

Actualización en carcinoma de pulmón

Mercedes Liliana Dalurzo

El carcinoma de pulmón es el cáncer que produce mayor mortalidad en el mundo. A pesar de los progresos en las estrategias de tratamiento y en algunos métodos de detección, la mortalidad global se ha modificado poco.

Los avances en biología molecular nos han permitido entender mejor el origen, el desarrollo y la evolución del cáncer de pulmón. Nuevos conocimientos en patología, radiología, oncología y cirugía han marcado la importancia del enfoque multidisciplinario del paciente con cáncer de pulmón y, entre otras cosas, han originado la necesidad de cambios en la clasificación del carcinoma pulmonar, así como de mayor especificidad en el momento del diagnóstico dado el surgimiento de terapéuticas diferentes de acuerdo con el tipo histológico y las características moleculares del tumor.

CLASIFICACIÓN ACTUAL DE CARCINOMA DE PULMÓN

La clasificación de tipos histológicos de los tumores de pulmón en vigencia es la publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2004.¹

Los mayores cambios de los últimos años se han producido fundamentalmente en relación con el adenocarcinoma (ADC). Las razones son varias: 1) el ADC creció proporcionalmente en frecuencia sobre los otros tipos de carcinoma y constituye hoy el carcinoma pulmonar más frecuente; 2) algunos estudios de lesiones pequeñas de ADC mostraron diferencias significativas en el pronóstico en diferentes ADC; 3) se efectuaron múltiples estudios con tomografía de alta resolución (TCAR) de pacientes con cáncer de pulmón; estos revelaron características de las imágenes que permitieron hacer una correlación estrecha con diferentes tipos de ADC, y además con el pronóstico; 4) estudios de biología molecular mostraron diferencias significativas entre distintos tipos de adenocarcinomas.

Clasificación de Noguchi de adenocarcinoma – TC de alta resolución

En el año 1995 Noguchi y cols.² publicaron un estudio realizado en adenocarcinomas de menos de 2 cm de diámetro, periféricos, clasificándolos en 6 tipos, de A a F, y mostraron en los tipos A, B y C una mortalidad a los 5 años significativamente menor que en el resto. Estos tumores correspondían a carcinomas bronquioloalveolares en su totalidad (A) o con un área de colapso alveolar (B) o fibrosis central (C). Este y otros estudios originaron que la clasificación de la OMS del año 1999 pusiera énfasis en que *solo se debe denominar carcinoma bronquioloal-*

veolar (BAC) al que tiene crecimiento exclusivamente revistiendo espacios alveolares preexistentes, sin invasión del estroma.

Posteriormente esta clasificación se correlacionó con los hallazgos en TCAR viendo que el tipo A (BAC puro) pertenece a nódulos totalmente en vidrio esmerilado. Los tipos B y C pertenecen a nódulos en vidrio esmerilado con área sólida central pequeña. Los otros tipos corresponden a nódulos sólidos en su totalidad o casi totalidad.

Se realizaron muchos estudios sobre tumores pequeños (menores de 2 o de 3 cm) que correlacionan características histológicas, provenientes de la TC, y su relación con el pronóstico.³ Estos estudios, al igual que el de Noguchi, demostraron que no todos los ADC con un mismo tamaño evolucionan igual, algunos de ellos son mucho más agresivos desde el inicio. Se trataron de establecer diferencias morfológicas y moleculares de estos ADC evolutivamente distintos.

Los ADC pulmonares pueden desarrollarse de diferentes células epiteliales del árbol respiratorio. De acuerdo con esto podemos clasificarlos en dos tipos fundamentales: 1) los originados en la vía aérea distal (unidad respiratoria terminal [TRU]), que incluyen a los originados en neumocitos tipo II, en células de Clara o en células caliciformes metaplásicas y 2) tumores glandulares, que se originan en el epitelio bronquial (células de revestimiento o glándulas bronquiales). El BAC se origina en la unidad respiratoria terminal.

LESIONES PREINVASIVAS – ADENOCARCINOMA BRONQUIOLOALVEOLAR – CARCINOMA IN SITU

Hiperplasia adenomatosa atípica: se considera una lesión inicial, precursora del ADC, no invasiva. Corresponde a un foco de menos de 5 mm con revestimiento alveolar levemente atípico y alteraciones nucleares. Tiene algunas alteraciones genéticas relacionadas con proliferación y muerte celular semejantes al BAC. Se ha demostrado la secuencia evolutiva: HAA → BAC → ADC infiltrante.

Como ya mencionamos, el *carcinoma bronquioloalveolar (BAC)* es un adenocarcinoma con crecimiento *exclusivo* que reviste espacios alveolares preexistentes (crecimiento lepidico); eso lo transforma en un carcinoma in situ ya que conceptualmente no puede invadir el estroma ni la pleura y no puede dar metástasis.

Se identifican dos tipos de BAC: 1) *no mucinoso*, originado en células de Clara o en neumocitos tipo II y 2) *mucinoso*, constituido por células cilíndricas altas llenas de mucina,

originado en células caliciformes. Ambos tipos tumorales, además de su origen celular, muestran otras diferencias. El *BAC no mucinoso* se asocia a mutación de EGFR, con inmunohistoquímica es positivo con CK7 y TTF1, negativo con CK20; suele originarse en un foco de HAA y da imagen en vidrio esmerilado en la TC. El *BAC mucinoso* es más frecuentemente multicéntrico, más extensivo, puede presentar imagen pseudoneumónica con compromiso de todo un lóbulo; está relacionado con mutación de K-Ras, no con mutación de EGFR, con inmunohistoquímica es positivo con CK20 y puede no ser positivo con CK7 y TTF1, no se relaciona con la HAA y en la TC presenta imagen de consolidación.

Controversias, conceptos actuales y propuesta de nueva clasificación de adenocarcinoma

Si bien el concepto de BAC debe estar restringido a aquellos tumores que solo tienen crecimiento de tipo "lepídico", no todos los involucrados en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón han tomado claramente este concepto; así podemos encontrar un sinnúmero de contradicciones bibliográficas con respecto al hallazgo de diagnósticos de BAC en tumores con focos de invasión, o hallamos publicaciones acerca de BAC con metástasis ganglionares o infiltración pleural.

Recientemente ha sido publicada una propuesta de nueva clasificación de adenocarcinoma realizada por un equipo multidisciplinario de expertos patólogos, neumonólogos, oncólogos, radiólogos, cirujanos y biólogos moleculares, quienes se basaron en niveles de evidencia de los estudios de los últimos años con respecto al cáncer de pulmón.⁴ El equipo estuvo integrado por representantes de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC), la Sociedad Norteamericana de Patología Torácica (ATS) y la Sociedad Europea de Enfermedades Respiratorias (ERS).

IASLC/ATS/ERS INTERNATIONAL MULTIDISCIPLINARY CLASSIFICATION OF LUNG ADENOCARCINOMA⁴

1. Lesiones preinvasivas
 - Hiperplasia adenomatosa atípica
 - Adenocarcinoma in situ (anteriormente BAC)
 - no mucinoso
 - mucinoso
 - mixto mucinoso/no mucinoso
2. Adenocarcinoma mínimamente invasivo (tumor de crecimiento lepídico predominante con ≤ 5 mm de invasión)
 - no mucinoso
 - mucinoso
 - mixto mucinoso/no mucinoso
3. Adenocarcinoma invasor
 - Predominantemente de crecimiento "lepídico"
 - Predominantemente acinar
 - Predominantemente papilar
 - Predominantemente micropapilar

- Predominantemente sólido
4. Variantes
 - Adenocarcinoma mucinoso con patrón de crecimiento "lepídico" (anteriormente BAC mucinoso)
 - Cistoadenocarcinoma mucinoso
 - Coloide
 - Fetal (bajo y alto grado)
 - Entérico

Si nos atenemos a la definición, el diagnóstico de BAC solo puede hacerse en piezas de resecciones quirúrgicas con el estudio de la totalidad de la lesión; se acepta que se refiere a nódulos de menos de 3 cm considerados en su totalidad. Utilizando este criterio se puede asegurar que se trata de un carcinoma in situ con una sobrevida del 100% si es resecado completo. De allí la importancia de ser estrictos con el criterio diagnóstico.

Esta nueva clasificación de ADC categoriza tanto HAA y BAC como lesiones preinvasivas, reemplazando el confuso término BAC por el de ADC in situ con lo que se refuerza el concepto de ausencia de invasión.

Con respecto a los dos tipos de BAC, está en discusión la persistencia de la categoría BAC mucinoso dado que, en general, corresponde a lesiones extensas en las que es imposible asegurar que no haya focos de invasión. Se propone clasificarlo como ADC mucinoso siempre, si bien persiste el tipo ADC mucinoso in situ (ex BAC mucinoso) que sería aplicable solo en lesiones pequeñas en las que se demuestre crecimiento lepídico exclusivo.

Aparece la categoría de *ADC microinvasor* y establece el criterio para aplicar este concepto, considerando como tal todo tumor menor de 3 cm con componente de crecimiento lepídico predominante y área de invasión de menos de 5 mm. Determinar esta categoría es importante dado que la sobrevida a los 5 años es cercana al 100%. De los tumores invasores elimina el tipo histológico ADC mixto, ya que se considera que más del 90% de los ADC son mixtos, con lo cual se pierden características tumorales que tienen significado pronóstico diferente. La nueva clasificación propone clasificar el ADC por el tipo histológico predominante (el que constituya el % mayor de la lesión), mencionando en el informe los otros tipos hallados en porcentajes decrecientes.

Reconoce además como tipo histológico el ADC micropapilar, el cual es de mal pronóstico (más evidente en tumores de menos de 3 cm). Incorpora el ADC entérico y elimina de la clasificación el carcinoma de células en anillo de sello y de células claras, ya que generalmente son componentes de otros tipos predominantes de ADC y no constituyen un tipo histológico por sí mismos.

El mismo trabajo ofrece una serie de recomendaciones de manejo frente al estudio, diagnóstico y enfoque terapéutico de los ADC. Además establece importantes criterios para abordar el manejo y diagnóstico en muestras pequeñas de biopsias y/o citologías.

CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS–CARCINOMA DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

Nuevos desafíos en el diagnóstico anatomopatológico

Durante años, para los patólogos, el desafío diagnóstico mayor frente a un carcinoma de pulmón ha sido determinar si se trata de un carcinoma de células pequeñas o no pequeñas. Esto era lo más importante para determinar la conducta terapéutica.

Hoy este enfoque simplista ha cambiado. Por un lado, una vez determinado si un tumor es un carcinoma, si bien es importante saber si es un carcinoma de células pequeñas o no, lo siguiente es considerar el estadio en el que se encuentra ese tumor. Si está en estadio temprano con posibilidad de tratamiento quirúrgico, el paso siguiente es la cirugía y el estudio de la pieza quirúrgica. ¿Operaremos un carcinoma de células pequeñas? aún es controvertida la indicación quirúrgica de un carcinoma de células pequeñas, pero si lo hemos diagnosticado en un estadio temprano (lo que es muy infrecuente por la velocidad de crecimiento del tumor), puede tener alternativa de indicación quirúrgica.

Si el tumor es avanzado y no tiene indicación quirúrgica, debemos determinar primero si es carcinoma de células pequeñas o células no pequeñas. Si es un carcinoma de células no pequeñas actualmente *debemos determinar*, además, si se trata de un *adenocarcinoma o de un carcinoma escamoso*.

Es importante saber que no se puede hacer diagnóstico de carcinoma de células grandes en una muestra pequeña, ya que la mayor parte de estos corresponde a un área poco diferenciada de un adenocarcinoma o de un carcinoma escamoso (probablemente con el tiempo hasta desaparezca esta categoría como tipo histológico). Con este concepto debemos tratar de determinar de qué tipo histológico poco diferenciado se trata. Se debe hacer el máximo esfuerzo por eliminar el diagnóstico de “carcinoma de células no pequeñas sin especificar”.

El patólogo debe utilizar todos los criterios morfológicos y citológicos que lo ayuden a discriminar entre un adenocarcinoma y un carcinoma escamoso y deberá emplear técnicas de histoquímica (Pas diástasa y mucicarmin) y de inmunohistoquímica para poder arribar a esa diferenciación cuando las características morfológicas no alcancen. Dentro de las técnicas de inmunohistoquímica la amplitud del panel que utilizemos dependerá de la cantidad de material tumoral disponible ya que debemos preservar parte de él para probables estudios moleculares. Un panel mínimo puede estar representado por P63 y TTF1, pero se recomienda generalmente un panel que incluya más de un marcador para cada tipo histológico, el más útil tal vez es: CK7, TTF1, P63, CK 5-6 y NapsinA.⁵ La necesidad de efectuar esta diferenciación entre ADC y carcinoma escamoso está determinada por los tratamientos diferentes en cada caso. Ciertas drogas como el pemetrexed son eficaces en el ADC y no en el carcinoma escamoso; el adenocarcinoma puede responder al tratamiento con bevacizumab, pero este está

contraindicado en el carcinoma escamoso por la posibilidad de hemorragias que pueden ser fatales (sobre todo en pacientes con lesiones grandes hiliares).

Blancos moleculares y cáncer de pulmón

Los avances en los estudios de biología tumoral han permitido conocer más acerca de la carcinogénesis y los cambios moleculares de las células de los diferentes tumores. Estos conocimientos se utilizan en la búsqueda de estrategias de prevención o detección precoz y en la búsqueda e implementación de nuevas herramientas terapéuticas. Con respecto al pulmón también en el adenocarcinoma se han determinado diferentes modificaciones moleculares que llevan al desarrollo tumoral y posteriormente a su diseminación y metástasis.^{6,7} De este modo conocemos que no todos los adenocarcinomas sufren los mismos cambios. Se conocen alteraciones genéticas relacionadas aproximadamente con el 50% de los ADC; de ellas la más frecuentemente encontrada (alrededor del 30% de los ADC) es la mutación de KRAS, hallada sobre todo en pacientes fumadores y también en ADC mucoscretorios. La mutación del EGFR se halla más frecuentemente en ADC originados en la unidad respiratoria terminal, en pacientes no fumadores, en mujeres y predomina en pacientes asiáticos. La mutación de EML4-ALK está presente con mayor frecuencia a algunos ADC sólidos con mucosecreción. *Las tres mutaciones son excluyentes entre sí*. Hay otros cambios moleculares estudiados: BRAF, Her2, PIK3CA, que se han hallado en menor número de casos.⁸ Las alteraciones del EGFR llevaron al desarrollo de una terapia blanco: los inhibidores de la tirosinquinasa (erlotinib, gefitinib). Está demostrado que esta terapia es eficaz cuando las células tumorales tienen determinadas mutaciones del gen del EGFR ubicadas en los exones 19 y 21 en el 90% de los casos y en menor proporción en los exones 18 y 20, algunas también relacionadas con la resistencia a esta terapéutica. Esto ha dado lugar a que, ante el diagnóstico de un ADC en estadio avanzado, *se deban realizar* estudios moleculares que determinarán la probabilidad de respuesta a los inhibidores de la tirosinquinasa. Exceden esta pequeña reseña otras especificaciones en la indicación terapéutica, eficacia, desarrollo de nuevas mutaciones, etc., pero hay extensa bibliografía al respecto. Sin duda los estudios moleculares originarán en el futuro otras opciones terapéuticas con blancos específicos en el cáncer de pulmón.

Debemos destacar que todos estos estudios se realizan en muestras pequeñas: punciones, biopsias endoscópicas y aun líquido de derrame pleural o citologías bronquiales. Esto requiere que la toma de material sea adecuada, que sea procesada correctamente (para evitar alteraciones celulares que dificulten los resultados de los estudios de inmunohistoquímica o moleculares), y se cuide la cantidad de material utilizado para cada

técnica a fin de evitar que sea insuficiente para todas las determinaciones necesarias. En cuanto al material citológico (líquido de derrame, punciones con aguja fina) es buena práctica realizar citoblock con parte del material para luego efectuar las técnicas que sean necesarias.⁹

Nuevos desafíos ante el diagnóstico de cáncer de pulmón

Las opciones terapéuticas nuevas en el cáncer de pulmón no solo involucran los tratamientos sistémicos sino también nuevas opciones quirúrgicas.

Como dijimos, el adenocarcinoma in situ (BAC) como su nombre lo indica es una enfermedad localizada que, reseca totalmente, tiene una sobrevida del 100%. De este modo surge un nuevo desafío diagnóstico. Mencionamos que hay criterios morfológicos (tanto citológicos como histológicos) que están relacionados con el antes llamado BAC; paralelamente sabemos que con una biopsia pequeña (PAAF, biopsia endoscópica) no podemos asegurar la ausencia de invasión, por lo cual en la planificación de una probable cirugía conservadora (segmentectomía) se debe trabajar en forma multidisciplinaria. Los hallazgos en la biopsia pequeña *presuntivos (nunca de certeza)* de ADC in situ no mucinoso se deben correlacionar estrechamente con la *TC de alta resolución (nódulo en vidrio esmerilado menor de 3 cm)* para poder planificar una resección menor que la lobectomía. El desafío siguiente que espera al patólogo sería confirmar durante la cirugía que se trata de un ADC in situ y determinar que el margen quirúrgico será suficiente. El cirujano debe conocer que ninguno de los dos hechos se puede afirmar con certeza, que no se puede determinar con certeza la ausencia de microinvasión en algún foco y queda por determinar el verdadero alcance de la biopsia por congelación en estos casos. Con respecto al margen de resección sabemos que el adenocarcinoma in situ se extiende a lo largo del revestimiento alveolar y que no siempre macroscópicamente se evidencia toda la extensión. Recordemos que las resecciones segmentarias se hacen con la utilización de sutura mecánica. Es prudente efectuar impronta o raspado del margen de la sutura mecánica o efectuar su lavado con estudio citológico posterior.

Temas que quedan aún por definir

Grado de agresividad en ADC

Como mencionamos anteriormente, hay adenocarcinomas con diferentes comportamientos evolutivos. Se han hecho múltiples estudios moleculares con técnicas de "microarray" y se encontraron algunas diferencias significativas relacionadas con distinta evolución y pronóstico. De todos

modos estas técnicas son complejas para su utilización diagnóstica de rutina.

Dos trabajos recientes han relacionado los tipos histológicos predominantes de los ADC con la evolución y el pronóstico.^{10,11} En ambos trabajos se determinó que el tipo histológico predominante está relacionado con la evolución y se los clasificó en tres grados de agresividad, ellos son: 1) bajo grado: ADC in situ y microinvasor, 2) grado intermedio: ADC con crecimiento predominante in situ, ADC predominantemente acinar y ADC predominantemente papilar y 3) alto grado: ADC mucinoso (ex BAC mucinoso), ADC micropapilar, ADC sólido y ADC coloide. Queda por ver la reproducibilidad de estos estudios y si es válido aplicar adyuvancia terapéutica en los tipos de mayor agresividad aunque sean estadios tempranos.

Hay otros factores que se mencionan como determinantes importantes de pronóstico como el número de mitosis y fundamentalmente el hallazgo de invasión vascular.

Estadificación

Se han publicado varios trabajos con respecto a los adenocarcinomas mixtos, en lesiones de menos de 3 cm con un componente in situ (ex BAC) y un componente infiltrante y se ha comparado la relación del tamaño total del tumor y del tamaño solo del área infiltrante con el pronóstico.^{12,13} En ellos se ha demostrado que el pronóstico depende más del área infiltrante que del tamaño total de la lesión. Una vez aplicada ampliamente la nueva clasificación de ADC, con el reconocimiento del crecimiento lepidico como de carcinoma in situ, tal vez nuevos y amplios estudios se sumen a los anteriores y requieran en el futuro el cambio en el concepto del T en estos tumores, midiéndose el T solo en el componente infiltrante de los ADC.¹⁴ Otro aspecto para tener en cuenta con respecto a la estadificación es la necesidad de establecer criterios claros y de fácil aplicación ante la presencia de tumores múltiples y cuándo se los considera como nódulos sincrónicos o metastásicos.

CONCLUSIÓN

Si bien el carcinoma de pulmón sigue siendo el tumor de mayor mortalidad y su frecuencia sigue aumentando, los estudios realizados en los últimos años han mejorado la comprensión de los factores que participan en el desarrollo de estos tumores y en la evolución de los diferentes tipos histológicos. Ello ha permitido, entre otras cosas, desarrollar nuevas estrategias de tratamiento. Seguramente en los próximos años podremos avanzar aún más, hallar otras nuevas y mejores herramientas terapéuticas y, fundamentalmente, podremos acceder a través de estudios por imágenes o de estudios moleculares a métodos de detección temprana aplicables como *screening*.

REFERENCIAS

1. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al. Pathology and genetics. Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press; 2004.
2. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al. Small adenocarcinoma of the lung. His-

tologic characteristics and prognosis. *Cancer*. 1995;75(12):2844-52.

3. Suzuki K, Asamura H, Kusumoto M, et al. "Early" peripheral lung cancer: prognostic significance of ground glass opacity on thin-section computed tomographic scan. *Ann Thorac Surg*. 2002;74(5):1635-9.

4. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011;6(2):244-85.

5. Nicholson AG, Gonzalez D, Shah P, et al. Refining the diagnosis and EGFR status of non-small cell lung carcinoma in biopsy and cytologic material, using a panel of mucin staining, TTF-1, cytokeratin 5/6, and P63, and EGFR mutation analysis. *J Thorac Oncol*. 2010;5(4):436-41.

6. Noguchi M. Stepwise progression of pulmonary adenocarcinoma--clinical and molecular implications. *Cancer Metastasis Rev*. 2010;29(1):15-21.

7. Lantuéjoul S, Salameire D, Salon C, et al. Pulmonary preneoplasia-sequential molecular carcinogenetic events. *Histopathology*. 2009;54(1):43-54.

8. Chirieac LR, Dacic S. Targeted Therapies in Lung Cancer. *Surg Pathol Clin*. 2010;3(1):71-82.

9. Cagle PT, Allen TC, Dacic S, et al. Revolution in lung cancer: new challenges for the surgical pathologist. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(1):110-6.

10. Sakao Y, Miyamoto H, Sakuraba M, et al. Prognostic significance of a histologic subtype in small adenocarcinoma of the lung: the impact of nonbronchioloalveolar carcinoma components. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(1):209-14.

11. Sica G, Yoshizawa A, Sima CS, et al. A grading system of lung adenocarcinomas based on histologic pattern is predictive of disease recurrence in stage I tumors. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(8):1155-62.

12. Sakurai H, Maeshima A, Watanabe S, et al. Grade of stromal invasion in small adenocarcinoma of the lung: histopathological minimal invasion and prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(2):198-206.

13. Borczuk AC, Qian F, Kazeros A, et al. Invasive size is an independent predictor of survival in pulmonary adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(3):462-9.

14. Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol*. En prensa.



Autorización provisoria del Ministerio de educación decreto N°159/100.-Art. 62, Ley 24.521

El Instituto Universitario del Hospital Italiano
informa la apertura de inscripciones al

CURSO DE INGRESO

para las carreras

MEDICINA
LIC. EN ENFERMERÍA
FARMACIA
BIOQUÍMICA

Informes e Inscripciones

Fundación Instituto Universitario del Hospital Italiano
Potosí 4234 - C.A.B.A. - Tel.: 4983-2624
instituto.universitario@hospitalitaliano.org.ar
www.hospitalitaliano.org.ar/educacion

