

Manifestaciones del Adenocarcinoma de Pulmón. Correlación Radio-patológica

Noa Egea¹, Gemma Solana¹, Lydia Canales¹,
Marta Cufí¹, Jorge A. González¹, Javier Farelo¹,
Raquel Alberó², Luis A. Luizaga², José A. De
Marcos¹.

Servicio de Radiodiagnóstico ¹

Servicio de Anatomía Patológica²

Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa,
España.

Objetivos docentes

- Describir la clasificación actual del adenocarcinoma de pulmón
- Describir las manifestaciones clínicas, patológicas y radiológicas de esta patología
- Correlacionar los hallazgos radiológicos y patológicos en pacientes con un diagnóstico de adenocarcinoma primario de pulmón en nuestro hospital

Revisión del tema

INTRODUCCIÓN:

El cáncer de pulmón es responsable de aproximadamente el 20% de todas las muertes por cáncer. Según la Organización Mundial de la Salud, en 2016 fue responsable de 1.7 millones de muertes junto con los cánceres de tráquea y bronquios, siendo la sexta principal causa de muerte a nivel mundial. Histológicamente se divide en carcinoma de célula pequeña y carcinoma de célula no pequeña que incluye el adenocarcinoma, el carcinoma escamoso y el de células grandes (Fig. 1).

En el 2011, la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) publicaron una nueva clasificación del adenocarcinoma de pulmón ¹ con el objetivo de proporcionar una terminología y criterios diagnósticos unificados y adaptados a los conocimientos actuales.

Con esta clasificación desaparecen los términos ‘carcinoma broncoalveolar’ y ‘adenocarcinoma de subtipo mixto’ y se introducen nuevos conceptos como el adenocarcinoma in situ (AIS) para aquellos con crecimiento puramente lepidico y el adenocarcinoma mínimamente invasivo (MIA) para aquellos con crecimiento predominantemente lepidico con invasión $\leq 5\text{mm}$.

Los adenocarcinomas invasivos se clasifican según su subtipo histológico predominante: patrón lepidico (anteriormente conocido como carcinoma broncoalveolar no mucinoso), acinar, papilar y sólido. Se añade también el patrón micropapilar como subtipo histológico.

Las variantes del adenocarcinoma invasivo son el adenocarcinoma invasivo mucinoso (anteriormente conocido como carcinoma broncoalveolar mucinoso), coloide, fetal y entérico.

En los pacientes con carcinoma de célula no pequeña en estado avanzado se recomienda clasificarlos en adenocarcinoma o carcinoma escamoso, así como detectar la presencia de mutaciones del EGFR, ALK, etc.

CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA DEL ADENOCARCINOMA

LESIONES PREINVASIVAS:

Hiperplasia adenomatosa atípica (AAH)

Es la primera (más precoz) lesión preinvasiva detectable. Histológicamente se define como la proliferación atípica de neumocitos tipo II o de células Clara en las paredes alveolares y bronquiolos respiratorios.²

Adenocarcinoma in situ (AIS)

El AIS se refiere a las lesiones puramente lepidicas con un tamaño inferior a los 3 cm. Histológicamente, el crecimiento lepidico consiste en la proliferación de células tumorales a lo largo de estructuras alveolares, sin invasión estromal, vascular o pleural. Se trata de una lesión preinvasiva como la HAA, aunque generalmente más grande que la anterior, en general miden entre 5 y 20 mm pero en ocasiones pueden alcanzar los 3 cm.

La resección completa quirúrgica de las lesiones preinvasivas proporciona una supervivencia a los 5 años del 100%.

LESIONES INVASIVAS:

Adenocarcinoma mínimamente invasivo (MIA)

Se describe como un adenocarcinoma de 3 cm o menos, se trata también de un adenocarcinoma predominantemente lepidico, pero a diferencia de las lesiones preinvasivas, el AMI presenta un pequeño componente invasivo de células tumorales que infiltran el estroma miofibroblástico. El componente invasivo no debe superar los 5 mm.

Presenta una supervivencia del 100% a los 5 años si se realiza resección completa.² Se puede considerar, al igual que en AIS, la resección sublobar.³

Adenocarcinoma invasivo (no mucinoso)

Se definen como aquellos tumores con un componente invasivo que supera los 5 mm en su diámetro mayor. Suponen alrededor del 70 % de los adenocarcinomas pulmonares resecaados y se trata de lesiones heterogéneas con diferentes subtipos histológicos.³ Actualmente se clasifican según el componente histológico predominante: acinar, papilar, micropapilar, sólido y lepidico.

La diferencia fundamental entre el adenocarcinoma invasivo predominantemente lepidico y el MIA es la presencia en los primeros de tejido necrótico o de invasión de la pleura, estructuras vasculares o linfáticas.

Variantes de adenocarcinoma invasivo

Incluye el adenocarcinoma invasivo mucinoso así como otras variantes más frecuentes: el subtipo coloide, fetal y entérico.

El subtipo mucinoso se distingue del resto de los adenocarcinomas invasivos por la presencia de células mucinosas tumorales, que consisten en células columnares con un núcleo de orientación basal y abundante mucina en la parte apical de la célula.⁴

También presentan diferentes alteraciones genéticas. Los no mucinosos muestran frecuentemente mutaciones del EGFR, mientras que en los mucinosos es un hallazgo muy raro.⁵ En cambio, el oncogen KRAS está presente hasta en el 86% de los adenocarcinomas invasivos mucinosos.⁴

Es necesario la detección dichas alteraciones genéticas y los perfiles que expresan para elaborar tratamientos dirigidos a cada paciente, en cualquier paciente con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón, está recomendado el análisis de EGFR, ALK y ROS1, entre otros.⁵

NOMENCLATURA Y MEDICIÓN DE LOS NÓDULOS PULMONARES POR TC

Tal y como indica la Fig.3, según su densidad los nódulos se pueden clasificar en nódulos sólidos y subsólidos.

El nódulo sólido es aquella área de aumento de la atenuación que oscurece totalmente el parénquima pulmonar subyacente mientras que el nódulo subsólido es aquel que contiene algún elemento de menor densidad. Este último está subdividido en vidrio deslustrado puro y parcialmente sólido, según si contienen o no alguna área sólida (Fig.4).³

La valoración de los nódulos pulmonares requiere un TC con cortes inferiores a 3 mm que permita la detección de cambios sutiles en tamaño así como la diferenciación del componente sólido y el componente en vidrio deslustrado si existe. Se considera que el componente sólido debe medirse en ventana mediastínica.³

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS DEL ADENOCARCINOMA

Hiperplasia adenomatosa atípica (AAH)

Se manifiesta como un nódulo en vidrio deslustrado típicamente inferior a 5 mm de tamaño, sin componente sólido, con los márgenes bronquiales y vasculares preservados.³ Muchas veces no se visualiza por TC, pero cuando es visible puede permanecer estable durante años (Fig. 5).

Adenocarcinoma in situ (AIS)

Se manifiesta como un nódulo en vidrio deslustrado pero típicamente con más atenuación que la HAA. Suele tener un tamaño menor de 3 cm y es raro que presente componente sólido (Fig. 6).

Adenocarcinoma mínimamente invasivo (MIA)

El componente invasivo visualizado histológicamente se correlaciona con el componente sólido visualizado por TC, por lo que componentes sólidos inferiores a 6 mm típicamente se corresponden a AIS o MIA.⁶ El componente sólido en un MIA medido por TC puede ser mayor a 5 mm debido a cicatrices, colapso alveolar, ocupación alveolar por macrófagos o hemorragia intraalveolar (Fig. 7).²

Adenocarcinoma invasivo (no mucinoso)

Los adenocarcinomas invasivos suelen mostrarse como lesiones sólidas o prácticamente sólidas por TC (Fig.8, 9, 10 y 11). Se considera que la presencia de componente en vidrio deslustrado indica predominio de patrón lepidico y mejor pronóstico. El componente sólido se asocia a formas más invasivas. Pueden presentar broncograma aéreo, lo que es sugestivo de tumores bien diferenciados.⁷

Variantes de adenocarcinoma invasivo

Por TC, el **adenocarcinoma invasivo mucinoso** se manifiesta como una imagen sólida o mayoritariamente sólida, en forma de nódulos únicos o múltiples o consolidaciones del espacio aéreo. Los hallazgos radiológicos de los tumores mucinosos y no mucinosos pueden ser superponibles, por lo que es necesario el análisis patológico para su diagnóstico definitivo.

OTRAS MANIFESTACIONES RADIOLÓGICAS DEL ADENOCARCINOMA

Aunque no son patognomónicos, los hallazgos radiológicos comentados anteriormente representan las manifestaciones más frecuentes del adenocarcinoma de pulmón. Aun así, hay otras apariencias de esta enfermedad que pueden simular procesos benignos. Es importante conocerlos e incluir el adenocarcinoma como una posibilidad ante los siguientes hallazgos:⁶

- Imágenes quísticas aéreas: Frecuentemente se interpretan como quistes pulmonares o bullas. Se debe sospechar malignidad cuando se observa aumento del tamaño de la lesión o engrosamiento de la pared.
- Multifocalidad (Fig.12 y 13): El adenocarcinoma multifocal es menos común que el solitario. Cuando ocurre, las lesiones suelen encontrarse en diferentes estadios evolutivos y, por lo tanto, mostraran apariencias diferentes por TC.
- Cavitación (Fig. 14): Puede ser también una manifestación del adenocarcinoma aunque el carcinoma escamoso es el subtipo de cáncer pulmonar donde más frecuentemente se encuentran lesiones cavitadas.
- Calcificaciones (Fig.15): Las calcificaciones en lesiones pulmonares se consideran un signo de benignidad, pero también podemos encontrarlas en tumores malignos siendo el adenocarcinoma el subtipo de cáncer donde más frecuentemente lo encontramos.

- Imitar neumonías: El adenocarcinoma de pulmón puede imitar una neumonía cuando se presenta como una consolidación con broncograma aéreo en su interior.
- Imitar infecciones fúngicas: El signo del halo (nódulo sólido con opacidad en vidrio deslustrado alrededor) visualizado típicamente en infecciones fúngicas angioinvasivas puede ser una manifestación del adenocarcinoma. Se ha descrito como la causa más frecuente de signo del halo en pacientes inmunocompetentes.
- Imitar otras neoplasias malignas: En el contexto de adenopatías mediastínicas sin una lesión pulmonar predominante, el principal diagnóstico diferencial es entre cáncer de célula pequeña y linfoma, pero el adenocarcinoma también puede presentar adenopatías. La biopsia será fundamental para llegar al diagnóstico.
- Imitar infartos: Un infarto pulmonar se presenta como una opacidad periférica de morfología triangular por lo que puede ser superponible con los hallazgos típicos de un adenocarcinoma. Es importante valorar el contexto clínico y la evolución de la lesión.
- Imitar cicatrices: En este contexto, es fundamental comparar con previos y detectar pequeños cambios en la cicatriz respecto los estudios previos.

MANEJO Y SUPERVIVENCIA

El único tratamiento considerado curativo es la cirugía. La supervivencia difiere según el subtipo histológico. Tras la resección completa, la supervivencia a los 5 años en la hiperplasia adenomatosa atípica y el adenocarcinoma in situ es del 100%. También es cercana al 100% en el adenocarcinoma mínimamente invasivo. En referencia al invasivo, la supervivencia varía entre los diferentes subtipos: lepidico del 85% y acinar del 70% mientras que el micropapilar y el sólido tienen una supervivencia inferior llegando en algunas series al 40%.

En estadios avanzados, se utilizan otros tratamientos como la radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia y terapias dirigidas en aquellos tumores que presentan mutaciones al gen EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET, MET, etc. (Fig. 16).⁸

Imágenes de soporte:

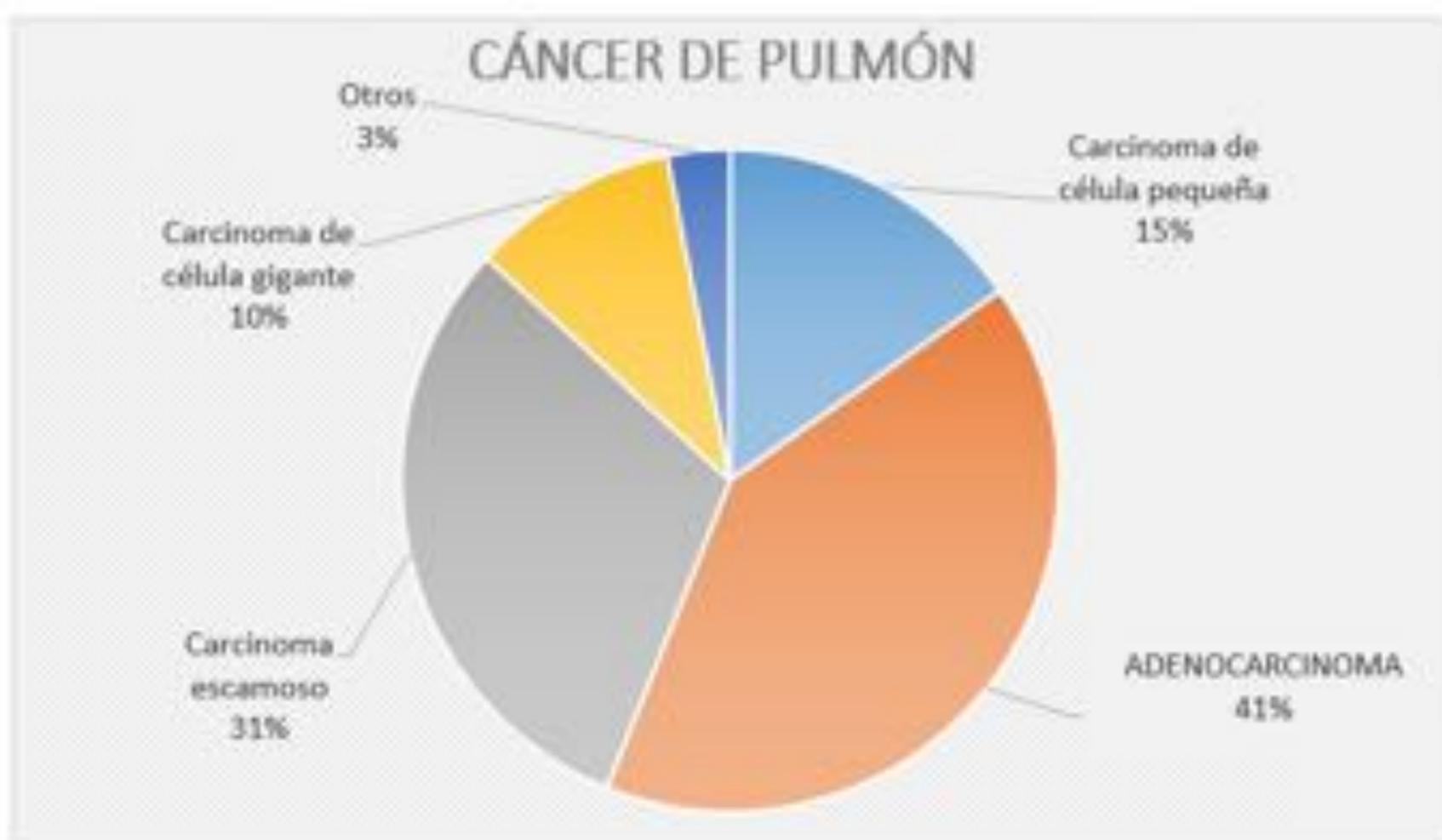


Fig.1: Proporción de cada subtipo de cáncer de pulmón en el mundo

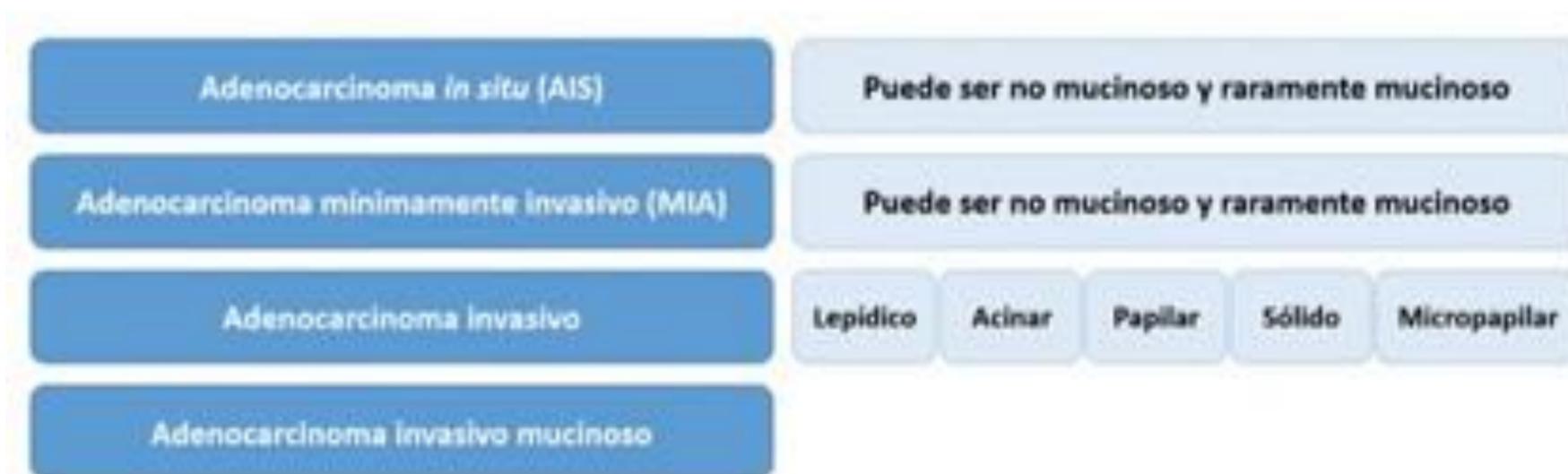


Fig.2: Clasificación del adenocarcinoma de pulmón

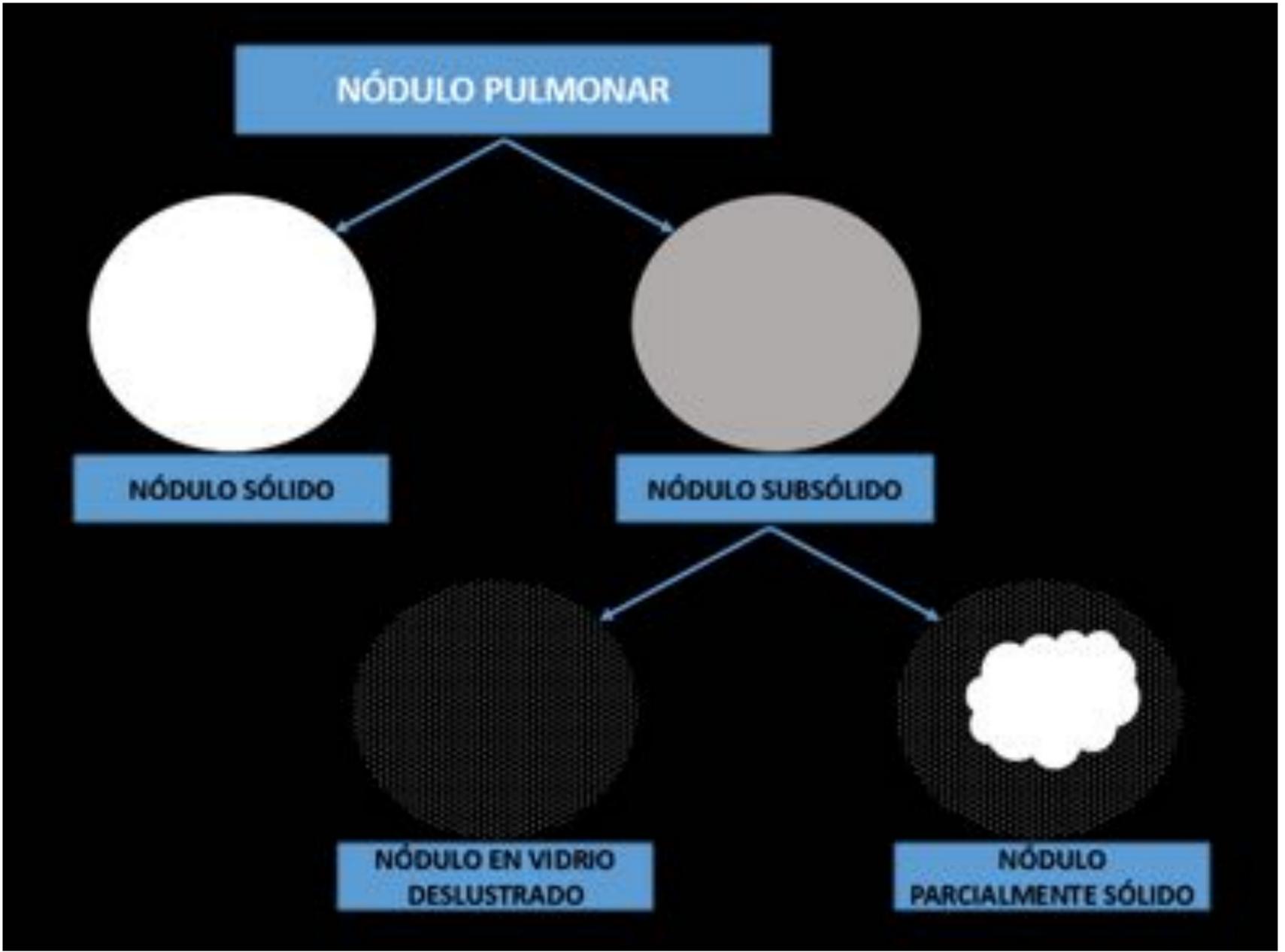


Fig.3: Clasificación esquemática del nódulo pulmonar

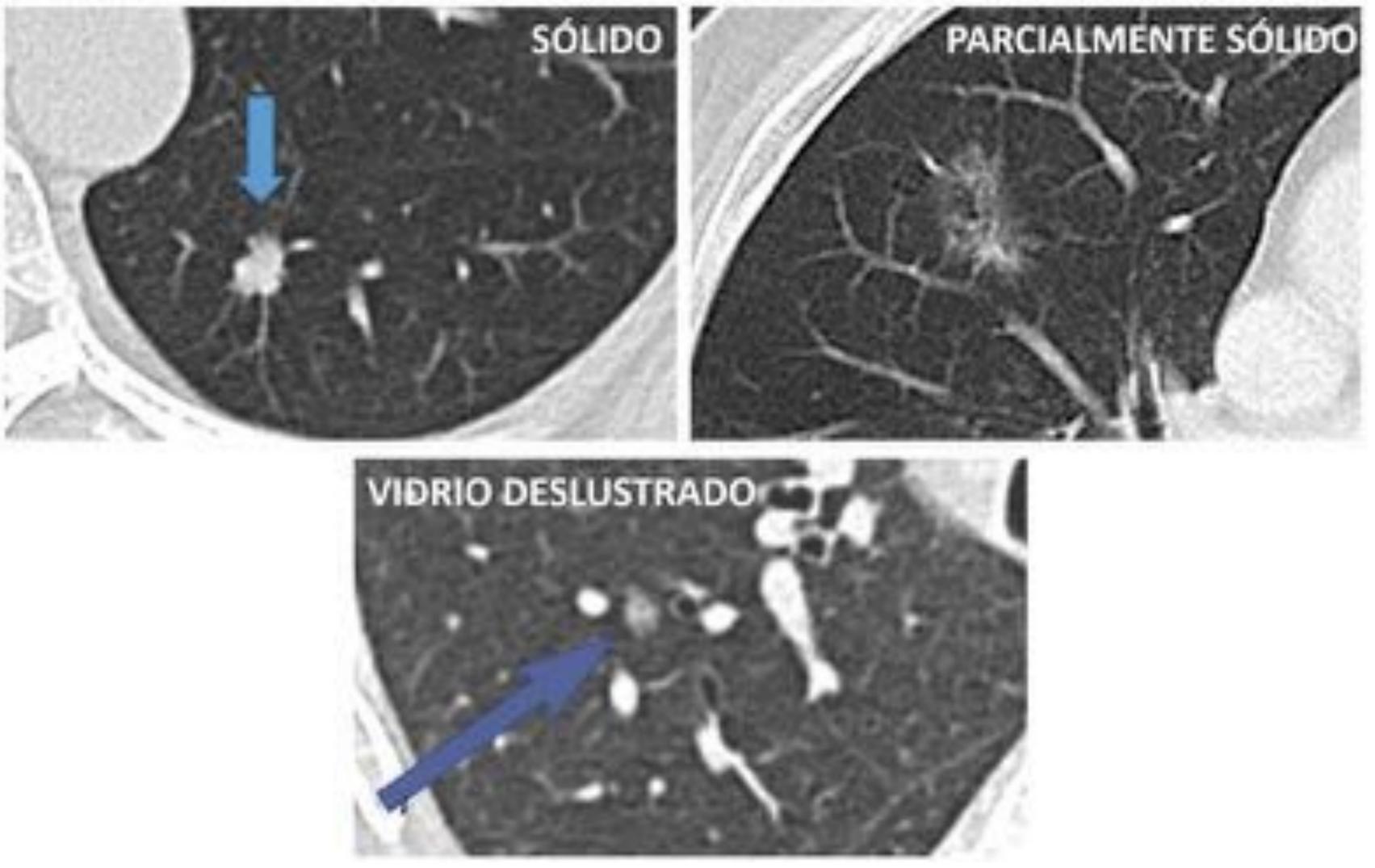


Fig.4: Clasificación del nódulo pulmonar según su densidad por TC

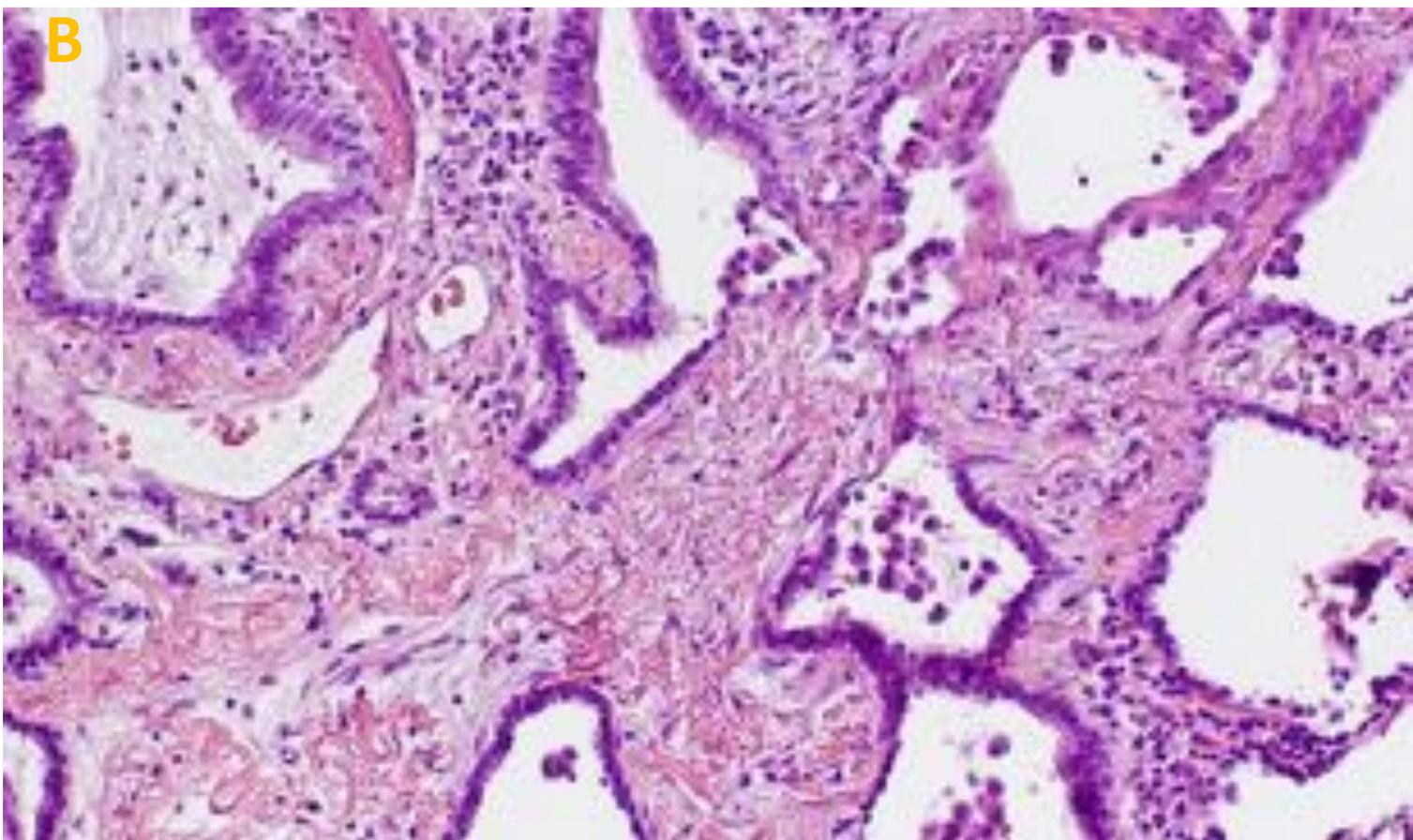
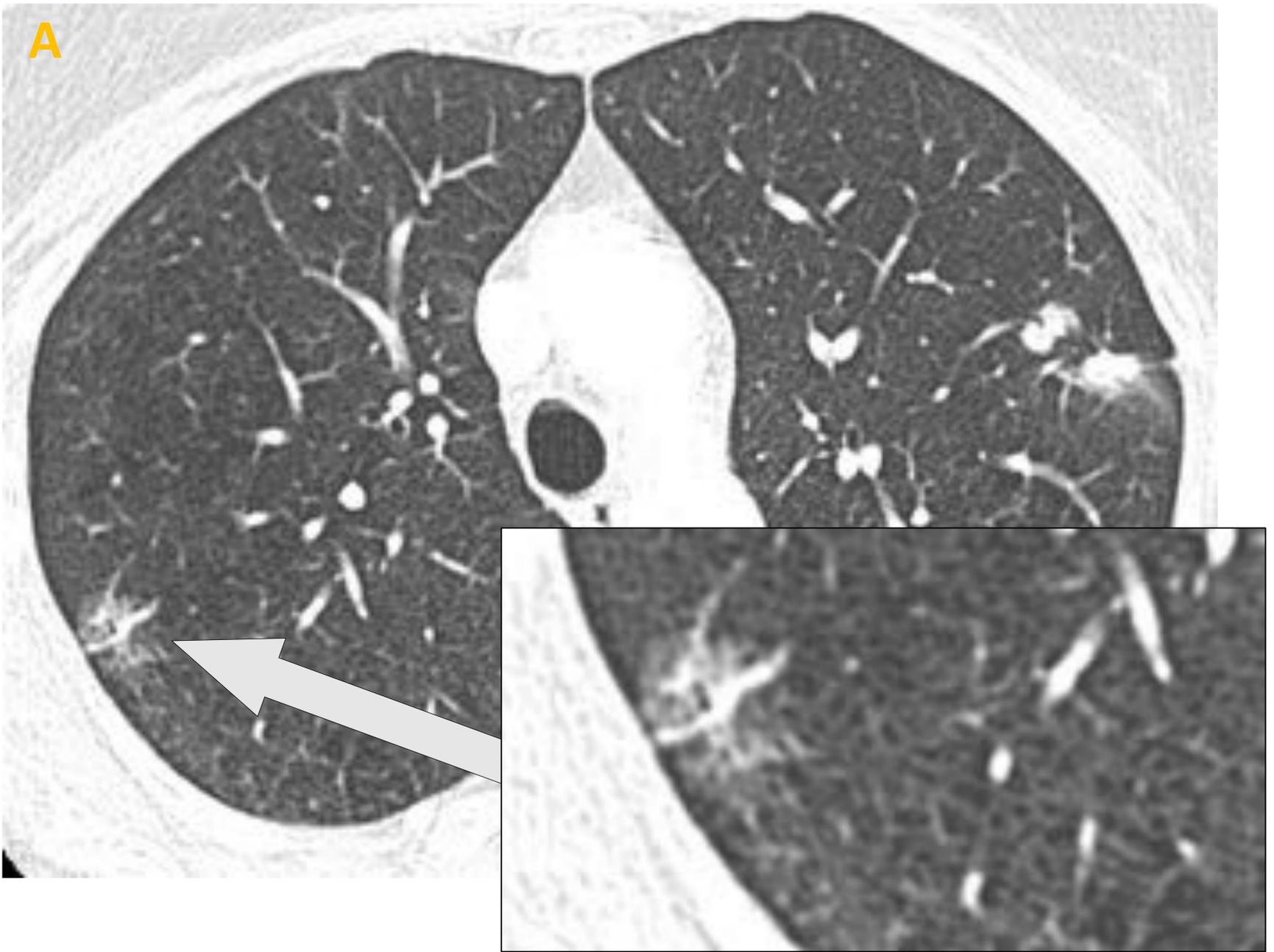


Fig.5: Mujer de 69 años de edad con múltiples nódulos pulmonares visualizados por TC, algunos sólidos y otros parcialmente sólidos. Fue sometida a resecciones atípicas. El nódulo lateral del lóbulo superior derecho, que se muestra parcialmente sólido por TC (A) presento una anatomía patológica (B) compatible con hiperplasia adenopática atípica, que mostraba focos de proliferación epitelial bien definida con células cúbicas.

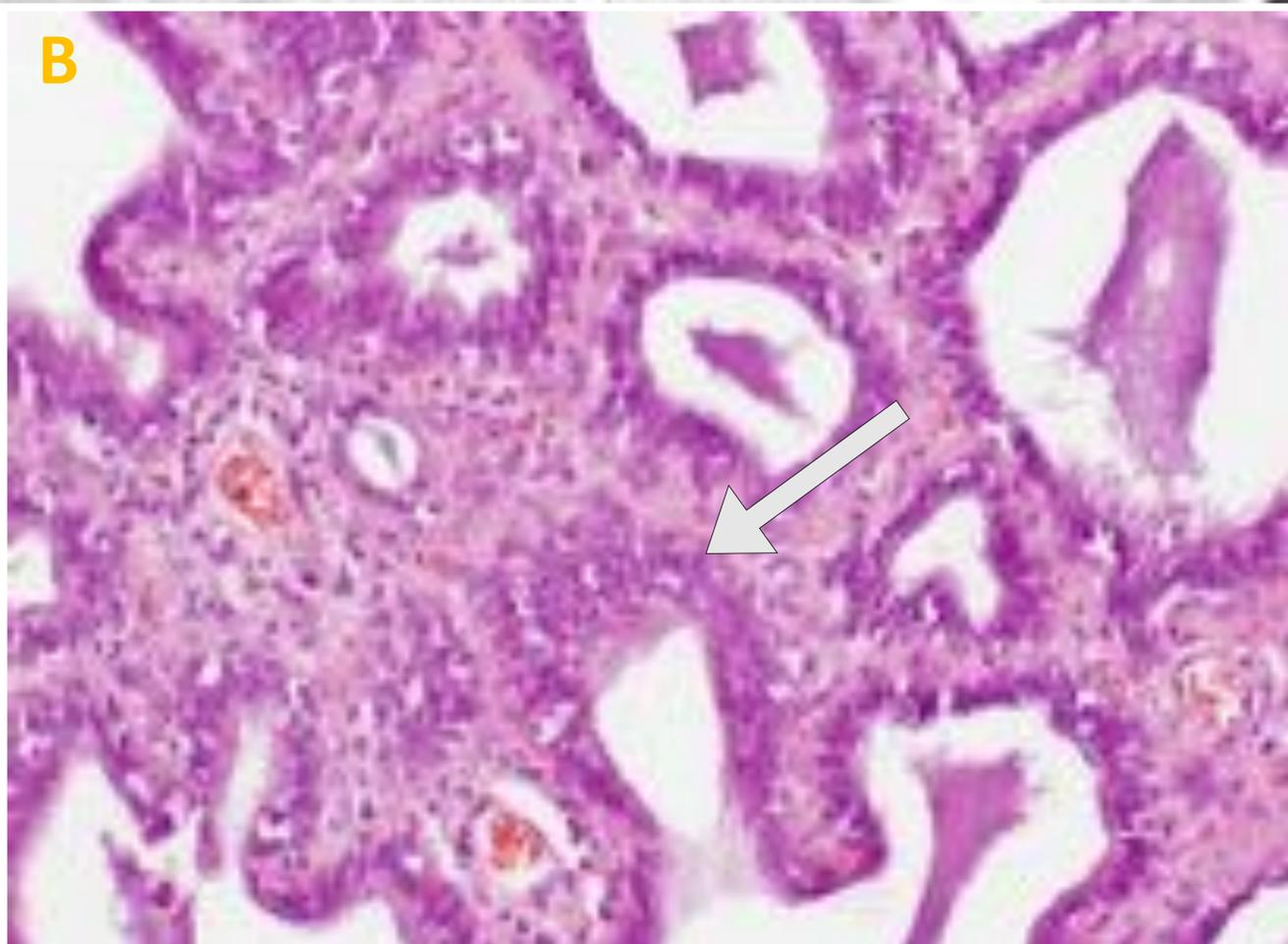
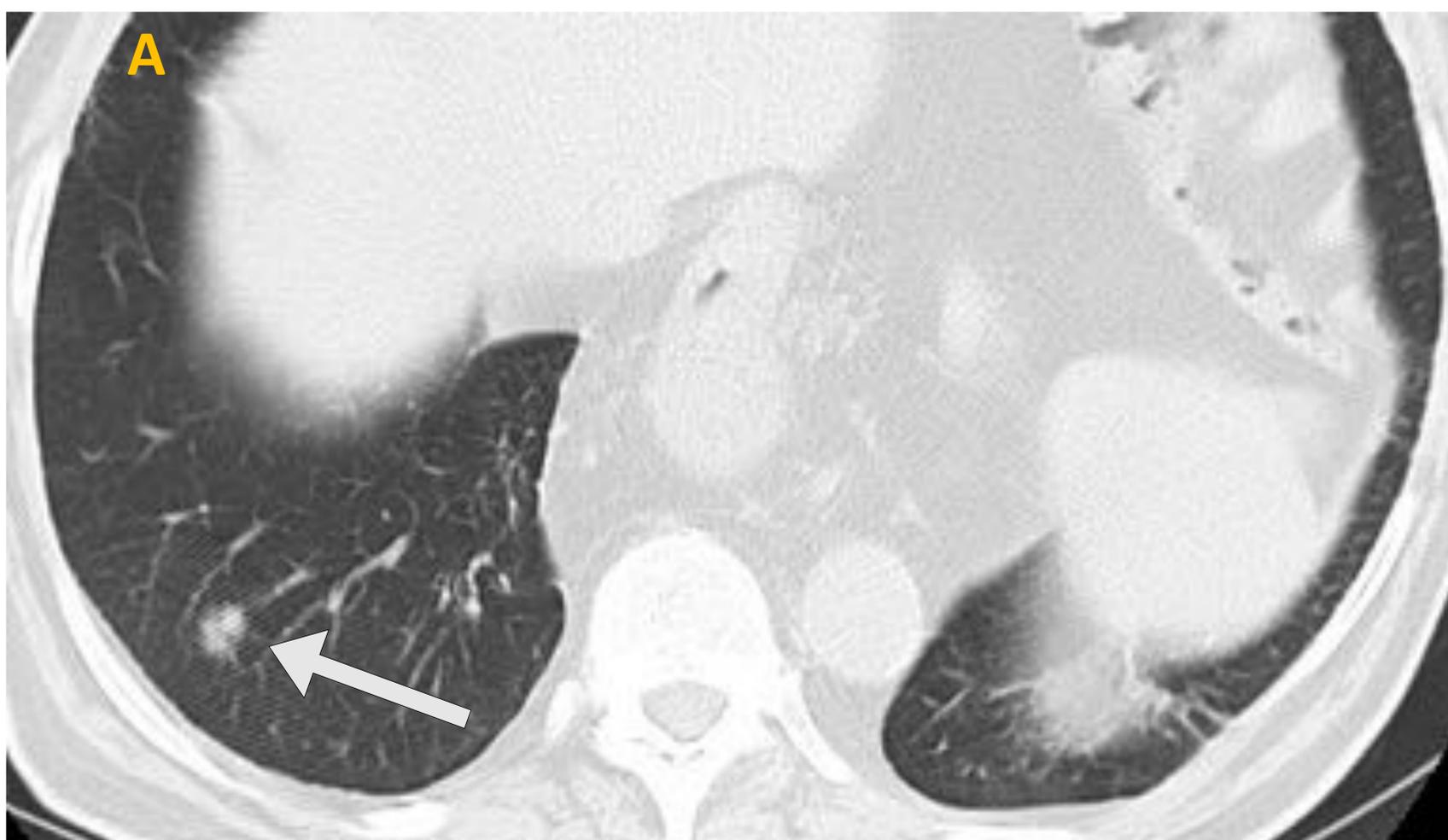


Fig.6: Hombre de 79 años exfumador, con tos crónica y disnea a moderados esfuerzos. Se realiza TC torácico (A) sin contraste que muestra enfisema pulmonar y un nódulo parcialmente sólido de 11 mm en el lóbulo inferior derecho. (B) La muestra teñida con H-E muestra la presencia de neumocitos atípicos con morfología cuboidea y columnar que crecen en las paredes alveolares, sin evidencia de infiltración. Los hallazgos son compatibles con adenocarcinoma in situ no-mucioso.

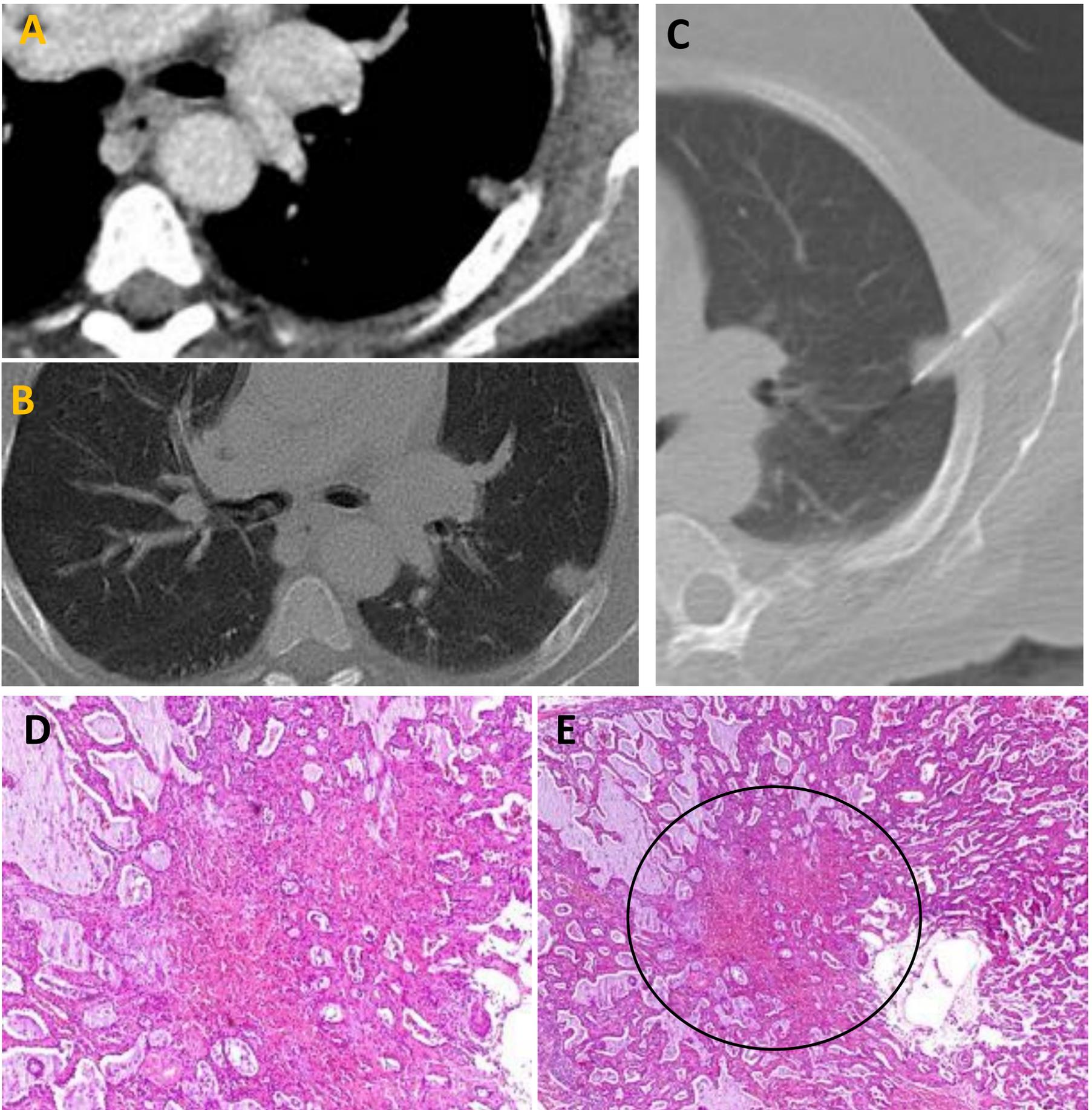


Fig.7: Mujer de 51 años diagnosticada de una neoplasia de mama. Se realiza un TC toracoabdominal en ventana de pulmón (A) y partes blandas (B) en el estudio de extensión que muestra un nódulo semisólido subpleural en el lóbulo superior izquierdo de 13 mm de diámetro total y 6 mm de componente sólido. (C) Se realiza una biopsia tru-cut con aguja de 18 G de la lesión descrita, con resultado compatible con adenocarcinoma pulmonar, por lo que la paciente es sometida a una lobectomía. (D y E) La pieza teñida en H-E muestra un área de atipia con un componente invasivo de 3 mm, compatible con adenocarcinoma mínimamente invasivo no mucinoso.

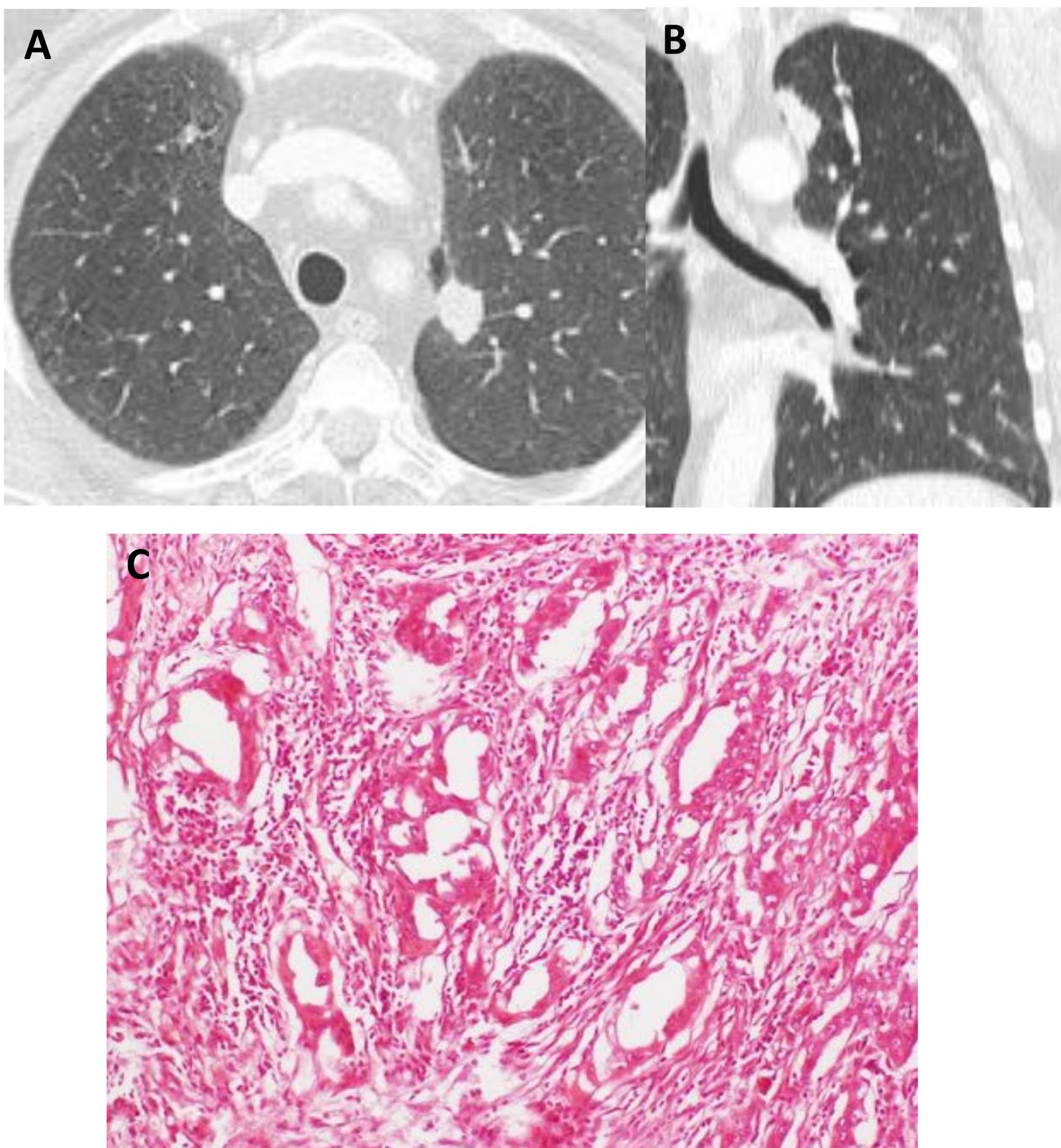


Fig.8: Mujer de 52 años con antecedentes de suprarrenalectomía derecha en el contexto de crecimiento de nódulo suprarrenal con resultado anatomopatológico de hiperplasia focal. El TC de control en axial (A) y coronal (B) muestra aparición de un nódulo espiculado de 25 mm en el lóbulo superior izquierdo, en contacto con la pleura mediastínica. La paciente fue intervenida quirúrgicamente. La anatomía (C) mostraba un componente invasivo de 25 mm con invasión angio-linfática y un patrón predominantemente acinar, concluyente con adenocarcinoma acinar .

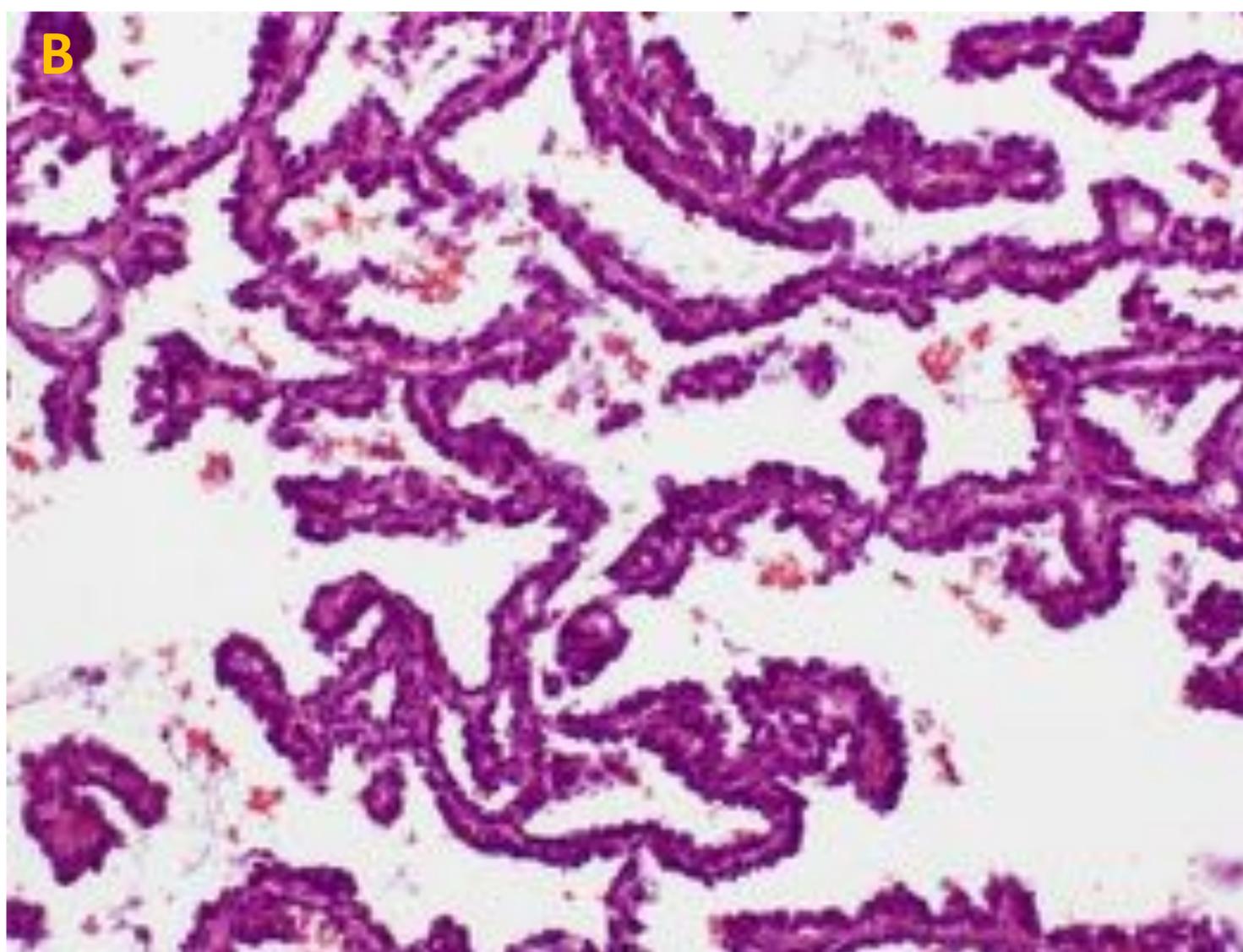
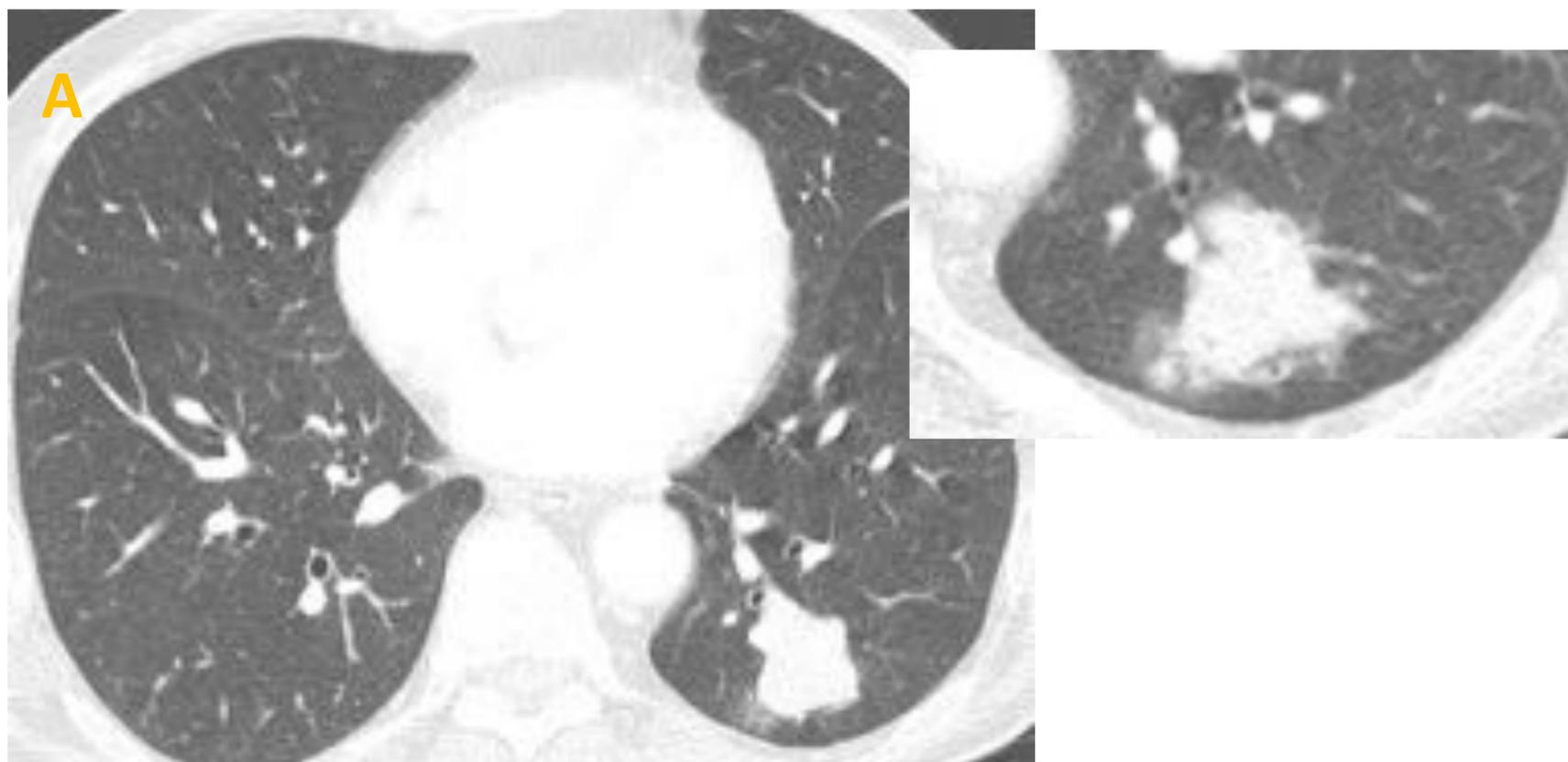


Fig.9: Hombre de 76 años. El TC toracoabdominal (A) muestra un nódulo pulmonar de 30 mm en el lóbulo inferior izquierdo. Se interviene quirúrgicamente realizando una lobectomía por VATS, con el resultado AP (B) de adenocarcinoma de tipo lepidico de 30 mm que muestra células tumorales que han sustituido los neumocitos normales en las paredes alveolares.

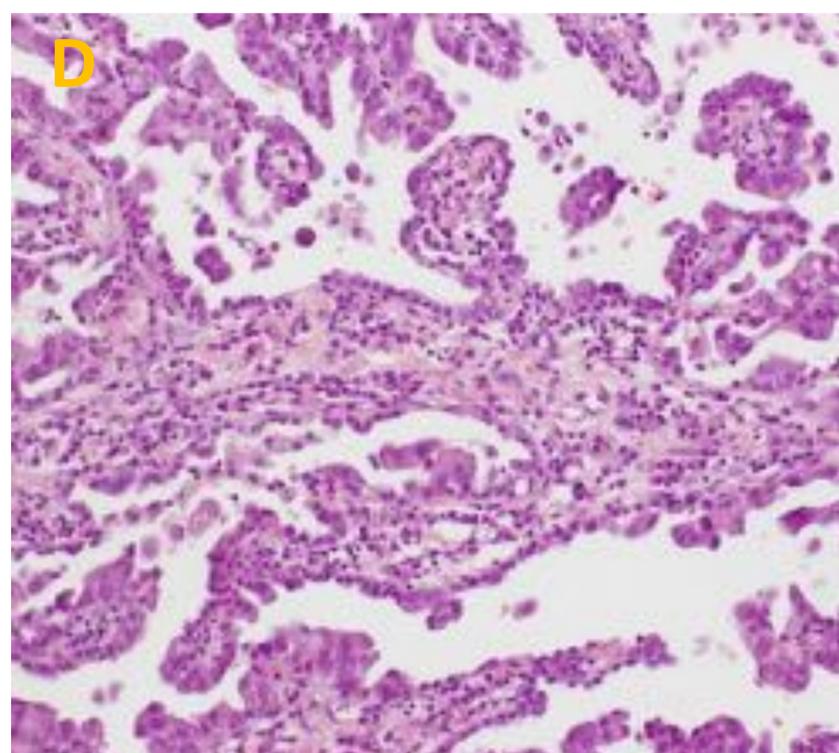
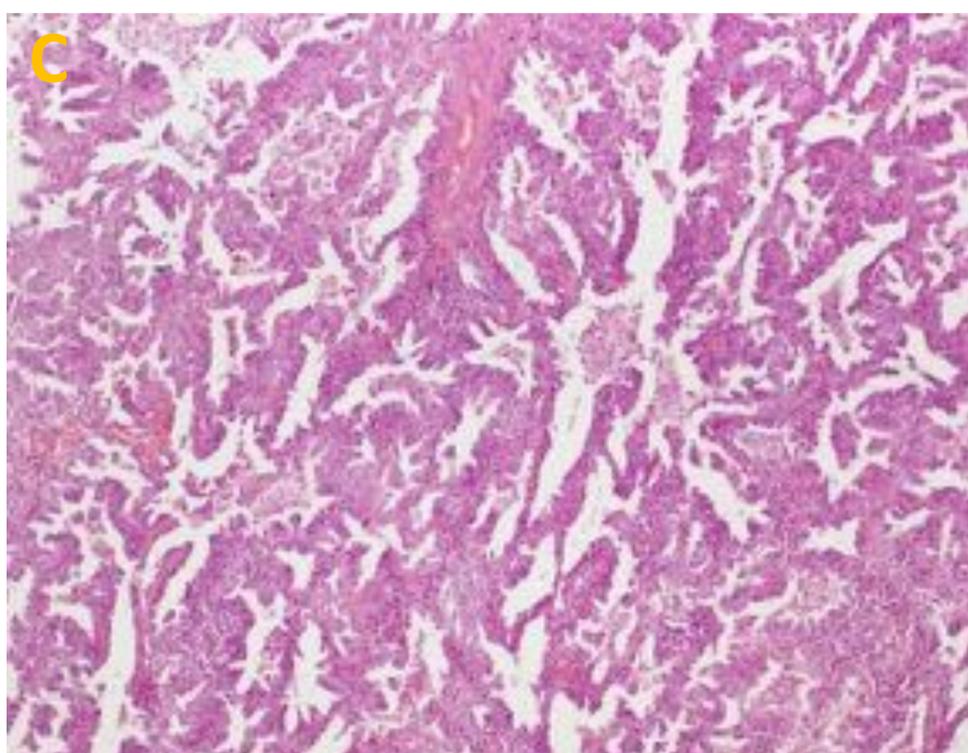
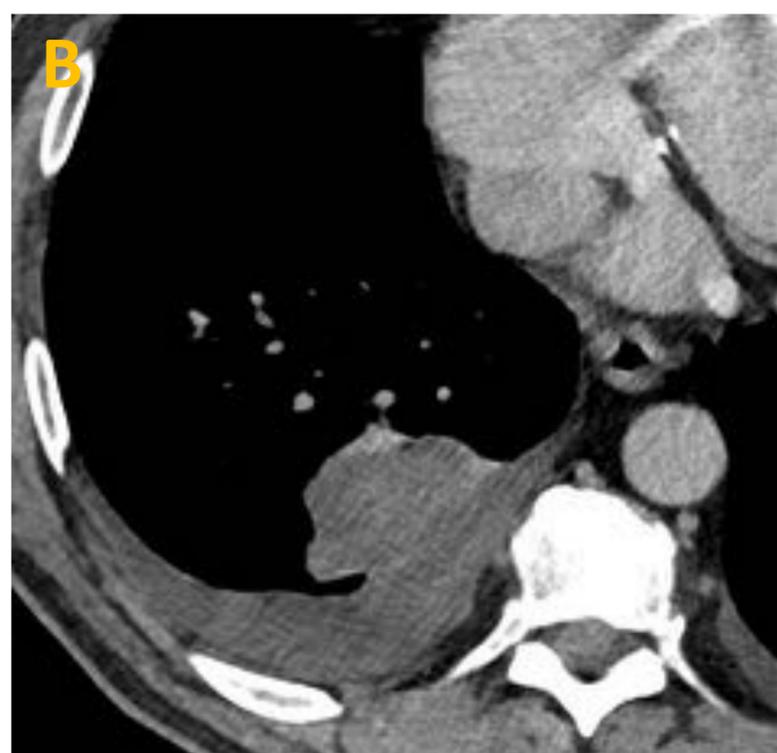


Fig.10: Hombre de 65 años que en un TC abdominal por estudio de anemia crónica se visualiza un nódulo pulmonar. Se completa estudio con TC torácico (A y B) que muestra una masa de 50 mm de diámetro máximo en el segmento posterobasal del lóbulo inferior derecho, está en contacto con la pleura y muestra áreas de aumento de densidad en forma de vidrio deslustrado periférico. Se intervino de una lobectomía inferior derecha con resultado AP (C y D) de adenocarcinoma micropapilar de 5 cm con áreas pseudo-papilares con núcleos pequeños y citoplasma vacuolado.

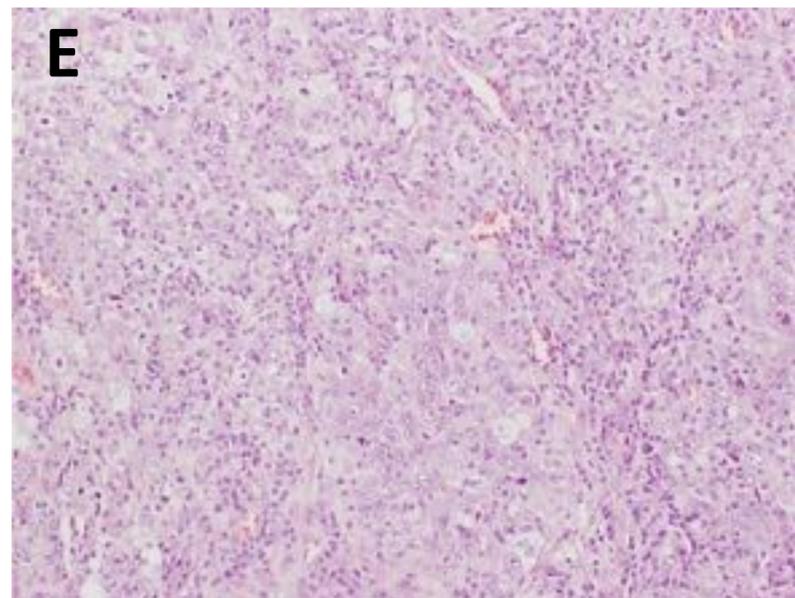
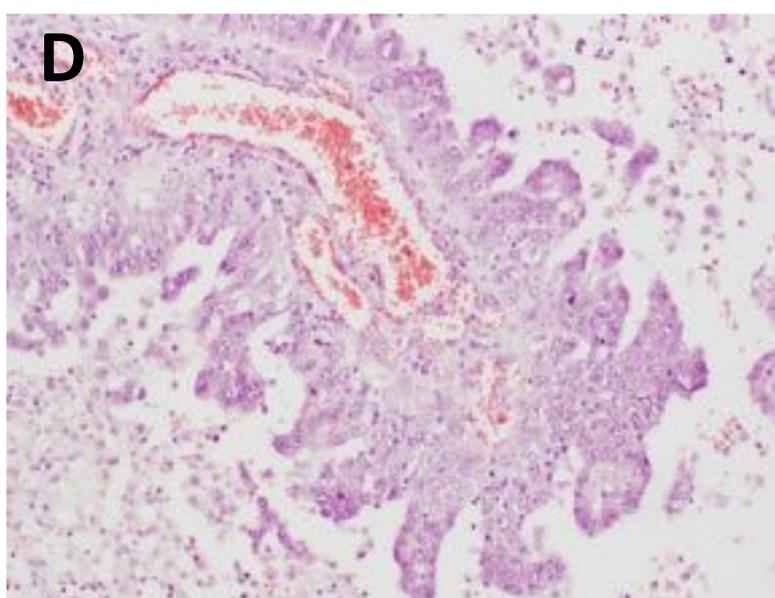


Fig.11: Hombre de 66 años en estudio de nódulo pulmonar por radiografía de tórax. Se completa el estudio con TC de tórax (A, B y C) que muestra una masa sólida heterogénea y mal definida en el segmento apical del lóbulo superior derecho de hasta 58 mm, con amplio contacto pleural y mínima banda de líquido asociado. Asocia áreas de aumento de densidad en vidrio esmerilado perilesional, engrosamientos septales subyacentes y engrosamiento del intersticio peribroncovascular. El paciente fue sometido a una lobectomía superior derecha con resultado AP (D y E) de adenocarcinoma 60% sólido/40% papilar con un componente invasivo de 55 mm.

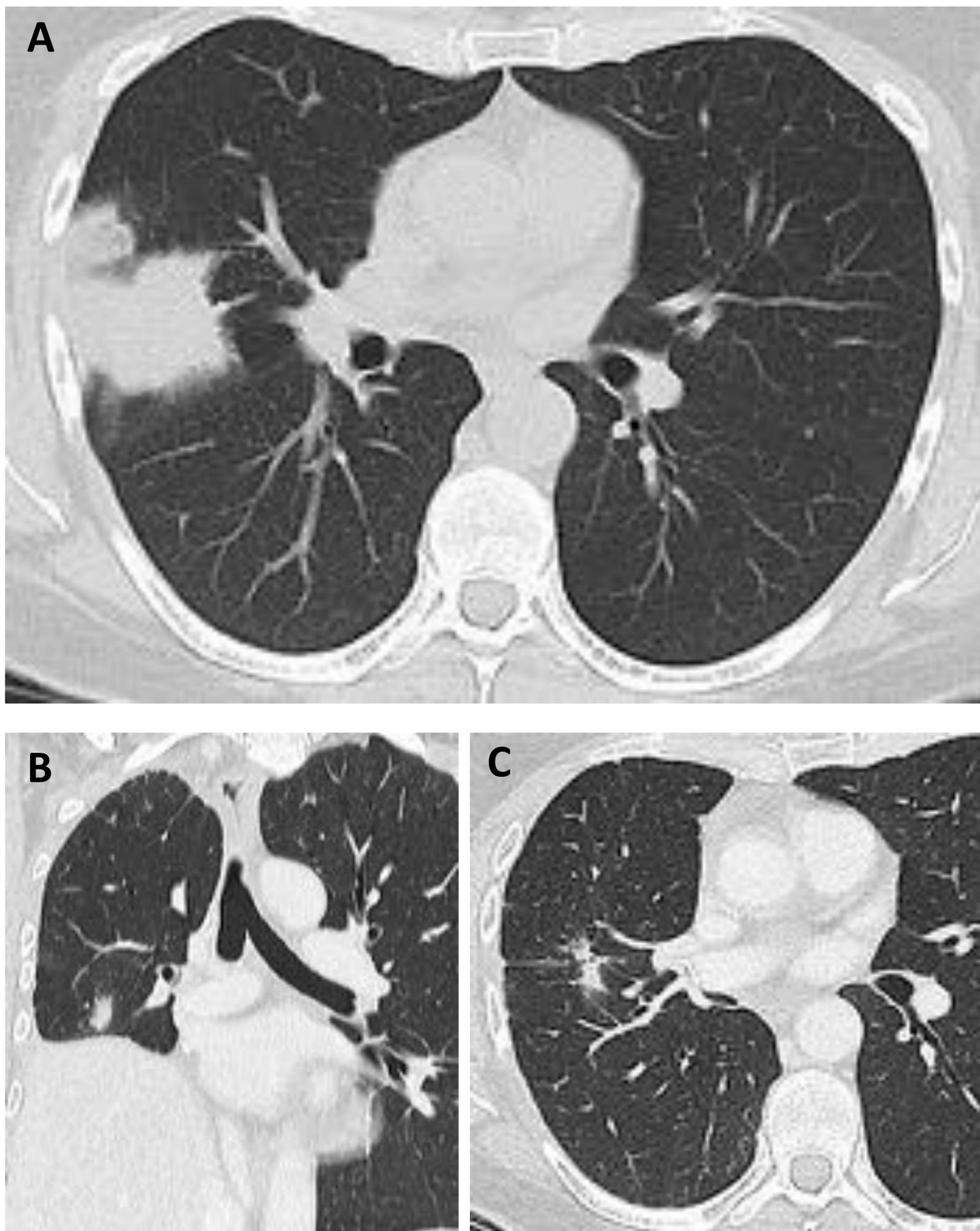


Fig.12: Mujer de 57 años intervenida en el 2015 por adenocarcinoma mucinoso infiltrante en el lóbulo inferior derecho y lóbulo medio con márgenes libres. En el TC de control 4 años después se visualiza una lesión nodular cercana a la sutura quirúrgica sugestiva de recidiva. La biopsia del nódulo es compatible con adenocarcinoma mucinoso.

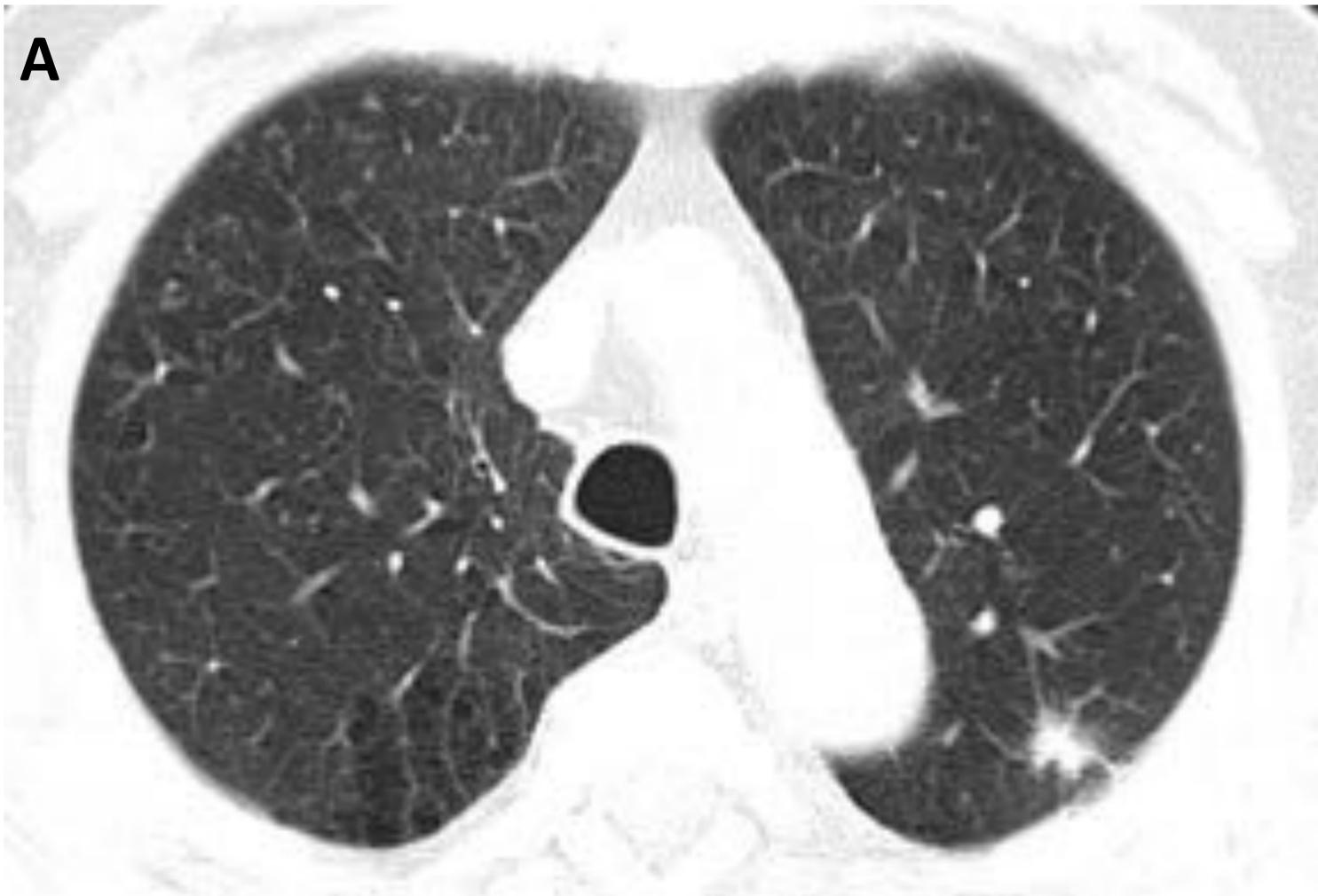


Fig.13: Mujer de 68 años con dos lesiones pulmonares. La más superior (A) se trata de un nódulo sólido de márgenes espiculados y 14 mm de diámetro máximo en el lóbulo superior izquierdo con resultado AP de adenocarcinoma invasivo. La inferior se trata de un nódulo en vidrio esmerilado de 26 mm de diámetro en el lóbulo inferior izquierdo con resultado AP de adenocarcinoma mínimamente invasivo.



Fig.14: Dos pacientes diferentes con lesiones pulmonares cavitadas con resultado AP de adenocarcinoma. (A) Nódulo cavitado en el lóbulo inferior izquierdo y (B) lesión cavitada en llingula.

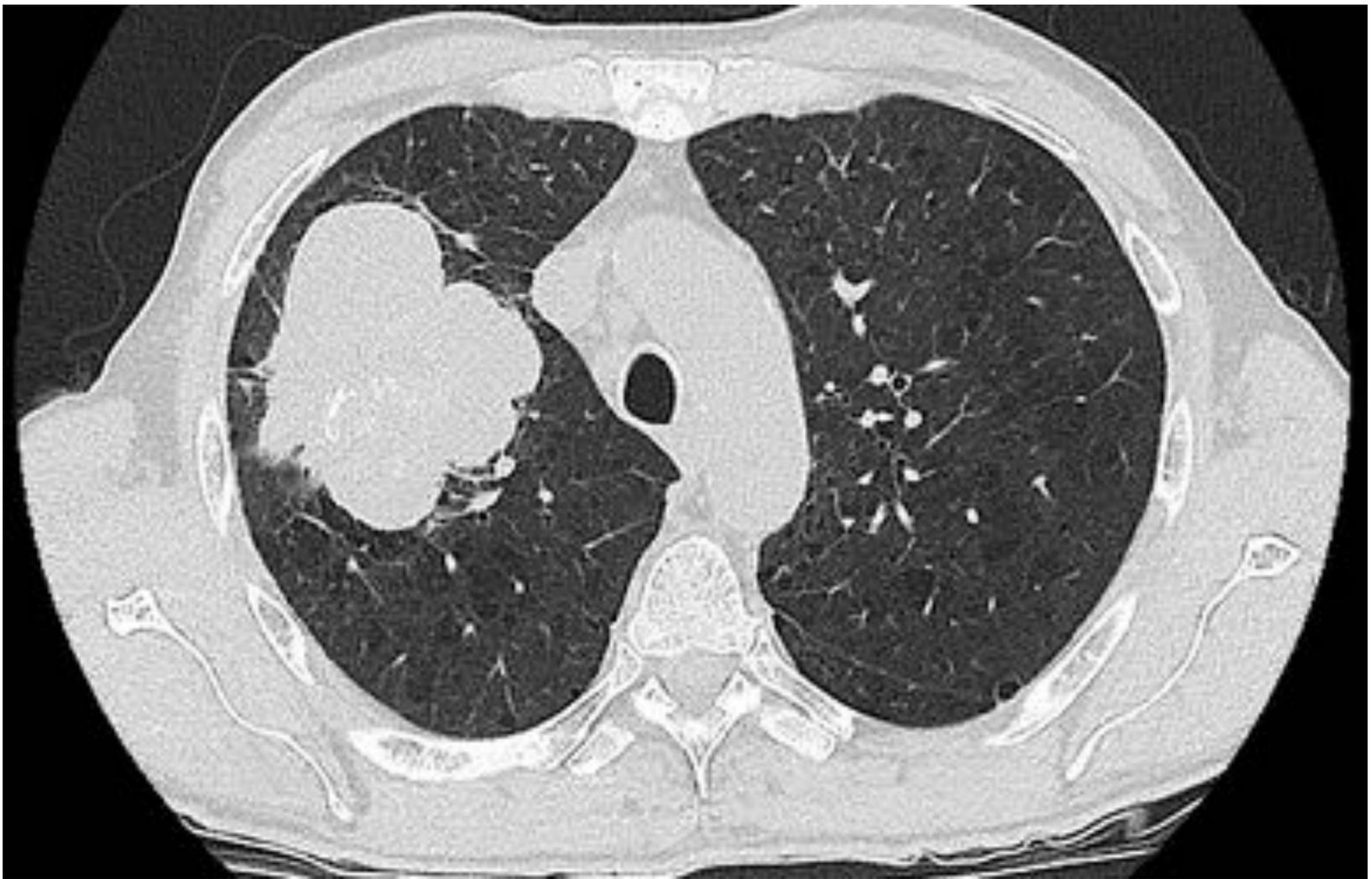


Fig.15: Hombre de 60 años con masa pulmonar heterogénea, espiculada y con calcificaciones en su interior localizada en el lóbulo superior derecho. El resultado de la biopsia bronquial fue de adenocarcinoma.



Fig.16: TC de mujer de 72 años en estudio por patrón miliar bilateral visualizado por Rx. El TC muestra un nódulo en el lóbulo superior derecho e incontables nódulos pulmonares milimétricos asociados. Asocia adenopatías mediastínicas y supraclaviculares. Se realiza PAAF y BAG de una de las adenopatías supraclaviculares con resultado consistente con adenocarcinoma metastático de origen pulmonar. La paciente permanece estable de su enfermedad tras dos años con tratamiento anti-EGFR.

Conclusiones

Los radiólogos deben estar familiarizados con la actual clasificación del adenocarcinoma de pulmón. Se trata de una entidad con características radiológicas únicas, pero no patognomónicas. Por lo que un enfoque integral que incluya la clínica, la radiología y la patología es fundamental para el adecuado diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

Bibliografía

1. Travis W, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson A, Geisinger K, 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 Feb; 6(2):244-85.
2. Hutchinson BD, Shroff GS, Truong MT, Ko JP. Spectrum of Lung Adenocarcinoma. *Semin Ultrasound CT MR*. 2019 Jun;40(3):255-264. doi: 10.1053/j.sult.2018.11.009. Epub 2018 Nov 30. Gardiner N, Jogai S, Wallis A. The revised lung adenocarcinoma classification –an imaging guide. *J Thorac Dis*. 2014 Oct; 6(Supl 5): S537-S546.
3. Cha YJ, Shim HS: Biology of invasive mucinous adenocarcinoma of the lung. *Transl Lung Cancer Res* 6:508-512, 2017.
4. Sholl L: Molecular diagnostics of lung cancer in the clinic. *Transl Lung Cancer Res* 6:560-569, 2017.
5. Yanagawa M, Johkoh T, Noguchi M, Morri E, Shintani Y, Okumura M et al. Radiological prediction of tumor invasiveness of lung adenocarcinoma on thin-section CT. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Mar; 96(11):e6331.
6. Pascoe HM, Knipe HC, Pascoe D, Heinze SB. The many faces of lung adenocarcinoma: A pictorial essay. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2018 Oct;62(5):654-661.
7. Lemjabbar-Alaoui H et al. Lung cancer: biology and treatment options. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Dec; 1856(2):189-210.