

**Congreso de la Sociedad Española de Anatomía
Patológica. Zaragoza 2011
Curso Corto de Patología Neoplásica Torácica**

**Comentarios sobre la clasificación
y manejo anatomopatológico de
carcinoma pulmonar**

Emilio Alvarez-Fernandez

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Comentarios sobre la clasificación y manejo anatomopatológico del carcinoma pulmonar

- Hechos relevantes producidos en los últimos años
- Ampliación del conocimiento de las alteraciones moleculares presentes en el carcinoma pulmonar y de su aplicación terapéutica
- Mejoría de las técnicas radiológicas y de obtención de tejido
- Percepción de la necesidad de mejorar las clasificaciones
- Implicación de la industria

Comentarios sobre la clasificación y manejo anatomopatológico del carcinoma pulmonar

- La clasificación tumoral debe de ser

- Simple
- Reproducible
- Clínicamente relevante

Comentarios a la clasificación y manejo del carcinoma pulmonar

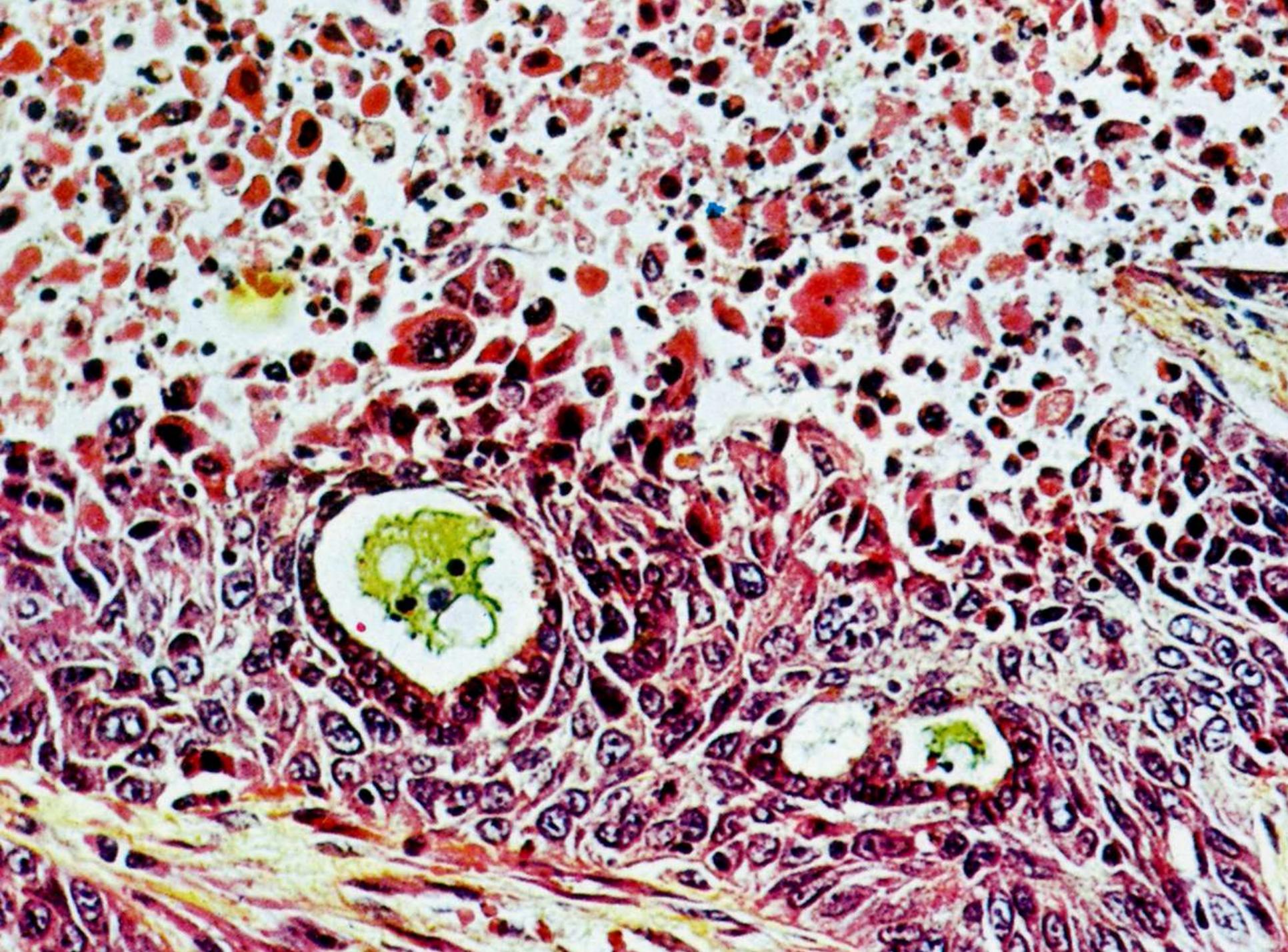
- **Simple**, pero debe incluir todas las variantes y debe de estar abierta a nuevas entidades
- **Reproducible**: para permitir la comparación entre observadores y series, estudios epidemiológicos y terapia. La reproducibilidad se debe asegurar en dos escenarios diferentes :
 - **Ambiente de bajos recursos** : H&E moco
 - **Ambiente de altos recursos** : IHQ adicional, pat. molecular
- **Clínicamente relevante** : ¿Cuál es la importancia clínica mayor...?
 - **Ahora**: evaluación y justificación de terapias convencionales aceptadas y terapias moleculares personalizadas
 - En **futuro inmediato**: modificación de la siguiente versión del sistema de estadificación TNM
 - **A largo plazo**: Establecimiento de bases de datos / bancos que permitan reconocer subpoblaciones específicas y reelaborar clasificaciones previas con correlación genómica y otras

Comentarios a la clasificación y manejo del carcinoma pulmonar

- **Clasificación diagnóstica de “orientación clínica” habitual**
- **Carcinoma microcítico vs. Carcinoma no microcítico ..pero**
 - Adenocarcinoma y carcinoma de células grandes NOS necesitan estudio molecular de mutaciones del EGFR que predicen respuesta a inhibidores de la tirosin kinasa EGFR (15% indoeuropeos)
 - Adenocarcinoma potente predictor de mejor respuesta a terapia con pemetrexed (Alinta) frente a carcinoma escamoso
 - Posibilidad de hemorragias fatales en carcinoma escamoso tratado con bevacizumab (Mab anti factor de crecimiento endotelial-antiangiogénico pulmón)
- **Clasificación diagnóstica con “orientación clínica” propuesta**
 - Carcinoma microcítico vs. Carcinoma no microcítico
 - Carcinoma escamoso vs. Adenocarcinoma
 - Adenocarcinoma vs. Carcinoma de células grandes y subtipos
 - Subtipo de adenocarcinoma en relación con posible perfil molecular

Comentarios a la clasificación y manejo del carcinoma pulmonar

- **Carcinoma escamoso y adenoescamoso vs. adenocarcinoma**
- Biopsia de pequeño tamaño / mal preservadas / poco tumor / rasgos no completamente característicos de carcinoma escamoso o adeno:
 - Tumor **p63/CK5/6**, AE1/AE3, 34β12, EMA, HMFG-2, CEA positivos en ausencia de rasgos histológicos convencionales de carcinoma escamoso: **“carcinoma no microcitico, probable (“favor”) carcinoma escamoso”**
 - Tumor **p63/CK5/6 – TTF +** en ausencia de rasgos convencionales de adenocarcinoma: **“carcinoma no microcitico, probable adenocarcinoma”**
- Pero ¿que ocurre cuando existen células p63+ y TTF-1 positivas simultáneamente **en áreas no adeno?**
 - Considerar inclusión de neumocitos normales TTF-1 +(no de alvéolos completos) como células aisladas o grupos sin luz central
 - A pesar de afirmaciones como “TTF-1 positivity is *usually* limited to the adenocarcinomatous component” **considerar adenoescamoso o adeno**



Comentarios sobre la clasificación y manejo anatomopatológico del carcinoma pulmonar

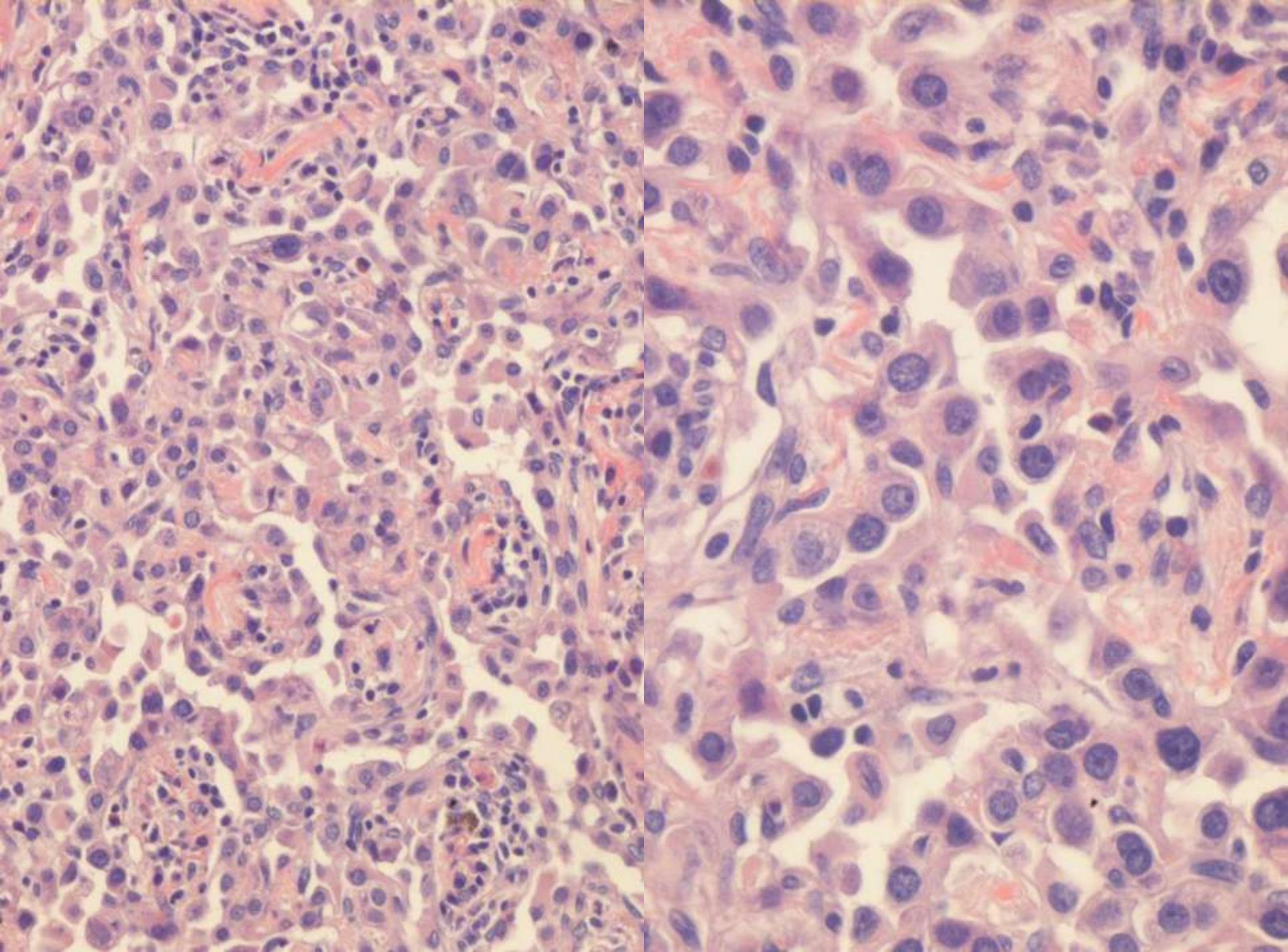
■ Lesiones preinvasivas

- Hiperplasia adenomatosa atípica
- Adenocarcinoma in situ (mucinoso y no mucinoso)

Comentarios sobre la clasificación y manejo anatomopatológico del carcinoma pulmonar

- ***Hiperplasia adenomatosa atípica***

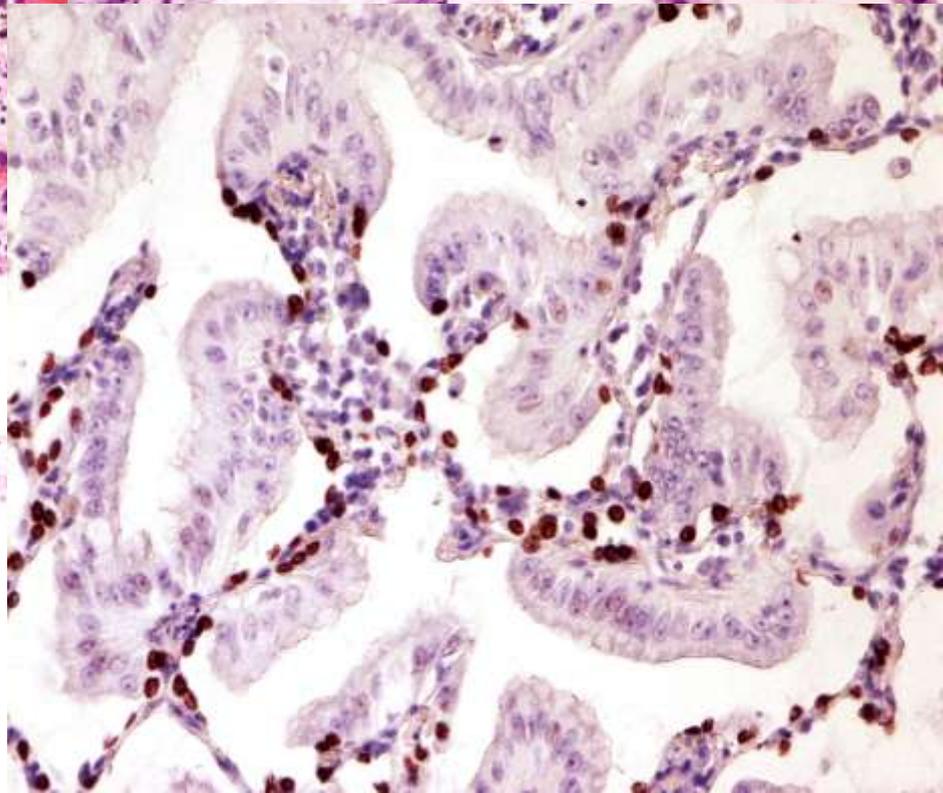
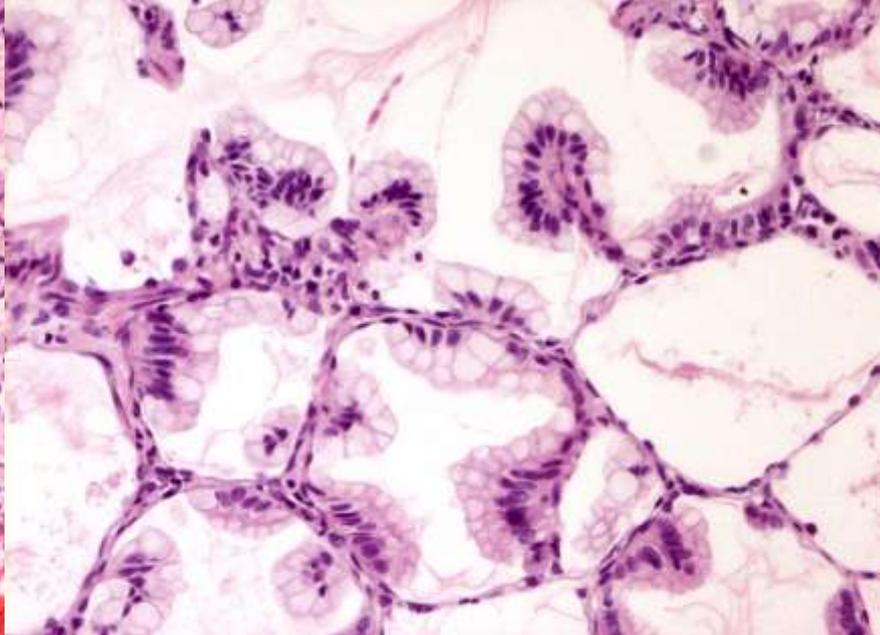
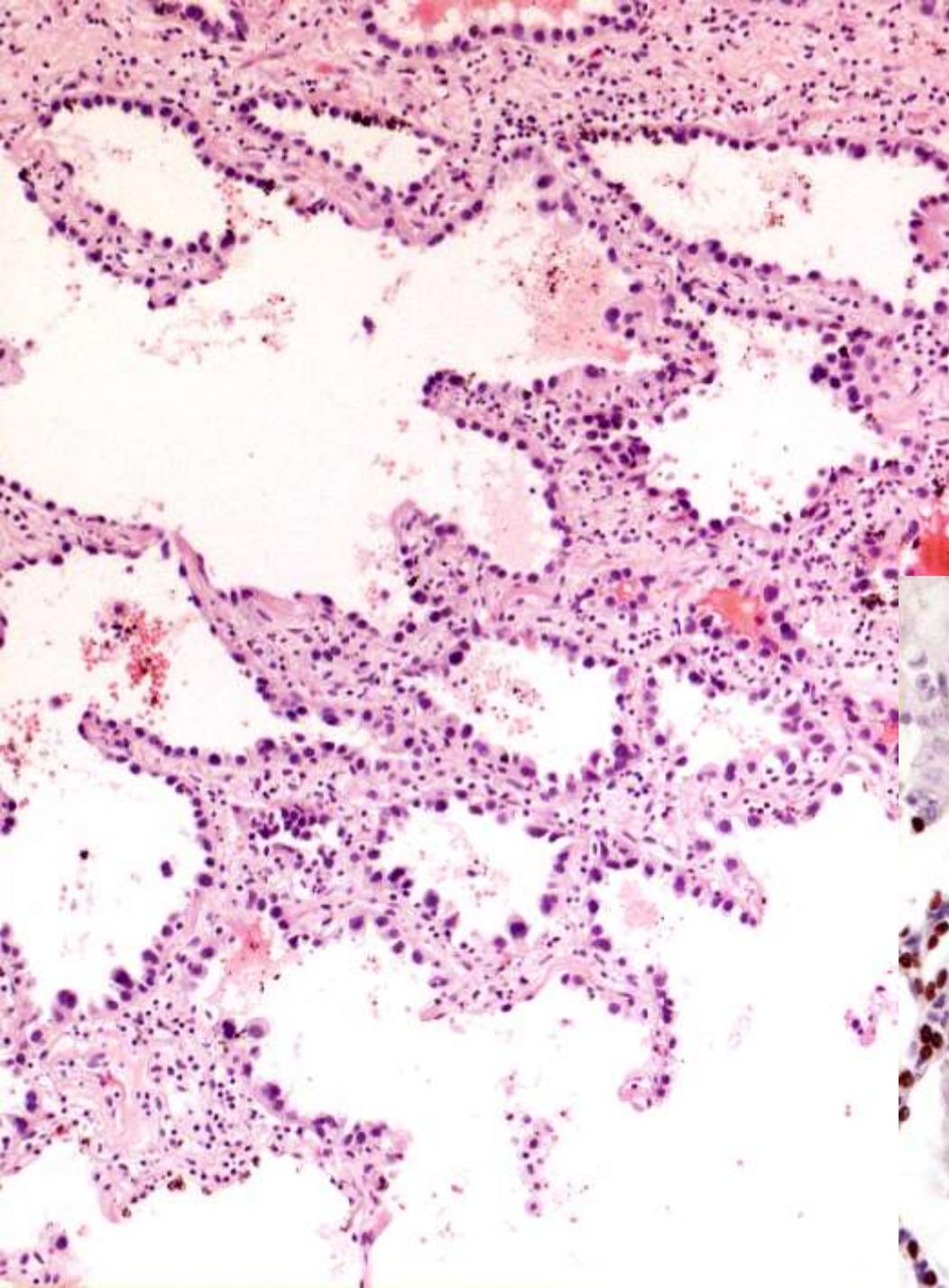
- Neumocitos tipo II y células de Clara moderadamente atípicas tapizando alvéolos y paredes bronquiolares
- Formas de alto y de bajo grado
- Continuo en atipia con adenocarcinoma in situ
- La distinción de las formas de alto grado con adenocarcinoma puede ser difícil o imposible
- Homologo de metaplasia escamosa con displasia (MIAD sería el equivalente al SCINC)
- Alteraciones moleculares compartidas con adenocarcinoma

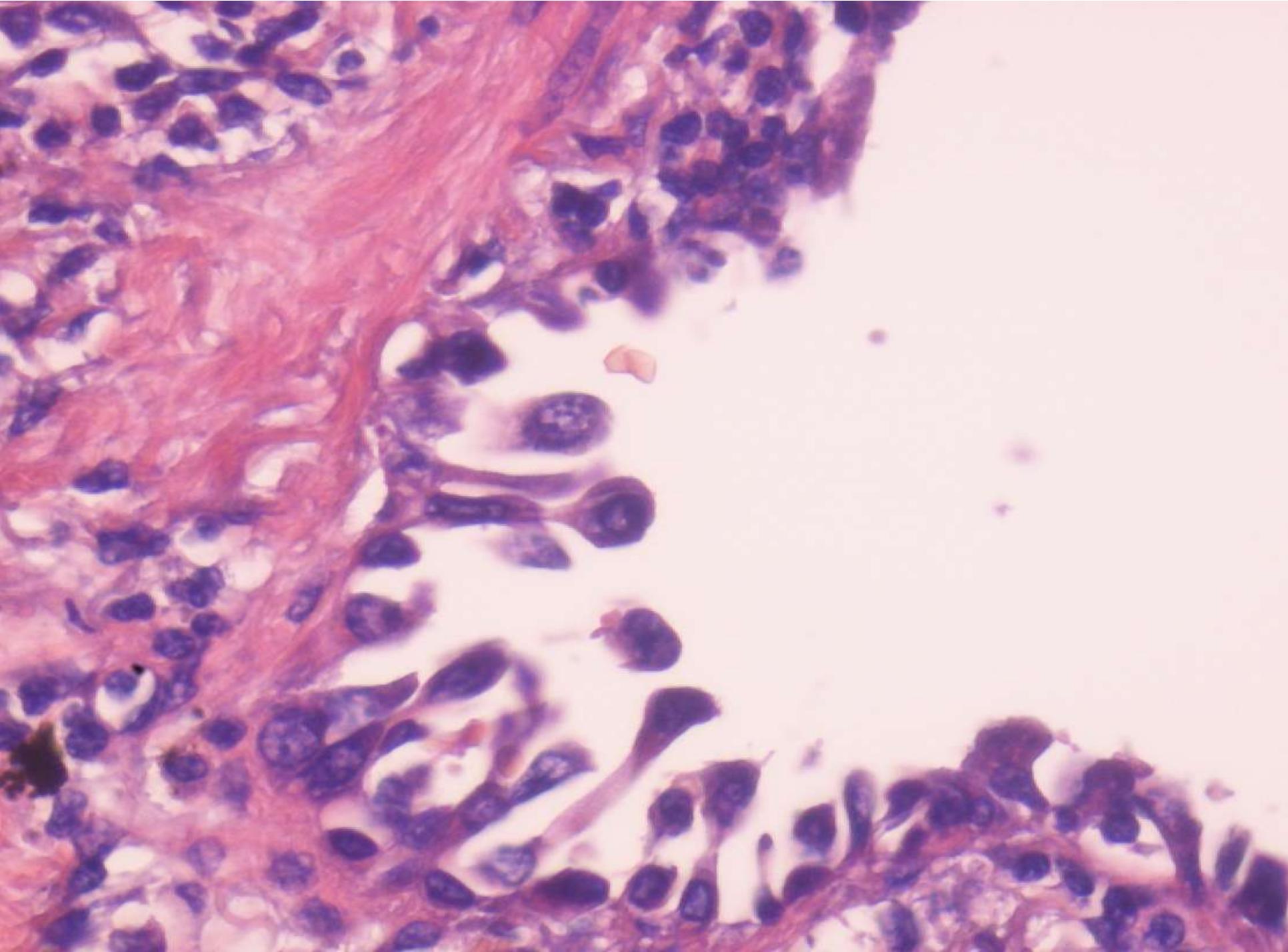


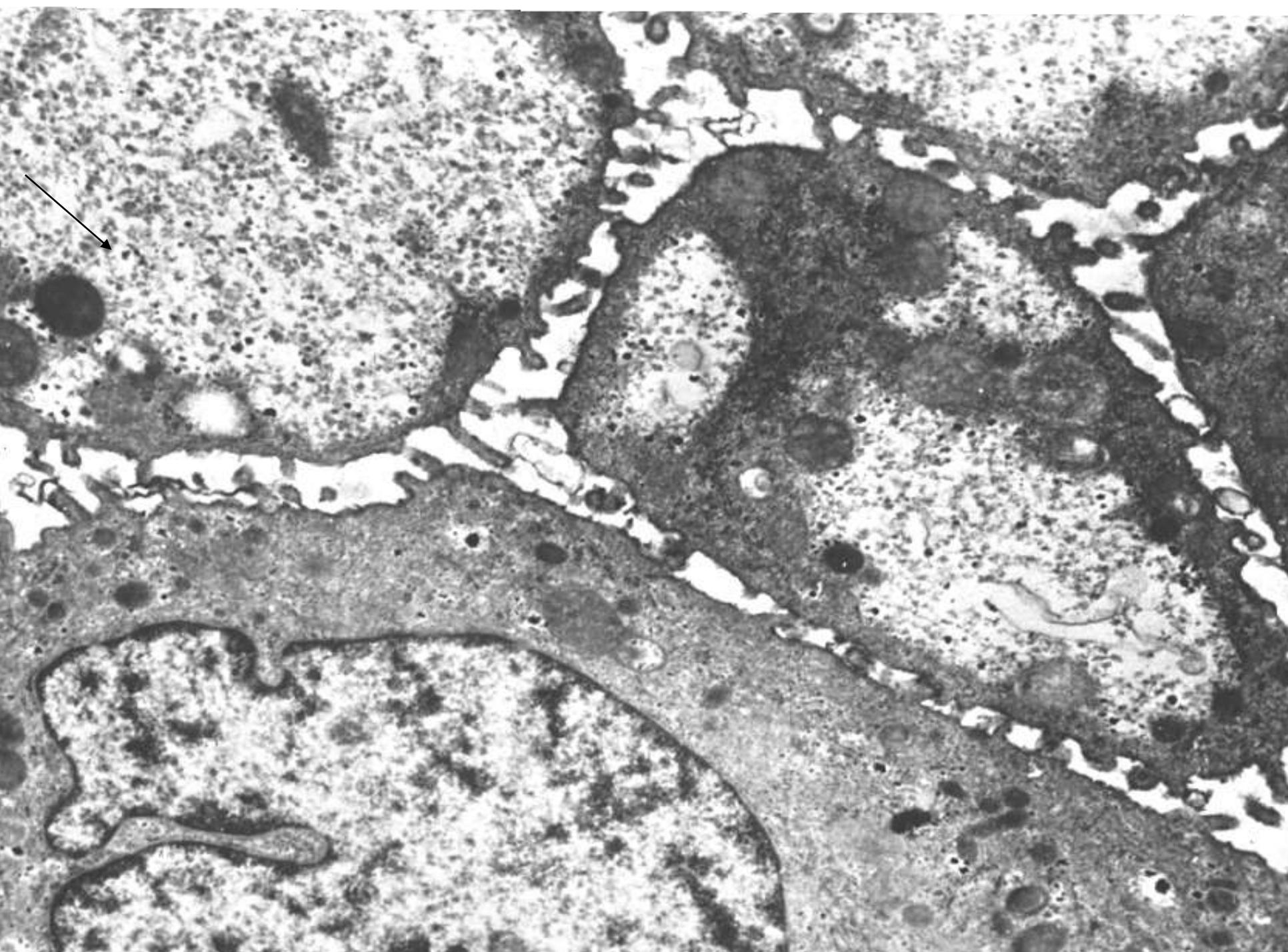
Comentarios sobre la clasificación y manejo anatomopatológico de carcinoma pulmonar

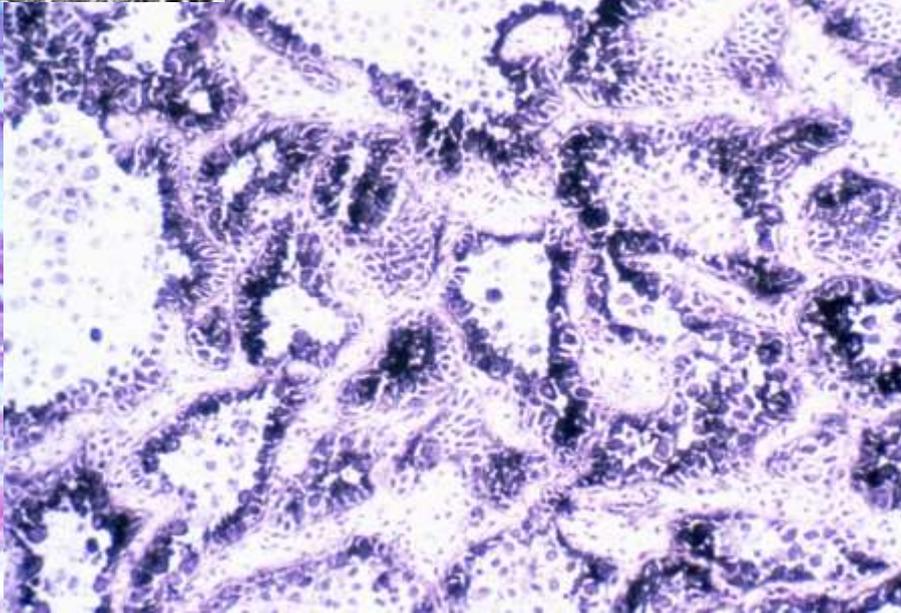
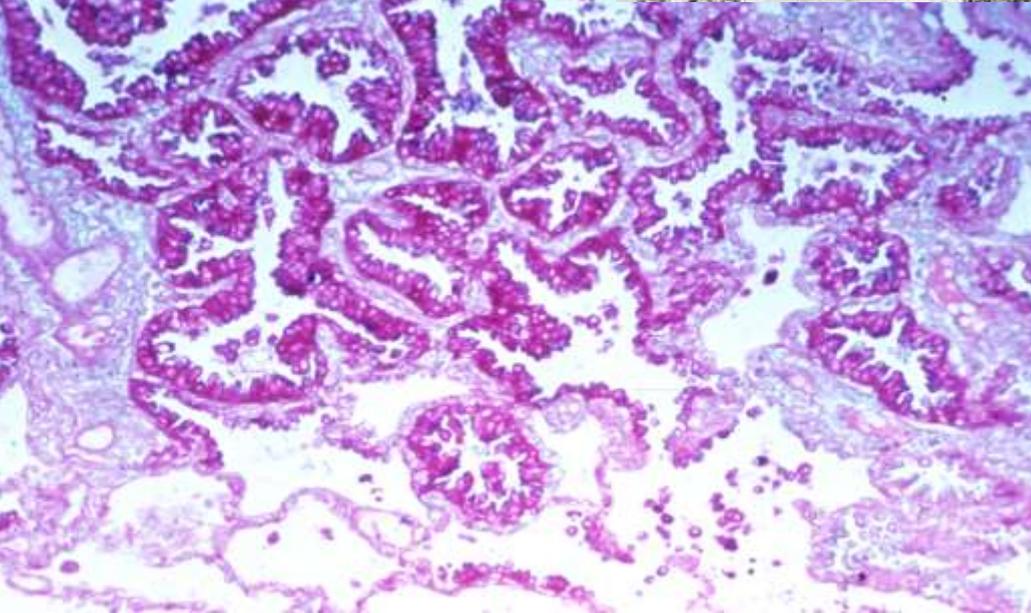
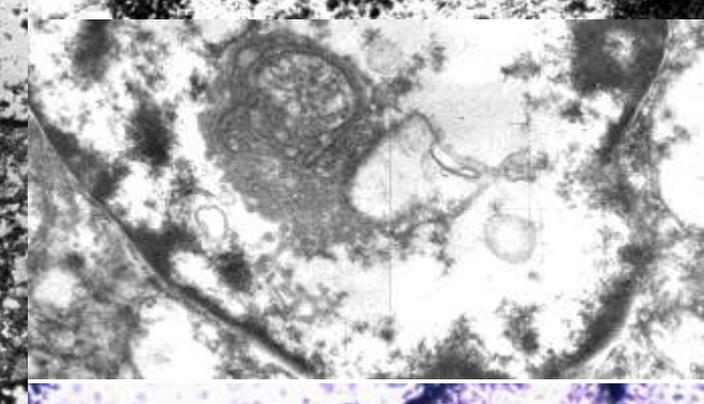
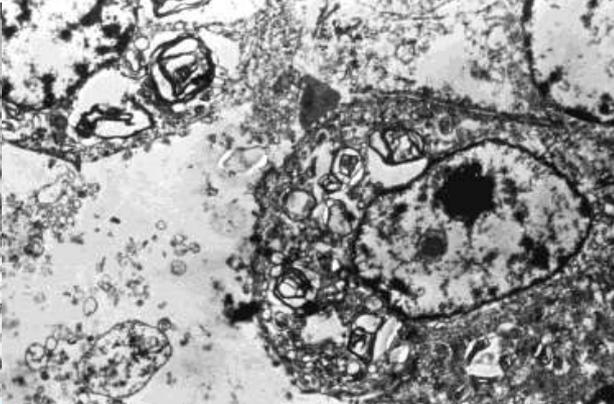
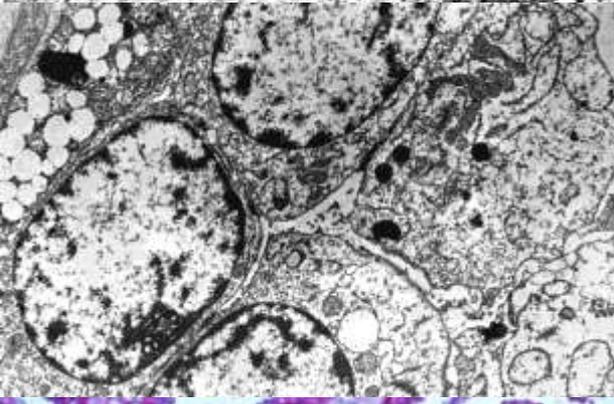
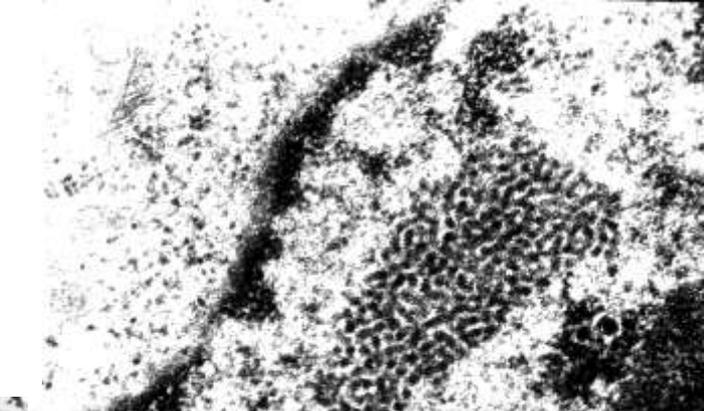
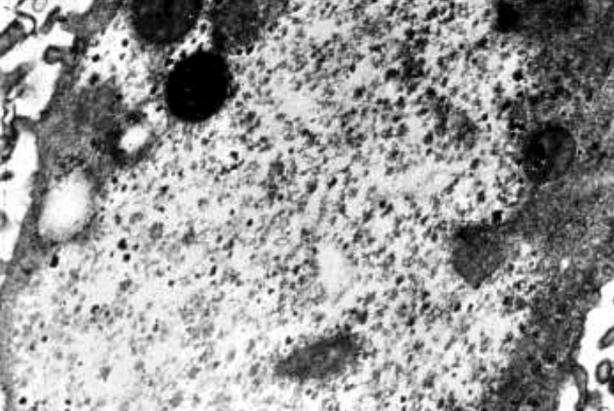
Adenocarcinoma in situ mucinoso y no mucinoso (AIS)

- Tumores pequeños (menos de 3 cms), localizados, compuestos por crecimiento lepidico no infiltrante de células apoyadas en los septos interalveolares, sin invasión estromal, vascular o pleural,
- La mayor parte no mucosecretoras (Neumocitos tipo II y/o células de Clara (no clara diferenciación pronóstica). Escasos casos mucosecretoras. Atipia celular escasa
- **No patrón micropapilar ni células tumorales intraalveolares. Margen externo bien definido**
- Ocasionales formas con ensanchamiento septal (“formas fibroelásticas”, Sherwin)
- 100% de supervivencia
- El término sustituye a parte de los carcinomas bronquioloalveolares previos









Comentarios sobre la clasificación y manejo del carcinoma pulmonar

Adenocarcinoma mínimamente invasivo, (MIA no mucinoso y mucinoso)

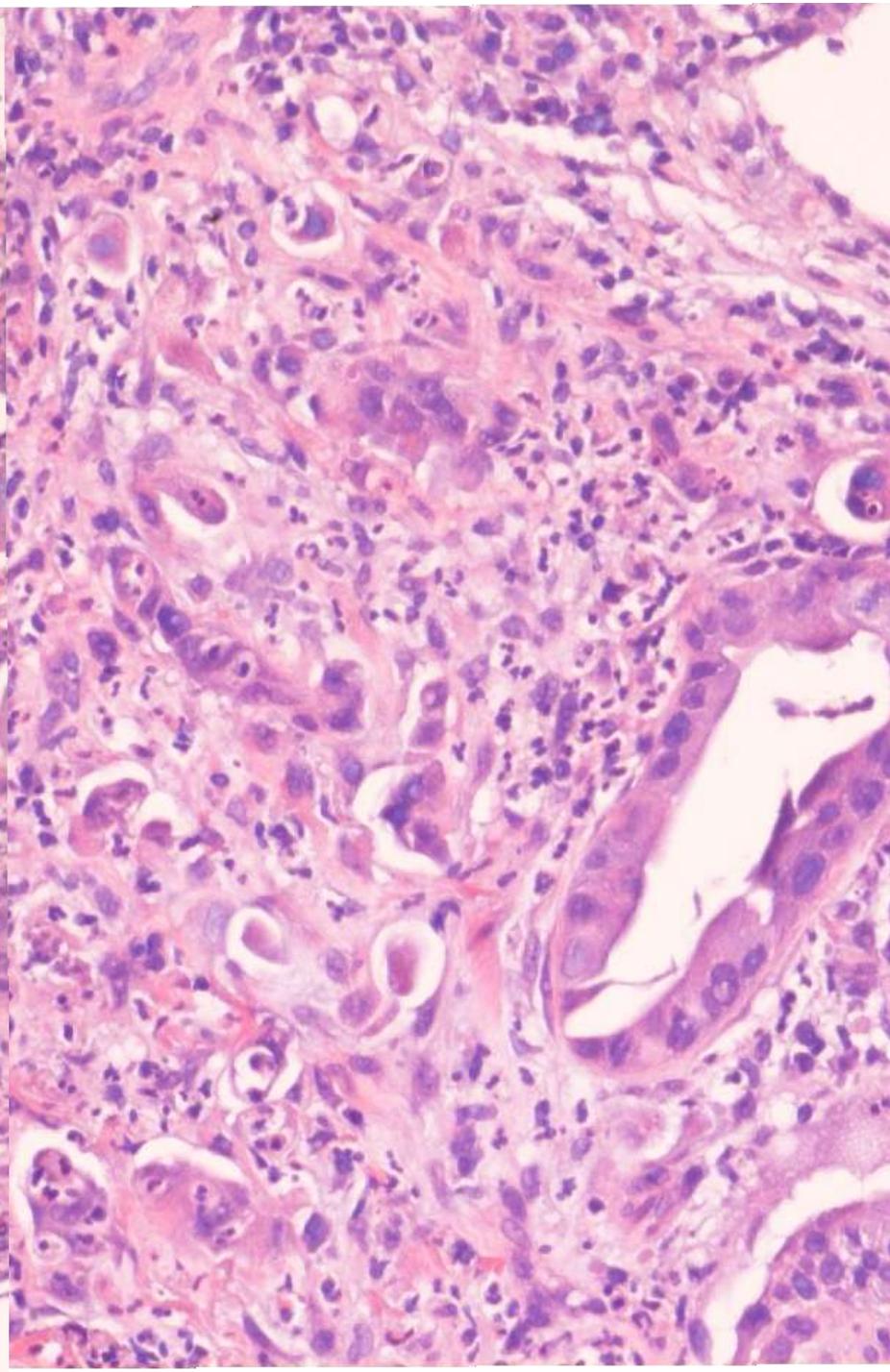
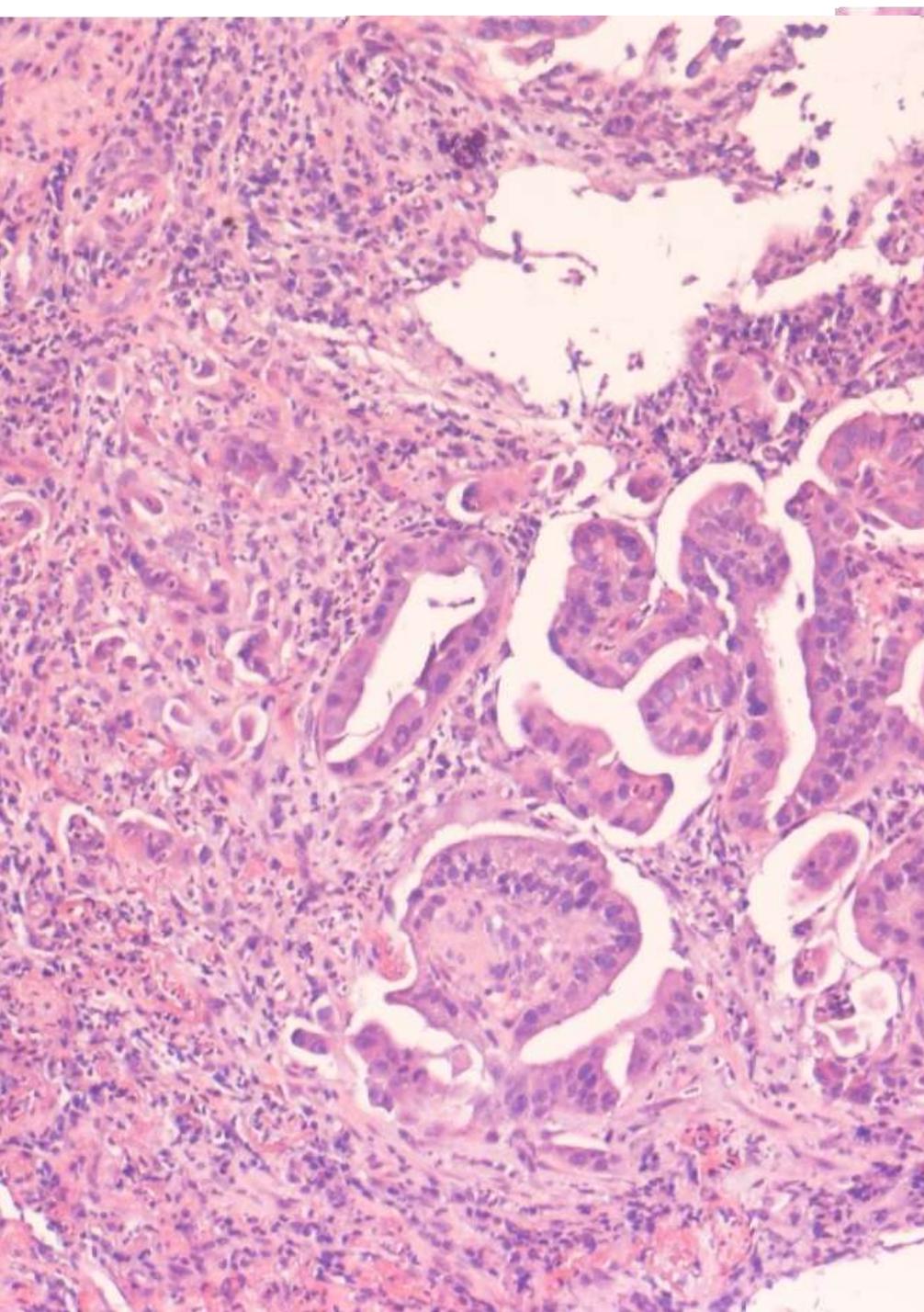
Adenocarcinoma pequeño, solitario \leq con un patrón de crecimiento predominantemente lepidico y con áreas de invasión $>$ 5mms en cualquier foco. Supervivencia probable próxima al 100%

Definición del componente invasivo:

Presencia de subtipos histológicos diferentes del lepidico (i.e. acinar, papilar, micropapilar y/o sólido)

Presencia de estroma miofibroblástico asociado a crecimiento infiltrante

NO necrosis tumoral NO invasión de vasos o pleura



Comentarios sobre la clasificación y manejo anatomopatológico del carcinoma pulmonar

Adenocarcinoma mínimamente invasivo, (no mucinoso y mucinoso)

Pronóstico del componente invasivo:

- 100% de supervivencia en formas lepidicas
- Información no definitiva en formas mucosecretoras
- Importancia del tamaño y del borde bien definido en las formas mucosecretoras
- Importancia de la inclusión completa del tumor. Si no se realiza se justifican los términos de “**adenocarcinoma lepidico predominante, sospechoso de AIS o MIA**” y “**adenocarcinoma predominantemente lepidico**”

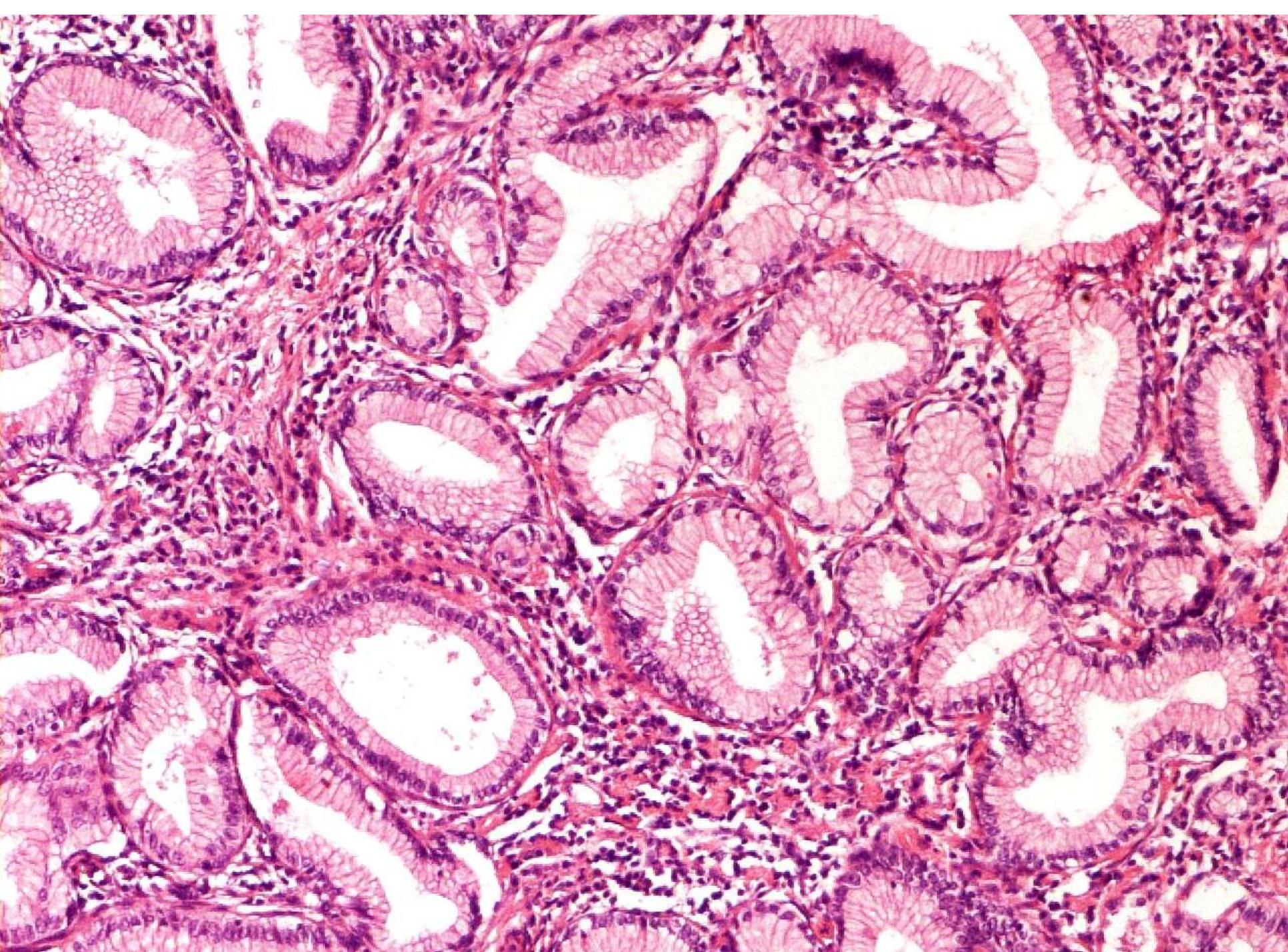
Comentarios a la clasificación y manejo anatomopatológico del carcinoma pulmonar

Adenocarcinoma invasivo

- Forma común (adenocarcinoma lepidico invasivo)
 - Compuesto por patrones histológicos diferentes, que se propone sean descritos en el informe, evaluándose en incrementos del 5%, no utilizando el termino de adenocarcinoma mixto.
 - Quizá valor en práctica para diferenciar adenocarcinomas sincrónicos o meta crónicos
- Variantes :
 - acinar predominante,
 - papilar predominante,
 - micropapilar,
 - sólido (al menos con 5 células con moco en cinco campos a gran aumento)

Comentarios sobre la clasificación y manejo anatomopatológico del carcinoma pulmonar

- **Adenocarcinoma invasivo**
- **Adenocarcinoma acinar predominante**
- Componente mayor de acinis redondeados limitando una luz central ocasionalmente con o sin moco
- Patrón “cribiforme” que debe de ser diferenciado del adenocarcinoma in situ “colapsado”

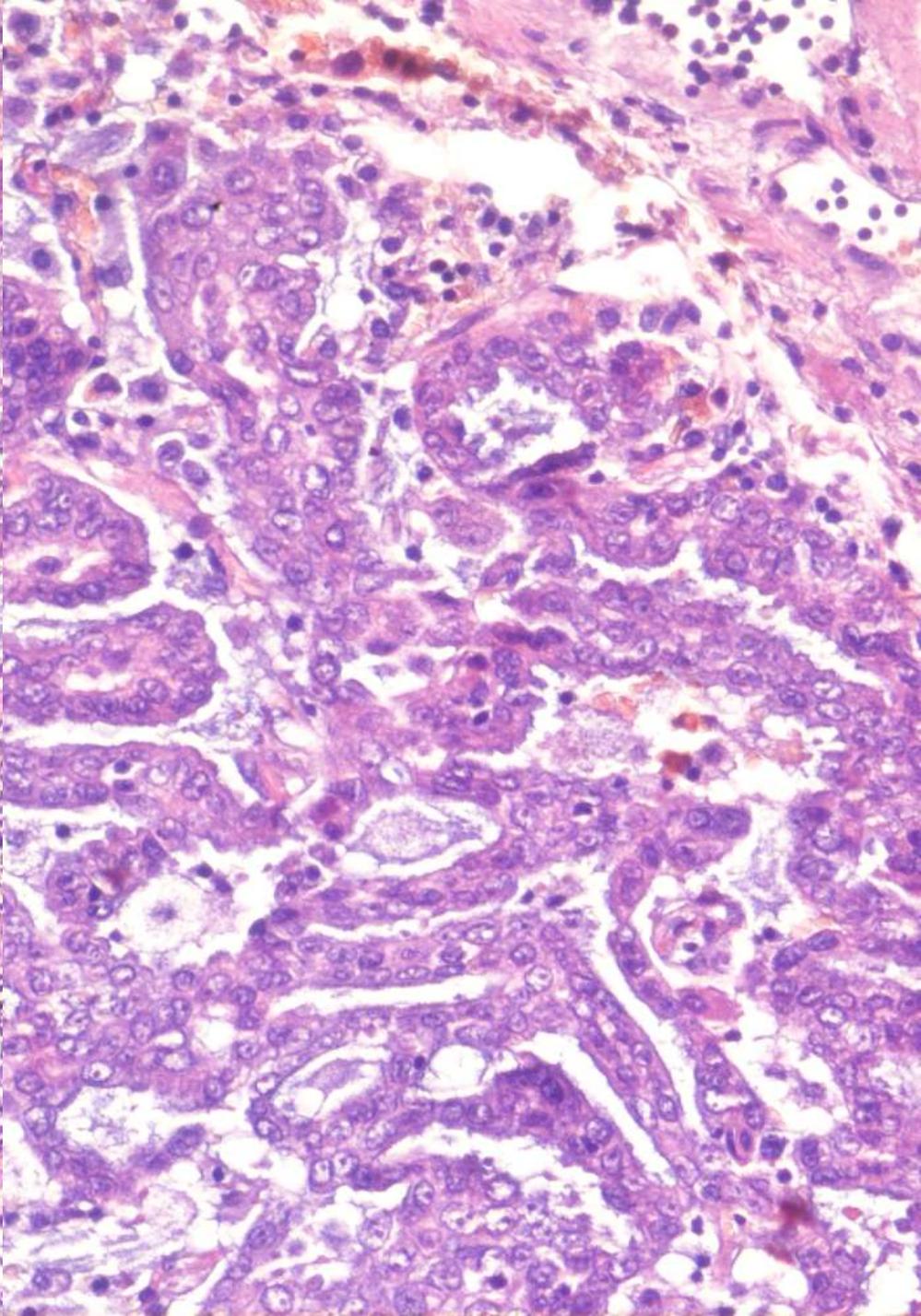
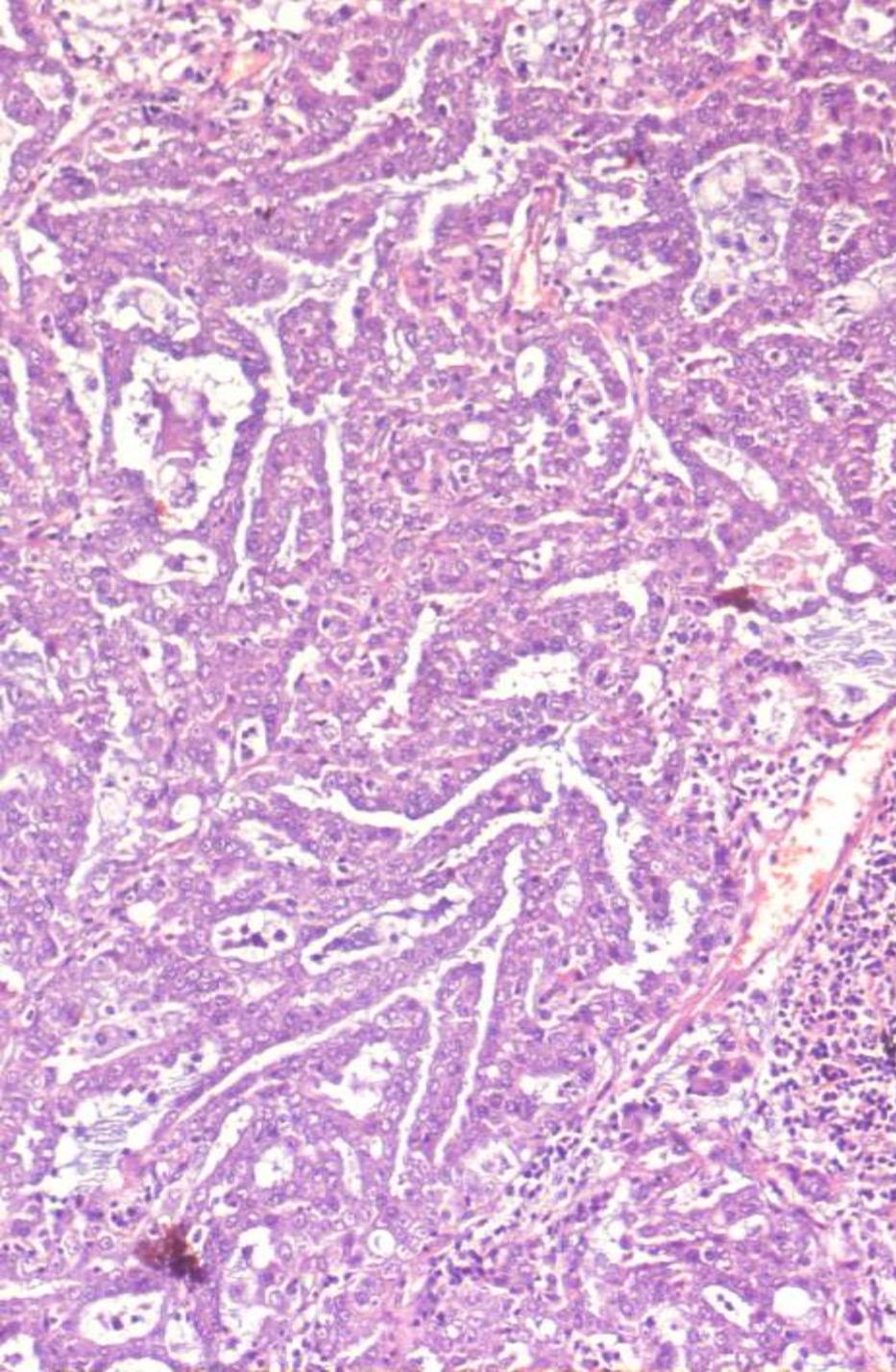


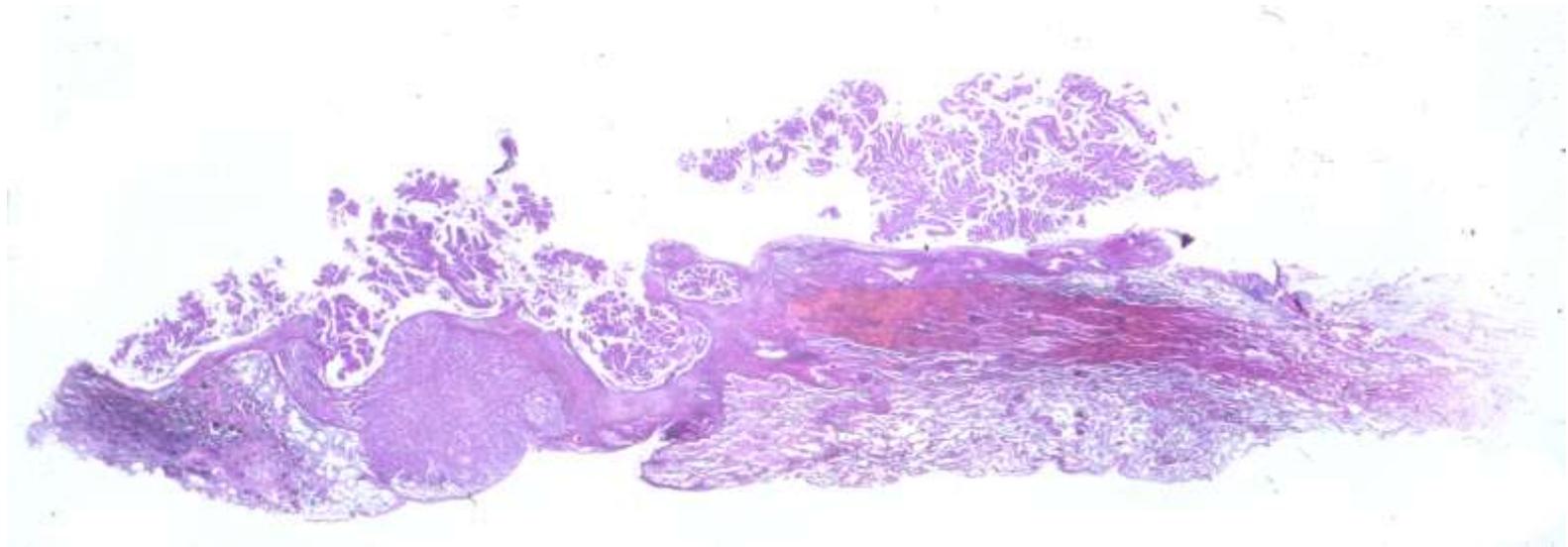
Comentarios a la clasificación y manejo anatomopatológico del carcinoma pulmonar

- Adenocarcinoma invasivo

■ Adenocarcinoma papilar predominante

- Tumor con crecimiento lepidico con ocupación de los espacios alveolares por “**papilas verdaderas**” con ejes conectivo vasculares centrales
- No se recoge la existencia de formas papilares centrales



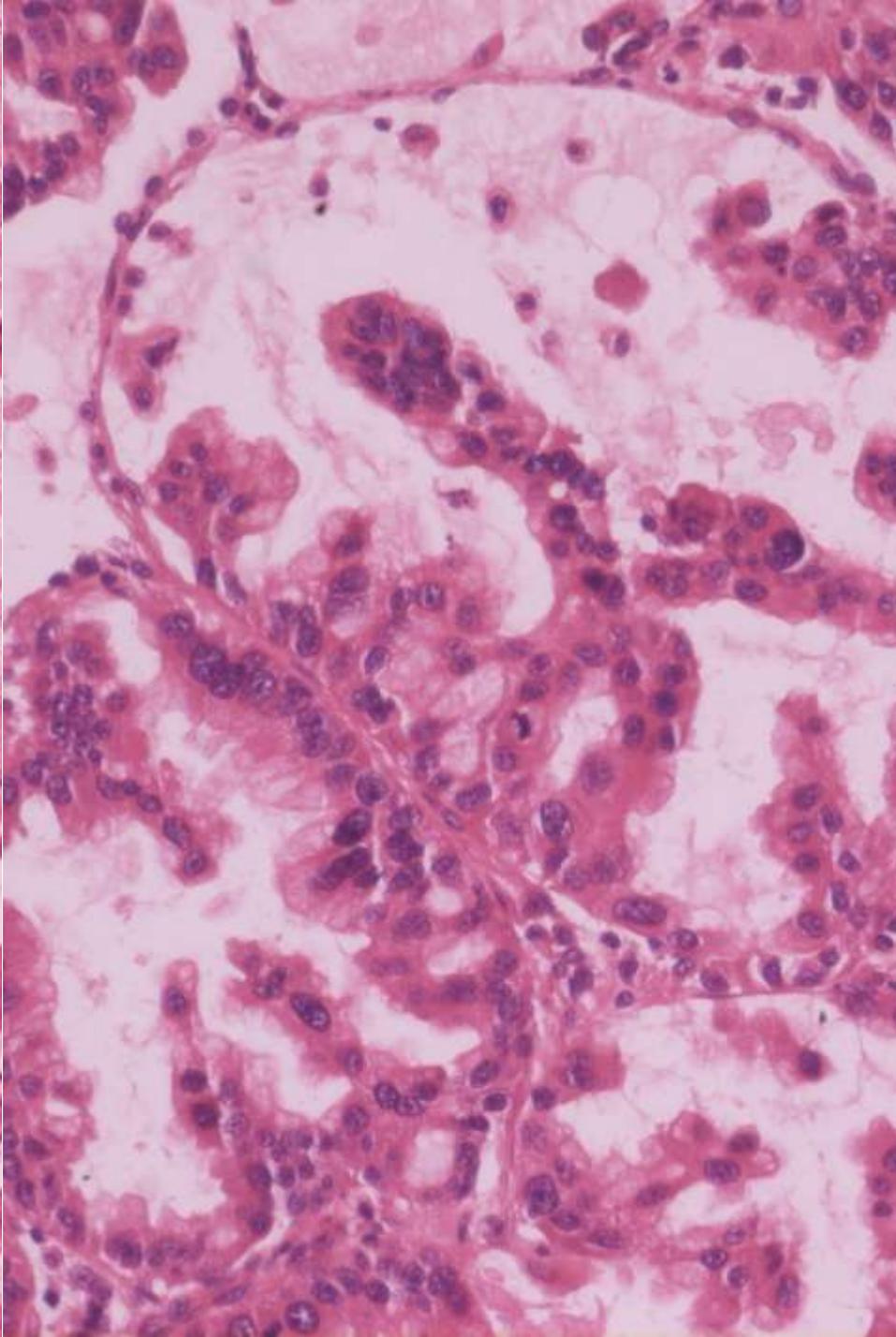
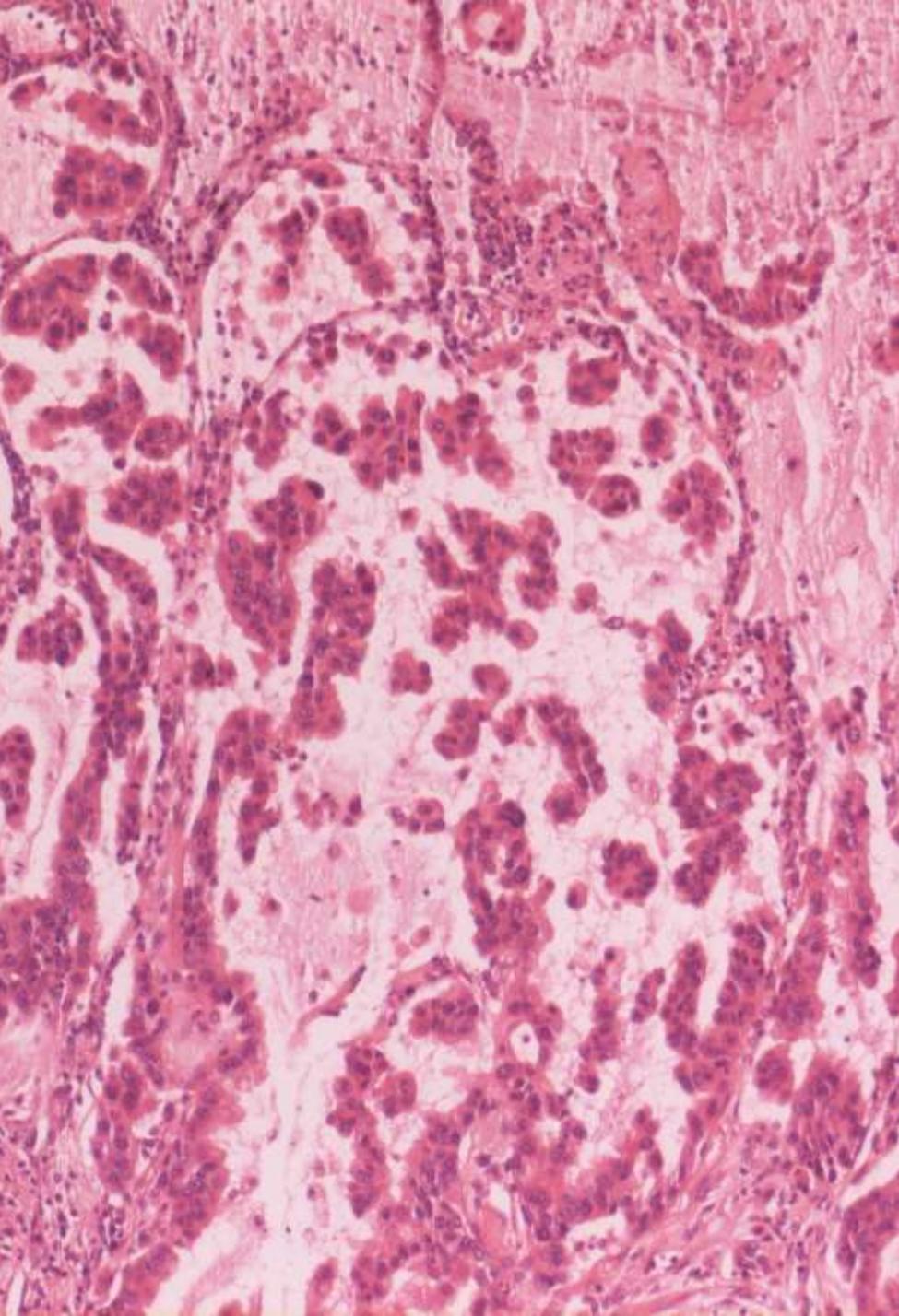


Comentarios a la clasificación y manejo anatomopatológico del carcinoma pulmonar

- Adenocarcinoma invasivo

- **Adenocarcinoma micropapilar predominante**

- Expansiones papilares sin eje fibrovascular (“micropapilas”)
- Micropapilas desprendidas o adheridas a pared alveolar
- Agregados celulares en anillo flotando en espacios alveolares
- Cuerpos de samoma
- Invasión vascular y estromal
- Estructura micropapilar conservada en metástasis



Comentarios sobre la clasificación y manejo anatomopatológico del carcinoma pulmonar

- **Variantes de adenocarcinoma**

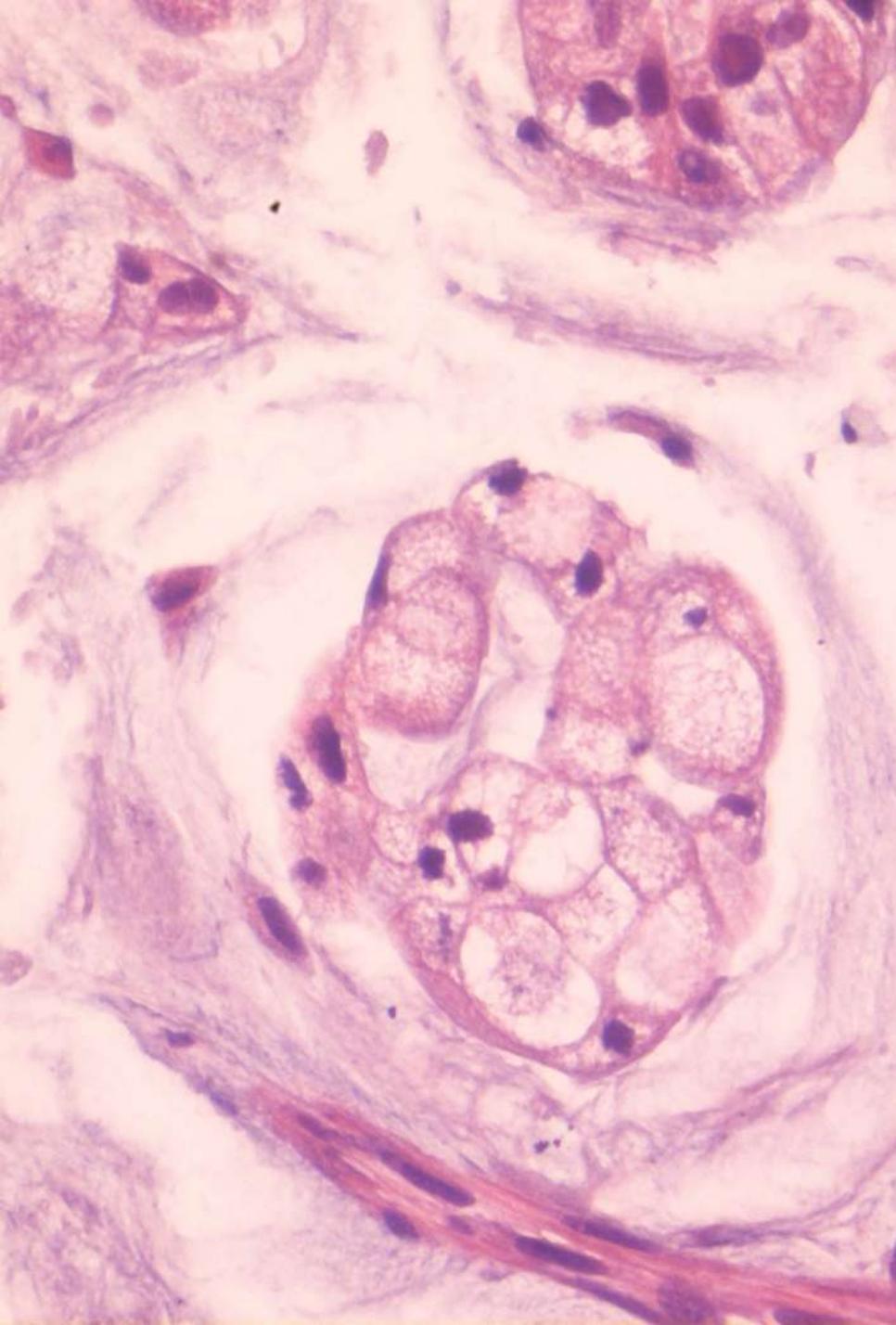
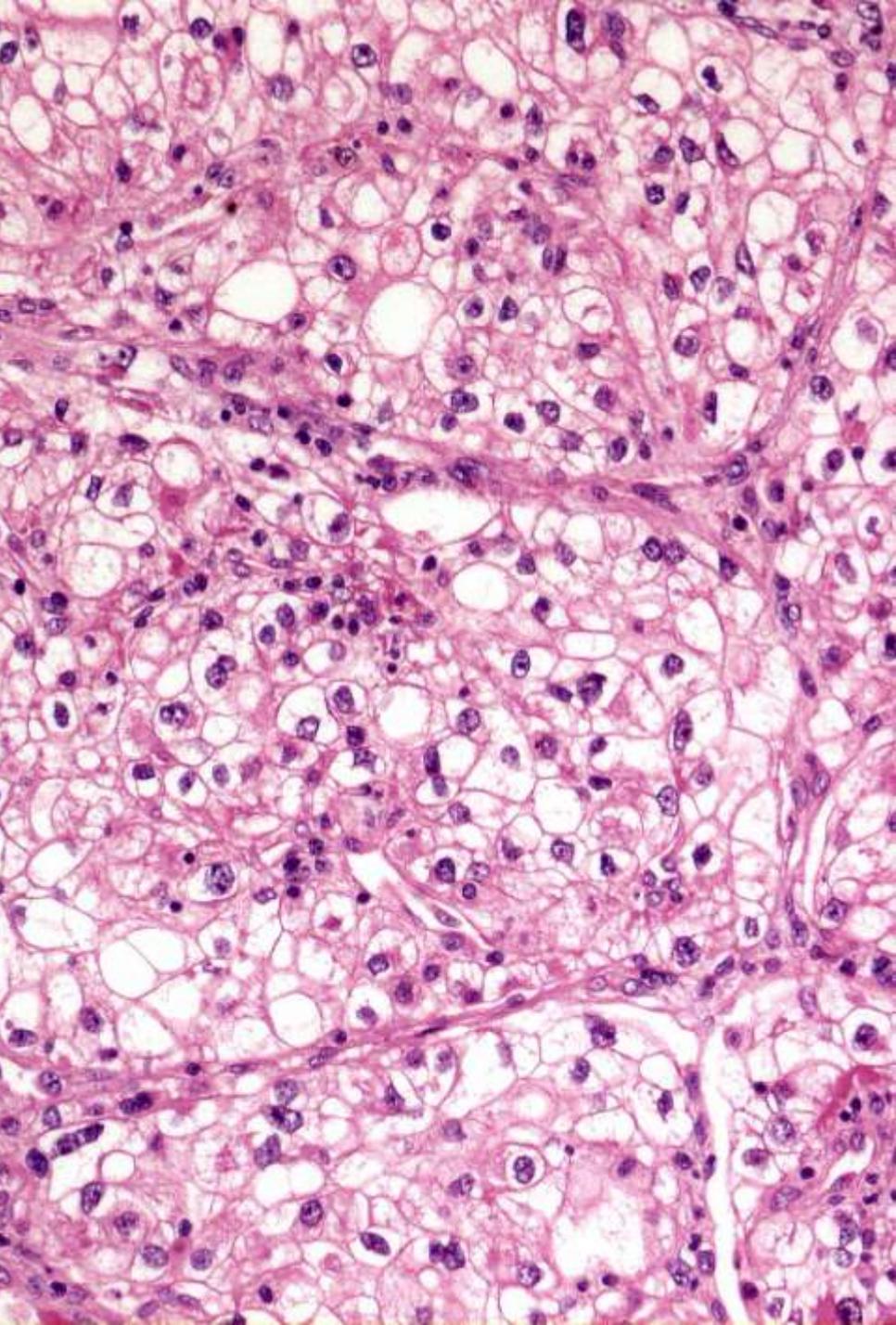
- **Adenocarcinoma mucinoso (previamente variante mucinosa de BAC)**
 - Células columnares de núcleo basal, con secreción mucosa apical que replecciona alvéolos
 - Formas puras o combinadas con otros patrones de adenocarcinoma (lepidico, acinar, papilar, micropapilar, sólido). % de cada componente se debe incluir en el informe
 - Tendencia crecimiento multicéntrico, multilobar y bilateral (metástasis aerógenas)

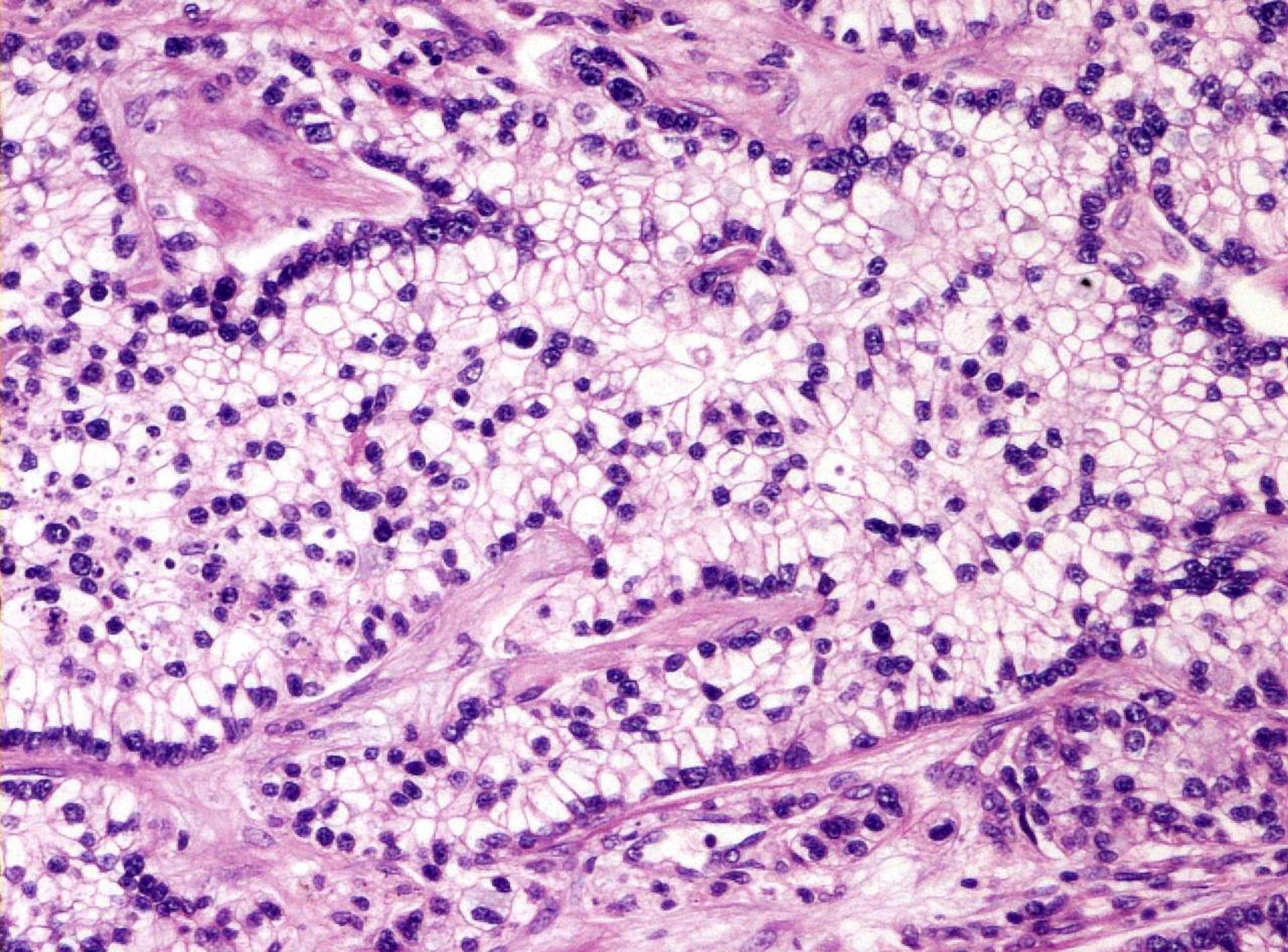


Comentarios sobre la clasificación y manejo anatomopatológico del carcinoma pulmonar

- Variantes de adenocarcinoma invasivo que se propone excluir

- Adenocarcinoma coloide
- Cistoadenocarcinoma mucinoso
- Adenocarcinoma fetal
- Carcinoma de células claras

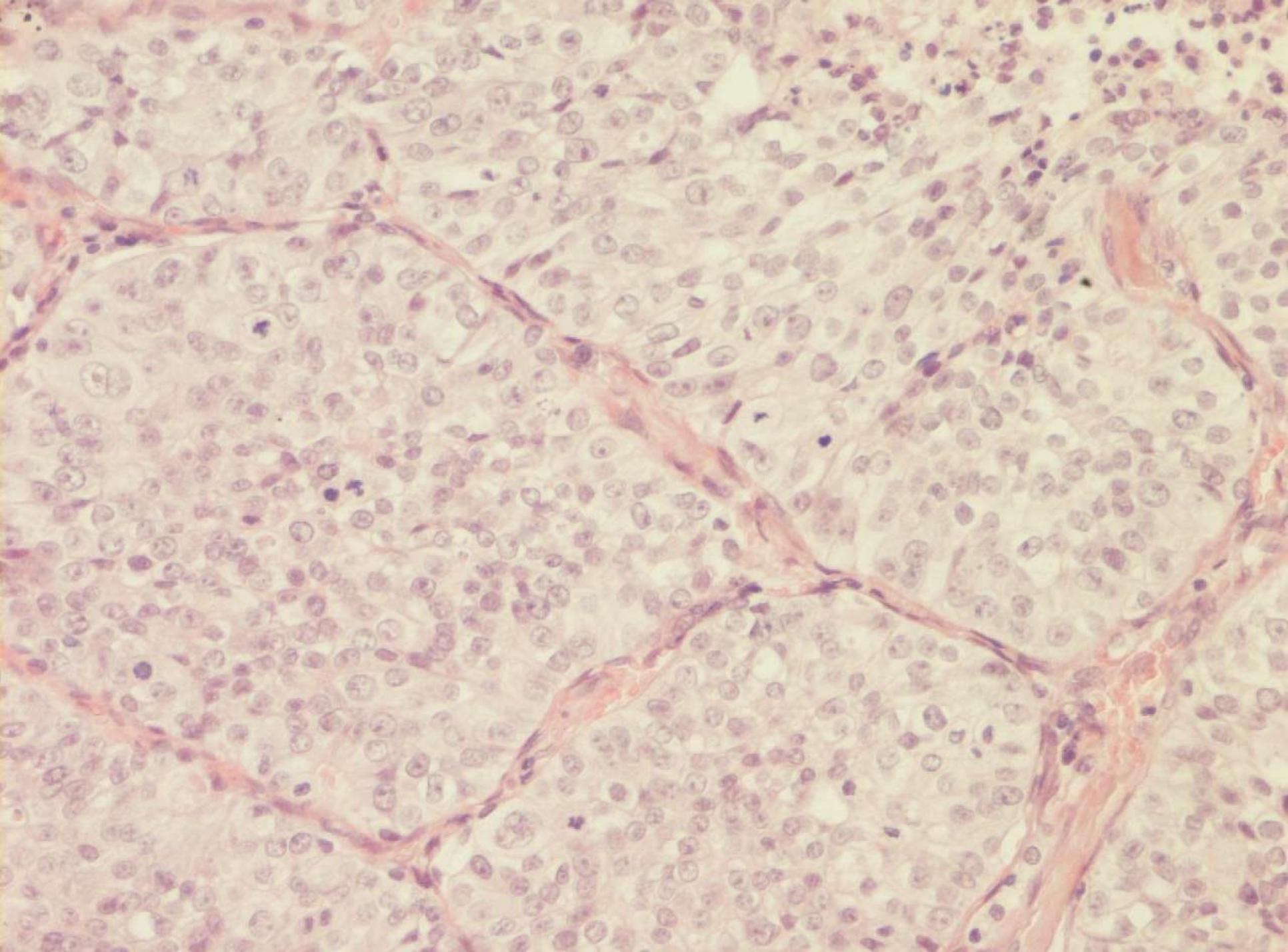




Comentarios sobre la clasificación y manejo anatomopatológico del carcinoma pulmonar

■ Adenocarcinoma **invasivo**

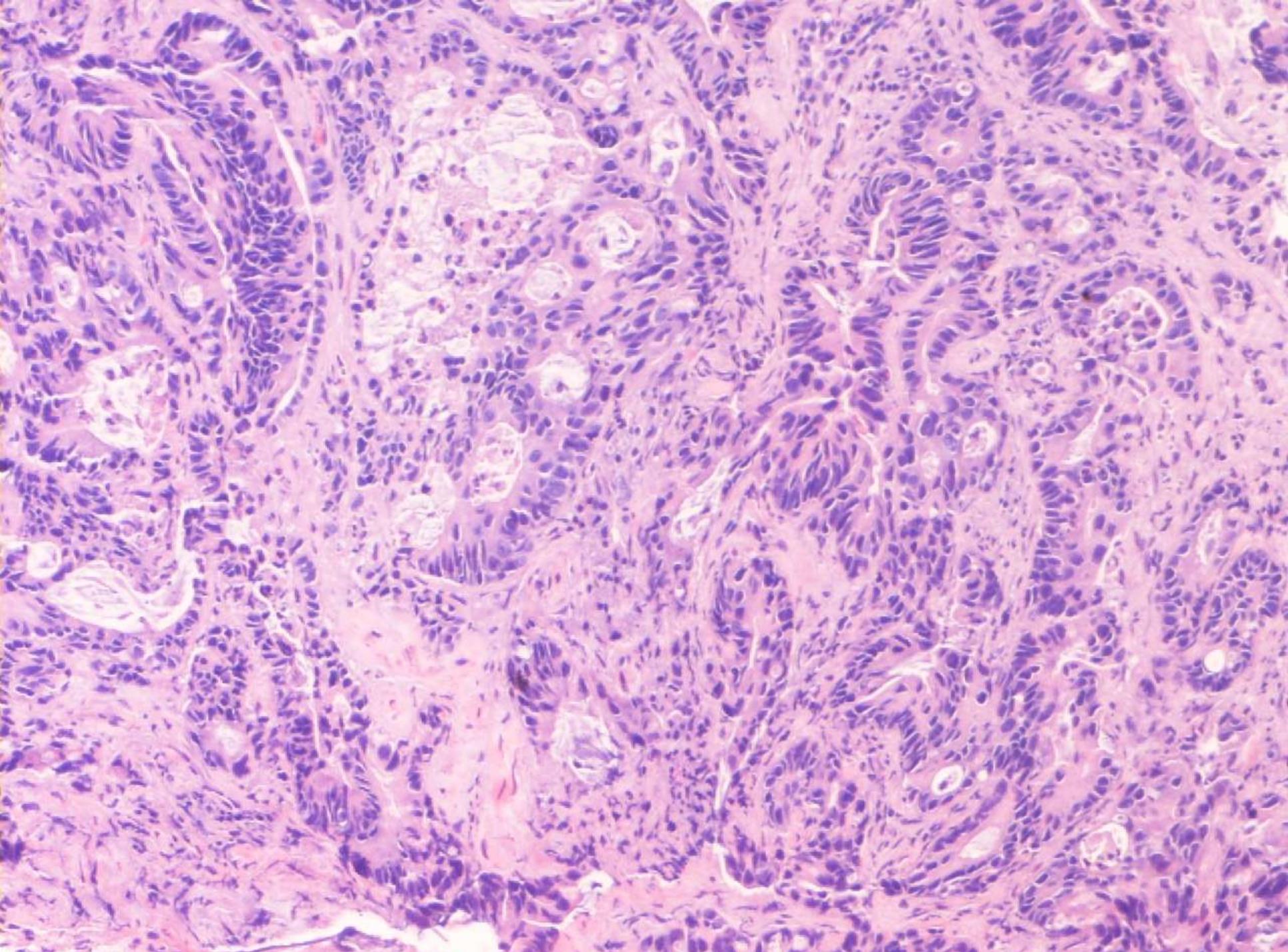
- **Adenocarcinoma sólido predominante**
- Compuesto predominantemente por células poligonales que forman sabanas en ausencia de otros patrones de adenocarcinoma
- En formas sólidas puras por lo menos 5 células en dos campos adyacentes a gran aumento deben de contener moco

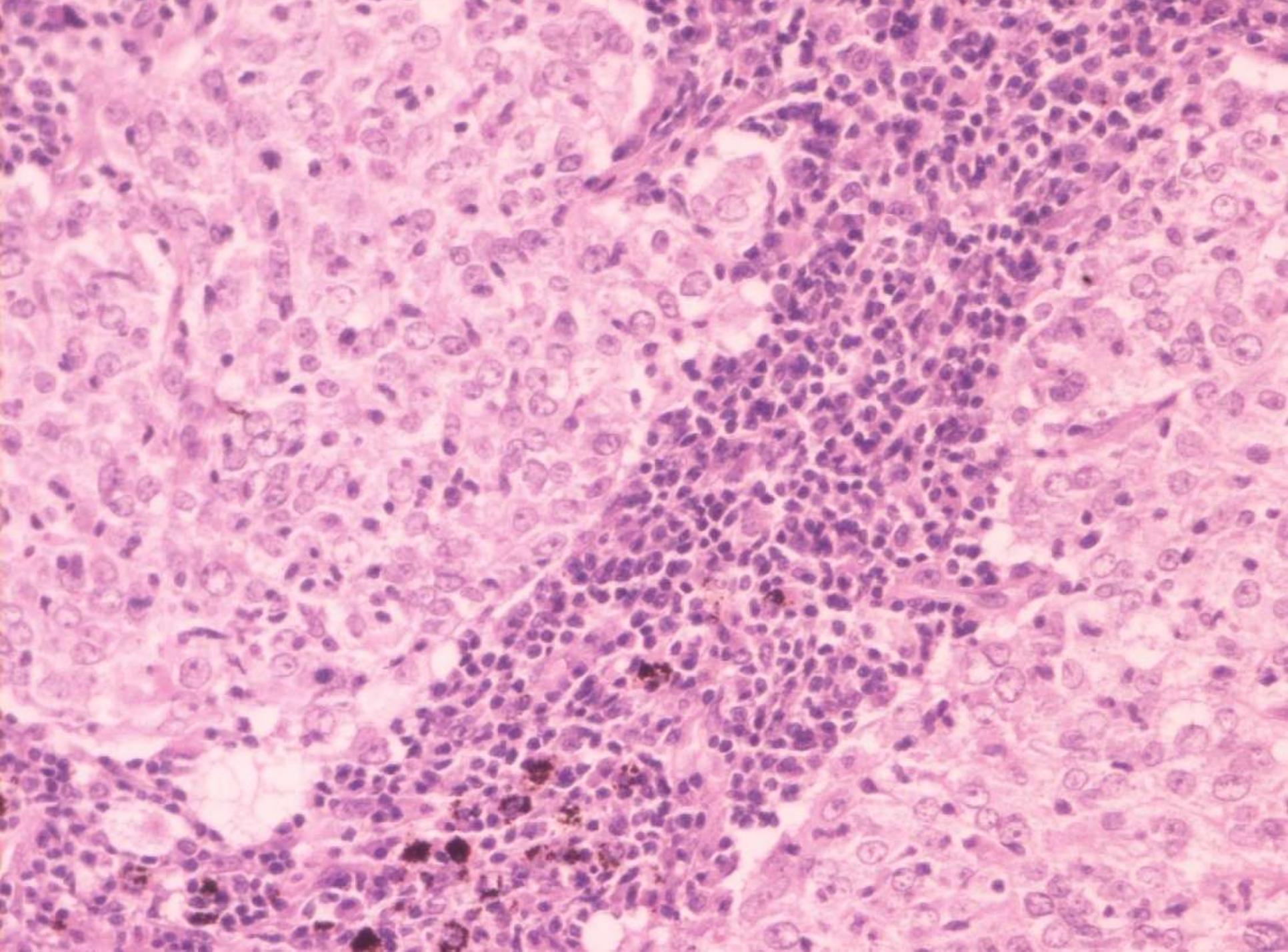


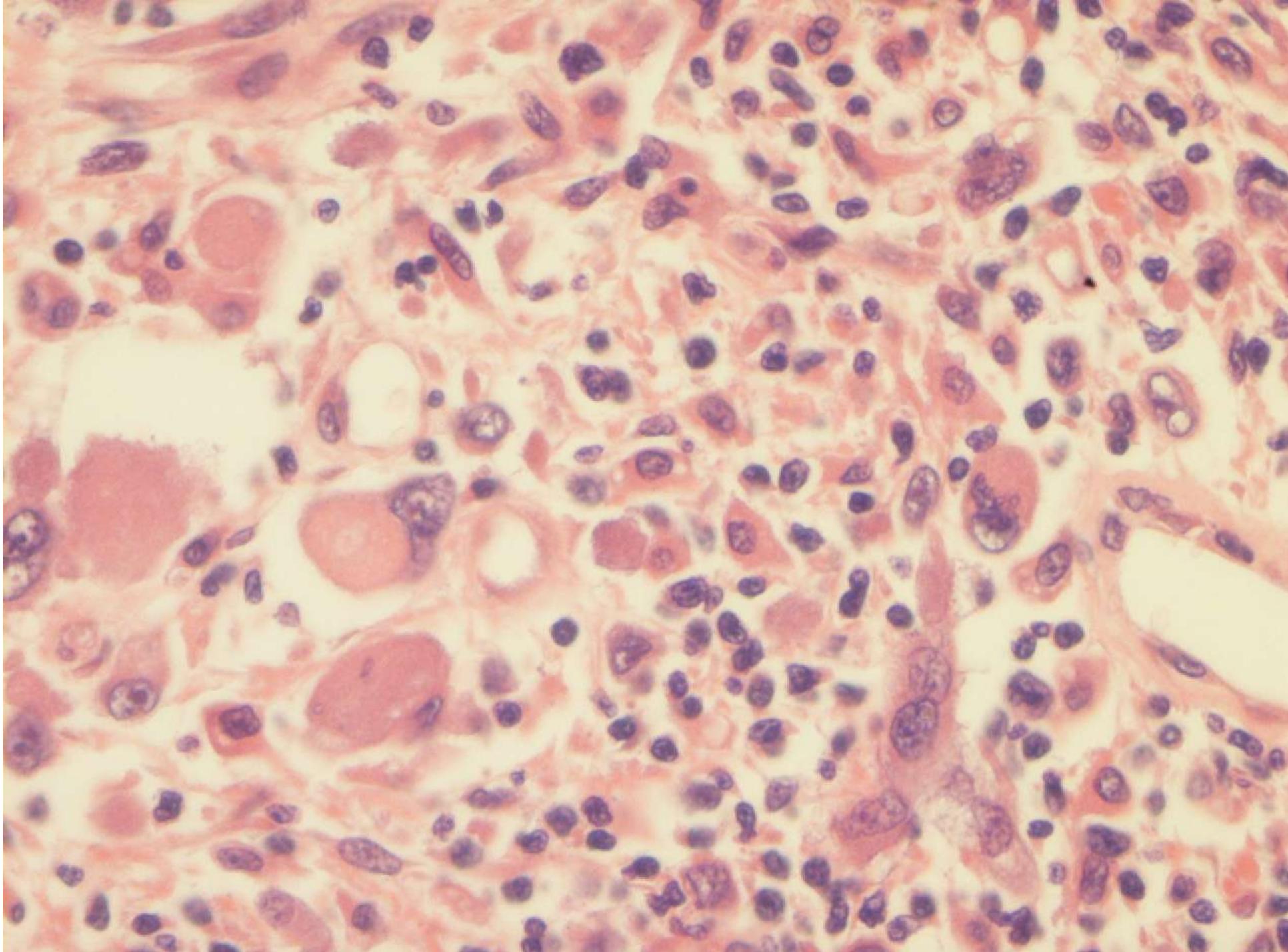
Comentarios sobre la clasificación y manejo anatomopatológico del carcinoma pulmonar

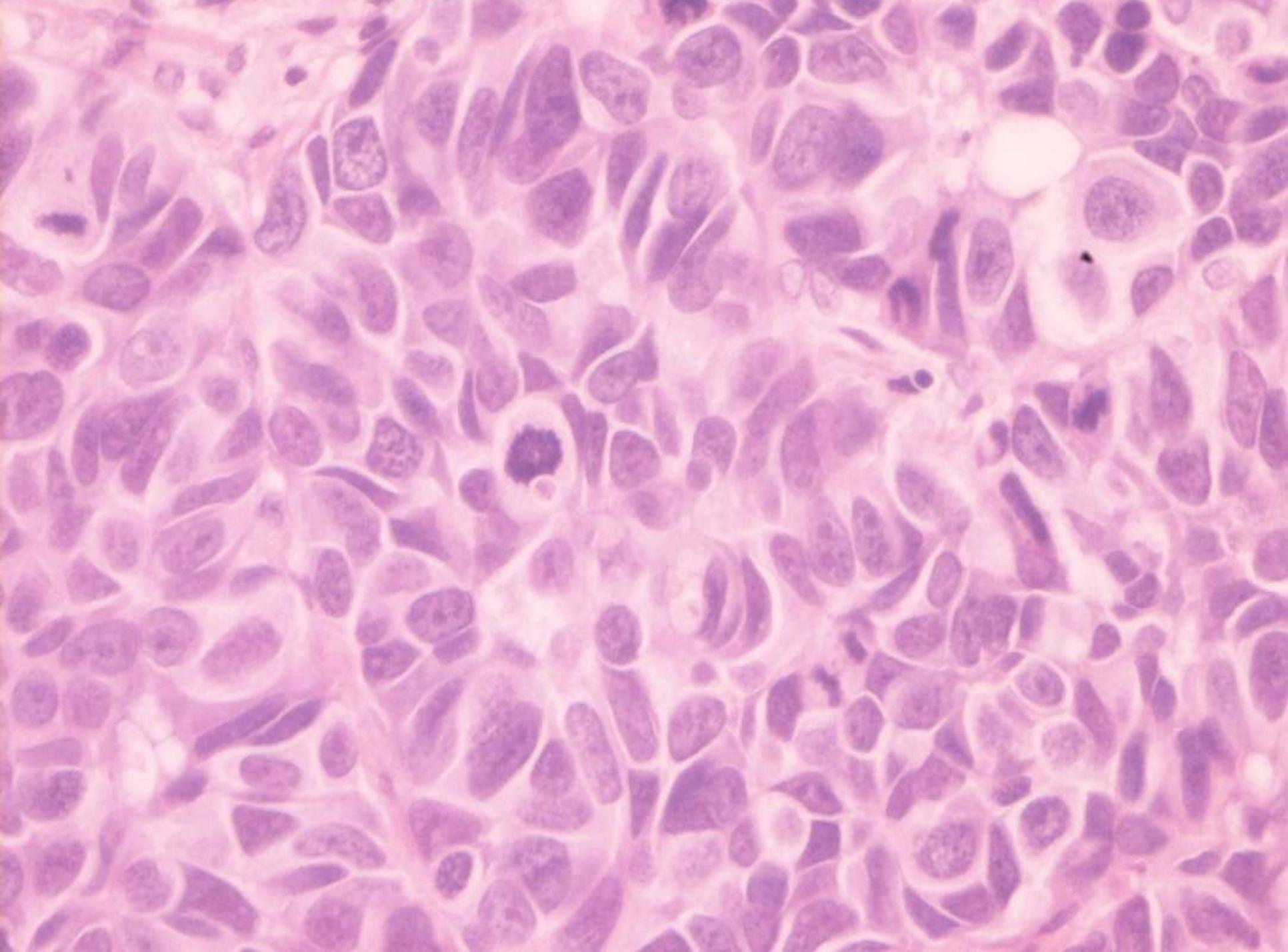
Adenocarcinoma de tipo intestinal

- Morfología y patrón inmuno histoquímico similar a carcinoma colorrectal (CDX-2,CK20,MUC2 al menos uno +. CK7,TTF-1 + 1/2). Si IHQ toda negativa **“adenocarcinoma de morfología entérica”**
- Negado en clasificaciones anteriores. Obliga a descartar metástasis. Control de metástasis
- Formas puras o asociadas a otros componentes









Comentarios sobre la clasificación y manejo anatomopatológico del carcinoma pulmonar

- **“El diagnóstico de carcinoma microcítico es un diagnóstico de H&E WHO 2004 p.32)”**

Perfil inmuno histoquímico del SCC

- ▶ **Ki67 60-100%, p63,CD45/30/20/CD99/CK20/5-6/34β12/napsina/CK7 frec. negativo**
 - ▶ **TTF-1/CD56/Chromogranin A/Sinaptofisina/bcl 2/c-kit positivo**
 - ▶ **10-15 % marcadores NE múltiples negativos !**
- DD. (especialmente importante en biopsias pequeñas o pobremente preservadas)
 - ▶ Carcinoma epidermoide de células pequeñas (p63 +/-50% SCC p63 +)
 - ▶ Carcinoma basaloide (queratina 34β12 positiva, TTF-1 Oc.. +, NE Oc. +))
 - ▶ NSCLC incluyendo carcinoma neuroendocrino de células grandes
 - ▶ Linfoma / agregados linfoides
 - ▶ Carcinoide/ carcinoide atípico
 - ▶ PNET (queratina – CD99+ / % de SCCC CD99+)

- **“El diagnóstico de carcinoma microcítico no es siempre un diagnóstico de H&E”**

“take home messages” sugeridos

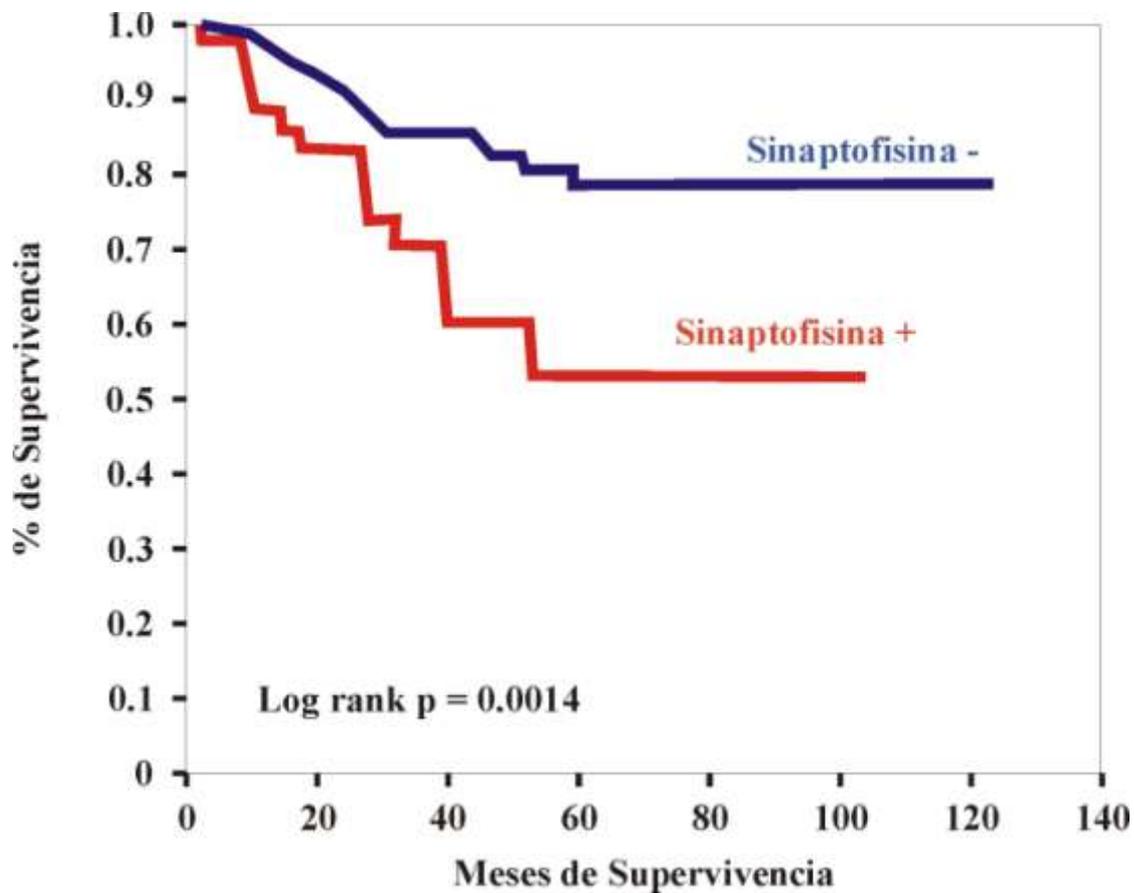
- Considerar que un numero cada vez mayor de casos de carcinoma no microcitico sera referido para estudio molecular, (óptimamente todos)
- **Obtener la mayor cantidad de tejido posible en tumores no resecables** (cirujanos, patólogos)
- Mantener en archivo la mayor cantidad de tejido, citología, bloque celular que sea posible en tumores resecados e irresecables (patólogo) **“uso estratégico del tejido”**
- El diagnostico de carcinoma anaplásico de células grandes NOS **debe de quedar reducido a cerca del 0%** en piezas de resección
- El diagnostico de carcinoma de células grandes NOS **debe de se reducido al máximo en biopsias endoscópicas y cilindros utilizando la inmunohistoquímica**
- Informar ,incluso en biopsias no quirúrgicas, el tipo de adenocarcinoma, su patrón de crecimiento y sin existe componente invasivo. Las formas variantes pueden ser identificadas con mucha frecuencia en biopsia endoscópica y punción transtorácica
- Recordar que el grupo del adenocarcinoma, las variantes de carcinoma de células grandes e incluso el carcinoma escamoso son grupos heterogéneos **y que la historia natural de muchos de ellos no es adecuadamente conocida**

“take home messages” sugeridos

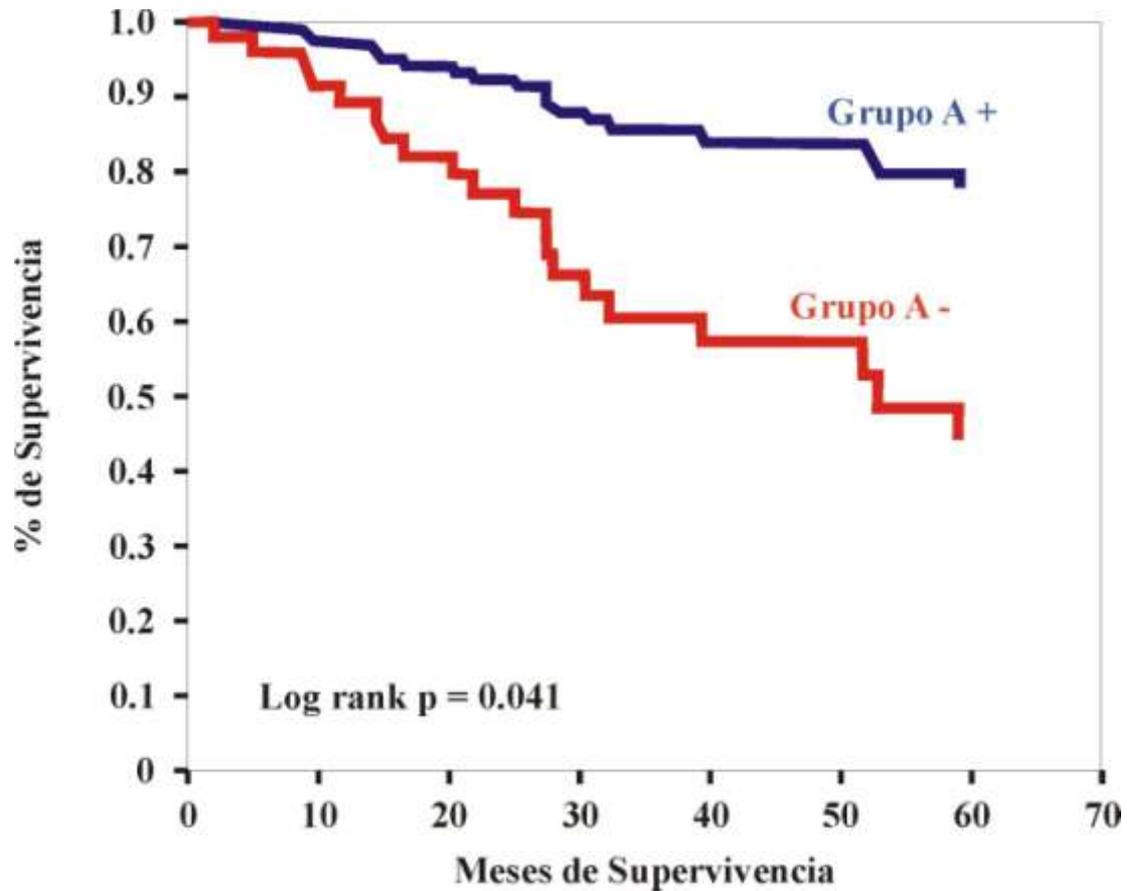
- Consideraciones finales

- **La correlación histología/macroscofia con el perfil IHQ y molecular debe de ser un proceso en constante revisión**
 - El patólogo debe de mejorar, **por propia iniciativa** y utilizando criterios y metodología anatomopatológica “tradicionales” la tipificación de subpoblaciones de tumores que aun siendo poco frecuentes pueden ser susceptible de tratamientos o ensayos específicos
 - ▶ Adenocarcinoma con estroma linfoide
 - ▶ Adenocarcinomas centrales
 - ▶ Carcinomas asociados a fibrosis pulmonar idiopática
 - ▶ Carcinomas asociados a enfermedades sistémicas del tejido conjuntivo (6-12% de pacientes desarrollan carcinoma-16.5 % en esclerosis sistémica, 18% en artritis reumatoide, 0.3% en lupus eritematoso)
 - Elaboración de perfiles histologico-inmunohistoquímicos que permitan establecer perfiles pronósticos de forma simple
- “..if NE morphology is not suspected , NE markers should not be performed”(Travis et al, 2011)**

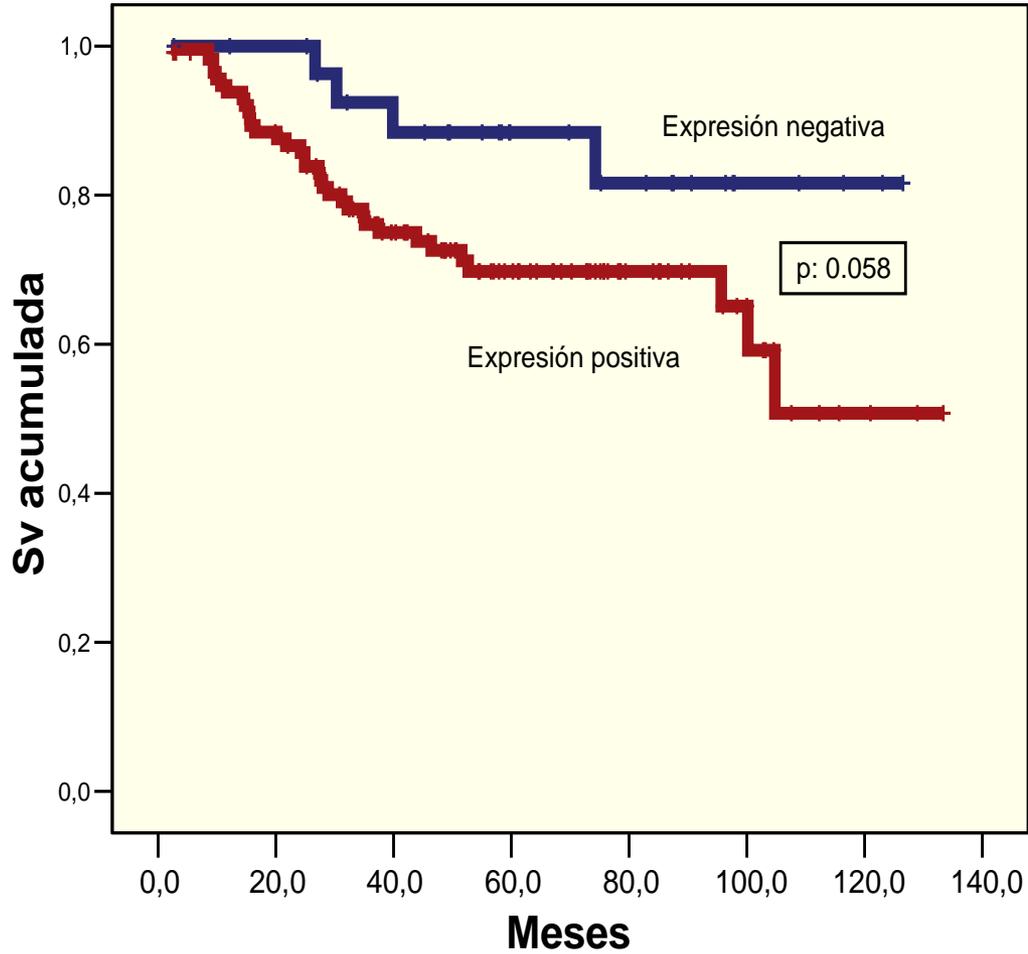
Supervivencia de carcinoma pulmonar no microcítico en estadio I en función de la expresión de Sinaptofisina



Supervivencia en función de la pérdida de expresión de Ag grupo A



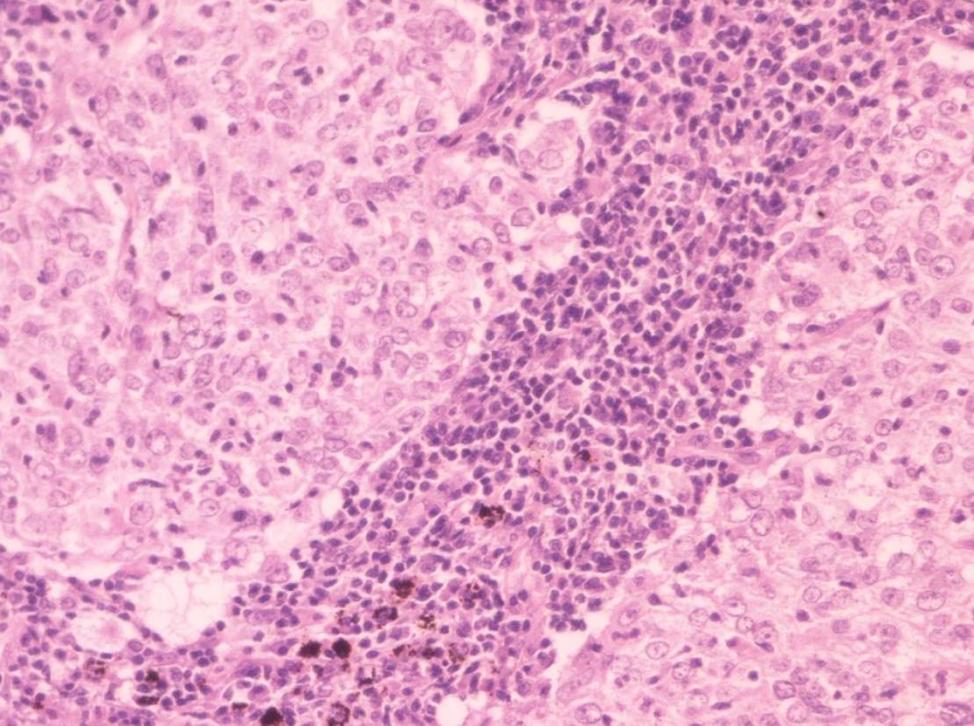
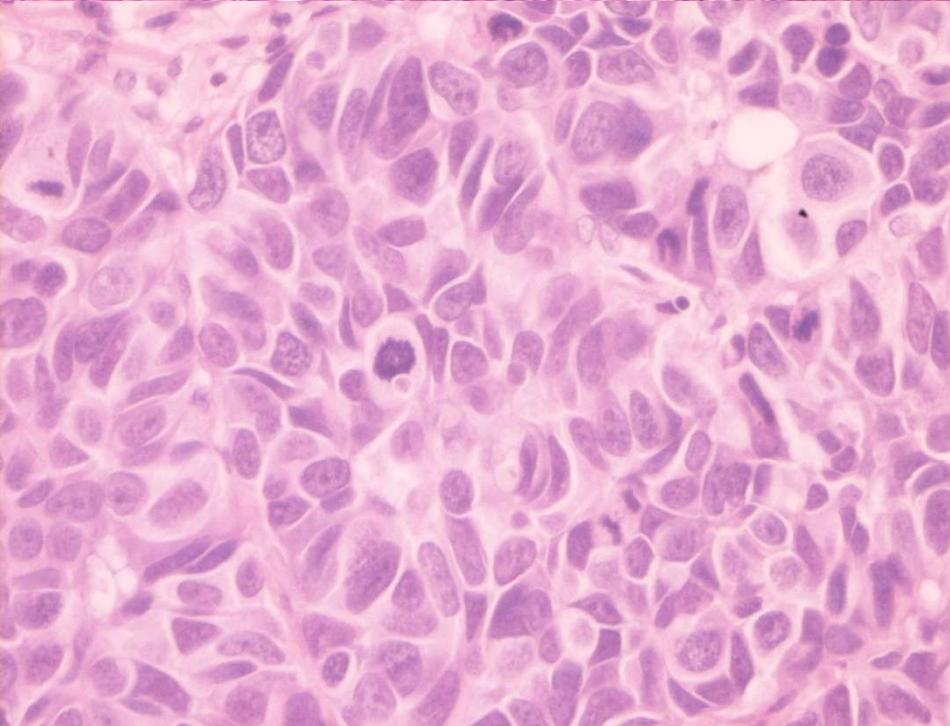
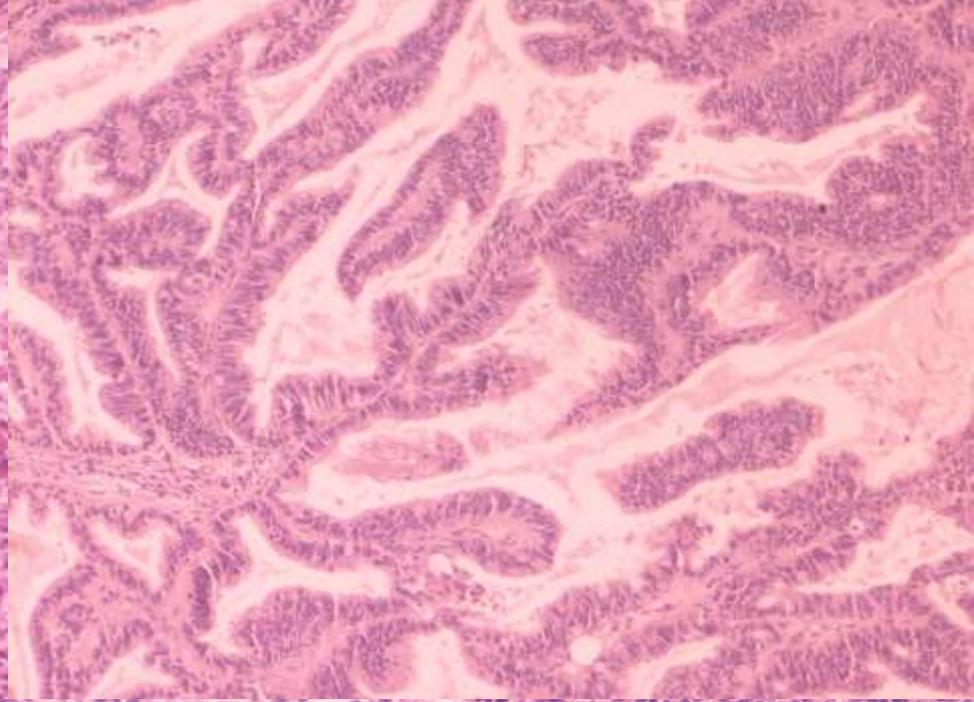
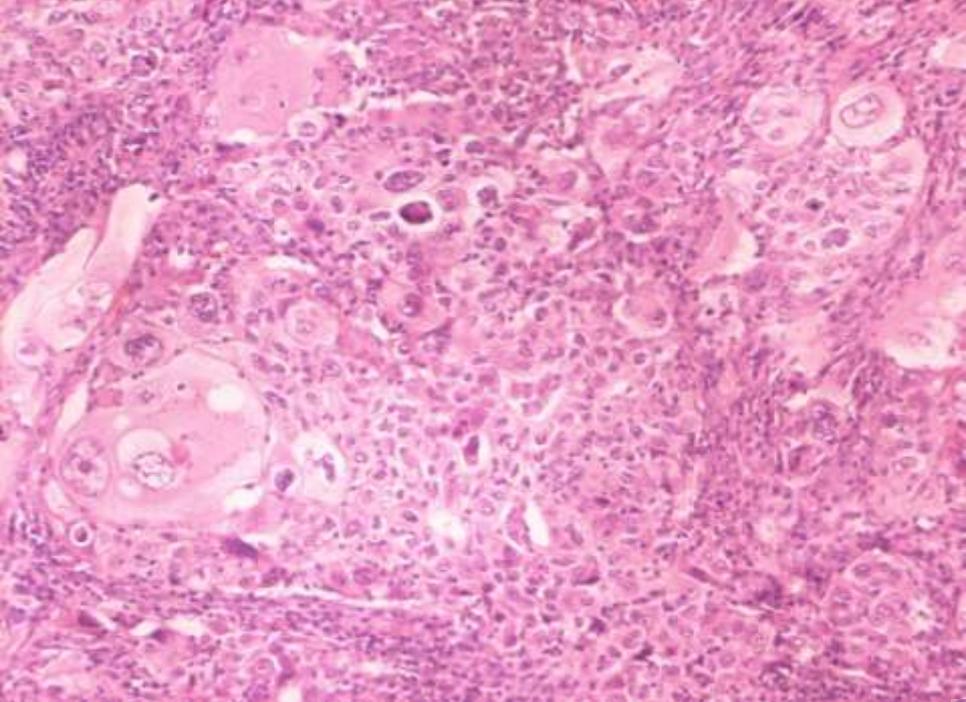
Sv Global. Expresión de Hsp70

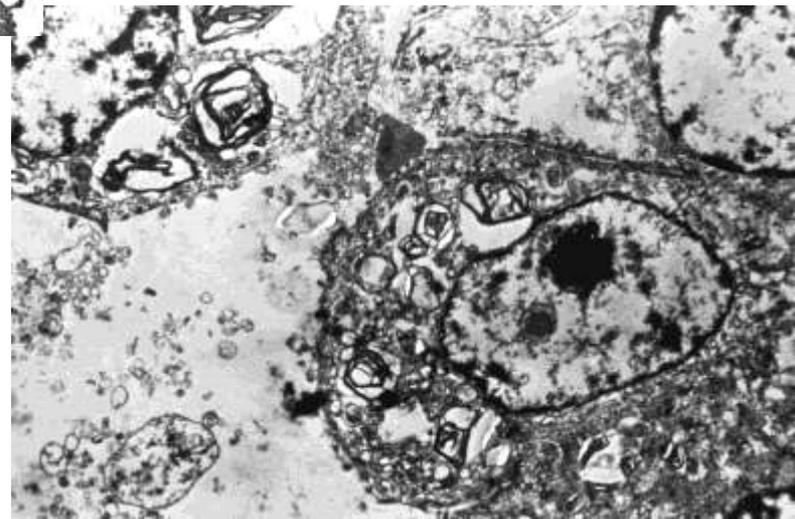
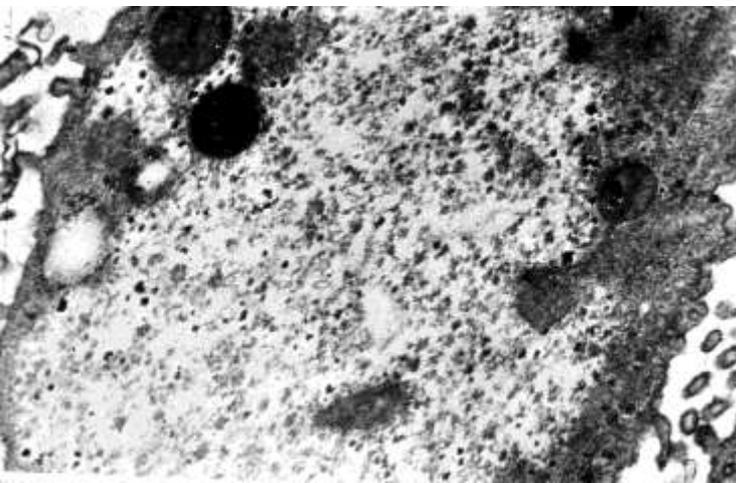
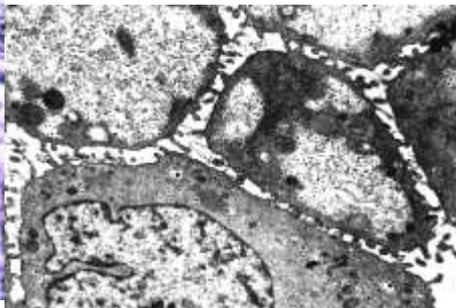
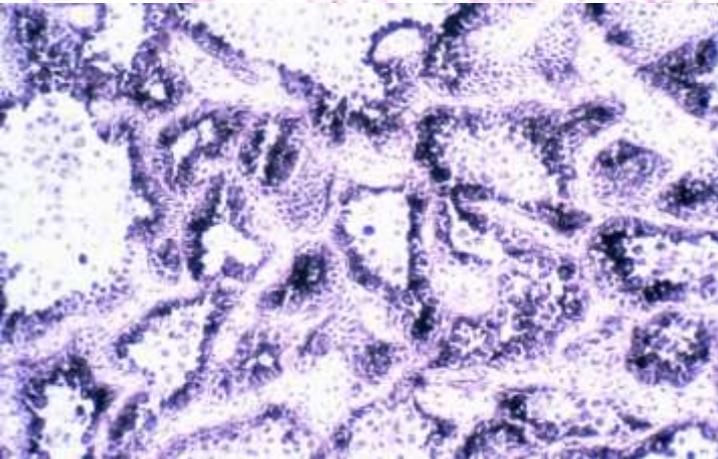
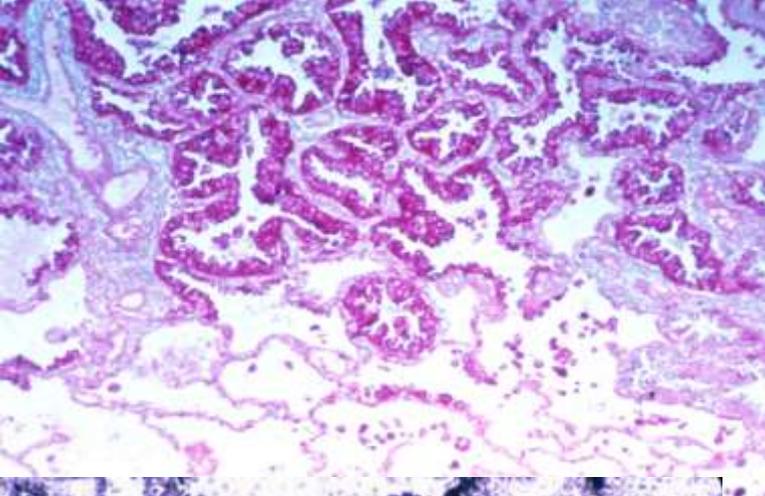


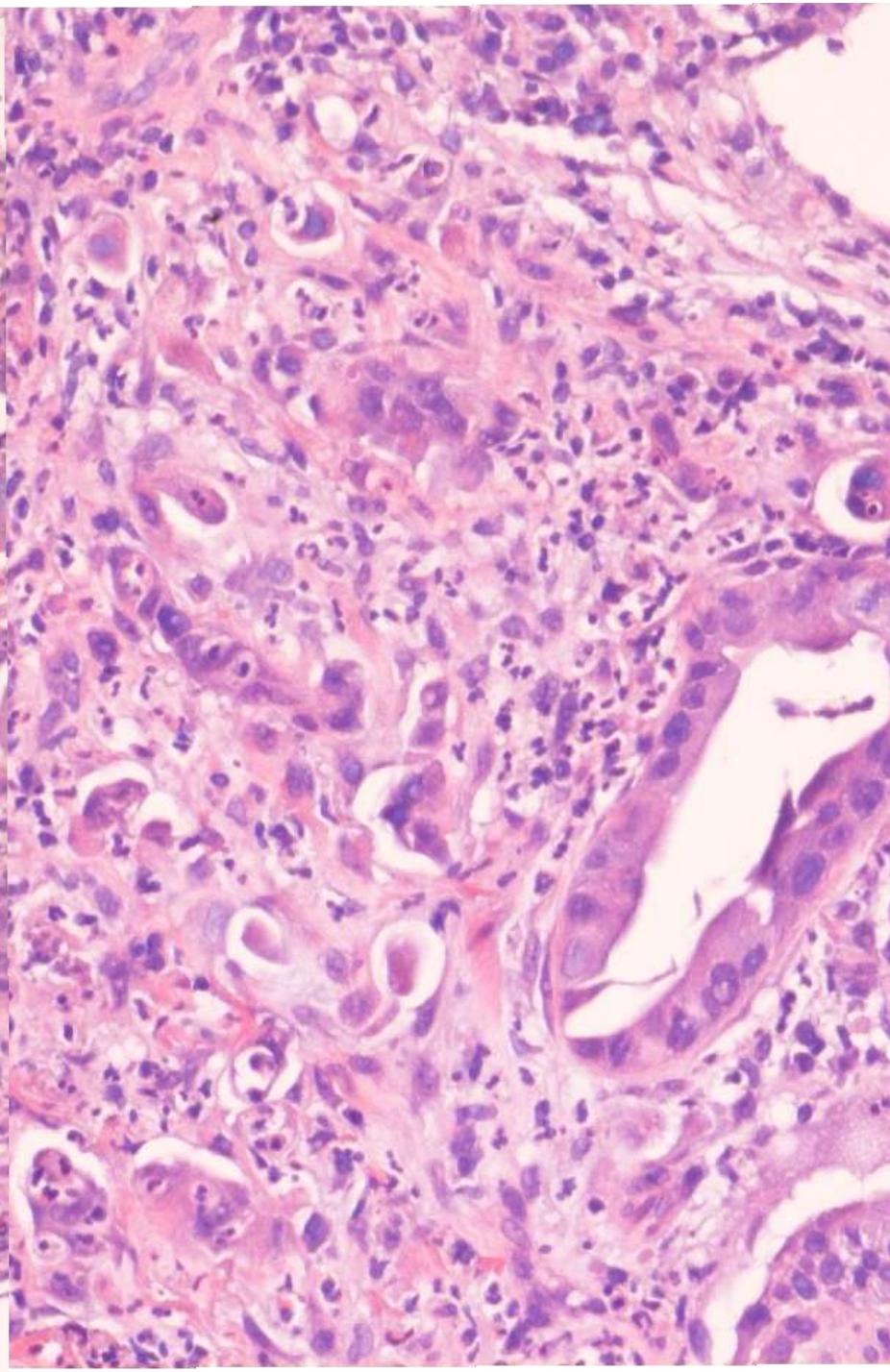
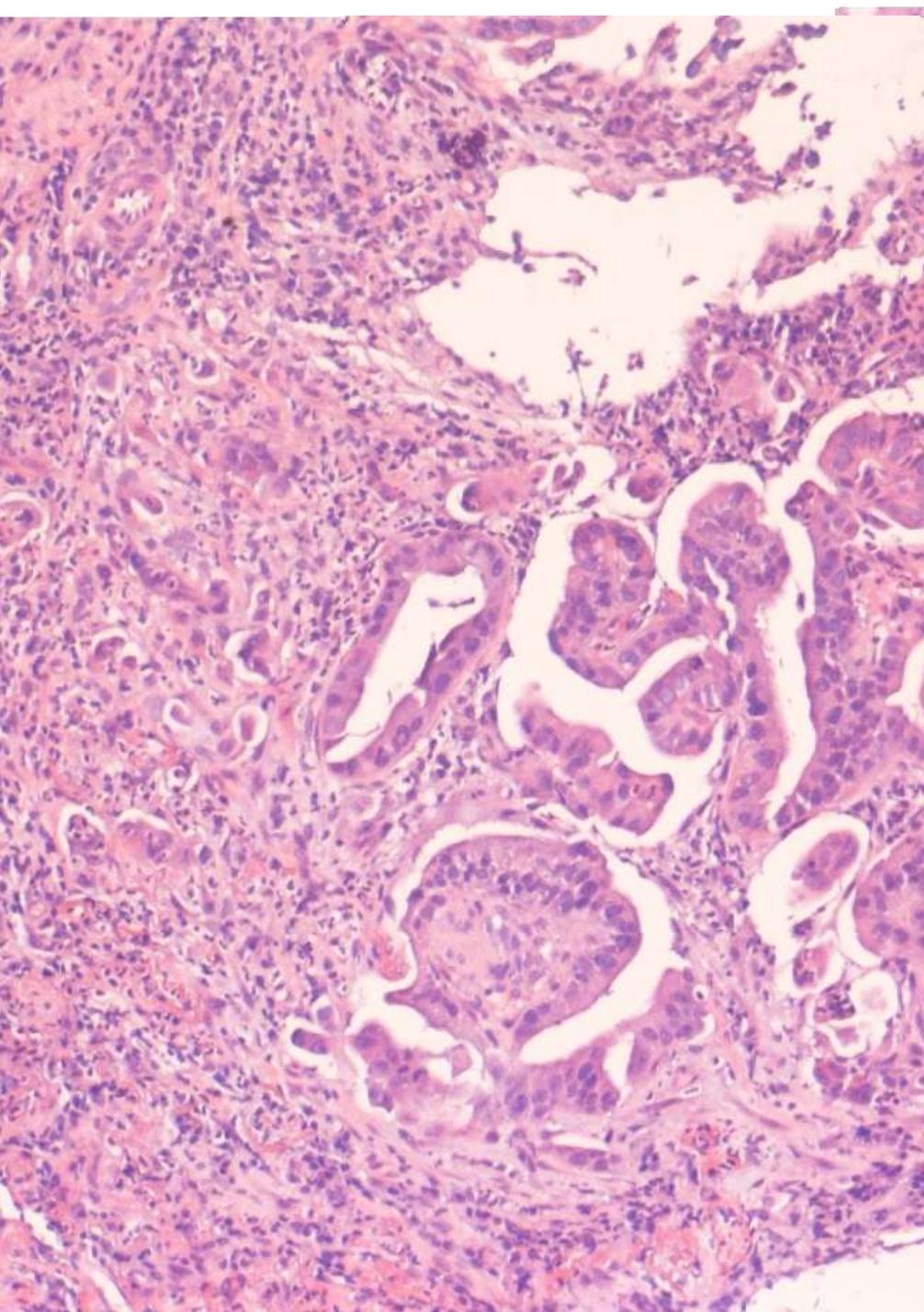
Comentarios a la clasificación y manejo anatomopatológico del carcinoma pulmonar

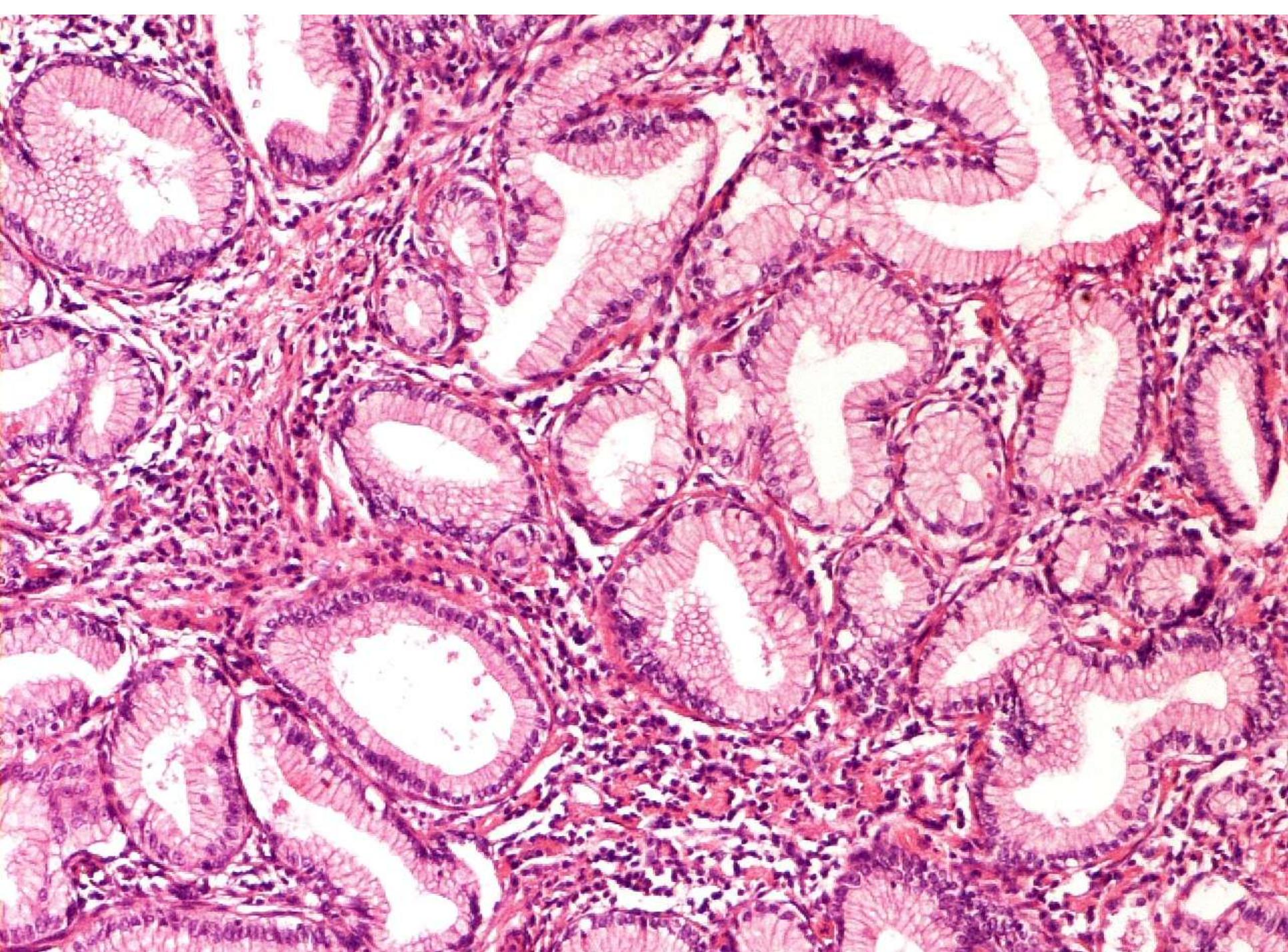
“los mineros buscan los filones mas ricos; no hay razón para perder el tiempo con filones poco rentables..... Los geólogos, en cambio, estudian **todas las rocas** ..de la región que han escogido. Son ellos los que escriben los indispensables “libros de texto” de los que dependen ...los mineros”

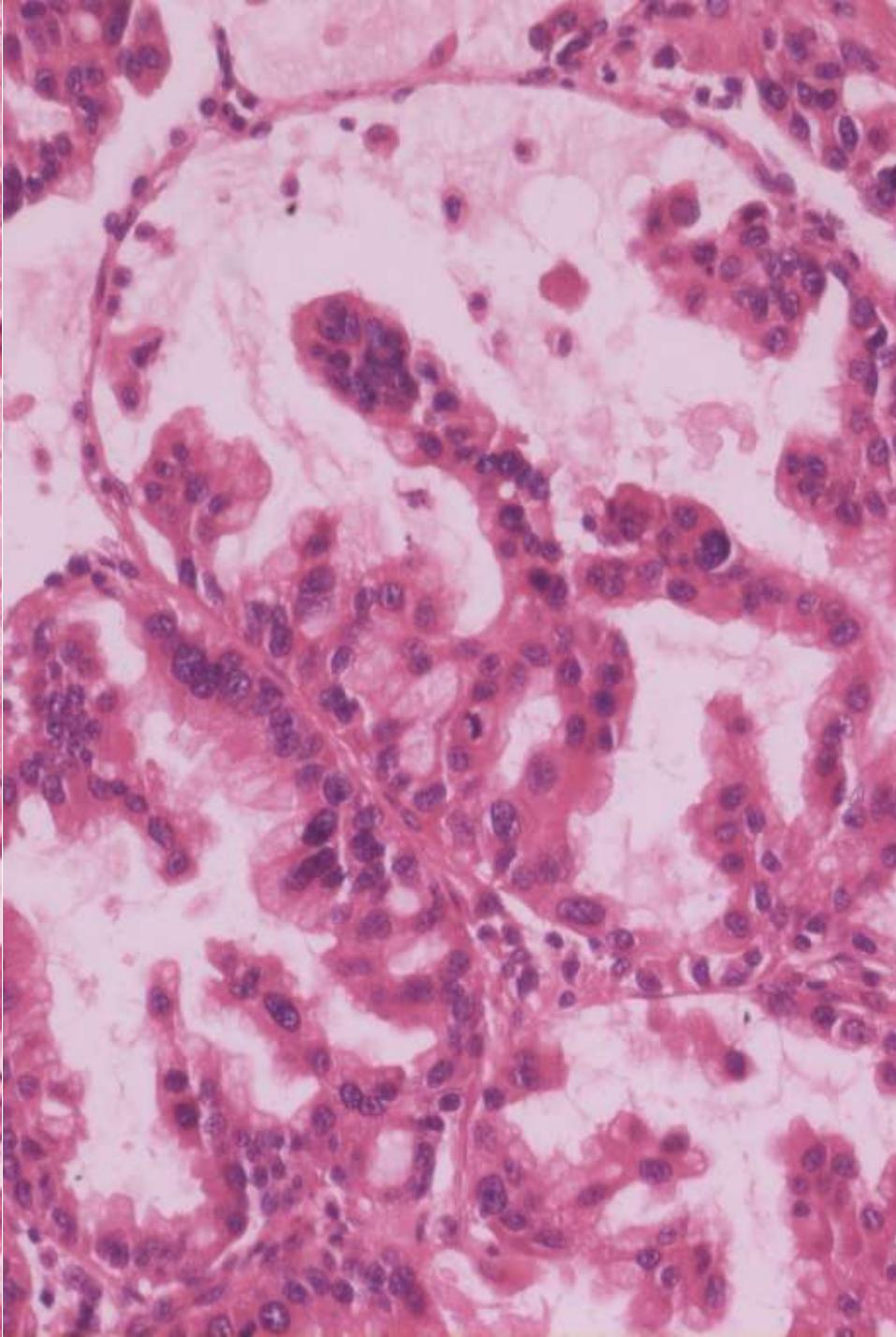
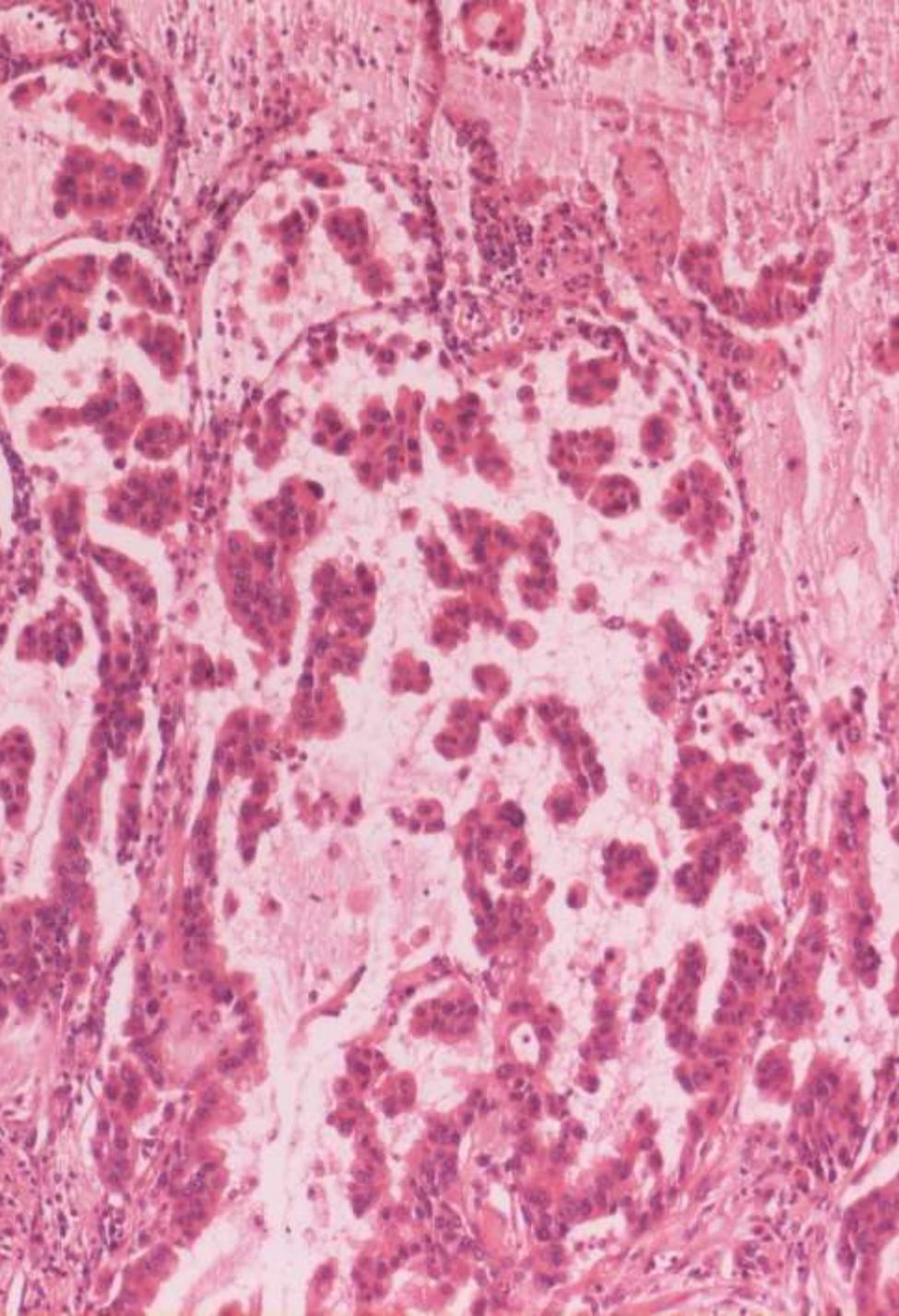
* En “*Inside the Neolithic Mind*” Lewis-Williams D, Pearce D, 2005







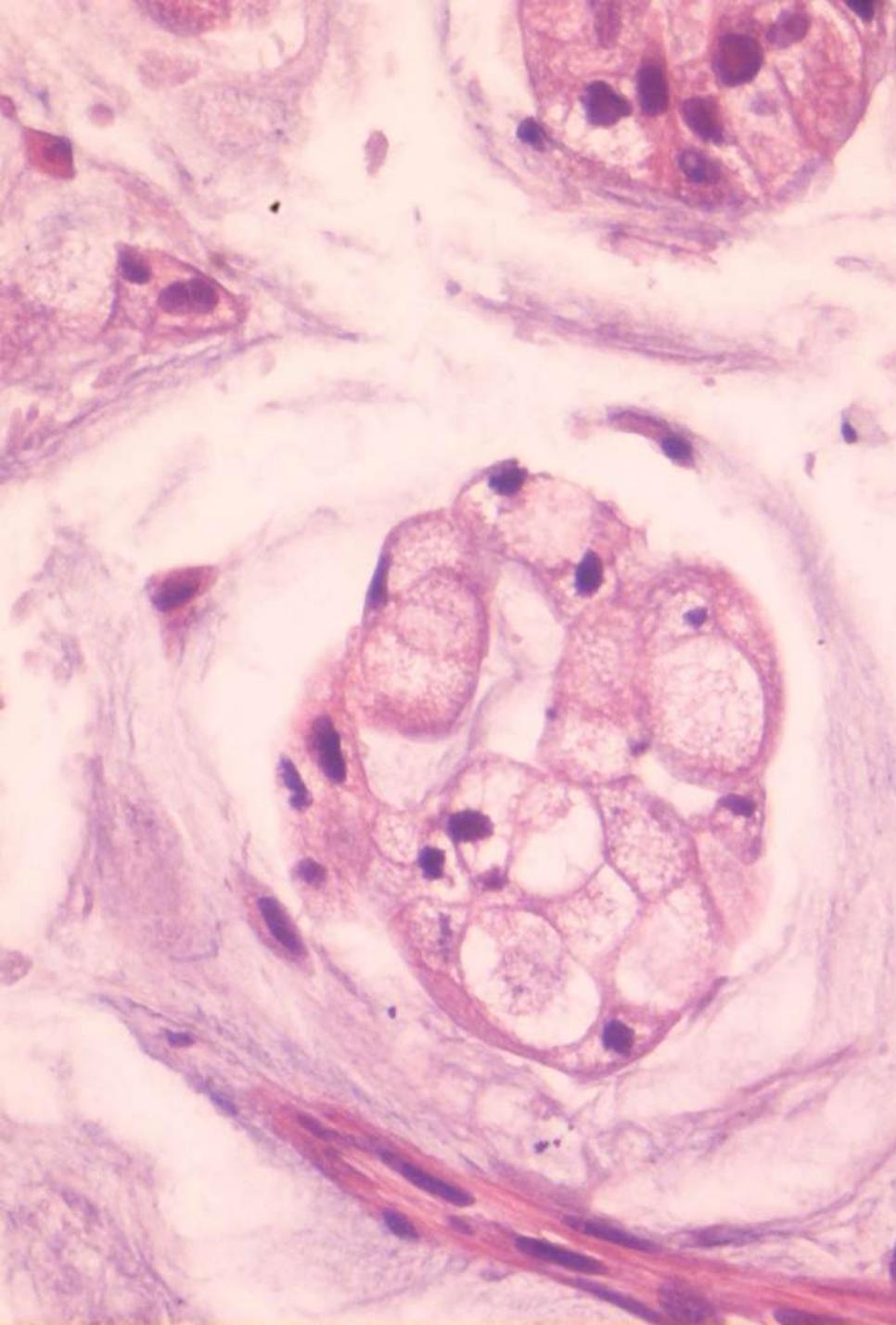
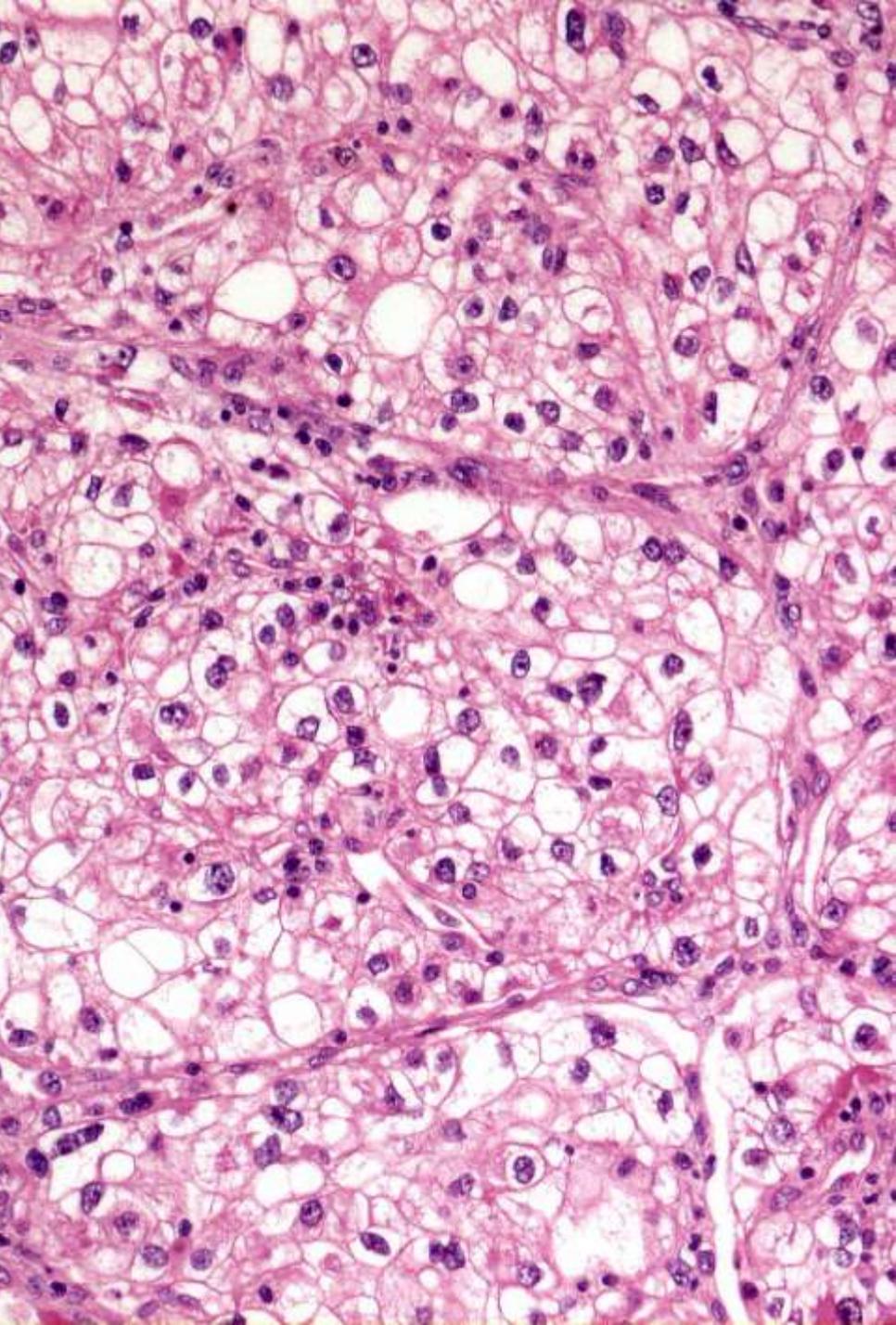


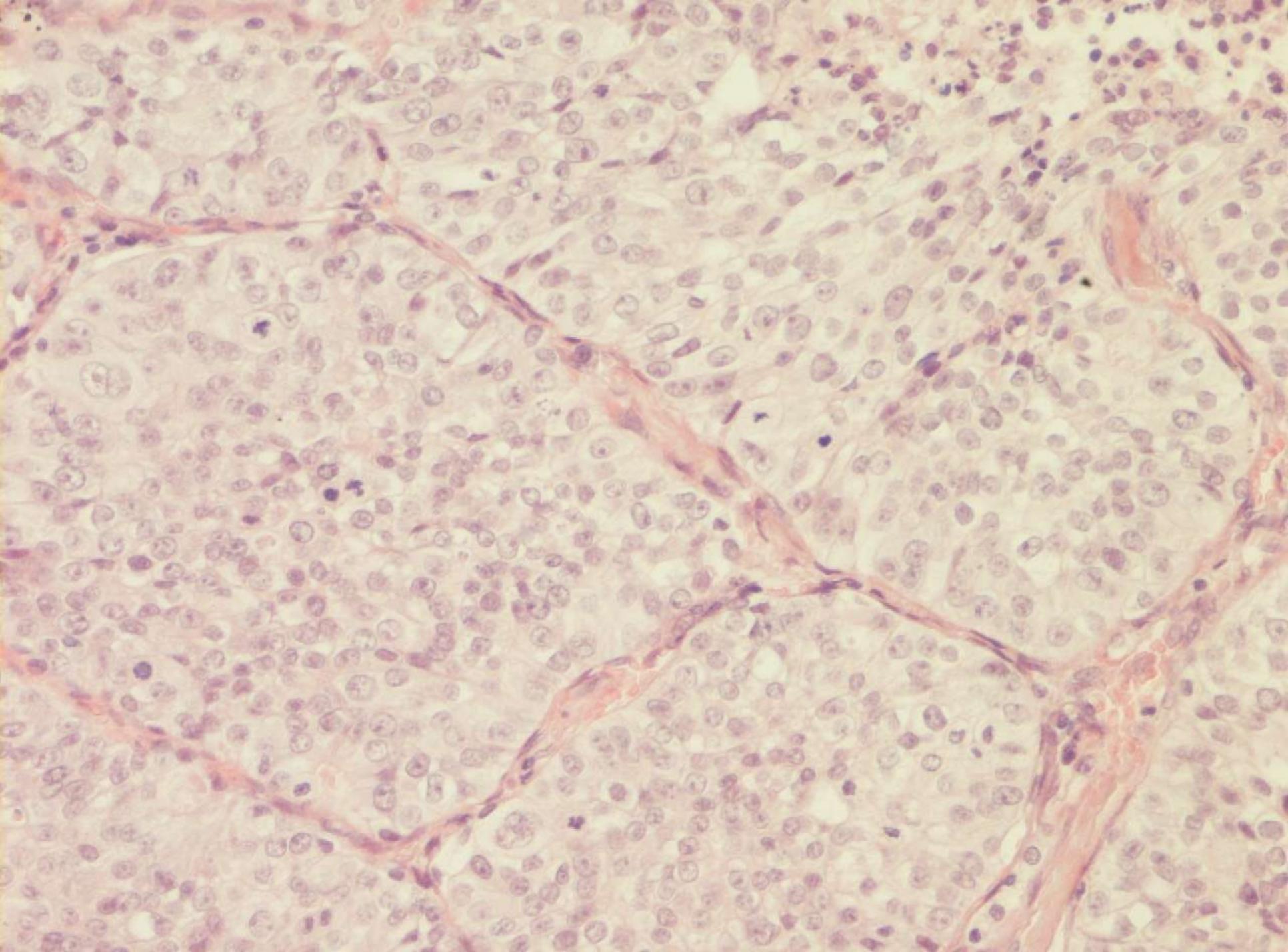


Comentarios sobre la clasificación y manejo del carcinoma pulmonar

Adenocarcinoma coloide

- Moco extracelular con destrucción de septos
- Generalmente componente de otras formas que deben de ser evaluadas en porcentaje.
- Formas puras raras
- Posible asociación del patrón sólido con más del 10% de células en anillo de ello con la presencia de fusión EML4-ALK

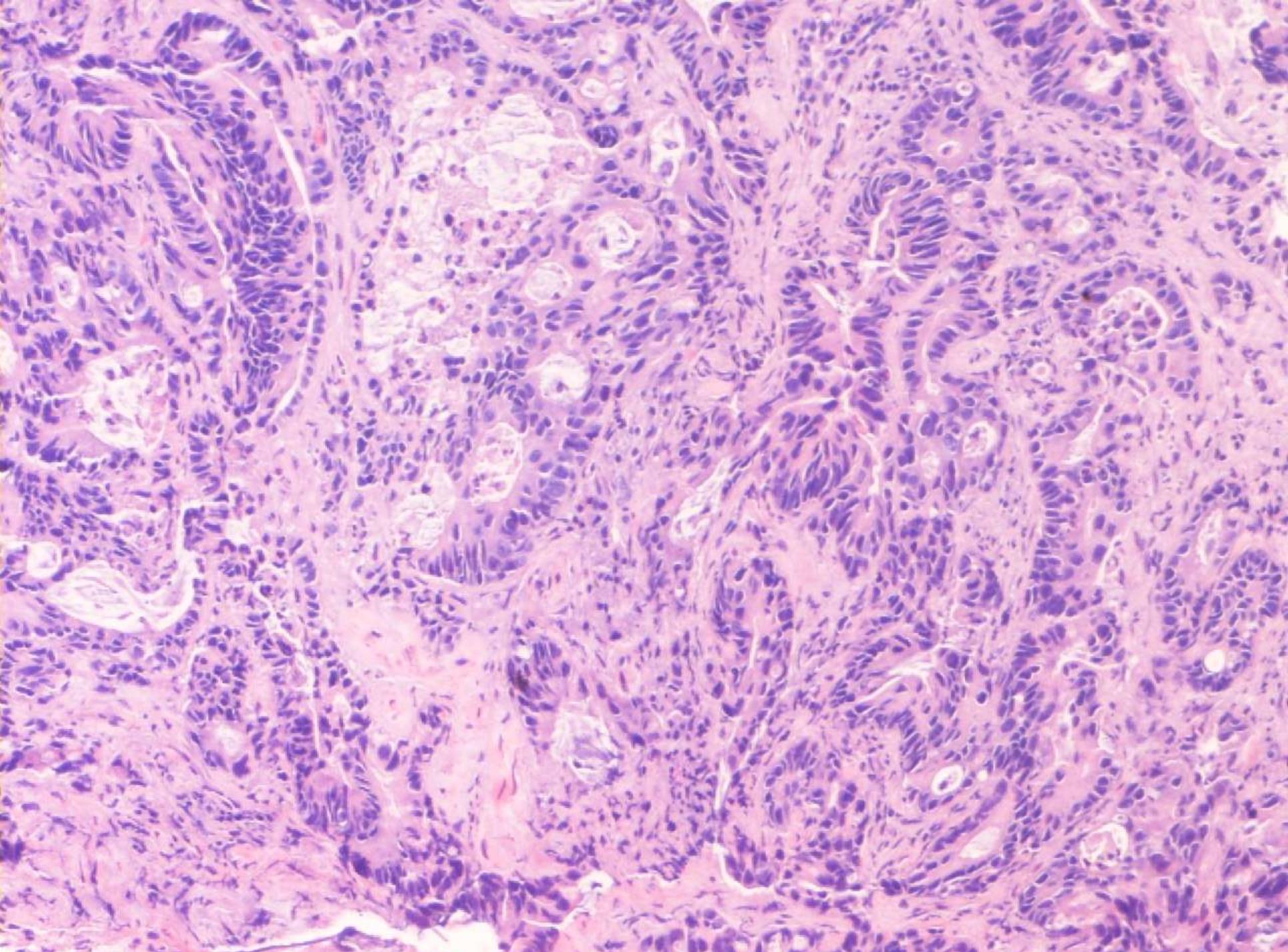




Comentarios sobre la clasificación y manejo anatomopatológico del carcinoma pulmonar

Adenocarcinoma de tipo intestinal

- Morfología y patrón inmuno histoquímico similar a carcinoma colorrectal (CDX-2,CK20,MUC2 al menos uno +. CK7,TTF-1 + 1/2). Si IHQ toda negativa **“adenocarcinoma de morfología entérica”**
- Negado en clasificaciones anteriores. Obliga a descartar metástasis. Control de metástasis
- Formas puras o asociadas a otros componentes



IASLC/ATS/ERS International multidisciplinary clasificación of lung adenocarcinoma

Adenocarcinoma in situ Mucinoso y no mucinoso

Tumores pequeños (menos de 3 cms), localizados, compuestos por un crecimiento lepidico no infiltrante de células apoyadas en los septos interalveolares, sin invasión estromal, vascular o pleural,

La mayor parte no mucosecretor (neumocitos tipo II y/o células de Clara sin clara diferenciación pronostica).

Escasos casos mucosecretores. Atipia celular escasa

No patrón micropapilar ni células tumorales intraalveolares.
Margen externo bien definido

Ocasionales formas con ensanchamiento septal (“formas fibroelásticas”, Sherwin)

Pulmonary adenocarcinoma

Molecular pathology

- Three major clusters which roughly correspond to
 - Non mucinous bronchioloalveolar carcinoma (AIS)
 - Invasive adenocarcinomas with a component of non mucinous lepidic pattern of growth
 - Pure invasive adenocarcinomas
- Mottoi et al three clusters:
 - Non mucinous bronchioloalveolar carcinoma
 - Papillary/micropapillary carcinoma
 - Solid adenocarcinoma

Pulmonary Adenocarcinoma

Molecular pathology Adenocarcinoma subtypes

- **Fetal type adenocarcinoma** associated with B-catenin mutation with aberrant nuclear localization
- **Solid adenocarcinoma with signet ring cells** (and other cases of adenocarcinomas) associated with EML4-ALK1 translocation (ALK1 activation therapeutic target)
- EML4-ALK1 translocation mutually exclusive with EGFR and KRAS mutation. One variant of the mutation, associated with **cribiform/ acinar pattern**

IASLC/ATS/ERS International multidisciplinary clasificación of lung adenocarcinoma

- **Variants of adenocarcinoma**
- **Fetal type adenocarcinoma**
- Gland lined by non ciliated glycogen filled cytoplasm some time with subnuclear vacuoles.
- Low grade and high grade variants.
- Tend to appear at a younger age and is associated to mutations in the beta – catenin gene

IASLC/ATS/ERS International multidisciplinary clasificación of lung adenocarcinoma

- **Variants of adenocarcinoma**
- **Mucinous cystadenocarcinoma**
- Uni or multilocular cysts, partly circumscribed by a fibrous capsule
- Cysts filled with mucin and partly lined by low grade mucin secreting epithelium
- Areas lined by granulation tissue