



REVISIÓN

Adenocarcinoma pulmonar: revisión de la actual clasificación histológica

Pulmonary adenocarcinoma: revisión of the current histological classification

Autores: Herrero González B, Ordóñez Dios IM, Lázaro Polo FJ, Bujalance Cabrera C, Mata Calderón P, Sanz Martínez J

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real

Resumen:

En el año 2011, la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón, la Sociedad Americana de Medicina Torácica y la Sociedad Europea de Patología Respiratoria (IASLC / ATS / ERS), publicaron una nueva clasificación histológica del adenocarcinoma pulmonar. Esta clasificación se ocupa de muchos aspectos que afectan directamente a la práctica clínica diaria y abre nuevas puertas para futuras investigaciones. Con ello existe una clara distinción entre lesiones preinvasivas, mínimamente invasivas e invasivas. Gracias a su enfoque multidisciplinario, difiere significativamente de la antigua clasificación de 2004 propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que fue escrita principalmente por patólogos. Las modificaciones principales de esta clasificación incluyen la abolición del término "carcinoma bronquioloalveolar", el establecimiento de nuevos sistemas de clasificación para la resección y biopsia, el énfasis de la prueba molecular y la evaluación histológica integral de las muestras tumorales. Con este artículo pretendemos realizar una revisión lo más actualizada posible sobre esta nueva clasificación del adenocarcinoma pulmonar y sus principales implicaciones pronósticas y de tratamiento.

Palabras clave: adenocarcinoma pulmonar; carcinoma bronquioloalveolar; clasificación IASLC/ATS/ERS del adenocarcinoma; carcinoma pulmonar no célula pequeña.

Abstract:

In 2011, the International Association for the Study of Lung Cancer, the American Thoracic Society and the European Respiratory Society (IASLC / ATS / ERS), published a new histological classification of pulmonary adenocarcinoma. This classification deals with many aspects that directly affect daily clinical practice and opens new doors for future research. With this classification there is a clear distinction between pre-invasive, minimally invasive and invasive lesions. Thanks to its multidisciplinary approach, it differs significantly from the old classification of 2004 proposed by the World Health Organization (WHO), which was written mainly by pathologists. The main modifications of this classification include the abolition of the term "bronchioloalveolar carcinoma", the establishment of new classification systems for resection and biopsy, the emphasis of molecular testing and the comprehensive histological evaluation of tumor samples. With this article we intend to make an updated review on this new classification of pulmonary adenocarcinoma and its main prognostic and treatment implications.

Keywords: lung adenocarcinoma; bronchioloalveolar carcinoma; IASLC/ATS/ERS classification for adenocarcinoma; non-small-cell lung cancers.

Introducción:

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo¹. El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) representa más del 85% del total de casos de cáncer de pulmón. Los fenotipos histológicos de CPNM más comunes son el adenocarcinoma (AC) y el carcinoma de células escamosas². En las últimas décadas ha existido un aumento progresivo de la incidencia de AC, convirtiéndose en el subtipo histológico más frecuente (aproximadamente el 50% de los pacientes con CPNM se diagnostica actualmente de AC)³.

La nueva clasificación surgió de la necesidad de realizar un enfoque multidisciplinario con integración de características clínicas, radiológicas, moleculares y de anatomía patológica y podría mejorar aún más nuestras

capacidades diagnósticas, pronósticas y predictivas para el AC. El cambio más significativo es la interrupción del término "carcinoma bronquioloalveolar"⁴. Este concepto se basó exclusivamente en un patrón histo-morfológico distintivo, pero abarcó al menos cinco entidades diferentes con características clínicas y biológicas dispares, como veremos a continuación. Así se presenta una nueva terminología y criterios de diagnóstico. Este enfoque multidisciplinario era necesario y refleja el mayor conocimiento que tenemos de esta enfermedad en la actualidad⁵.

De la misma manera, hemos querido repasar los nuevos horizontes terapéuticos del cáncer de pulmón, tanto en terapia dirigida como en inmunoterapia, ya que obliga a profundizar aún más en el diagnóstico anatomopa-

tológico y molecular de dicha enfermedad. Estos avances en el tratamiento se pueden considerar, por tanto, otro motivo que justifica la necesidad de actualizar la clasificación del adenocarcinoma, teniendo implicaciones pronósticas.

Desarrollo:

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en el mundo, provocando 1.3 millones de muertes al año (29% de los fallecimientos por cáncer)⁶. El CPNM representa más del 85% del total de casos y, dentro de estos, se diferencian varias estirpes histológicas, como el AC (el más frecuente de forma global), el carcinoma escamoso y el carcinoma de célula grande, entre otros. Como resultado de los avances obtenidos en la última década en las áreas de la biología molecular y la radiología de pacientes diagnosticados de AC pulmonar era necesaria una nueva clasificación con un enfoque multidisciplinar que integrara hallazgos clínicos, radiológicos y moleculares para mejorar el diagnóstico y pronóstico de dicha entidad. Por ello, en 2011, las IASLC/ATS/ERS desarrollaron un documento de consenso para alcanzar dicho objetivo.

La gran diversidad histológica y clínica inherente al AC de pulmón ha sido uno de los mayores desafíos para su nueva clasificación (Tabla 1)⁷. El nuevo enfoque centrado en los subtipos histológicos supone nuevos avances respecto a la clasificación previa y permite dividir la enfermedad en grupos más homogéneos en cuanto a su morfología, clínica, radiología y comportamiento biológico.

<p>1. Lesiones preinvasivas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hiperplasia adenomatosa atípica (AAH) - Adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS) <ul style="list-style-type: none"> · No mucinoso · Mucinoso · Mixto
<p>2. Lesiones mínimamente invasivas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adenocarcinoma mínimamente invasivo (MIA) <ul style="list-style-type: none"> · No mucinoso · Mucinoso · Mixto
<p>3. Adenocarcinoma invasivo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acinar - Papilar - Micropapilar - Predominantemente sólido con producción de mucina - AC con predominio lepidico (LPA)
<p>4. Variantes del adenocarcinoma invasivo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adenocarcinoma mucinoso invasivo (IMA) - Coloide, fetal, entérico

Tabla 1. Clasificación IASLC/ATS/ERS de 2011 del adenocarcinoma⁷

Por lo tanto, las principales novedades respecto a la clasificación previa del 2004 incluyen, en primer lugar, la desaparición del concepto de AC subtipo mixto. Una de las principales limitaciones que existían anteriormente era el hecho de tipificar en aproximadamente el 90% de los casos de AC invasivos en la categoría del subtipo mixto, aportando poca información y con una aplicabilidad clínica limitada. Actualmente, el AC invasivo se clasifica en función del subtipo predominante.

En segundo lugar, se incorporan dos nuevas entidades para el AC solitario de pequeño tamaño (3 cm) con patrón lepidico que o bien carece de invasión (AC in

situ, AIS) o tiene un componente invasivo de 5 mm (AC mínimamente invasivo AMI). Esto, además, implica el reconocimiento de AIS como lesión preinvasiva del AC junto con la hiperplasia adenomatosa.

Por otro lado, el AC con predominio micropapilar se reconoce como una entidad independiente debido a su peor pronóstico demostrado en publicaciones previas, incluso en pacientes con estadio I resecaados⁵.

En cuarto lugar, aparece el término "AC de predominio lepidico" para adenocarcinomas invasivos con crecimiento lepidico, pero con al menos un foco de invasión no lepidica que mida más de 5 mm.

<p>1. Lesiones preinvasivas.</p> <p>AAH</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pequeño nódulo en vidrio deslustrado con tamaño inferior a 5 mm - No presenta componente sólido o subsólido - Los márgenes bronquiales y vasculares se encuentran conservados <p>AIS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nódulo en vidrio deslustrado con mayor atenuación que AAH - Tamaño comprendido entre generalmente 5 y 20 mm, aunque pueden llegar a medir más de 3 cm - Crecimiento puramente lepidico sin invasión estromal, vascular o pleural
<p>2. Lesiones mínimamente invasivas. AC mínimamente invasivo (MIA)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lesiones solitarias (con diámetro menor o igual a 3 cm) de aspecto sólido en TC - La mayoría son lesiones no mucinosas - No existe invasión de vasos sanguíneos, linfáticos, pleura o áreas de necrosis
<p>3. Adenocarcinoma invasivo. Acinar. Papilar. Micropapilar. Con producción de mucina. Con predominio lepidico</p> <ul style="list-style-type: none"> - Al menos un foco tumoral invasivo que mide más de 5 mm de diámetro mayor - Representan más del 70% de los casos - Generalmente se muestran como opacidades sólidas (nodulares o consolidativas -con broncograma aéreo-) en el TC con distribución lobar o multilobar
<p>4. Variantes del adenocarcinoma invasivo</p> <p>IMA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prevalencia baja, no superior al 5% - Afectación multilobar y con frecuencia bilateral. Áreas consolidativas y con presencia de broncograma aéreo

Tabla 2. Principales características de los tipos de AC⁷

Otra novedad es que los tumores mucinosos ya no están en la misma categoría que los no mucinosos. En su lugar, estos son clasificados como AIS mucinoso, AMI o adenocarcinoma invasivo mucinoso. Este último es un nuevo término que se corresponde con el antiguo carcinoma bronquioloalveolar (CBA) mucinoso con un comportamiento clínico, radiológico y molecular que difiere del resto de adenocarcinomas invasivos.

Por último, el cambio más importante de la nueva clasificación ha sido la desaparición del término CBA. Este término se aplicaba a los tumores con un patrón de crecimiento bronquioloalveolar puro caracterizado por un crecimiento lepidico, crecimiento de células neoplásicas a lo largo de estructuras preexistentes y septos alveolares, sin invasión de estoma, pleura o vasos. Previo a la nueva clasificación del 2011, el término CBA resultaba confuso y se empleaba para denominar a un espectro heterogéneo de tumores que incluían pequeños tumores no invasivos periféricos solitarios, adenocarcinomas mínimamente invasivos, con componente bronquioloal-

veolar, CBA mucinoso y enfermedad avanzada generalizada con apariencia morfológica microscópica de CBA. Estas cinco entidades englobadas previamente en el único concepto de CBA, actualmente se corresponden con el AIS, AMI, AC predominantemente lepidico, AC mucinoso invasivo y AC invasivo avanzado con componente predominantemente lepidico.

A modo de resumen, en la tabla 2 se exponen las principales características de los distintos tipos histológicos de AC.

Novedades terapéuticas:

La nueva clasificación, además de aportar información histológica, puede ser útil a la hora de elegir un tratamiento individualizado en estos pacientes. El mal pronóstico de estos tumores se refleja en una tasa de supervivencia de cinco años estimada en 15.6% y enfatiza la necesidad de detección temprana y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas⁸. En este sentido, no solo es importante reconocer los tumores en estadios iniciales en el momento diagnóstico, sino también separar los tumores que probablemente se comporten de forma más indolente de los que tienen un comportamiento más agresivo.

En los últimos años se han investigado numerosas alteraciones moleculares responsables de la supervivencia tumoral y con implicaciones en la supervivencia de los pacientes. Los tratamientos que actúan sobre estas alteraciones son las llamadas terapias dirigidas y se basan en el reconocimiento de alteraciones clínicas o moleculares comunes y que pueden suponer una esperanza para aquellos casos diagnosticados en estadios no resecables.

Uno de los mediadores más estudiados es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que desempeña un papel en el crecimiento, la proliferación y la motilidad celular. Se trata de una glucoproteína transmembrana con actividad tirosín cinasa (TK). El EGFR juega un papel importante en la carcinogénesis y su sobreexpresión se ha relacionado con enfermedad avanzada y mal pronóstico. Las mutaciones que afectan al dominio TK solo se han descrito en el carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM), estando especialmente asociadas al subtipo adenocarcinoma. Los pacientes con estas mutaciones tienen una alta probabilidad de responder a las terapias anti-EGFR. Actualmente, los fármacos de este grupo con los que se tiene mas experiencia son el erlotinib y el gefitinib.

En nuestro medio, la mutación del gen EGFR se observa en aproximadamente el 15% de los CPNM⁹. Alrededor del 75% de los casos con esta mutación responden al tratamiento con erlotinib/gefitinib, mientras que en los no mutados solo responde el 10%¹⁰. Sin embargo, casi todos los pacientes respondedores acaban desarrollando progresión de la enfermedad. Las causas de esta resistencia adquirida no son del todo conocidas, pero parecen implicados diferentes mecanismos como mutaciones secundarias del EGFR o amplificación del oncogén MET¹¹.

Otra molécula investigada es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), implicado en el proceso de angiogénesis tumoral. Altos niveles en el tumor o en suero se han relacionado con estadios avanzados y peor supervivencia. Además, suelen ser más elevados en el adenocarcinoma que en el carcinoma escamoso.

Entre los efectos de los VEGF se incluyen: aumento de la mitosis de células endoteliales, control de la permeabilidad vascular y aumento de la supervivencia del endotelio vascular. Los VEGF realizan estas funciones mediante la unión a sus receptores (VEGFR) localizados en las células endoteliales existiendo tres tipos: VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3, todos ellos con actividad TK.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa mediante la unión y neutralización de todas las isoformas VEGF-A. El tratamiento con este fármaco aporta un mayor tiempo medio de supervivencia y una tendencia al incremento de la misma. Sin embargo, se ha observado un aumento del riesgo de sangrado, siendo más frecuente en tumores de localización central, próximo a grandes vasos y con histología de carcinoma escamoso¹².

Por otro lado, existe un subgrupo de pacientes con CPNM que presentan una mutación genética que consiste en la ruptura en los genes EML4 (*echinoderm microtubule-associated protein-like 4*) y ALK (*anaplastic lymphoma kinasa*) y posteriormente la fusión de los dos genes en dirección opuesta. El resultado final es el oncogén EML4-ALK, que inhibe la apoptosis y favorece la proliferación tumoral. Este oncogén está presente en un porcentaje relativamente bajo de pacientes con CPNM (alrededor del 5%) y se ha comprobado que es más frecuente en pacientes jóvenes, no fumadores o fumadores con consumo acumulado de tabaco bajo y de la estirpe AC. En este tipo de población la frecuencia del EML4-ALK puede alcanzar hasta el 13%¹².

En 2011 se aprobó la comercialización de crizotinib, un inhibidor de la cinasa del linfoma anaplásico, teniendo un impacto beneficioso en la supervivencia. A pesar de ello, se ha descrito resistencia al tratamiento con crizotinib después de una buena respuesta inicial, que se ha relacionado con mutaciones dentro del dominio TK del ALK.

En general, todos estos fármacos han demostrado mejorar la supervivencia libre de enfermedad en determinados grupos de pacientes con CPNM avanzado o recurrente, con mejor tolerancia y calidad de vida y menos efectos secundarios que la quimioterapia convencional¹². Por tanto, el estudio molecular del tejido tumoral es necesario para optimizar el manejo del cáncer de pulmón y conseguir futuras mejoras en su pronóstico.

Conclusión:

El CPNM representa más del 85% del total de casos y dentro de estos se diferencian varias estirpes histológicas, siendo el AC pulmonar el más frecuente de forma global. Histológicamente es también la forma más variable y heterogénea de cáncer de pulmón, existiendo un

amplio espectro clínico, radiológico, molecular y patológico¹³.

Con el presente artículo hemos pretendido realizar una puesta al día sobre la nueva clasificación del AC pulmonar. La clasificación de la IASLC/ATS/ERS de 2011 surgió de la necesidad de realizar un enfoque multidisciplinario de esta entidad tan heterogénea e integrar las características clínicas, radiológicas, moleculares y de anatomía patológica. Con todo ello se pretende mejorar aún más nuestras capacidades diagnósticas, pronósticas y predictivas para el AC pulmonar.

Bibliografía:

1. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP y Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: male: female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer*. 2005; 117:294-299.
2. Chen Z, Fillmore CM, Hammerman PS, Kim CF y Wong KK. Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases. *Nat Rev Cancer*. 2014; 14:535-546.
3. Young T, Zhe H, Qihang Z y Guibin Q. The 2011 IASLC/ATS/ERS pulmonary adenocarcinoma classification: a landmark in personalized medicine for lung cancer management. *J Thorac Dis* 2014; 6(S5):S589-S596.
4. Travis WD, Brambilla E y Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol* 2013;31:992-1001.
5. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y 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;6:244-85.
6. Parente I, Abal A y Férvida JL. Terapias dirigidas en el cáncer de pulmón: ¿una nueva esperanza? *Arch Bronconeumol* 2012;48(10): 367-371.
7. Gardiner N, Jogai S y Wallis A. The revised lung adenocarcinoma classification -an imaging guide. *J Thorac Dis* 2014; 6 (S5): S537-S546.
8. Weissferdt A y Moran C. Reclassification of early stage pulmonary adenocarcinoma and its consequences. *J Thorac Dis* 2014; 6 (S5): S581-S588.
9. Rossell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 958-67.
10. Jackman DM, Yeap BY, Sequist LV, Lindeman N, Holmes AJ, Joshi VA et al. Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res*. 2006 Jul 1;12(13):3908-14.
11. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, Park JO et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007; 316: 1039-43.
12. Parente I, Abal J y Férvida JL. Terapias dirigidas en el cáncer de pulmón: ¿una nueva esperanza? *Arch bronconeumol* 2012;48(10): 367-371.
13. Fonfria C, Atarés M, Requeni L, Blay J, Navarro L, Domingo M et al. Nueva clasificación del adenocarcinoma de pulmón: lo que el radiólogo debe saber. DOI: 10.1594/seram2012/S-1184.