

AP-TEMA-12.pdf



clauumaar_



**PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS Y TERAPEUTICOS
ANATOMO-PATOLOGICOS**



3º Grado en Medicina



**Facultad de Medicina
Universidad de Zaragoza**

TEMA 12 – TUMORES EPITELIALES MALIGNOS

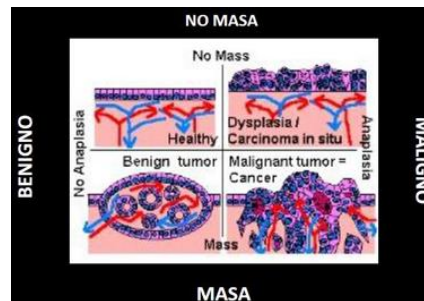
1.INTRODUCCIÓN

El gran bloque, tanto de casos nuevos como de muertes, está formado por carcinomas. En primer lugar se encuentran los relacionados con las hormonas (mama y próstata), seguidos del de pulmón (más mortalidad).

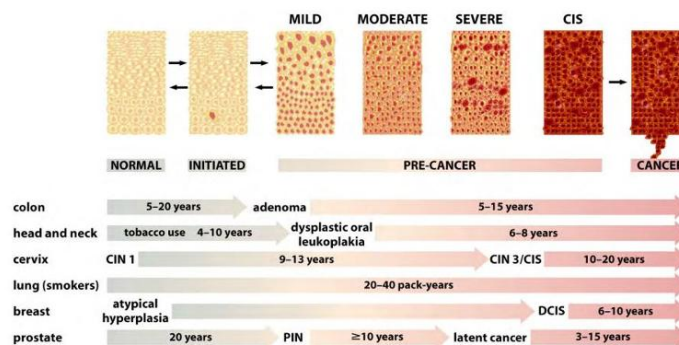
Estimated New Cases					
		Males	Females		
Prostate	268,490	27%		Breast	287,850 31%
Lung & bronchus	117,910	12%		Lung & bronchus	118,830 13%
Colon & rectum	80,690	8%		Colon & rectum	70,340 8%
Urinary bladder	61,700	6%		Uterine corpus	65,950 7%
Melanoma of the skin	57,180	6%		Melanoma of the skin	42,600 5%
Kidney & renal pelvis	50,290	5%		Non-Hodgkin lymphoma	36,350 4%
Non-Hodgkin lymphoma	44,120	4%		Thyroid	31,940 3%
Oral cavity & pharynx	38,700	4%		Pancreas	29,240 3%
Leukemia	35,810	4%		Kidney & renal pelvis	28,710 3%
Pancreas	32,970	3%		Leukemia	24,940 3%
All Sites	983,160	100%		All Sites	934,870 100%

Estimated Deaths					
		Males	Females		
Lung & bronchus	68,820	21%		Lung & bronchus	61,360 21%
Prostate	34,500	11%		Breast	43,250 15%
Colon & rectum	28,400	9%		Colon & rectum	24,180 8%
Pancreas	25,970	8%		Pancreas	23,860 8%
Liver & intrahepatic bile duct	20,420	6%		Ovary	12,810 4%
Leukemia	14,020	4%		Uterine corpus	12,550 4%
Esophagus	13,250	4%		Liver & intrahepatic bile duct	10,100 4%
Urinary bladder	12,120	4%		Leukemia	9,980 3%
Non-Hodgkin lymphoma	11,700	4%		Non-Hodgkin lymphoma	8,550 3%
Brain & other nervous system	10,710	3%		Brain & other nervous system	7,570 3%
All Sites	322,090	100%		All Sites	287,270 100%

Cuando no hay masa ni atipia, el epitelio es normal. Cuando hay masas, pero no hay células atípicas, se habla de tumor benigno. En el carcinoma in situ y diferentes grados de displasia no hay masa, pero sí alteraciones citológicas (atipia). Cuando se rompe la membrana basal, se habla de cáncer invasor, con células atípicas y masa tumoral.



Desde que un epitelio presenta su primera mutación (con ventaja selectiva) hasta que llega a un carcinoma invasor, pasa por ciertas etapas: displasia de grado leve, moderado y severo, carcinoma in situ y, finalmente, invasión. El tiempo entre el inicio del proceso y el culmen metastático depende del tipo de cáncer.



La edad es el mayor factor de riesgo para desarrollar tumores, incluidos los cánceres

La enfermedad tarda mucho tiempo en desarrollarse, lo que hace difícil anticiparse.

El proceso empieza con una mutación en una célula aislada, que presenta crecimiento anormal por ventaja selectiva (hiperplasia). Después pasa por los estadios de displasia, carcinoma in situ e invasión. Generalmente, si no se trata al llegar a CIS, empieza a invadir.

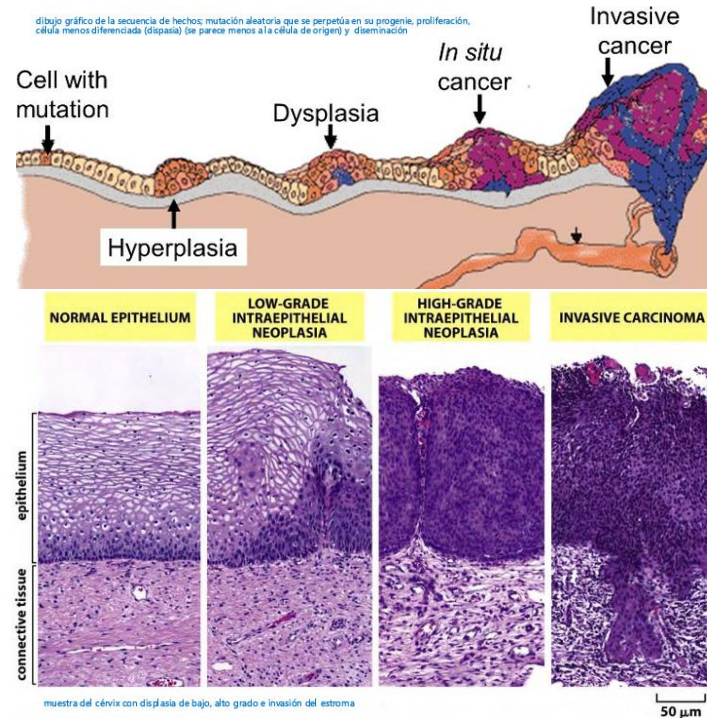
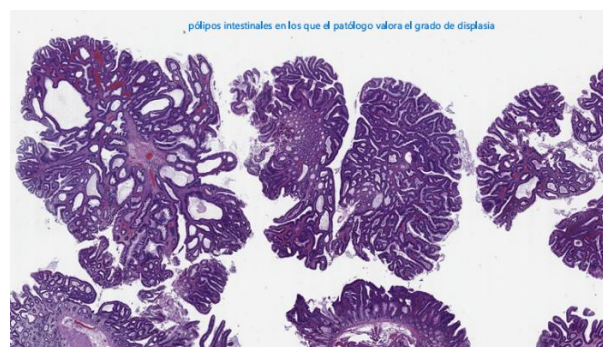
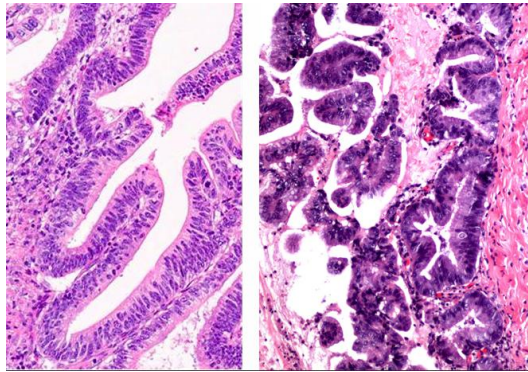


Imagen 1: epitelio cervical donde comienza a desarrollarse un carcinoma.

Imagen 2: es una displasia de bajo grado y la tercera es de alto grado, que desestructura totalmente la arquitectura del tejido (carcinoma in situ). Finalmente hay invasión. El cáncer como enfermedad genética: carcinogénesis secuencial. Ej.: en los pólipos de colon, un evento temprano es la mutación del gen supresor de tumores (APC) y se van añadiendo alteraciones driver que van marcando las secuencias de la evolución de la displasia en el pólipo hasta llegar al carcinoma invasor. En los pólipos adenomatosos se ha visto que cada lesión previa al cáncer queda definida por una serie de mutaciones específicas.

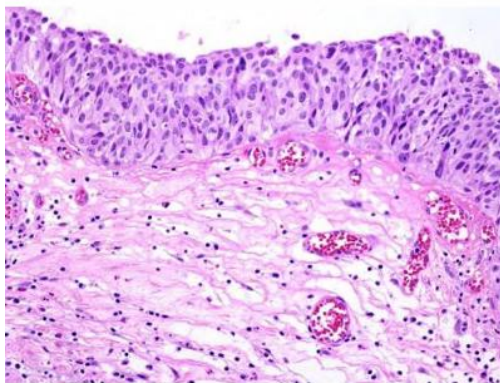
El cáncer como enfermedad genética: Carcinogénesis secuencial



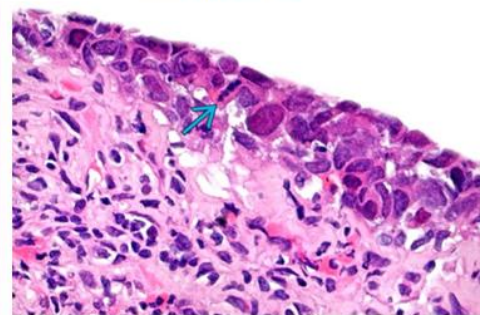


A la izquierda hay una displasia de bajo grado. A la derecha una displasia de alto grado en la que hay más cantidad de células y núcleos más hipercromáticos (se están replicando).

epitelio de vejiga con carcinoma de bajo grado

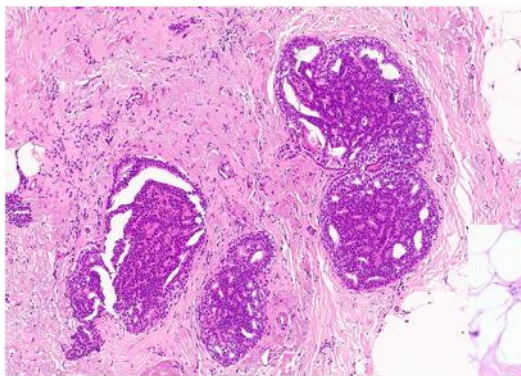


carcinoma de vejiga de alto grado
núcleos pleomórficos

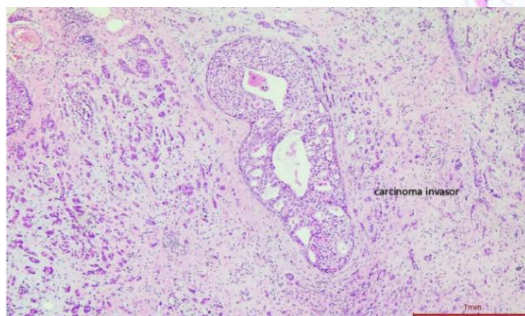
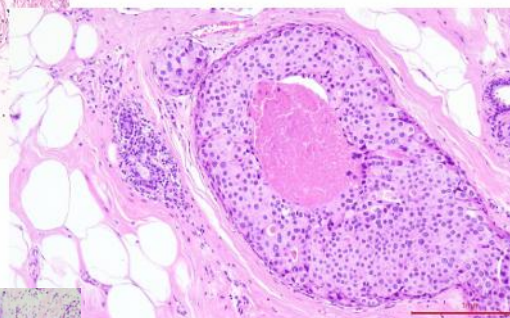


Epitelio urotelial de la vejiga.

Comparación entre uno normal y un carcinoma in situ.



carcinoma de mama



carcinoma invasor

2. CLASIFICACIÓN HISTOGENÉTICA DE LOS CARCINOMAS

- Adenocarcinoma → epitelio glandular/secretor
- Carcinoma escamoso o epidermoide → epitelio escamoso
- Carcinoma basocelular → capa basal del epit. escamoso piel
- Carcinoma urotelial / transicional → epitelio transicional
- Carcinoma neuroendocrino → células neuroendocrinas
- Carcinoma indiferenciado → diagnóstico de exclusión

2.1 - Adenocarcinomas

- El carcinoma más frecuente (sin contar el carcinoma basocelular)
- Variables grados de diferenciación
- Múltiples subtipos con distinto pronóstico
- Marcadores inmunohistoquímicos variables, dependiendo de origen y tipo histológico

✓ citoqueratinas (CK7/CK20)

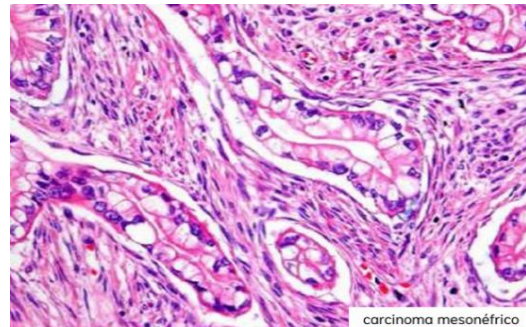
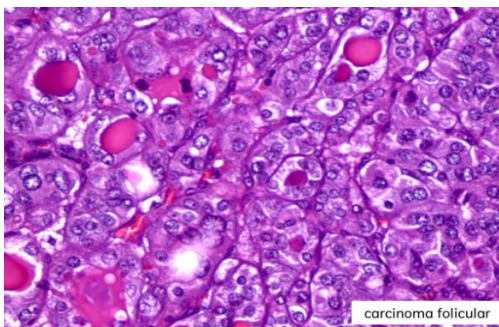
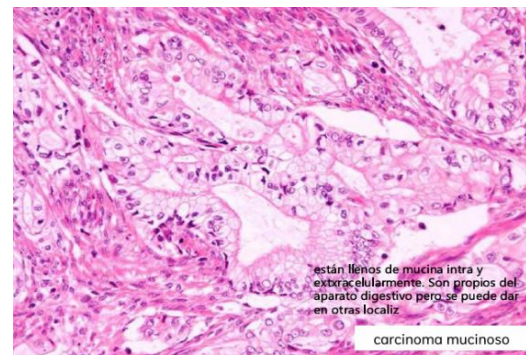
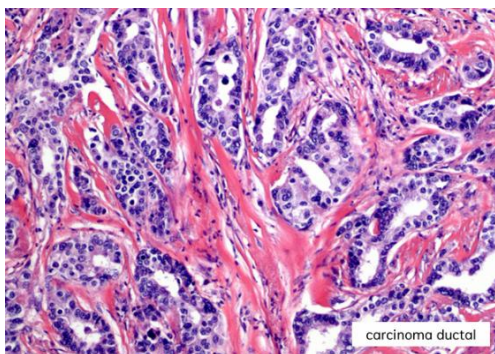
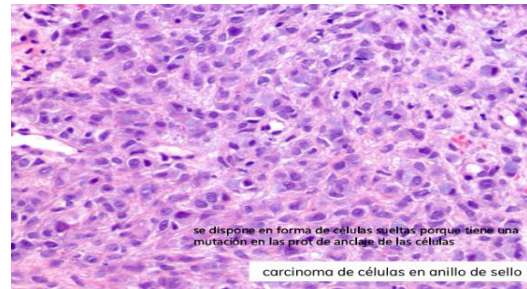
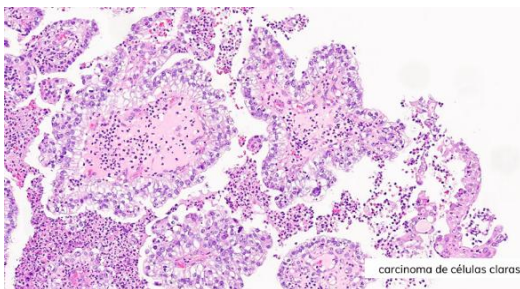
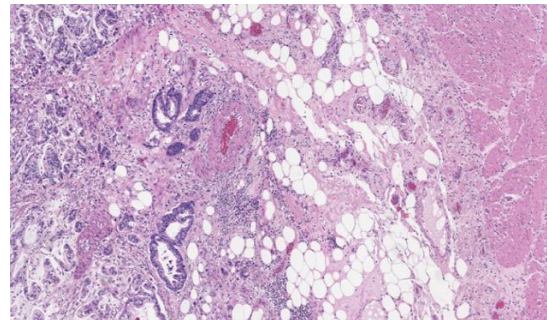
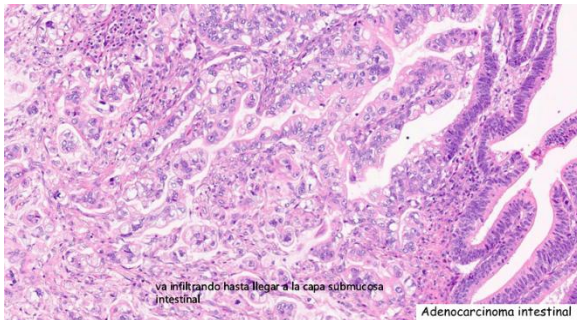
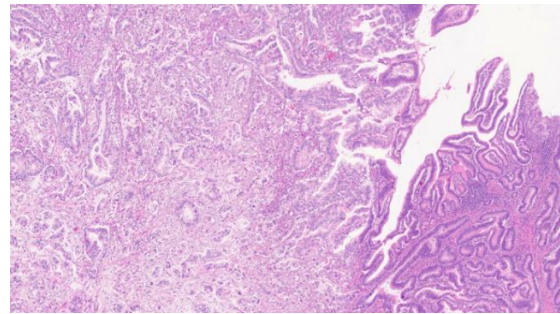
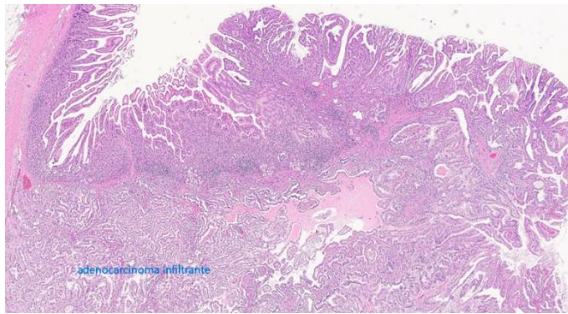
✓ factores de transcripción (GATA3, TTF1, PAX8...)

→ Cuando no conocemos el origen jugamos con las citoqueratinas 7 y 20.

Tipos:

- | | |
|---|-------------------------|
| • adenocarcinoma (NOS) | • carcinoma seroso |
| • carcinoma ductal | • carcinoma papilar |
| • carcinoma lobulillar | • carcinoma folicular |
| • carcinoma micropapilar | • carcinoma mucinoso |
| • carcinoma endometrioide | • hepatocarcinoma |
| • carcinoma de células claras | • colangiocarcinoma |
| • carcinoma de células en anillo de sello | • carcinoma mesonéfrico |
| • cistadenocarcinoma | • carcinosarcoma |
| • carcinoma apocrino | • carcinoma ecrino |

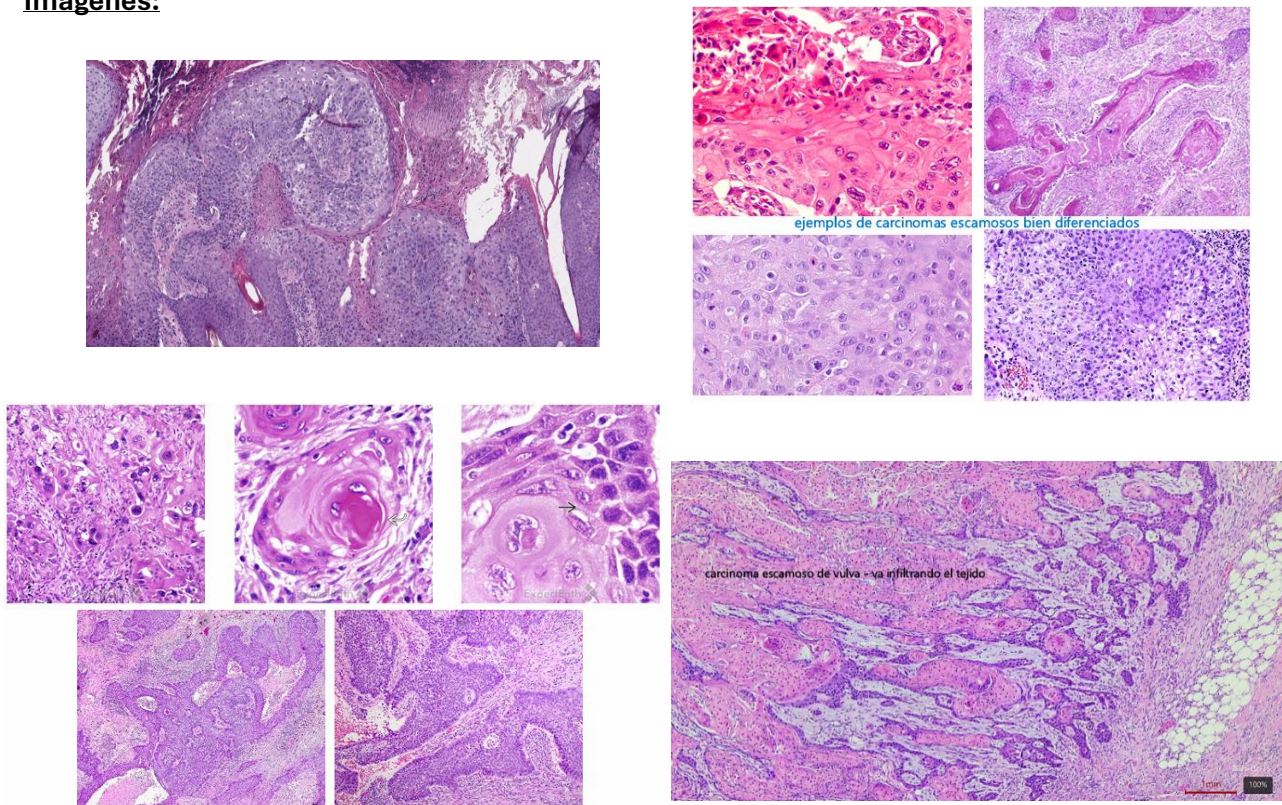
Imágenes:



1.2 – Carcinoma escamoso

- Queratinización variable
- Grados variables de diferenciación sin clara significación pronóstica
- OJO! al subtipo basaloide
- Ocasional implicación de VPH → p16 (biomarcadores que nos permiten clasificar de forma separada los tumores)
- Marcadores inmunohistoquímicos poco específicos (p40+, p63+, CKs variables)
- No nos permite determinar su origen. Expresan todos de forma similar. Perfil histológico igual
- Diferencias con el adenocarcinoma = todos tienen patrón inmunohistoquímico similar y el grado de diferenciación no tiene tanto que ver con el pronóstico

Imágenes:

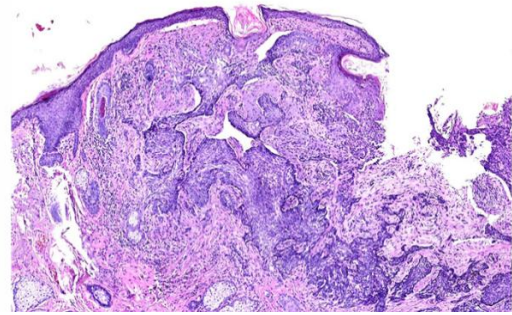
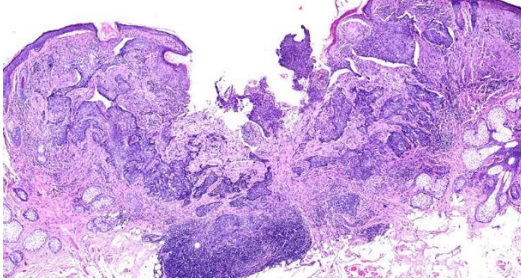


1.3 – Carcinoma basocelular

- Células similares a las de la capa basal de la epidermis y de los anejos
- El carcinoma más frecuente
- Relacionado con la exposición solar y con la edad
- Localmente agresivo pero rara vez metastatizante
- Localización:
 - Piel: zonas expuestas al sol (preferentemente)
 - Otras zonas menos frecuentes: vulva

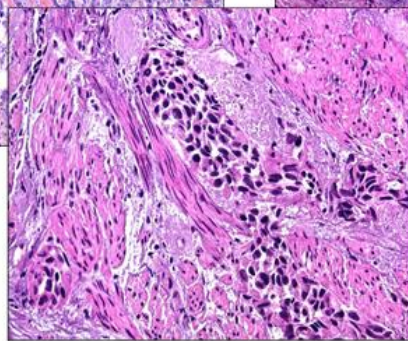
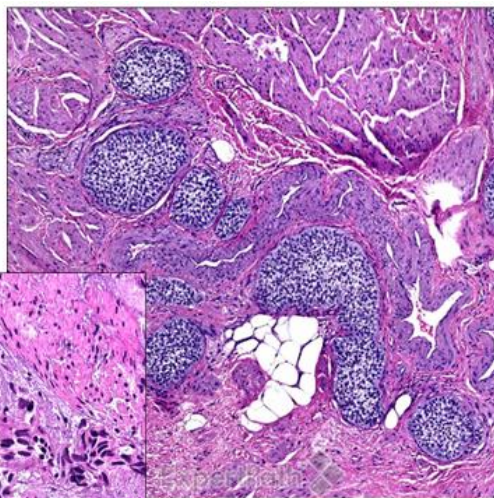
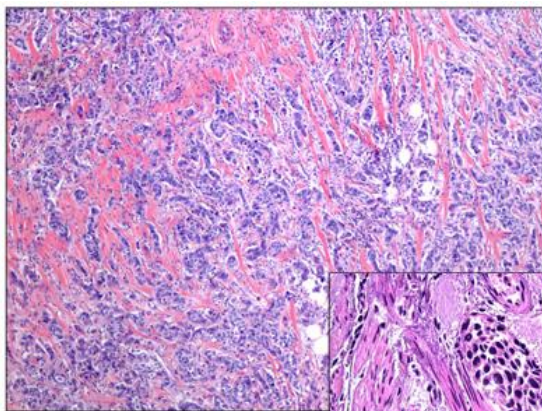
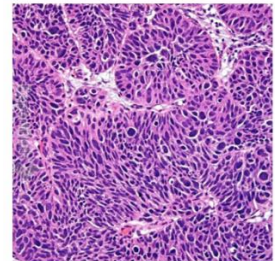
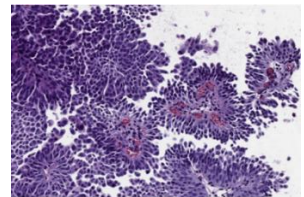
- **No afecta a mucosas!!**

epidermis ulcerada con el tumor azulado (poco citoplasma y mucho núcleo)



1.4 – Carcinoma transicional o urotelial

- Localizado en **vías urinarias** revestidas por urotelio (pelvis renal, uréter, **vejiga** y uretra)
- Carácter **recidivante** con riesgo de progresión de **estadio** (infiltración de la pared) y de **grado** (diferenciación histológica)
- Patrones de crecimiento:
 - papilar superficial (**más frecuente y mejor pronóstico**)
 - invasivo
- Marcadores inmunohistoquímicos no específicos



1.5 – Tumores neuroendocrinos

- Derivados de células neuroendocrinas procedentes de la cresta neural y localizadas en:
 - Formando glándulas: hipófisis, paratiroides, médula adrenal y paraganglios

- **De forma difusa:** páncreas, tracto intestinal, tracto respiratorio, tracto urogenital, vía biliar, células C de tiroides y piel
- Terminología: depende del **órgano de origen**
- Marcadores inmunohistoquímicos característicos: **sinaptofisina, cromogranina, INMS1 y CD56** (al menos dos de ellos +)
- Ausencia de contrapartida “completamente benigna”

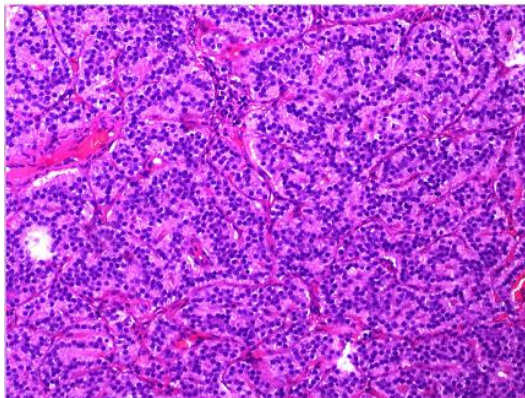
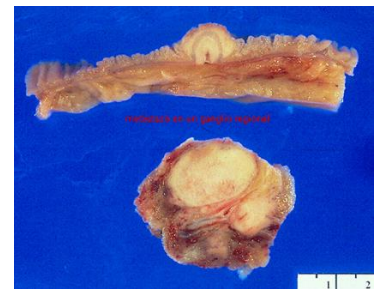
Tipos:

- Tumores neuroendocrinos gastro-entero-pancreáticos }
 - **Tumor neuroendocrino bien diferenciado**, grados 1-3
 - Carcinoma neuroendocrino
- Tumores neuroendocrinos de pulmón
 - Carcinoide típico
 - Carcinoide atípico
 - **Carcinoma de célula pequeña (+ frecuente)**
 - Carcinoma neuroendocrino de célula grande

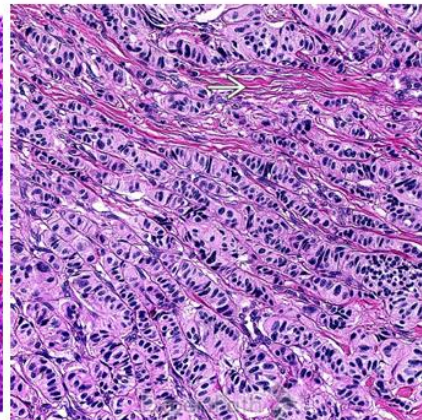
Ordenados de menor a mayor agresividad

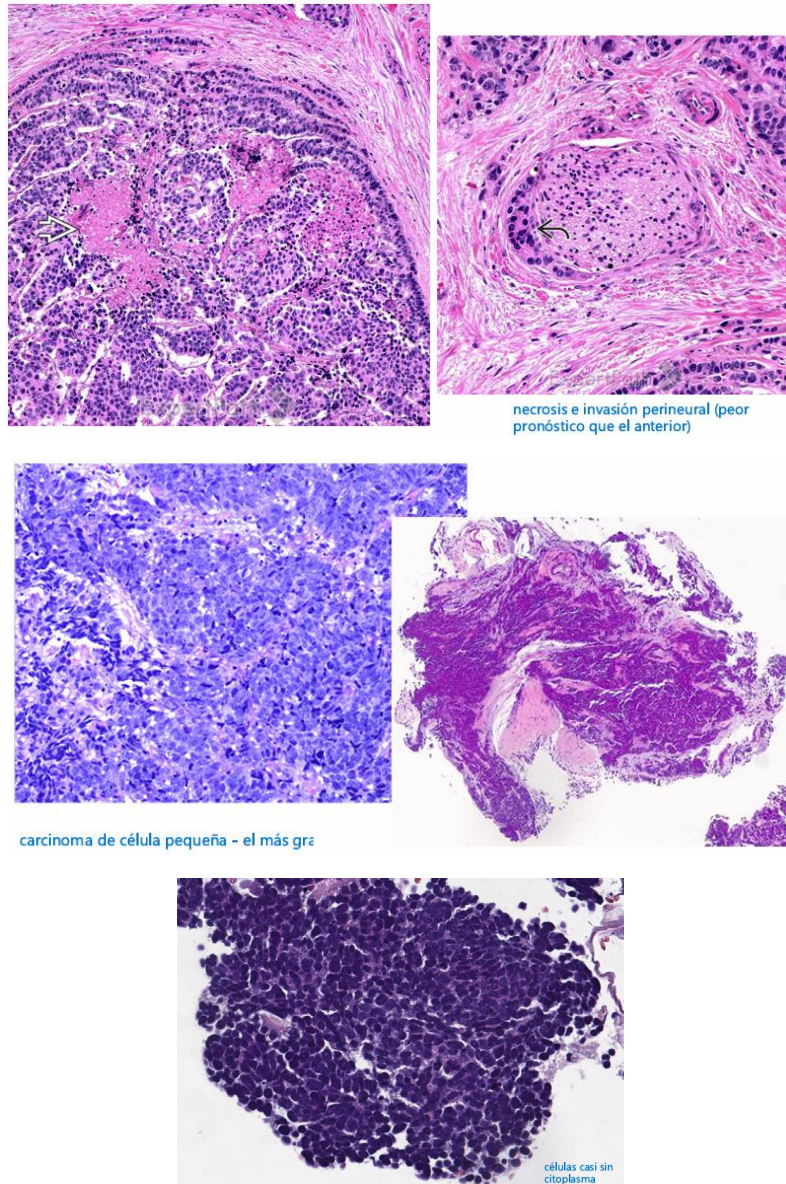
Ejemplos más destacados:

- Tumores neuroendocrinos intestinales bien diferenciados
- Carcinoma de célula pequeña de pulmón (tumor **TOTALMENTE** vinculado al hábito tabáquico – mínimo tienes que ser fumador pasivo para desarrollar este tumor)
- Tumor de células de Merkel



forma trabéculas, nidos





3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

- **Características morfológicas del tumor**

- Diferenciación glandular
- Presencia de mucina- queratinización

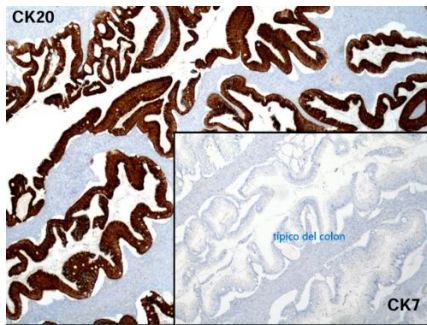
- **Perfil inmunohistoquímico**

- Patrón de citoqueratinas (CK7/CK20)
- Marcadores característicos de una estirpe (TTF1, GATA3, CDX2...)

- **Técnicas moleculares**

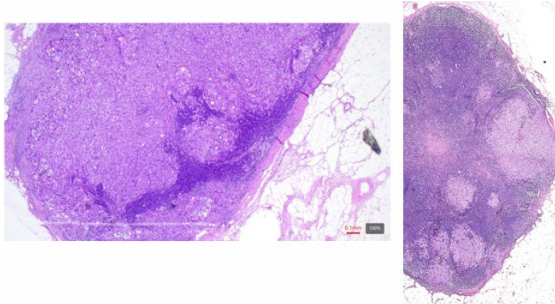
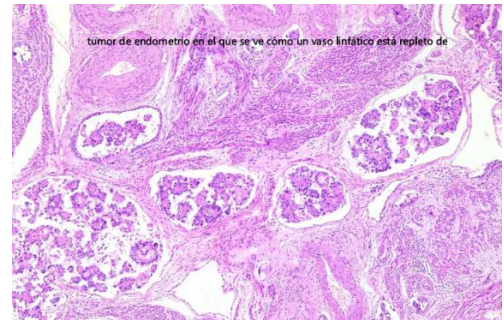
- Hibridación in situ (FISH): amplificaciones, traslocaciones, reordenamientos...
- PCR: mutaciones puntuales, deleciones...

- Secuenciación masiva (NGS): paneles de genes



Parámetros morfológicos relevantes

- Tipo histológico
- Tamaño tumoral
- Grado de diferenciación
- Invasión linfática y/o vascular
- Nivel de infiltración
- Estado de márgenes quirúrgicos
- Estatus ganglionar



3.1 - Características moleculares de los carcinomas

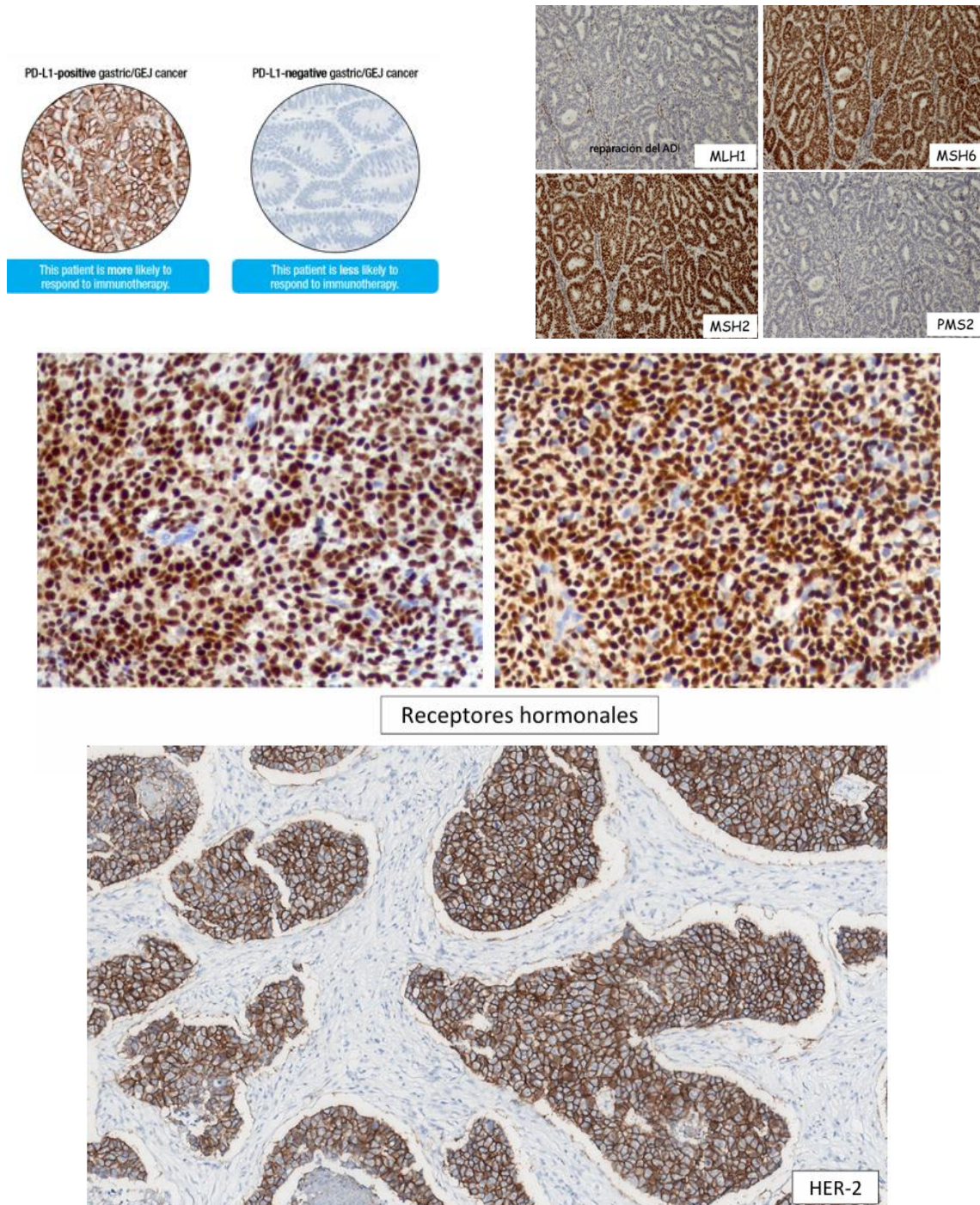
- Cariotipos complejos y variables de unos pacientes a otros, con frecuentes mutaciones puntuales o pequeñas deleciones afectando a:
 - Genes supresores de tumores (p53, APC, gen del retinoblastoma...)
 - Genes reparadores (BRCA 1 y 2, MMR repair...)
 - Proto-oncogenes (myc, familia EGFR, familia RAS, bcl2...)
- Varias mutaciones driver

PD-L1 como biomarcador de inmunoterapia

➔ Actúa en condiciones normales frenando la inflamación

- Proteína transmembrana que se expresa de manera constitutiva en las células presentadoras de antígeno
- Unión a su ligando PD-1 (receptor de PD-L1), presente en células hematolinfoides activadas (linfocitos T y B, macrófagos, células dendríticas y monocitos)
- Regulación de la actividad de la célula T efectora dentro de los tejidos y de los tumores

- Estas funciones aprovechadas por los tumores como mecanismo de evasión inmune
- La expresión inmunohistoquímica de PD-L1 se utiliza como biomarcador de respuesta a inmunoterapia
- Más frecuente en tumores con alto contenido mutacional y, por tanto, con mayor número de neoantígenos y más inmunógeno



CUESTIONARIO

Pregunta 1

Según la clasificación histogenética de los carcinomas, ¿cuál es el tipo de tumor maligno epitelial que se origina específicamente en el epitelio glandular o secretor? A. Carcinoma escamoso o epidermoide. B. Carcinoma basocelular. C. Carcinoma neuroendocrino. D. Carcinoma urotelial. E. Adenocarcinoma.

Pregunta 2

¿Cuál de los siguientes carcinomas es considerado el más frecuente, si se excluye el Carcinoma basocelular? A. Carcinoma escamoso, debido a su amplia localización. B. Carcinoma urotelial, por su carácter recidivante. C. Carcinoma neuroendocrino de célula pequeña. D. Carcinoma indiferenciado, al ser diagnóstico de exclusión. E. Adenocarcinoma.

Pregunta 3

El Carcinoma Basocelular es un tumor epitelial maligno con las siguientes características, EXCEPTO: A. Se relaciona con la exposición solar. B. Sus células son similares a las de la capa basal de la epidermis. C. Es localmente agresivo. D. Es el carcinoma más frecuente. E. Presenta frecuentemente metástasis a distancia.

Pregunta 4

Dentro de los tumores epiteliales malignos, los marcadores inmunohistoquímicos característicos de los Tumores Neuroendocrinos deben incluir al menos dos de las siguientes proteínas: A. p40 y p63. B. CK7 y CK20. C. TTF1 y PAX8. D. GATA3 y CDX2. E. Sinaptofisina, cromogranina, INMS1 o CD56.

Pregunta 5

En el Carcinoma Urotelial/Transicional, una de las características más relevantes en su comportamiento es: A. El alto grado de queratinización variable. B. La frecuente implicación del VPH. C. El origen en la capa basal del epitelio escamoso. D. La dependencia de receptores hormonales. E. Su carácter recidivante con riesgo de progresión de estadio y de grado.

Pregunta 6

El Carcinoma Escamoso o epidermoide puede tener su origen en diversos tipos de epitelios, incluyendo todos los siguientes, EXCEPTO: A. Epitelio plano poliestratificado malpighiano queratinizado (como en la piel o labio). B. Epitelio escamoso no queratinizado de mucosas (vía genitourinaria baja). C. Cualquier epitelio que haya sufrido metaplasia escamosa (como en el pulmón). D. Parénquimas de glándulas endocrinas, como el tiroides. E. Zonas de transición cutáneo-mucosa (vía aerodigestiva superior).

Pregunta 7

El sistema de estadificación pTNM evalúa parámetros morfológicos relevantes para el pronóstico y tratamiento. ¿Qué representa específicamente el parámetro 'T'? A. Tipo histológico. B. Ganglios linfáticos (Lymph Nodes). C. Metástasis (M). D. Grado de diferenciación. E. Tumor (tamaño o nivel de invasión).

Pregunta 8

El Adenocarcinoma puede originarse en parénquimas glandulares. ¿Cuál de los siguientes pares contiene una glándula exocrina y una glándula endocrina, respectivamente, listadas como lugares de

origen del adenocarcinoma? A. Hipófisis y páncreas exocrino. B. Tiroides y glándula salivar. C. Hígado y paratiroides. D. Páncreas endocrino y endometrio. E. Vías biliares y mama.

Pregunta 9

Los carcinomas malignos presentan frecuentemente cariotipos complejos y variables con mutaciones puntuales o deleciones que afectan a tres grupos principales de genes. ¿Cuál de los siguientes es un ejemplo de gen supresor de tumores citado en las fuentes? A. myc. B. familia EGFR. C. BRCA 1. D. p53. E. HER-2.

Pregunta 10

La proteína transmembrana PD-L1 se utiliza como biomarcador en el diagnóstico de carcinomas debido a que: A. Es un factor de transcripción que diferencia el origen histológico del tumor. B. Siempre indica la ausencia de mutaciones puntuales en genes supresores de tumores. C. Se expresa constitutivamente solo en células tumorales con bajo contenido mutacional. D. Su expresión inmunohistoquímica se utiliza como biomarcador de respuesta a inmunoterapia. E. Es esencial para la formación de citoqueratinas (CK7/CK20) en carcinomas.