

AP-TEMA-18.pdf



clauumaar_



**PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS Y TERAPEUTICOS
ANATOMO-PATOLOGICOS**



3º Grado en Medicina



**Facultad de Medicina
Universidad de Zaragoza**

TEMA 18 - PATOLOGÍA RESPIRATORIA II

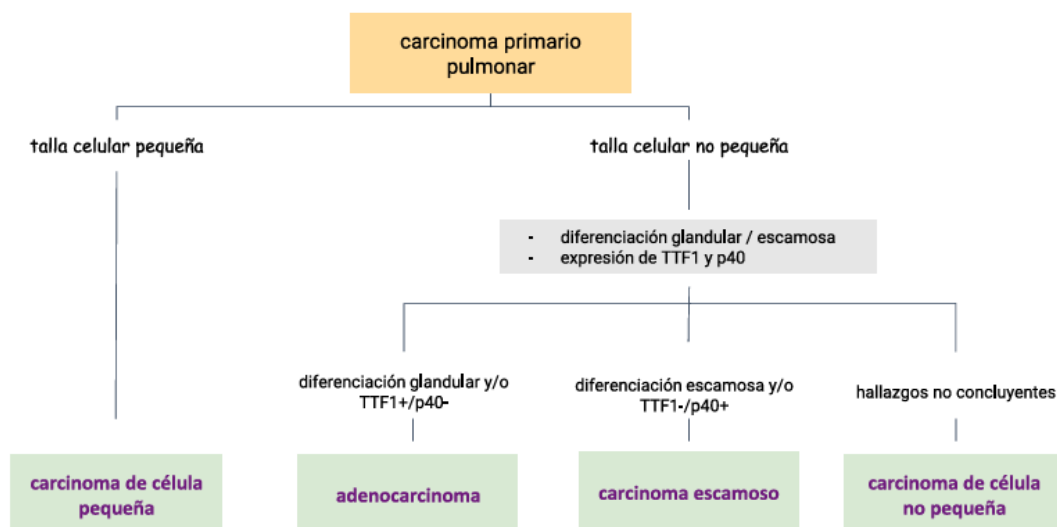
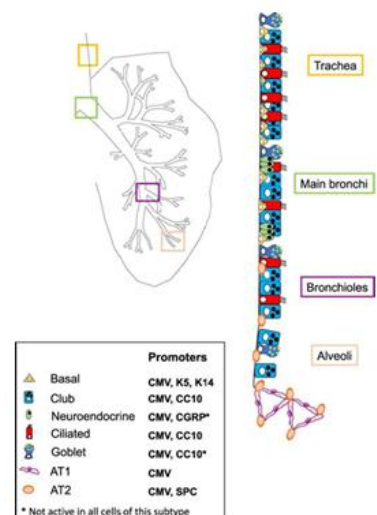
1. Tumores epiteliales
 - Papilomas
 - Adenomas
 - Lesiones glandulares precursoras
 - **Adenocarcinomas**
 - Lesiones escamosas precursoras
 - **Carcinomas escamosos**
 - Otros carcinomas
 - Otros tumores epiteliales
 - Tumores de tipo salivar
2. Neoplasias neuroendocrinas pulmonares
 - Lesión precursora
 - **Tumores neuroendocrinos**
 - **Carcinomas neuroendocrinos**
3. Tumores de tejidos ectópicos
 - Melanoma
 - Meningioma
4. Tumores mesenquimales específicos del pulmón
 - **Hamartoma bronquial**
5. Tumores hematolinfoides

I. PATOLOGÍA RESPIRATORIA Y TUMORES PULMONARES

• **Tumores Benignos:** Los tumores benignos son raros y se consideran excluidos del enfoque principal.

• **Grandes Entidades:** El tumor pulmonar primario constituye dos grandes entidades (carcinomas pulmonares CK7(+) y CK20(-)), abarcando el 85% de los casos. Principio de economía → cáncer de pulmón de célula no pequeña (80-85%) y de célula pequeña (15-20%)

• **Neoplasia Pulmonar:** La neoplasia pulmonar puede ser un hallazgo incidental, y se describe como bien circunscrita o endobronquial.



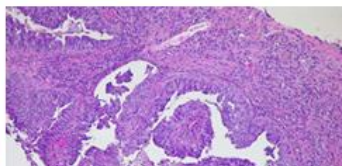
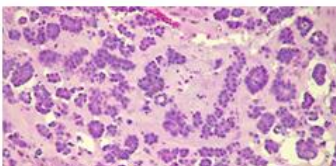
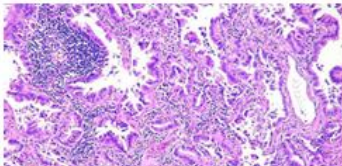
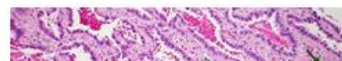
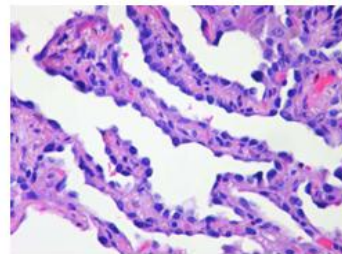
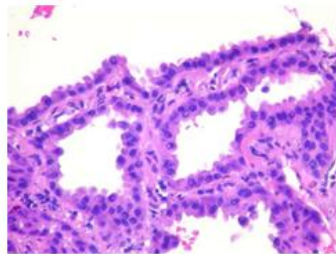
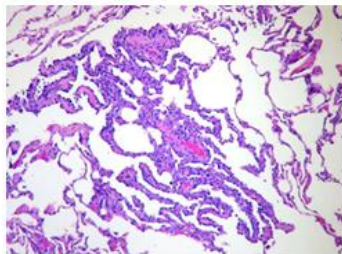
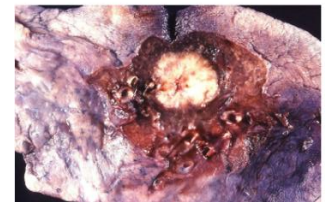
Tipo tumoral	Localización	Origen	Frecuencia	Inmunofenotipo
Adenocarcinoma	periférico	acino	(+++)	TTF1(+) / p40(-)
Carcinoma escamoso	central	bronquio	(++)	TTF1(-) / p40(+)
Carcinoma de célula pequeña	central	bronquio	(+)	marcadores neuroendocrinos

II. TUMORES EPITELIALES

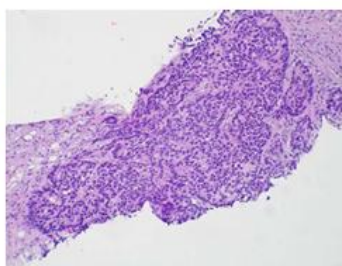
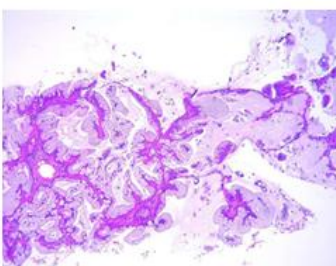
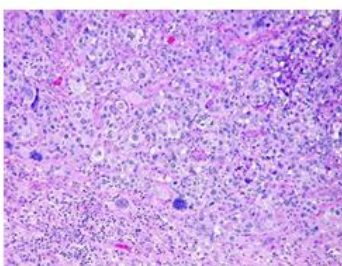
A. Adenocarcinoma (Neoplasias con Tendencia al Acino Terminal)

Estas entidades se relacionan con el acino terminal:

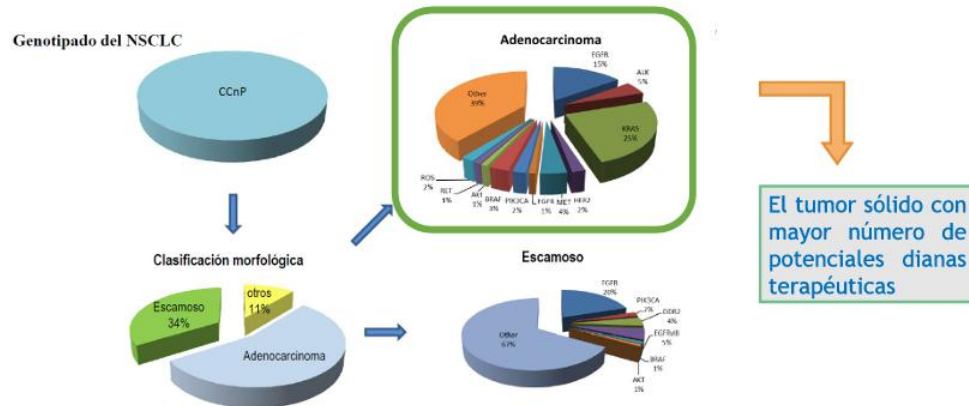
- Tumor pulmonar primario más frecuente de todos los grupos.
- Originado sobre la porción alveolar de la vía aérea.
- Hiperplasia adenomatosa atípica → adenocarcinoma in situ
- Patrones: acinar, papilar, mucinoso, sólido, micropapilar (peor pronóstico) y lepidico (crecimiento intraalveolar o in situ)
- Se menciona una **tendencia central**.
- **Inmunofenotipo 1:** CK7 + / CK20 - / TTF1 + / p40 -.



Tumor paradigma de la medicina oncológica de precisión

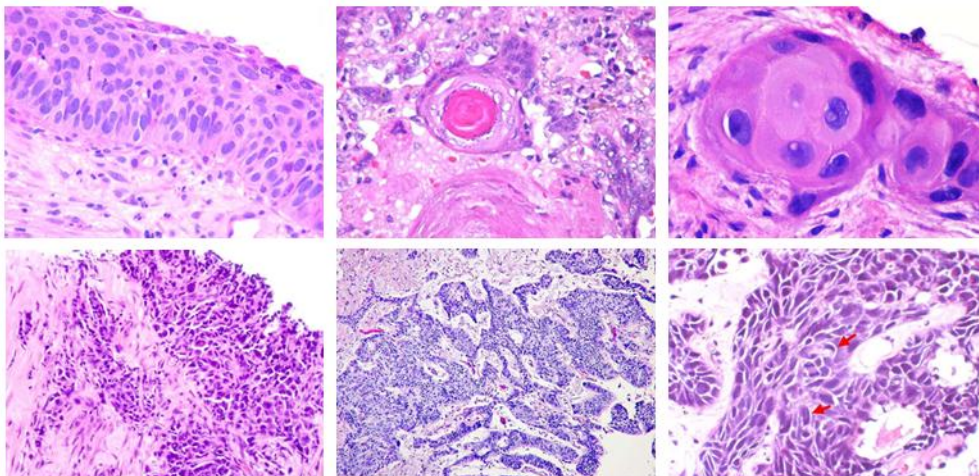
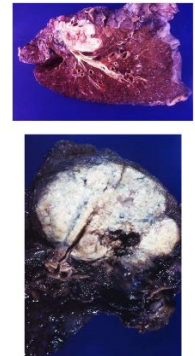


- Elevada incidencia
- Presentación de estadios avanzados
- El cáncer con mayor número de biomarcadores a determinar
- Muestras tumorales escasas y de difícil obtención



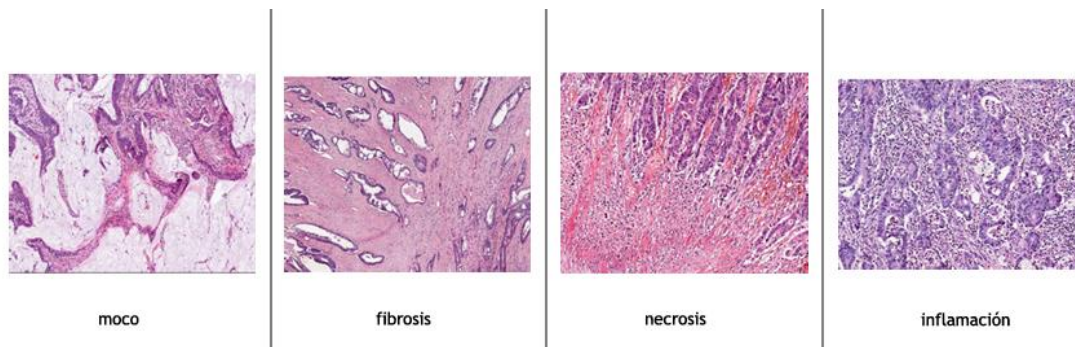
B. Carcinoma Escamoso (Neoplasias con Patrones de Queratinización)

- Localización central.
- Asociación al tabaquismo.
- Tendencia a la cavitación central.
- Lesión precursora: **metaplasia escamosa** → **displasia** → **carcinoma in situ**
- **Inmunofenotipo 2:** CK7 + / CK20 - / TTF1 - / p40 +.
- Tipos mencionados: queratinizante, no queratinizante, basaliode (peor pronóstico).



Biomarcadores del carcinoma pulmonar de célula no pequeña:

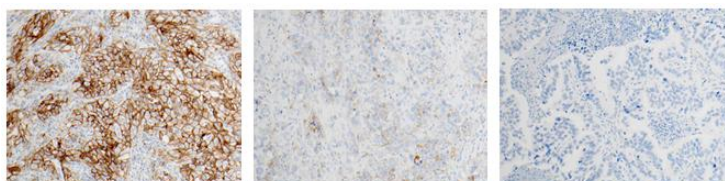
- permiten la **selección de pacientes** con potenciales dianas terapéuticas
- suponen un reto diagnóstico
- se determinan mediante inmunohistoquímica y/o técnicas moleculares
- requieren unas adecuadas **condiciones preanalíticas**
 - las muestras deben contener una cantidad / **porcentaje tumoral** suficiente
 - IHQ e HIS: ≥ 50 -100 células
 - PCR: $\geq 5\%$
 - NGS: ≥ 20 -30%
- la mayoría corresponden a "**mutaciones driver**"
- son más frecuentes en **no fumadores**



Gen/proteína	Alteración predictiva	Método de detección	Frecuencia
EGFR	mutación	PCR / NGS	8-11%
ALK	reordenamiento	IHC / ISH / NGS	2-5%
ROS1	reordenamiento	IHC / ISH / NGS	1%
PD-L1	sobreexpresión	IHC	

→ PD-L1

- ligando del receptor PD-1, expresado por células inflamatorias en c.n. para control de la respuesta inflamatoria (checkpoint inmune)
- expresión en algunos tumores $\Rightarrow$ bloqueo de la respuesta inflamatoria frente al tumor (inmuno-evasión)
- método de detección $\Rightarrow$ **inmunohistoquímica**
- biomarcador predictivo de respuesta a **inmunoterapia**



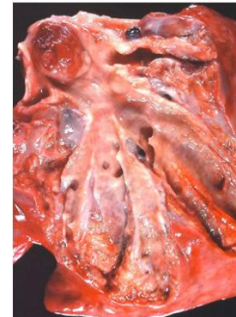
III. NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS (NENs)

Clasificación y Grados (Basada en Mitosis y Necrosis):

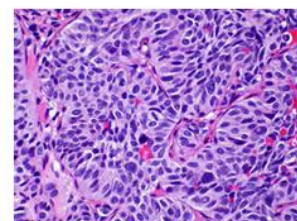
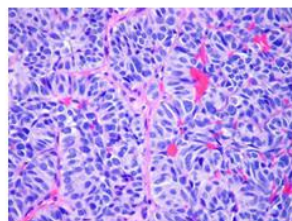
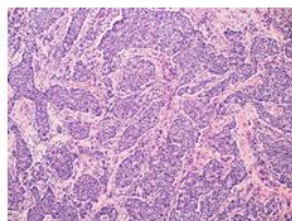
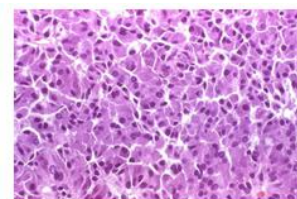
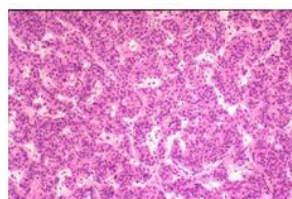
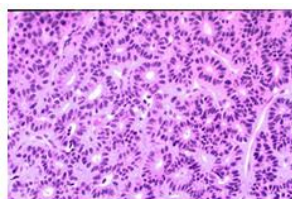
nomenclatura	Carcinoide típico	Carcinoide atípico	Carcinoma de célula pequeña	Carcinoma neuroendocrino de célula grande
necrosis	ausente	focos de necrosis	extensa necrosis	extensa necrosis
mitosis	<2 mitosis/2 mm ²	2-10 mitosis/2 mm ²	>10 mitosis/2 mm ²	>10 mitosis/2 mm ²
grado de malignidad	bajo grado	grado intermedio	alto grado	alto grado

A. Tumores neuroendocrinos – tumor carcinoide

- Neoplasias bien diferenciadas, pero con potencial maligno.
- Localización bronquial predominante con dos patrones de crecimiento:
 - Endobronquial
 - Peribronquial
- Buena delimitación periférica
- Patrón “organoide”
- Dos tipos o grados

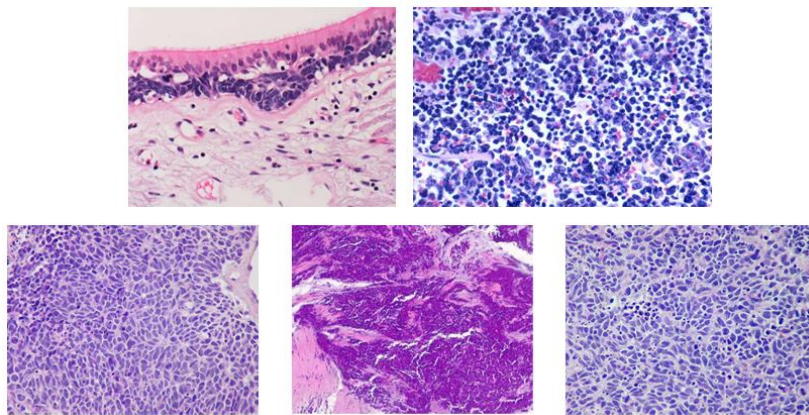


- **carcinoide típico** (<2 mitosis/2 mm² y ausencia de necrosis)
- **carcinoide atípico** (2-10 mitosis/2 mm² y/o necrosis)



B. Carcinomas neuroendocrinos – carcinomas de célula pequeña

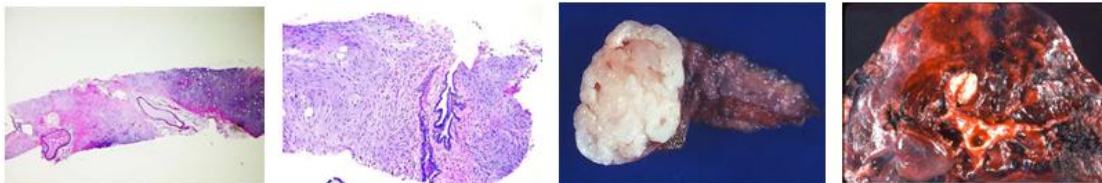
- Fuerte asociación al tabaquismo
- Debut como enfermedad localmente avanzada y metastásica
- Patrón morfológico característico:
 - Escaso citoplasma
 - Núcleos hipercromáticos con cromatina fina
 - Nucleolo poco evidente
 - Elevado índice mitótico
 - Patrón difuso con frecuente artefacto de estiramiento
- Expresión de marcadores neuroendocrinos (INMS1, CD56, sinaptofisina...)



IV. TUMORES MESENQUIMALES ESPECÍFICOS DEL PULMÓN

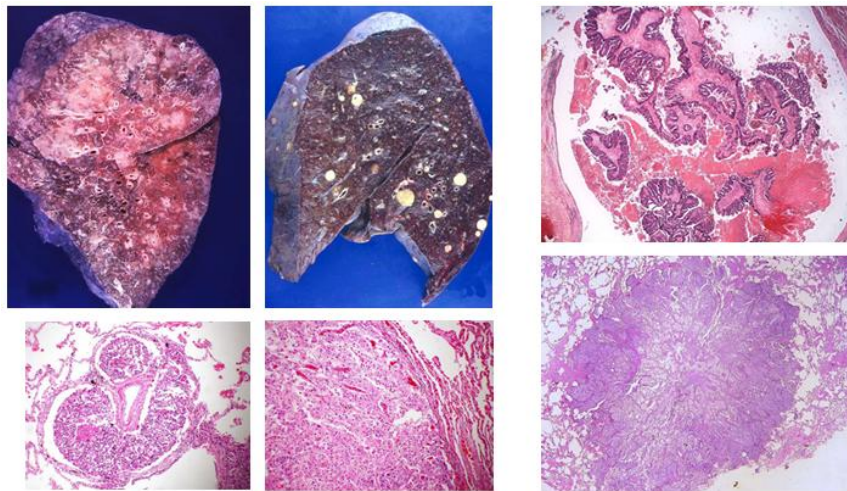
A. Hemartoma pulmonar

- Neoplasia pulmonar benigna más común.
- Hallazgo incidental.
- Rasgos radiológicos característicos.
- Nódulos bien circunscritos de localización periférica o endobronquial.
- Constituido por al menos dos estirpes mesenquimales con presencia de epitelio respiratorio atrapado.



V. METÁSTASIS PULMONARES

- localización *común* de enfermedad metastásica
- nódulos generalmente *múltiples*, bilaterales y bien circunscritos
- patrones asociados a orígenes primarios concretos:
 - ✓ cavitación central: colon, leiomiiosarcoma, carcinomas escamosos del tracto aerodigestivo superior
 - ✓ masas intrabronquiales: mama, colon, riñón
 - ✓ carcinomatosis linfangítica: mama, coriocarcinoma, páncreas, próstata, estómago
 - ✓ metástasis nodulares: mama, riñón, melanoma, sarcoma
 - ✓ émbolos tumorales: mama, coriocarcinoma, hígado, estómago
- posibilidad de origen *pulmonar*



VI. PATOLOGÍA PLEURAL

→ Derrame pleural, pleuritis, placas fibrosas, neumotórax, mesotelioma maligno

A. Exposición Ocupacional al Amianto (Asbesto)

La exposición ocupacional al amianto se asocia con diversas patologías, incluyendo:

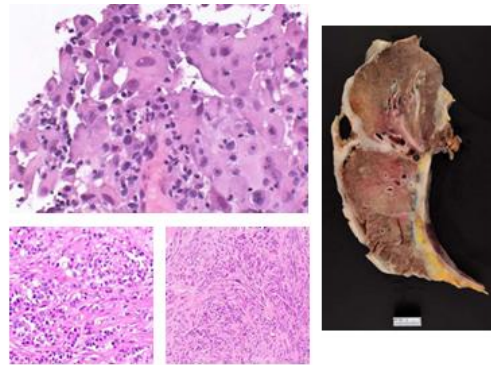
1. Fibrosis intersticial parenquimatosa (asbestosis).
2. Placas fibrosas localizadas o, raras veces, fibrosis pleural difusa.
3. Derrames pleurales.
4. Carcinoma pulmonar.
5. Mesotelioma pleural y peritoneal.
6. Carcinoma de laringe.

Derrame pleural

- principales causas: cardiopatía congestiva y enfermedad metastásica
- dos grandes grupos:
 - ✓ inflamatorio
 - seroso, serofibrinoso o fibrinoso
 - causa: inflamación pulmonar, enfermedades del colágeno o radioterapia
 - grado máximo: **empiema**
 - ✓ no inflamatorio
 - **hidrotórax** (trasudado)
 - **hemotórax**
 - **quilotórax**
- los derrames malignos suelen ser >500 ml

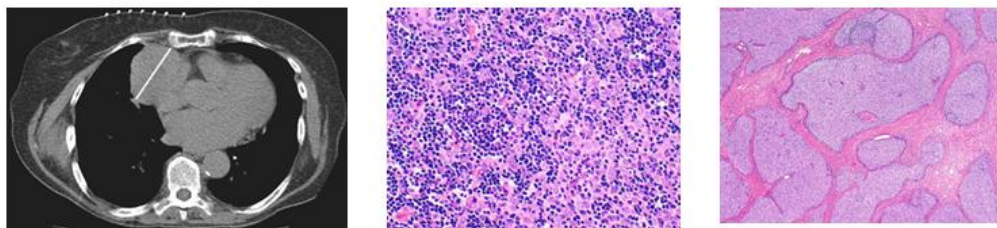
Mesotelioma maligno

- asociado con exposición al **asbesto**
- periodo de latencia de 20-40 años
- subtipos:
 - ✓ **epitelioide**
 - ✓ **sarcomatoide**
 - ✓ **bifásico**
- crecimiento multinodular y/o difuso
- diagnóstico diferencial:
 - **enfermedad metastásica**
 - **adenocarcinoma pulmonar**
 - **proliferación mesotelial reactiva**



Timoma

- tumor **epitelial** maligno derivado del timo
- la lesión solitaria más común en mediastino anterior en adultos
- síndrome autoinmune / paraneoplásico en 30-40%
- presencia variable de timocitos
- crecimiento lobulado con bandas fibrosas



VII. TUMORES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS ALTAS

- tumor maligno más frecuente $\longrightarrow$ **carcinoma escamoso**
- **localización laríngea e hipofaríngea:**
 - ✓ segundo cáncer en frecuencia del tracto respiratorio
 - ✓ asociado al tabaquismo y, en menor grado, al consumo de alcohol
 - ✓ localización más frecuente: glotis y supraglotis
- **localización orofaríngea:**
 - ✓ dos grupos diferenciados: asociado a HPV y no asociado a HPV
 - ✓ biomarcador: p16 (IHQ) o HPV (PCR)
- **localización nasofaríngea:**
 - ✓ relación con virus de Epstein-Barr
 - ✓ frecuente debut con metástasis ganglionar cervical

CUESTIONARIO

1. Clasificación Inmunofenotípica y Patrones Morfológicos

El inmunofenotipo CK7 + / CK20 - / TTF1 + / p40 - está clásicamente asociado a neoplasias con tendencia al acino terminal. ¿Cuál de los siguientes patrones de crecimiento histológico NO se menciona como característico de esta entidad?

- A. Acinar
- B. Papilar
- C. Basaloide
- D. Mucinoso
- E. Crecimiento intraalveolar / in situ

2. Diferenciación de Neoplasias Neuroendocrinas (NENs)

De acuerdo con la clasificación de las Neoplasias Neuroendocrinas (NENs) proporcionada, el Carcinoide Atípico se distingue por ser un tumor de Grado Intermedio. ¿Cuál es la combinación *mínima* de características citohistológicas necesaria para clasificar una NEN como Carcinoide Atípico?

- A. Ausencia de necrosis y menos de 2 mitosis por 2 mm²
- B. Presencia de focos de necrosis y/o 2 a 10 mitosis por 2 mm²
- C. Necrosis extensa y más de 10 mitosis por 2 mm²
- D. 2 a 10 mitosis por 2 mm² y ausencia de focos de necrosis
- E. Focos de necrosis o menos de 2 mitosis por 2 mm²

3. Biomarcadores Predictivos y Respuesta Inflamatoria

El PD-L1 es un biomarcador predictivo de respuesta a inmunoterapia. ¿Cuál es la función biológica específica citada que relaciona al PD-L1 con la respuesta terapéutica?

- A. Es una mutación *driver* común en pacientes no fumadores
- B. Su expresión determina la cronicidad de la fibrosis intersticial parenquimatosa
- C. Se relaciona directamente con el punto de control inmune (*immune checkpoint*) de la respuesta inflamatoria
- D. Es un marcador que indica la presencia de cromatina fina en el citoplasma
- E. Su presencia es indispensable para el diagnóstico diferencial del leiomioma

4. Criterios de Alto Grado en NENs

El Carcinoma de Célula Pequeña (CCP) y el Carcinoma Neuroendocrino de Célula Grande son clasificados como neoplasias de Alto Grado. ¿Qué características son *ambas* necesarias para clasificar a estas dos entidades como de Alto Grado?

- A. Focos de necrosis y 2-10 mitosis/2 mm²
- B. Ausencia de necrosis y < 2 mitosis/2 mm²
- C. Necrosis extensa y > 10 mitosis/2 mm²
- D. Debut como enfermedad localmente avanzada y cromatina fina
- E. Patrón de crecimiento peribronquial predominante y marcadores INMS1

5. Características Morfológicas del Carcinoma de Célula Pequeña (CCP)

Además de ser una neoplasia neuroendocrina de Alto Grado, el Carcinoma de Célula Pequeña presenta rasgos morfológicos nucleares y citoplasmáticos distintivos. ¿Cuál es la combinación correcta de estas características?

- A. Citoplasma abundante con cromatina gruesa y nucleolo muy evidente.
- B. Citoplasma escaso con cromatina fina y nucleolo poco evidente.
- C. Citoplasma abundante con cromatina fina y nucleolo muy evidente.
- D. Escasa mitosis (< 2 mitosis/2 mm²) y nucleolo poco evidente.
- E. Cromatina fina y debut como enfermedad localmente avanzada.

6. Patologías Asociadas a la Exposición Ocupacional al Amianto El documento enumera varias patologías asociadas a la exposición ocupacional al amianto (asbesto). ¿Cuál de las siguientes entidades *no* se incluye específicamente en la lista de patologías relacionadas con el amianto proporcionada?

- A. Asbestosis (fibrosis intersticial parenquimatosa)
- B. Carcinoma pulmonar
- C. Derrames pleurales
- D. Carcinoma de laringe
- E. Carcinoma de células grandes con necrosis extensa

7. Origen de Tumores Secundarios con Patrón Específico

Existen tumores secundarios o metástasis que pueden presentarse como masas intrabronquiales. ¿Qué origen neoplásico *no* fue citado como causa de masas intrabronquiales, sino como causa de carcinomatosis?

- A. Carcinomas escamosos del tracto aerodigestivo superior
- B. Leiomiosarcoma
- C. Colon
- D. Mama
- E. Todas las anteriores pueden causar masas intrabronquiales.

8. Requisitos Diagnósticos para Terapias Dirigidas

Para el estudio de las mutaciones *driver*, ¿qué requisito es fundamental en las muestras, independientemente de la técnica IHQ o HIS utilizada?

- A. Que el tumor primario constituya el 85% de la lesión
- B. Que la neoplasia sea de bajo grado (carcinoide típico)
- C. Que se trate de un hallazgo incidental bien circunscrito
- D. Que las muestras contengan una cantidad/porcentaje tumoral suficiente
- E. Que solo se requiera el estudio en pacientes fumadores

9. Inmunofenotipo y Patrones de Queratinización

El segundo grupo de neoplasias, que tiende a mostrar patrones de queratinización (queratinizante, no queratinizante, basaloide), presenta el inmunofenotipo característico:

- A. CK7 + / CK20 - / TTF1 + / p40 -
- B. CK7 + / CK20 - / TTF1 - / p40 +
- C. CK7 - / CK20 + / TTF1 + / p40 -
- D. INMS1 + / CD56 + / sinaptofisina +
- E. p40 + / INMS1 + / CK7 -

10. Neoplasia de Estirpes Mesenquimales Múltiples

Se describe una neoplasia constituida por **al menos dos estirpes mesenquimales con presencia de epitelio respiratorio atrapado**. ¿A cuál de las siguientes categorías descritas en las fuentes corresponde esta definición?

- A. Carcinoma de célula pequeña
- B. Neoplasia neuroendocrina bien diferenciada
- C. Neoplasia pulmonar endobronquial o bien circunscrita

- D. La neoplasia constituida por al menos dos estirpes mesenquimales con presencia de epitelio respiratorio atrapado
- E. Carcinoma escamoso basaloide