que el 70% de los pacientes con cáncer de pulmón fueron diagnosticados en un estadio avanzado mediante la biopsia o la citología, y en algunos casos han requerido de pruebas moleculares para logara una tipificación exacta a partir de la cual se pueda establecer una terapéutica basada en los hallazgos moleculares. (1, 4, 9,10).

Mediante biopsias o muestras citológicas se ha logrado alcanzar un diagnóstico de adenocarcinoma o carcinoma de células escamosas basado solo en el morfológica en 50% a 70% de los casos (11).

La selección del procedimiento depende de ciertos factores como la naturaleza de la lesión, enfermedad de fondo, enfoque de la biopsia, edad del paciente, evaluación "on site", sospecha clínica, habilidad del intervencionismo, así como la experiencia del patólogo o citopatólogo (7).

Hay estudios que muestran preferencia por la biopsia o por la citología, otros estudios simplemente indican que no existe una diferencia significativa, lo cual crea controversia respecto al tema, ya que cada día se busca un método que nos permite diagnosticar tempranamente y de la forma más precisa las lesiones tanto preneoplásicas como las neoplásicas.

Es así, que la meta más importante alcanzada por los patólogos en relación con las pequeñas biopsias y citología ha sido el lograr diferenciar las lesiones en cáncer de células pequeñas y cáncer pulmonar de células no pequeñas; clasificación dada por la Organización Mundial de la Salud; con lo cual se puede diferenciar pacientes con un comportamiento clínico tumoral muy diferente y con necesidad de un manejo terapéutico particular (1, 3, 9, 10, 12).

Cada uno de estos tipos histológicos son subclasificados a partir del patrón predominante tanto citológica como histológicamente, por ello los podemos clasificar en:

Tumores epiteliales	
Adenocarcinoma	Adenocarcinoma lepidico
	Adenocarcinoma acinar
	Adenocarcinoma papilar
	Adenocarcinoma micropapilar
	Adenocarcinoma solido
	Adenocarcinoma mucinoso invasivo
	Adenocarcinoma coloide
	Adenocarcinoma fetal
	Adenocarcinoma entérico
	Adenocarcinoma mínimamente invasivo: Mucinoso o no mucinoso
	Lesiones preinvasivas: Hiperplasia adenomatosa atípica, adenocarcinoma in situ mucinoso y no mucinoso
Carcinoma de células escamosas	Carcinoma de células escamosas queratinizante
	Carcinoma de células escamosas no queratinizante
	Carcinoma de células escamosas basaloide
	Lesión preinvasivas: Carcinomas de células escamosas in situ
Tumores neuroendocrinos	Carcinoma de células pequeñas
	Carcinoma neuroendocrino de células grandes
	Tumor carcinoide
	Lesiones preinvasivas: Hiperplasia de células neuroendocrinas pulmonar idiopática difusa
Carcinomas de células grandes	
Carcinoma adenoescamoso	
Carcinoma pleomórfico	

Carcinoma de células fusiformes
Carcinoma de células gigantes
Carcinosarcoma
Blastoma pulmonar
Carcinomas inclassificados

Fuente: Travis W., Brambilla E., Burke A., Marz A., Nicholson A., WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. Lyon. IARC. 2015.

En el carcinoma de células no pequeñas, las dos entidades más conocidas y de mayor enfoque son el Adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas.

Un problema para lograr una clasificación precisa en las biopsias pequeñas y muestras citológicas es la heterogeneidad histológica presente en los carcinomas de células no pequeñas, ya que algunos casos con diagnóstico de Adenocarcinoma muestran componente escamoso y carcinomas de células escamosas pueden contener focos de Adenocarcinoma, dichos componentes no pueden ser excluidos de la evaluación (3).

Esto puede llevar a errores en la clasificación inicial, que luego son comprobados cuando se hace la clasificación final en la muestra quirúrgica. Este problema ha sido visto principalmente en tumores con patrón sólido, adenocarcinoma mínimamente invasivo o carcinoma de células grandes (3, 4)

Además, se ha visto que existen casos donde no se puede concluir la exactitud de la morfología, es por lo que dentro de la clasificación sugerida por la Organización Mundial de la Salud se encuentra el termino NSCLC tipo no especificado (NSCLC-NOS) (1, 3, 4, 6, 7, 10). Termino que debe de usarse lo menos posible y de realizar pruebas de Inmunohistoquímica para lograr

determinar el tipo, se puede agregar un comentario acerca de la diferenciación que podría mostrar ya sea de adenocarcinoma o carcinoma de células escamosas (1, 4)

Otro punto para tener en cuenta cuando evaluamos muestras pulmonares es que las lesiones identificadas pueden corresponder a metástasis, ya que el pulmón es uno de sitios con mayor frecuencia de metástasis, por lo cual debemos considerar si estamos frente a una neoplasia primaria de pulmón o si se trata de una neoplasia secundaria (7)

Según la Asociación Internacional para el estudio del cáncer pulmonar (IASLC)/Sociedad torácica americana (ATS)/Sociedad respiratoria europea (ERS) han indicado cambios importantes en la forma de diagnosticar Adenocarcinoma de pulmón (1).

Clasificación propuesta por IASL/ATS/ERS para biopsia pequeñas/citología	
Clasificación WHO 2004	Biopsias pequeñas/citología: IASL/ATS/ERS
Adenocarcinoma Subtipo mixto Acinar Papilar Solido	Patrones morfológicos presentes: Adenocarcinoma, describe patrones identificables presentes (incluyendo patrón micropapilar no incluido en la clasificación WHO 2004 Si el patrón lepidico puro: mención del componente invasivo no puede ser excluido en las muestras pequeñas
No contraparte WHO 2004: mayoría son adenocarcinoma solido	Patrones morfológicos no presentes (apoyado por tinciones especiales): Carcinoma de células no pequeñas, favorece adenocarcinoma
BAC (no mucinoso)	Adenocarcinoma con patrón lepidico (si es puro, adicionar nota: componente invasivo no puede ser excluido)
BAC (mucinoso)	Adenocarcinoma mucinoso (describir patrón presente)
Fetal	Adenocarcinoma con patrón fetal
Mucinoso (coloide)	Adenocarcinoma con patrón coloide
Anillo de sello	Adenocarcinoma con (describir patrones presentes) y características de células en anillo de sello.
Células claras	Adenocarcinoma con (describir patrones presentes) y características de células claras.
Carcinoma de células escamosas Papilar Células claras Células pequeñas Basaloide	Patrón morfológico de células escamosas claramente presente: carcinoma de células escamosas
No contraparte WHO 2004	Patrón morfológico de células escamosas no presente (apoyado por tinciones): Carcinoma de células no pequeñas, favorece carcinoma de células escamosas
Carcinoma de células pequeñas	Carcinoma de células pequeñas
Carcinoma de células grandes	Carcinoma de células no pequeñas, no especificado (NOS)
LCNEC	Carcinoma de células no pequeñas con morfología NE (marcadores NE positivos), posible LCNEC
Carcinoma de células grandes con morfología NE	Carcinoma de células no pequeñas con morfología NE (marcadores NE negativos): ver comentario Comentario: Es un carcinoma de células no pequeñas en la cual LCNEC es sospechado, pero las tinciones fallan en mostrar diferenciación NE
Carcinoma adenoescamoso	Morfología de células escamosas y adenocarcinoma presentes: Carcinoma de células no pequeñas, NOS (comentar que el componente glandular y escamoso

	están presentes) Comentario: Esto podría representar carcinoma adenoescamoso.
No compatible con la clasificación WHO 2004	Morfología de células escamosas o adenocarcinoma no presente, pero inmunotinciones favorece separar componente glandular y escamoso) Carcinoma de células no pequeñas, NOS (especificar el resultado de las tinciones de inmunohistoquímica y la interpretación) Comentario: esto podría representar carcinoma adenoescamoso
Carcinoma sarcomatoide	NSCLC pobremente diferenciado con carcinoma de células gigantes o fusiformes (mencionar si carcinoma escamoso o adenocarcinoma están presentes)

Fuente: Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. The new IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. J. Thorac Oncol 2011;6:247.

Como parte del proceso para llegar a un diagnóstico preciso, se está presentando un creciente empleo de Inmunohistoquímica, que mediante el uso de tinciones especiales nos ayudan a diferenciar por ejemplo el tipo de Carcinoma de células no pequeñas, por lo cual es importante la obtención de suficiente cantidad muestra que permita realizar en un mínimo de material estas pruebas que nos (3).

En el pasado, no existía información acerca de algún beneficio en relación con la terapéutica de diferenciar el carcinoma de células escamosas del adenocarcinoma, pero hoy en día el enfoque terapéutico trata de ser objetivo en relación de atacar las alteraciones moleculares causantes de estas lesiones, por lo cual el estudio patológico no solo debe basarse en la morfología sino también en el área molecular. Se recomiendan realizar pruebas moleculares de mutación del EGFR y el rearrreglo ALK en pacientes con adenocarcinoma en estado avanzado.

Estudios recientes han mostrado que la mutación del receptor del factor de crecimiento endotelial (EGFR) está asociado el adenocarcinoma y muestran mejor respuesta a tratamiento con Inhibidores de la tirosin kinasa, de no tener dicha mutación la mejor respuesta se ha visto con el uso de quimioterapia (3, 8, 10, 4). En el caso de ser positivos para la fusión ALK, puede emplearse como terapéutica Inhibidor ALK Crizotinib (4)

Otra línea de ataque para los pacientes con adenocarcinoma o un carcinoma de células no pequeñas tipo no especificado (NOS) es Pemetrexed, el cual muestra una mejor respuesta en estas neoplasias que frente al carcinoma de células escamosas (3,4).

Frente a estas oportunidades terapéuticas, se han descrito la presencia cambios morfológicos asociados a la resistencia a los inhibidores de la tirosin kinasa, por lo cual se requiere investigar la heterogenicidad tumoral (8).

La clasificación actual se da principalmente para dirigir la terapéutica y darle un enfoque personalizado basado en la histología de la lesión.

2.2. Citología pulmonar

Antes de mencionar las distintas lesiones y los métodos que nos ayudan con su diagnóstico es importante conocer cuál es la citología normal pulmonar.

La tráquea y los bronquios se encuentran recubiertos por un epitelio pseudoestratificado, donde predominan las células columnares ciliadas, que tienen un núcleo basal con cromatina fina. Las células caliciformes se encuentran en un promedio de una por cada seis células ciliadas, igualmente su núcleo se encuentra a nivel basal y citoplasma distendido por moco (13).

Células basales o de reserva que se encuentran a nivel de la membrana basal, que son células pequeñas e indiferenciadas. Células neuroendocrinas o de Kulchitsky, que contienen gránulos que son argirofilos. (13)

A nivel de los bronquiolos terminales, se encuentran tapizados por células clara que son células cuboidales ciliadas a células columnares (13). A nivel alveolar encontramos los neumocitos tipo I y II, siendo los más numerosos los de tipo I, de apariencia plana y que intervienen en el intercambio gaseoso. Los neumocitos tipo II son de apariencia cuboidal y secretan surfactante, citológicamente se muestran redondeados con un citoplasma vacuolado, lo cual dificulta diferenciarlos de los macrófagos (13).

Los macrófagos alveolares se muestran con uno o más núcleos de forma oval o redonda con un citoplasma espumoso (13)

En las muestras podemos encontrar normalmente escasos neutrófilos y linfocitos, sin que tenga un significado patológico.

2.3. Inmunohistoquímica:

Todo estudio de inmunohistoquímica debe ser guiado de acuerdo con la evaluación morfológica inicial de muestra, por lo cual la podemos dividir en tres líneas de diferenciación: glandular, escamosa y neuroendocrino, de acuerdo a ello elegiremos el panel adecuado para la evaluación (9).

Dentro de los marcadores glandulares más específicos tenemos el Factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1), que nos permite establecer el origen primario pulmonar de un adenocarcinoma, aunque también se expresa en la glándula tiroides. Es un marcador a nivel nuclear, que puede ser detectado en

células aisladas como en grupos celulares en un fondo necrótico o hemorrágico (4, 9). Como excepción a esta marcación, se encuentra el adenocarcinoma mucinoso, el cuales TTF-1 negativo (9).

Como marcadores de células escamosas podemos mencionar el p40 y p63, ambos muestran reactividad nuclear y son específicos de la diferenciación escamosa, aunque no ayudan a detectar el origen primario pulmonar. Otro marcador útil son las citoqueratinas de alto peso molecular (HMWCK) (4, 9).

Los marcadores de células neuroendocrinas que podemos emplear son Sinaptofisina y cromogranina A así como CD56 y NSE, los cuales tienen marcación a nivel citoplasmático (4, 9).

Existen marcadores que pueden emplearse como predictores, los cuales están restringidos a los carcinomas de células no pequeñas, dentro de ellos podemos mencionar ALK, ROS1 y PD-L1. Estos mismos marcadores pueden ser confirmados mediante FISH u otros métodos moleculares (2, 9).

2.4. Lesiones pre invasivas

La detección de lesión pre invasivas ha tomado un gran interés en los últimos años por la necesidad de la detección temprana, lo que ha conllevado al desarrollo de técnicas que alcancen este objetivo enfocadas en las características citológicas e histológicas que permiten identificar los cambios más tempranos de las lesiones que predisponen al desarrollo de una neoplasia.

a) Displasia escamosa y carcinoma in situ

El proceso de desarrollo de la neoplasia pulmonar involucra una transformación de la mucosa bronquial al ser expuesta a un constante daño,

que terminan con el desarrollo de lesiones como la hiperplasia de células basales, metaplasia escamosa, displasia y carcinoma in situ (1).

Este tipo de lesiones son una expresiones de eventos más complejos ocurridos a nivel molecular como por ejemplo la perdida alélica en el cromosoma 3p, la cual ha sido asociada a 78% de las lesiones preinvasivas bronquiales, así mismo la perdida de heterozigosidad en el cromosoma 9p21, perdida del cromosoma 17p, activación de telomero, reactivación de telomerasa, mutación del p53, sobreexpresión del factor de crecimiento endotelial vascular, inactivación de p16, sobreexpresión de Bcl-2 y sobreexpresión de ciclina D1 y ciclina E (1).

La displasia puede ser clasificada como leve, moderada o severa basándonos en la severidad de la atipia citológica, así como en el grosor que esta ocupe en el epitelio bronquial. En el caso del carcinoma in situ puede llegar a comprometer las glándulas submucosas. (1, 4).

b) Hiperplasia adenomatosa atípica y Adenocarcinoma in situ

La hiperplasia adenomatosa atípica es la proliferación bronquioalveolar de los neumocitos tipo II y/o células claras que se encuentran revistiendo la pared alveolar, son lesiones múltiples, con un tamaño menor de 5 mm de diámetro. La incidencia varia de 5.7% a 21.4% dependiendo de la extensión de la muestra (1). El tipo de células que encontramos son células epiteliales columnares bajas o cuboidales, con ligero engrosamiento de los septos alveolares (1).

En el caso del adenocarcinoma in situ, según la IASLC/ATS/ERS lo definen como una “proliferación glandular de 3 cm o menos, que presentan un patrón de crecimiento lepidico sin invasión” (1). Las células tumorales son de tipo no mucinoso, aunque se puede presentar en raras ocasiones encontramos células caliciformes columnares las cuales contienen mucina a nivel apical (1)

c) Hiperplasia de células neuroendocrinas pulmonar idiopática difusa

La hiperplasia de células neuroendocrinas pulmonar idiopática difusa, es una lesión de vías aéreas periférica que presenta hiperplasia de células neuroendocrinas, así como fibrosis, lo cual se traduce en la presencia de síntomas de enfermedad intersticial (1).

2.5. Carcinoma de células escamosas

El carcinoma de células escamosas es una lesión que en su mayoría se localiza a nivel central, aunque una pequeña porción puede localizarse a nivel periférico. Las características histomorfológicas que encontramos son la formación de puentes intercelulares, presencia de perlas escamosas, así como queratinización celular (1, 4, 10).

Citológicamente, la queratinización se observa de color amarillo brillante, naranja o rojo con la tinción de Papanicolaou. Muestra un citoplasma eosinófilico, opaco y denso. Las células pueden ser redondas, ovoideas o de contorno elongado, con bordes definidos. Núcleo único, central, hiper cromático, cromatina densa y homogénea con apariencia picnotica y ausencia de nucléolo (4).

Debemos mencionar que no siempre contamos con todas las características mencionada pero basta con observar un citoplasma eosinofílico o los bordes intercitoplasmicos definidos para dar el diagnostico de carcinoma de células escamosas (4).

Es importante considerar que de acuerdo a estas características podemos tener tumores bien diferenciados y mientras menos diferenciación presente estas células más difíciles será la identificación y es así que podemos indicar estas lesiones como tumores pobremente diferenciados.

Como herramienta adicional para ayudar con el diagnostico patológico, podemos emplear innumohistoquímica, donde las células son inmunoreactiva a p63 y negativas para TTF-1 (6, 7).

2.6. Adenocarcinoma

En la clasificación de 2011 de IASLC/ATS/ERS el Carcinoma Bronquioloalveolar toma un en nuevo termino, Adenocarcinoma, y se recomienda que para la subclasificación debe ser considerado el subtipo histológico predominante.

Estas lesiones muestran una arquitectura glandular con mucina intracelular (10), que pueden tener una o más características arquitecturales de tipo lepidico, acinar, papilar, micropapilar o solido (4).

Citológicamente, puede mostrar células en disposición de esferas tridimensionales, agregados pseudopapilares o papilas verdaderas con núcleo fibrovascular, estructura acinar con grupos cohesivos o apariencia de panal de abeja (4). Las células muestran citoplasma basofílico, homogéneo, granular o

esponjoso, que puede mostrar vacuolas. Núcleo se muestra excéntrico, con cromatina granular, uniforme o hipercromático, de distribución irregular, y puede tener macronucléolo (4).

Como parte del proceso de diagnóstico podemos emplear Inmunohistoquímica, donde las células del adenocarcinoma son inmunoreactivas para TTF-1 y negativas para p63. (1, 4, 6, 7, 8).

Si se demuestra la presencia de mucina intracitoplasmica en el caso de un carcinoma de células no pequeñas pobremente diferenciada, en al menos dos células tumorales en una muestra por biopsia, el diagnostico más apropiado es Adenocarcinoma (4).

Se ha identificado que las mutaciones EGFR y KRAS están asociadas al desarrollo del adenocarcinoma (2, 3, 8, 10).

a) Adenocarcinoma microinvasivo

Son tumores que presentan una medida de 3 cm o menos de 5 mm en su componente invasivo con un patrón predominantemente lepidico. (1).

b) Adenocarcinoma invasivo

Para poder designar una lesión como adenocarcinoma invasivo es importante determinar el subtipo histológico predominante, por ejemplo, de patrón lepidico el cual contiene un componente invasivo mayor de 5 mm, otros patrones incluyen acinar, papilar, micropapilar y sólido. Los subtipos histológicos de células en anillo de sello y de células claras son indicados como características citológicas más no como tipos histológicos, presentes mayormente en el subtipo solido (1).

c) Variantes de Adenocarcinoma

El Adenocarcinoma presenta diversas variantes entre ellas tenemos adenocarcinoma mucinoso invasivo, adenocarcinoma coloide, adenocarcinoma fetal, y adenocarcinoma entérico (1).

El tipo adenocarcinoma mucinoso ha sido asociado a las mutaciones en KRAS, con pérdida del factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1), lo cual se expresa en una lesión pulmonar multicentrica (1). Histológicamente se muestran células columnares con mucina apical abundante y núcleo pequeño y a nivel basal (1)

d) Carcinoma de células pequeñas

Se presenta en un 14% de los cánceres pulmonares, localizado a nivel perihiliar, con infiltración a la submucosa bronquial y tejido peribronquial. Produce obstrucción bronquial por compresión circunferencial (1).

El diagnóstico generalmente se establece mediante biopsia o citología, ya que es inusual realizar el diagnóstico en muestra quirúrgica (1).

Las características morfológicas de esta neoplasia son masas friables, que muestran extensa necrosis. Histológicamente muestra células tumorales pequeñas, fusiformes a redondas, con escaso citoplasma, cromatina granular, nucléolo inconspicuo, con alta tasa de mitosis en un promedio de 80 mitosis/mm², moldeamiento nuclear (1,4).

Muestra un patrón de crecimiento en sabanas, rosetas, empalizada, cestas organoides, ribetes, o túbulos. Puede verse el efecto Azzopardi, que consiste

en la incrustación basofílica en la pared vascular, a menudo asociado a áreas necróticas (1).

Se ha visto que, en el cáncer de células pequeñas, por su heterogeneidad tumoral, es necesaria la observación de características histológicas (12).

En biopsias pueden presentar artefacto de aplastamiento, lo cual también puede observarse en tumores carcinoides, infiltrados linfocíticos o carcinoma de células no pequeñas pobremente diferenciados (1)

El diagnóstico se puede realizar sin la necesidad de inmunohistoquímica y en caso de ser necesario podemos emplear Panqueratina, la cual nos confirma que se trata de carcinoma, así mismo TTF-1 y Ki 67 para determinar el índice de proliferación.

e) Carcinoma de células grandes

Son el 3% de los carcinomas de pulmón. Se encuentran a nivel periférico, morfológicamente son tumoración con gran cantidad de necrosis (1). Es considerado principalmente un diagnóstico de exclusión.

Histológicamente, muestran un patrón de en sabanas o cestas de células poligonales grandes con núcleo vesicular y nucléolo prominente, con al menos 5 células positivas para producir mucina en 2 campos de gran poder (1)

2.7. Técnicas de obtención de muestra:

La mayor parte de los casos de cáncer pulmonar son diagnosticados a través de biopsias o citología, las cuales permiten poder diferenciarlos en

adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, entre otros, lo cual se verá reflejado en la decisión terapéutica a seguir.

La indicación principal para la toma ya sea de biopsia o citología es el tener una lesión periférica que no pueda ser alcanzada por otros procedimientos y cuando hay discordancia entre la probabilidad clínica de cáncer y el resultado de pruebas imagenológicas (5,6).

Uno de principales aspectos del proceso es el obtener suficiente muestra que no solo permita hacer el diagnóstico morfológico sino también el complementar con estudios de inmunohistoquímica y/o moleculares que nos permita brindar un diagnóstico más preciso.

Estudios previos realizados han reportado en el caso de “biopsia con aguja gruesa una sensibilidad de 89% y una especificidad de 100%, mientras que los aspirados citológicos muestran una sensibilidad de 95% y una especificidad de 81%” (5).

Otros estudios han concluido que el uso combinado la técnica por aspiración, así como la biopsia, han mostrado un incremento en la tasa de muestras adecuadas y en la precisión del diagnóstico, alcanzo un 97.6 % y 100% respectivamente (6).

Ambas técnicas son útiles para la realización de inmunohistoquímica, así como pruebas moleculares (5), pero siempre habrá preferencia por aquella prueba que pueda brindar mayor cantidad de muestra.

Se ha reportado que la biopsia por aguja gruesa ha brindado mejores resultados cuando se considera a las células atípicas como benignas, y se

sugiere que toda célula atípica sea considerada como benigna hasta descartar un cáncer de pulmón (6).

Aunque no existe un sistema que permite la clasificación de las muestras en forma universal, hay estudios que han empleado la siguiente clasificación en sus reportes (6):

- Clase 0: insuficiente o inadecuado para el diagnóstico
- Clase I: negativo para malignidad
- Clase II: benigno
- Clase III: sospecho de malignidad (células atípicas)
- Clase IV: altamente sospechoso de malignidad
- Clase V: positivo para células malignas con tipo específico

Es importante preservar la mayoría de tejido posible para las pruebas moleculares, para lo cual se debe de solicitar láminas sin tinción de múltiples cortes de aquellos casos sospechosos de malignidad con posibilidad de realizar pruebas adicionales (1)

La utilidad de estos procesos depende del lograr alcanzar una muestra citológica adecuada, es decir que tenga suficiente celularidad y fracción tumoral, apropiado tiempo de fijación que afecta los resultados de los estudios de inmunohistoquímica y en contar con suficientes laminas disponibles para la evaluación (9).

a) Biopsia por aspiración con aguja fina

Es una técnica que permite el diagnóstico de cáncer pulmonar mediante la extracción de una muestra transtoracica para la evaluación citológica (6). Este

procedimiento generalmente es guiado por tomografía o ecografía. Estudios realizados muestran una sensibilidad de al menos 90% para el diagnóstico de malignidad (5).

Se puede realizar la evaluación “on site”, que consiste en el diagnóstico citológico inmediato, lo cual permite una evaluación rápida de la adecuación de la muestra obtenida, mediante un extendido con tinción rápida como Diff-Quik (10, 11). La agudeza diagnóstica se ha visto incrementada cuando se realiza la evaluación “on site” por el citopatólogo (2, 6).

Estudios han mostrado que con la evaluación “on-site” solo se necesita un total de 6 a 7 pases para lograr una buena muestra, ya permite la redirección de la aguja, realizar un muestreo adicional de tener un aspirado no diagnóstico y detener el procedimiento una vez alcanzado la meta diagnóstica (2).

El material obtenido a partir de la evaluación “on site” así como toda muestra son colocadas en formaldehído al 10% y luego llevados a procesamiento con parafina para la examinación histológica con tinción de hematoxilina eosina o la examinación citológica con tinción de Papanicolaou (9, 11).

Una de las ventajas de la evaluación “on site”, es que con los resultados se puede establecer una guía terapéutica de urgencia (2).

Como desventaja de esta técnica es que de no contar con una guía se puede requerir de punciones adicionales con pases repetidos. Pero a favor podemos mencionar que nos permite un muestreo más amplio ya que la aguja entra repetidas veces con un movimiento de atrás hacia adelante y al contar con suficiente material se puede preparar bloques celulares que nos pueden

mostrar la arquitectura de la lesión o poder realizar inmunohistoquímica o pruebas moleculares, por lo cual es importante la preservación de núcleo y citoplasma mediante la fijación y la inmersión en parafina (2, 3, 7, 9).

b) Biopsia con aguja gruesa

Esta técnica ha sido empleada por muchos años con excelentes resultados, realizada por un acceso transtorácico, con guía tomografía o ecográfica, para la evaluación histológica (5,6).

La principal diferencia es en el tamaño de muestra obtenida, que es de importante valor para que el patólogo tenga un mayor campo de observación y puede describir las distintas variaciones cito histológicas que se presentan, así como para tener mayor cantidad de tejido que puede ser empleado en estudios de inmunohistoquímica o moleculares, así mismo nos permite observar un mayor grado de diferenciación tumoral (12).

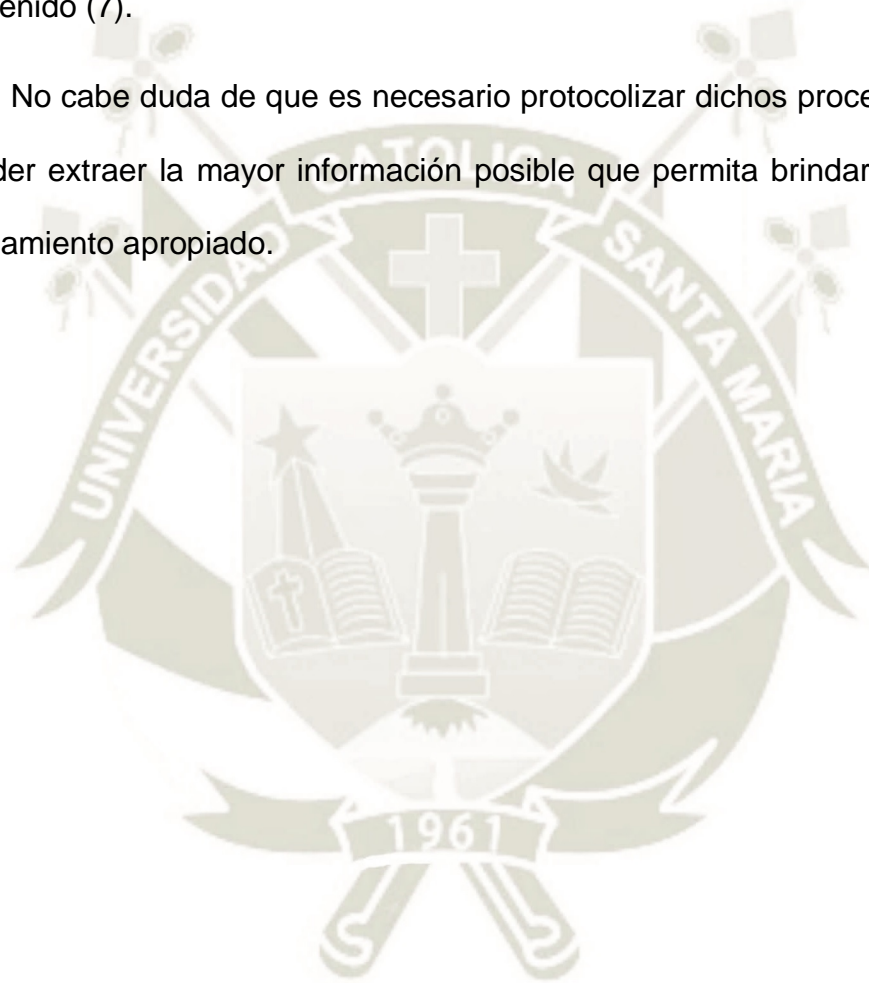
Algunos estudios sugieren que esta técnica es mejor para lesión tipo linfoma, así como para neoplasias malignas no epiteliales (6).

La biopsia requiere del empleo de aguja coaxial, lo cual reduce el número de punciones y con el uso de agujas de gran calibre permite tener disponibilidad de mayor tejido para evaluar la arquitectura. Como punto en contra podemos mencionar que la fragmentación del tejido no permite realizar la correcta evaluación de la arquitectura y que solo se evaluaría un foco de la lesión sospechosa (7).

La combinación de procedimientos ofrece una serie de ventajas como por ejemplo en caso de que en una técnica no haya suficiente cantidad de células,

la combinación de muestras puede mejorar la agudeza diagnóstica sin discrepancias, así mismo se evita la duplicación de estudios auxiliares y se emplea menos tiempo en la correlación ya que un solo patólogo podría manejar el caso. En caso de contar con tejido limitado, una porción de la lámina podría ser empleada para estudios moleculares sin comprometer todo el material obtenido (7).

No cabe duda de que es necesario protocolizar dichos procedimientos para poder extraer la mayor información posible que permita brindar al paciente un tratamiento apropiado.



3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

A nivel local

No se han encontrado estudios locales relacionados al estudio citológico por punción aspiración con aguja en el diagnóstico de cáncer de pulmón.

A nivel nacional

3.1. **Autores:** Rey de Castro J, Scavino Y.

Título: Material de aspirado pulmonar por biopsia por punción aspiración (BIPA): Emplear hasta la última gota de la muestra.

Resumen: A través de una carta al editor, se reporta el caso de un varón de 70 años de edad con disfagia, disfonía y pérdida marcada de peso de tres meses de evolución. No era fumador, sometido a biopsia por punción aspiración (BIPA) de la lesión, guiada por tomografía axial computarizada. El procedimiento se realizó en la sala de tomografía bajo anestesia local con lidocaína local al 2% sin epinefrina y una aguja de punción lumbar N° 18. La aguja fue ubicada adecuadamente en la zona central de la lesión y se aspiró material sanguinolento de aproximadamente 3 ml. Se preparó el frotis en 20 láminas que fueron enviadas a patología para la lectura respectiva. En la primera lectura no se encontraron células neoplásicas, pero en una segunda lectura de la parte final de la jeringa y el émbolo, material que fue extendido en 10 láminas adicionales. Con este material se identificó gran cantidad de células neoplásicas malignas. El estudio de inmunohistoquímica del bloque de células fue TTF1 positivo. La aglutinación de las células y ulterior adherencia al émbolo explican los

resultados obtenidos. Por ello se recomienda siempre emplear hasta la última gota de muestra (14).

3.2. Autores: Gamez CJ, Gallardo C.

Título: Biopsia pulmonar percutánea con guía ecográfica como método diagnóstico en pacientes con sospecha de cáncer pulmonar-reporte de 03 casos.

Resumen: El abordaje del paciente con una tumoración pulmonar y alta sospecha de cáncer de pulmón puede variar ampliamente desde estudios citológicos obtenidos de muestras de esputo hasta procedimientos invasivos quirúrgicos. Reportamos 03 casos de pacientes con patología respiratoria crónica y masa pulmonar a quienes se les realizó una biopsia pulmonar percutánea mediante guía ecográfica torácica (ET), un instrumento de reconocida importancia en procedimientos diagnósticos y terapéuticos que está tomando importancia cada vez mayor en patologías respiratorias (15).

A nivel internacional

3.3. Autores: Sosa M, Sosa M, Sola E, Machado Y.

Título: Validación de los indicadores de efectividad de la citología con aguja fina en las lesiones periféricas de pulmón.

Resumen: Objetivo: determinar el valor de los indicadores de efectividad de la citología por aspiración con aguja fina en el diagnóstico de cáncer de pulmón de localización periférica. Se realizó un estudio observacional analítico transversal en pacientes adultos atendidos en el Servicio de

Neumología del Hospital Provincial General Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola" de la provincia Ciego de Ávila, de enero de 2012 a febrero de 2013. El universo coincidió con la muestra: 29 pacientes adultos con sospecha de cáncer de pulmón de localización periférica, diagnosticados en el período antes referido, que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio. Resultados: la enfermedad fue más frecuente en los hombres (68,9 %) y las edades más afectadas correspondieron al grupo de 60 a 69 años (51,7 %). La variedad citológica más diagnosticada fue el carcinoma de células no pequeñas (34,4 %) y la forma radiológica de imagen tumoral (79,2 %) prevaleció sobre el resto. Las lesiones más frecuentes fueron las mayores de 2 cm (72,4 %). El neumotórax fue la complicación que se presentó en pacientes con lesiones menores de 2 cm (6,9 %). La sensibilidad y especificidad de la prueba fueron de 90,91 % y 100 % respectivamente; su valor predictivo osciló entre 78 % y 100 % (16).

3.4. Autores: Campos G, Gutiérrez Z, Barrameda C, Pila R, Pila R.

Título: Biopsia por aspiración con aguja fina en pacientes con sospecha de neoplasia de pulmón.

Resumen: Se realizó un estudio descriptivo transversal desde enero de 2001 a diciembre de 2002 en el Hospital Amalia Simoni de Camagüey a 56 pacientes con sospecha de neoplasia de pulmón a los cuales se les practicó biopsia por aspiración con aguja fina. El procedimiento se realizó por un equipo multidisciplinario de neumólogos, clínicos, radiólogos y patólogos. La muestra resultó útil en más del 92 % de los pacientes; los lugares de localización más frecuentes fueron los lóbulos superiores y las

muestras más útiles las de los inferiores y se obtuvo diagnóstico positivo en el 75 % de los enfermos. Se corroboró anatomopatológicamente en el 75 % de cuatro casos a los que además de la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) se les practicó toracotomía y biopsia de la pieza. El número de complicaciones resultó bajo en un 5,36 %, las más frecuentes fueron el neumotórax y la hemoptisis. Se llegó a la conclusión que es un método sencillo útil, de bajo costo y fácil aplicación (17).

4. Objetivos.

4.1. General

Establecer la utilidad de la citología de punción y aspirado pulmonar versus el estudio histopatológico de biopsia para el diagnóstico de cáncer de pulmón en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Carlos A. Segura Escobedo (HNCASE) Arequipa, periodo 2019-2020.

4.2. Específicos

- 1) Describir los resultados del estudio citológico de la punción y aspirado de nódulos pulmonares para el diagnóstico de cáncer de pulmón en pacientes atendidos en el HNCASE.
- 2) Conocer los resultados del estudio histopatológico de pieza de biopsia para el diagnóstico de cáncer de pulmón en pacientes atendidos en el HNCASE.
- 3) Identificar los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la citología de punción y aspirado pulmonar versus el estudio histopatológico de biopsia para el diagnóstico

de cáncer de pulmón en pacientes atendidos en el HNCASE.

5. HIPÓTESIS.

Es probable que la citología de punción y aspirado pulmonar sea sensible y específica comparada con el estudio histopatológico de biopsia para el diagnóstico de cáncer de pulmón en pacientes atendidos en el HNCASE.



II. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

Técnicas: En la presente investigación se aplicará la técnica de la evaluación clínico-laboratorial.

Instrumentos: El instrumento que se utilizará consiste en una ficha de recolección de datos (Anexo 1).

Materiales:

- Fichas de investigación
- Material de escritorio
- Computadora personal con programas de procesamiento de textos, bases de datos y estadísticos.

2. Campo de verificación

2.1. **Ubicación espacial:** La presente investigación se realizará en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Carlos A. Segura Escobedo (HNCASE), Arequipa.

2.2. **Ubicación temporal:** El estudio se realizará en forma coyuntural en el periodo comprendido entre los años 2019-2020.

2.3. **Unidades de estudio:** Estudios de aspirado por aguja y biopsias o piezas anatomopatológicas de pulmón de pacientes con sospecha de cáncer de pulmón atendidos en el HNCASE, Arequipa.

2.4. **Población:** Todos los estudios de aspirado por aguja y biopsias o piezas anatomopatológicas de pulmón de pacientes con sospecha de cáncer de pulmón atendidos en el HNCASE, Arequipa durante el periodo de estudio, en un número estimado de 150 casos.

Muestra: No se realizará el cálculo de un tamaño de muestra, ya que se espera abarcar a todos los integrantes de la población que cumplan los criterios de selección.

Criterios de selección:

- **Criterios de Inclusión**

- Pacientes de cualquier edad
- De ambos sexos
- Indicación de punción por aspiración transtorácica de pulmón en el estudio de cáncer de pulmón
- Con estudio histopatológico de biopsia o pieza quirúrgica

- **Criterios de Exclusión**

- Indicación de punción transbronquial
- Estudios de biopsia o aspirado realizados en otros hospitales.
- Muestras insuficientes

3. Estrategia de Recolección de datos

3.1. Organización

Se realizarán coordinaciones con la Gerencia del Hospital y la Jefatura del Servicio de Anatomía Patológica para obtener la autorización para realizar el estudio.

Se revisarán los estudios de aspirado por punción con aguja, transtorácica y guiados por imagenología (ecografía o tomografía) para el estudio de lesiones pulmonares (principalmente periféricas) sospechosas de cáncer.

Luego se verificará que hayan sido sometidos a biopsia o a estudio histopatológico de pieza quirúrgica para confirmar la presencia de cáncer de pulmón.

Una vez concluida la recolección de datos, éstos se organizarán en bases de datos para su posterior análisis e interpretación.

3.2. Recursos

a) Humanos

- Investigadora, asesor.

b) Materiales

- Fichas de investigación
- Material de escritorio
- Computadora personal con programas procesadores de texto, bases de datos y software estadístico.

c) Financieros

- Autofinanciado

3.3. Validación de los instrumentos

No se requiere de validación por tratarse de una ficha de recolección de datos.

3.4. Criterios para manejo de resultados

a) Plan de Procesamiento

Los datos registrados en el Anexo 1 serán luego codificados y tabulados para su análisis e interpretación.

b) Plan de Clasificación:

Se empleará una matriz de sistematización de datos en la que se transcribieron los datos obtenidos en cada Ficha para facilitar su uso. La matriz fue diseñada en una hoja de cálculo electrónica (Excel 2016).

c) Plan de Codificación:

Se procederá a la codificación de los datos que contenían indicadores en la escala continua y categórica para facilitar el ingreso de datos.

d) Plan de Recuento.

El recuento de los datos será electrónico, en base a la matriz diseñada en la hoja de cálculo.

e) Plan de análisis

Se empleará estadística descriptiva con medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (rango, desviación estándar) para variables continuas; las variables categóricas se presentarán como frecuencias (absolutas y relativas). La comparación de variables categóricas entre grupos se realizará con la prueba chi cuadrado. La utilidad diagnóstica del aspirado por aguja comparado con el estudio histopatológico de biopsia o pieza quirúrgica como gold estándar, se realizará mediante cálculo de sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos en tablas tetracóricas. Para el análisis de datos se empleará la hoja de cálculo de Excel 2016 con su complemento analítico y el paquete SPSSv.22.0

III. Cronograma de Trabajo

Actividades	Junio 19				Jul 19-	Agosto 19- Jul 20			Agosto 20				
	1	2	3	4					1	2	3	4	
1. Elección del tema													
2. Revisión bibliográfica													
3. Aprobación del proyecto													
4. Ejecución													
5. Análisis e interpretación													
6. Informe final													



IV. Bibliografía Básica

1. Travis W. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med* 32 (2011) 669-692.
2. Brainard J., Farver C. The diagnosis of non-small cell lung cancer in the molecular era. *Modern Pathology*. Jan 2. doi: 10.1038/s41379-018-0156-x.
3. Travis D., Rekhtman N., Riley G., Geisinger K., Asamura H., Brambilla E., Garg K., et al. Pathologic Diagnosis of Advanced Lung Cancer based on small biopsies and cytology. A paradigm shift. *J Thorac Oncol* 2010;5: 411-414.
4. Travis W., Brambilla E., Burke A., Marz A., Nicholson A., WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. Lyon. IARC. 2015.
5. Yao X., Gomes MM., Tsao MS., Allen CJ., Geddie W., Sekhin H. Fine-needle aspiration biopsy versus core-needle biopsy in diagnosing lung cancer: a systematic review. *Curr Oncol*. 2012 Feb;19(1):e16-27. doi: 10.3747/co.19.871.
6. Lee Y., Park CK., Oh YH., Diagnostic Performance of Core Needle Biopsy and Fine Needle Aspiration Separately or Together in the Diagnosis of Intrathoracic Lesions Under C-arm Guidance. *J Belg Soc Radiol*. 2018 Dec 12;102(1):78. doi: 10.5334/jbsr.1615.
7. Coley SM., Crapanzano JP., Saqi A., FNA, core biopsy, or both for the diagnosis of lung carcinoma: Obtaining sufficient tissue for a specific diagnosis and molecular testing. *Cancer Cytopathol*. 2015 May;123(5):318-26. doi: 10.1002/cncy.21527.
8. Clery E., Pisapia P., Vigliar E., Malapelle U., Bellevicina C., Troncone G., Schmitt FC., Role of Cytomorphology in the Era of Liquid Biopsy. *Acta Cytol*. 2019 Apr 3:1-9. doi: 10.1159/000499338.

9. Metovic J., Righi L., Delsedime L., Volante M., Papotti M., Role of Immunocytochemistry in the Cytological Diagnosis of Pulmonary Tumors. *Acta Cytol.* 2019 Mar 15:1-14. doi: 10.1159/000496030.
10. Sigel CS., Moreira AL., Travis WD., Zakowski MF., Thornton RH., Riely GJ., Rekhtman N., Subtyping of non-small cell lung carcinoma: a comparison of small biopsy and cytology specimens. *J Thorac Oncol.* 2011 Nov;6(11):1849-56. doi: 10.1097/JTO.0b013e318227142d.
11. Wang J., Zhao Y., Chen Q., Zhang P., Xie W., Feng J., Cao J., Diagnostic value of rapid on-site evaluation during transbronchial biopsy for peripheral lung cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2019 Jun 1;49(6):501-505. doi: 10.1093/jjco/hyz025.
12. Jones AM., Hanson IM., Armstrong GR., O'Driscoll BR., Value and accuracy of cytology in addition to histology in the diagnosis of lung cancer at flexible bronchoscopy. *Respir Med.* 2001 May;95(5):374-8.
13. Cibas E., Ducatman B., *Cytology. Diagnostic Principles and Clinical Correlates.* 4th ed. Canada. Elsevier. 2014.
14. Rey de Castro J, Scavino Y. Material de aspirado pulmonar por biopsia por punción aspiración (BIPA): Emplear hasta la última gota de la muestra. *Rev Med Hered* 2017;28(2):129-130.
15. Gamez CJ, Gallardo C. Biopsia pulmonar percutánea con guía ecográfica como método diagnóstico en pacientes con sospecha de cáncer pulmonar-reporte de 03 casos. *Revista Médica Hospital Hipólito Unánue* 2018; (2):37-41
16. Sosa M, Sosa M, Sola E, Machado Y. Validación de los indicadores de efectividad de la citología con aguja fina en las lesiones periféricas de pulmón. *MEDICIEGO* 2016;22(1):7-14.

17. Campos G, Gutiérrez Z, Barrameda C, Pila R, Pila R. Biopsia por aspiración con aguja fina en pacientes con sospecha de neoplasia de pulmón. Archivo Médico de Camaguey, 2004; 8(4): Disponible en: <http://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/3087/1383>



V. Anexos

Anexo 1: Ficha de recolección de datos

N° ficha: _____

Edad : _____ Años Sexo: Varón Mujer

Tiempo de enfermedad: _____ semanas

Resultado de la punción aspiración:

Negativo Positivo

Diagnóstico histopatológico:

Negativo

Positivo

Carcinoma epitelial: Carcinoma a células pequeñas Carcinoma a células grandes Otro _____

Adenocarcinoma

Observaciones:

.....