

Alcance

Este conjunto de datos ha sido desarrollado para las piezas de resección de los cánceres de pulmón. No es aplicable a las muestras obtenidas con biopsias broncoscópicas o transtorácicas. Los tumores primarios sincrónicos deben informarse por separado.

Nota 1 – Nódulos tumorales separados (esencial)

Razón/datos de respaldo

No es infrecuente encontrar más de un nódulo tumoral discreto en las piezas de resección de los cánceres pulmonares. Es importante diferenciar los tumores primarios sincrónicos respecto de un tumor que haya producido metástasis intrapulmonares, ya que difieren tanto en su pronóstico como en su estadificación.^{1,2} Los nódulos tumorales separados, de tipos histológicos diferentes, se consideran tumores primarios sincrónicos y deben registrarse como tales en el informe anatomopatológico, con la categoría T más alta, seguida del sufijo «m», para indicar multiplicidad, o debe incluirse el número de tumores, entre paréntesis (por ejemplo, T1b[m] o T1b[2]). Para distinguir varios nódulos tumorales con características histológicas similares se han utilizado desde hace mucho tiempo los criterios de Martini y Melamed.³ Según estos criterios, los tumores con similar histología se categorizan como primarios sincrónicos si están en diferentes segmentos, lóbulos o pulmones, se originan respectivamente de un carcinoma in situ, y no hay carcinoma ni en los territorios linfáticos comunes a ambos ni metástasis extrapulmonares en el momento del diagnóstico.³ Más recientemente, se ha propuesto la evaluación histológica exhaustiva como método de distinción fiable.⁴ Aunque un análisis detallado de esta técnica está fuera del alcance de este documento, esta evaluación exhaustiva no solo examina si varios tumores comparten las mismas características histológicas principales, sino también las similitudes en los porcentajes de otras características histológicas y del estroma.

La supervivencia de los pacientes que presentan en el mismo lóbulo varios nódulos tumorales que no se consideran tumores primarios sincrónicos es similar a la de los pacientes con tumores solitarios que, por su tamaño u otros criterios, quedan comprendidos en la categoría T3 y que por tal motivo se estadifican de forma similar. Del mismo modo, la similitud en la supervivencia entre los pacientes que presentan en diferentes lóbulos del mismo pulmón varios nódulos tumorales no considerados tumores primarios sincrónicos y los pacientes con tumores solitarios que satisfacen los criterios de clasificación T4, ha motivado que la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC, Union for International Cancer Control) ¹ y el Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC, Joint Committee on Cancer)² recomienden una estadificación similar para esos pacientes.

 [Regresar](#)

Nota 2 - Aspecto macroscópico de la pleura que reviste el tumor (no esencial)

Razón/datos de respaldo

El aspecto macroscópico de la pleura visceral que cubre el tumor puede ayudar a definir los bloques de tejido que se remitirán y a valorar el grado de sospecha de invasión de la pleura visceral. Debe señalarse, sin embargo, que el «fruncimiento» macroscópico de la pleura visceral, en sí mismo, no es evidencia diagnóstica de invasión de la pleura visceral;⁵ tal invasión debe confirmarse histológicamente.

 [Regresar](#)

Nota 3 - Atelectasia/neumonitis obstructiva con extensión a la región hilar (esencial)

Razón/datos de respaldo

La presencia y extensión de atelectasia/neumonía obstructiva son factores que se consideran para la asignación de la categoría T. Si bien lo más probable es observarlas asociadas con tumores centrales que obstruyen los bronquios lobares proximales o principales, puede que sea difícil evaluar con precisión este parámetro de estadificación en las piezas de resección, y a menudo se requiere una correlación con los datos radiológicos.⁶ A veces, en ausencia de información radiológica, este parámetro no es evaluable. En la 8.ª edición de la UICC¹ y del AJCC,² se ha modificado el peso de la atelectasia/neumonitis obstructiva para la estadificación con respecto a la 7.ª edición, de modo que la atelectasia/neumonitis obstructiva con extensión a la región hilar con compromiso parcial o total del pulmón se categorizan como pT2, salvo que otras características dicten una categoría T más alta.

 [Regresar](#)

Nota 4 - Dimensión máxima del tumor (esencial)

Razón/datos de respaldo:

Por largo tiempo el tamaño tumoral se ha reconocido como un indicador importante del pronóstico en el cáncer pulmonar.⁷ En función de los datos de supervivencia, la 8.a edición del sistema TNM ha subdividido la categoría T según el tamaño del tumor.^{1,2} El diámetro máximo de un tumor, medido al milímetro más cercano, se debe evaluar, idealmente, en la muestra no fijada para evitar la posibilidad de subestimación por el encogimiento de la muestra causado por la fijación con formol.⁸ En muestras con múltiples tumores primarios sincrónicos, la asignación de la categoría T se basa en el tumor de mayor tamaño.

Se debe tener el cuidado de no sobreestimar el tamaño tumoral como resultado de incluir en la medición zonas de neumonía obstructiva adyacente. La evaluación macroscópica del tamaño tumoral debe confirmarse microscópicamente, y en los casos en que por error se haya incluido en la medición el tejido adyacente afectado por la neumonía obstructiva, se deberá hacer la corrección que corresponda del tamaño tumoral.

 [Regresar](#)

Nota 5 – El tumor afecta la carina (esencial)

Razón/datos de respaldo

En función de los datos disponibles, la 8.ª edición del sistema TNM ha modificado la influencia en la estadificación del compromiso de un bronquio principal. La distancia a la carina ha dejado de ser un factor para la designación de la categoría pT en los tumores que afectan el bronquio principal pero sin invadir la carina.

 [Regresar](#)

Nota 6 – Tipo histológico del tumor (esencial)

Razón/datos de respaldo

Todos los carcinomas pulmonares deben tipificarse según la clasificación de 2015 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que se presenta más abajo.⁹ La precisión de la tipificación del carcinoma pulmonar reviste cada vez más importancia debido a que las características histológicas influyen en la decisión usar o no pruebas moleculares (ver a continuación) y del régimen de quimioterapia que se considere más adecuado en los pacientes con indicación de tratamiento adyuvante. Por la importancia central de la tipificación histológica para el manejo del paciente, no es aceptable la designación de «carcinoma pulmonar de células no pequeñas, sin otra especificación» (CPNM, SOE) en las piezas de resección.¹⁰ Si bien el análisis detallado de las características anatomopatológicas de los diversos tipos histológicos de los carcinomas pulmonares está fuera del alcance de este documento, se menciona que la inmunohistoquímica puede ser de gran ayuda para la clasificación de neoplasias poco diferenciadas.

Se debe realizar un muestreo adecuado de los carcinomas pulmonares para garantizar que sus características distintivas estén bien representadas en los cortes histológicos que se examinarán. En los casos de sospecha de un adenocarcinoma in situ (AIS) o de un adenocarcinoma mínimamente invasor (AMI), deben remitirse las lesiones completas para su examen histopatológico, tal como lo establecen la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC, International Association for the Study of Lung Cancer), la Sociedad Estadounidense del Tórax (ATS, American Thoracic Society) y la Sociedad Europea sobre Respiración (ERS, European Respiratory Society).¹⁰

Debe señalarse que las recomendaciones expuestas en este documento se aplican tanto a los carcinomas de células pequeñas y los tumores carcinoides, como a los carcinomas pulmonares de células no pequeñas. Originalmente, el sistema de estadificación TNM se utilizó para el carcinoma pulmonar de células no pequeñas sobre todo, pero ya ha sido validado científicamente también para el carcinoma de células pequeñas y los tumores carcinoides.¹¹

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de los tumores pulmonares⁹ Tumores epiteliales

Adenocarcinoma	8140/3
Adenocarcinoma lepidico	8250/3*
Adenocarcinoma acinar	8551/3*
Adenocarcinoma papilar	8260/3
Adenocarcinoma micropapilar	8265/3
Adenocarcinoma sólido	8230/3
Adenocarcinoma mucinoso invasor	8253/3*
Adenocarcinoma mucinoso y no mucinoso mixto invasor	8254/3*
Adenocarcinoma coloide	8480/3
Adenocarcinoma fetal	8333/3
Adenocarcinoma entérico	8144/3
Adenocarcinoma mínimamente invasor	
No mucinoso	8256/3*
Mucinoso	8257/3*
Lesiones preinvasoras	
Hiperplasia adenomatosa atípica	8250/0*
Adenocarcinoma in situ	8140/2
No mucinoso	8250/2*
Mucinoso	8253/2*
Carcinoma escamoso	8070/3
Carcinoma escamoso queratinizante	8071/3
Carcinoma escamoso no queratinizante	8072/3
Carcinoma escamoso basaloide	8083/3
Lesión preinvasora	
Carcinomas escamoso in situ	8070/2

Tumores neuroendocrinos	
Carcinoma de células pequeñas	8041/3
Carcinoma de células pequeñas combinado	8045/3
Carcinoma neuroendocrino de células grandes	8013/3
Carcinoma neuroendocrino de células grandes combinado	8013/3
Tumores carcinoides	
Carcinoide típico	8240/3
Carcinoide atípico	8249/3
Lesión preinvasora	
Hiperplasia idiopática pulmonar difusa de células neuroendocrinas	8040/0*
Carcinoma de células grandes	8012/3
Carcinoma adenoescamoso	8560/3
Carcinoma pleomórfico	8022/3
Carcinoma de células fusiformes	8032/3
Carcinoma de células gigantes	8031/3
Carcinosarcoma	8980/3
Blastoma pulmonar	8972/3
Carcinomas inclasificables y otros	
Carcinoma similar a linfopitelioma	8082/3
Carcinoma NUT	8023/3*
Tumor tipo glándula salival	
Carcinoma mucoepidermoide	8430/3
Carcinoma adenoide quístico	8200/3
Carcinoma epitelial-mioepitelial	8562/3
Adenoma pleomórfico	8940/0

© Organización Mundial de la Salud. Reproducido con autorización.

 [Regresar](#)

Note 7 – Distancia del tumor al margen de resección más cercano (esencial)

Razón/datos de respaldo

No hay datos con fuerza probatoria de nivel III-2 por lo menos para la incluir como elemento esencial la distancia del tumor al margen de resección más cercano; sin embargo, esta información es necesaria para facilitar la planificación del tratamiento posoperatorio. La documentación de la distancia macroscópica entre el tumor y el margen de resección más cercano, así como la especificación de la localización del margen más cercano, es de valor incalculable en los casos en que dicha distancia es mayor que aquella que podría quedar comprendida en un bloque de tejido. En los casos en que la distancia pueda visualizarse en un preparado para microscopía, se recomienda confirmar histológicamente la medición que se haya realizado macroscópicamente.

Los tipos de márgenes varían según la muestra. Para las resecciones en cuña, el único margen de resección es el margen parenquimatoso, dado por la línea de sutura mecánica. Las resecciones de mayor tamaño pueden incluir márgenes parenquimatosos (por ejemplo, lobectomías en pacientes con cisuras incompletas) además de los márgenes bronquiales y vasculares.

 [Regresar](#)

Nota 8 – Grado histológico (no esencial)

Razón/datos de respaldo

El AJCC ha propuesto un esquema escalonado de gradación para el cáncer pulmonar, pero su

reproducibilidad y significancia pronóstica no se han evaluado rigurosamente.¹² Según la clasificación de la OMS, los carcinomas sarcomatoides (carcinoma pleomórfico, carcinoma de células fusiformes, carcinoma de células gigantes y carcinosarcoma) y el blastoma pulmonar se clasifican como de grado alto (poco diferenciados) y el carcinoma de células grandes como indiferenciado. Sin embargo, aún no se ha establecido un sistema definitivo de gradación para los adenocarcinomas pulmonares resecaados, y no hay datos suficientes para determinar cómo realizar la gradación de los carcinomas escamosos y adenoescamosos y, por ese motivo, a estos tumores se les puede asignar la categoría «no aplicable».⁹ Alternativamente, para el adenocarcinoma pulmonar, la IASLC, la ATS y la ERS han propuesto un sistema de gradación basado en el subtipo histológico predominante, que todavía no ha sido adoptado formalmente pero cuya relación con el pronóstico ha sido comprobada.¹³⁻¹⁵ En este esquema, los tumores predominantemente lepidicos (grado 1) corresponden a los tumores bien diferenciados, los tumores predominantemente acinares o papilares (grado 2) se comportan como tumores moderadamente diferenciados, y los tumores predominantemente sólidos o micropapilares (grado 3) se considerarían tumores poco diferenciados.⁹ En la actualidad, los tumores predominantemente cribiformes se clasifican como G2 junto con los tumores predominantemente acinares, aunque pueden tener peor pronóstico. El adenocarcinoma mucinoso invasor y el adenocarcinoma coloide se clasifican como G3. En los tumores que presentan más de un grado de diferenciación, debe informarse como grado histológico el componente menos diferenciado. Debe consultarse la clasificación de la OMS de los tumores de pulmón, pleura, timo y corazón para determinar la aplicabilidad y/o asignación del grado histológico de los tumores que no se consideran en este documento.

 [Regresar](#)

Nota 9 - Respuesta al tratamiento neoadyuvante (esencial)

Razón/datos de respaldo

La cuantificación de la extensión de la regresión tumoral en pacientes que han recibido quimioterapia y/o radioterapia como tratamiento neoadyuvante tiene utilidad pronóstica.^{16,17} El informe debe incluir un valor estimativo que indique si queda más o menos del 10% de tumor residual viable en la pieza de resección, y se incluirá el prefijo «y» como parte del estadio anatomopatológico TNM.

 [Regresar](#)

Nota 10 – Invasión directa de estructuras adyacentes (esencial)

Razón/datos de respaldo

La extensión del tumor a las estructuras extrapulmonares es un factor pronóstico adverso, cuyo peso depende de cuáles son las estructuras comprometidas.^{1,2} A veces, las resecciones de tumores pulmonares incluirán estructuras extrapulmonares, ya sea en el mismo bloque de tejido o separadamente. En estos casos se informará la presencia o ausencia de invasión de las estructuras extrapulmonares y se especificará cuáles son las estructuras afectadas.

 [Regresar](#)

Nota 11 – Invasión linfovascular (esencial)

Razón/datos de respaldo

Se ha demostrado que la invasión linfovascular es un factor pronóstico independiente en el carcinoma pulmonar y es un criterio de exclusión para las nuevas entidades de adenocarcinoma in situ (AIS) y adenocarcinoma mínimamente invasor (AMI).^{9,18-21} Varios estudios han evaluado el impacto pronóstico de la invasión de los grandes vasos (arteriales y/o venosos), con independencia de la

invasión linfática, con resultados algo contradictorios.²²⁻²⁴ Por esta razón, es aceptable informar la presencia de invasión vascular y/o linfática bajo el mismo encabezamiento de «invasión linfovascular».

↑ Regresar

Nota 12 – Invasión de la pleura visceral (esencial)

Razón/datos de respaldo

Por largo tiempo, el compromiso tumoral de la superficie de la pleura visceral ha sido considerado un factor pronóstico adverso independiente.⁷ Más recientemente, se ha demostrado que la penetración de la capa elástica de la pleura visceral tiene el mismo impacto pronóstico.^{25,26} Tras la publicación de la actual clasificación de estadificación, los criterios para la invasión de la pleura visceral (IPV) se han definido con más claridad para comprender tanto la invasión más allá de la capa elástica de la pleura visceral como la extensión a la superficie de la pleura visceral.⁵ En los tumores que están en contacto con la pleura visceral, pero sin extensión evidente a su superficie, las tinciones para la capa elástica pueden ayudar a detectar células tumorales más allá de la capa elástica de la pleura visceral.

Es común que no haya solo una, sino dos capas elásticas visibles en la pleura visceral. En la mayoría de las personas, la capa elástica más cercana a la superficie de la pleura visceral, llamada típicamente capa elástica externa o exterior, es más gruesa y continua, mientras que en el interior el tejido conjuntivo de la pleura visceral adyacente al parénquima alveolar se encuentra una capa elástica interna (interior) menos prominente y/o menos continua. El Comité Internacional de Estadificación recomienda usar la capa elástica de mayor grosor para evaluar la IPV.⁵ A veces las células cancerosas aparecen entremezcladas con fibras de la capa elástica de la pleura visceral, sin penetrar inequívocamente más allá de esa capa. Esta situación no debe interpretarse como evidencia de IPV.

Un pequeño porcentaje de casos son indeterminados en lo que respecta a la IPV. Ocasionalmente, la capa elástica de la pleura visceral es imperceptible, incluso con tinciones específicas, en casos en los que el tumor está en contacto con la pleura visceral pero no se extiende a su superficie. En esas situaciones, la clasificación TNM prevé asignar la categoría inferior (es decir, la categorización de un tumor no debe elevarse si la determinación de IPV es equívoca).² El mismo caso se da cuando, en la proximidad de un tumor, la pleura visceral presenta fibrosis o elastosis al punto de volver imperceptible la referencia anatómica de la capa elástica de la pleura visceral normal, con la consiguiente dificultad o imposibilidad de interpretar las tinciones para elastina. Excepcionalmente, debido a adherencias u otros factores técnicos, las muestras se reciben sin pleura visceral sobre el tumor, lo que imposibilita la evaluación de la IPV.

Hay pocos datos sobre los tumores que cruzan una cisura interlobular hacia un lóbulo ipsilateral adyacente pero sin invadir la pleura visceral; sin embargo, las recomendaciones de estadificación actuales indican categorizar estos casos como T2.⁵

↑ Regresar

Nota 13 - Extensión del compromiso pleural (no esencial)

Razón/datos de respaldo

Si bien se ha demostrado que la penetración tumoral más allá de la capa elástica de la pleura visceral tiene la misma significancia pronóstica que la extensión tumoral a la superficie de la pleura visceral (ver arriba), el anatomopatólogo puede, si así lo desea, redactar un informe más detallado que incluya una descripción de la extensión de la invasión pleural. A continuación se presenta un esquema para la clasificación de la invasión tumoral de la pleura propuesto por Hammar, reconocido por la Japan Lung Society y modificado ligeramente hace poco por el Comité Internacional de Estadificación:

PL0, sin penetración más allá de la capa elástica de la pleura visceral;

PL1, penetración tumoral más allá de la capa elástica de la pleura visceral;

PL2, extensión tumoral a la superficie de la pleura visceral, y

PL3, extensión a la pleura parietal.^{5,27}

PL0 se categoriza como ausencia de IPV, mientras que los tipos PL1 y PL2 de IPV elevan la categoría de los tumores a T2, que de otra manera serían T1. Los tumores que de otro modo se categorizarían como T1 o T2 cambian a T3 en presencia de compromiso pleural tipo PL3.^{1,5,2}

 [Regresar](#)

Nota 14 – Estado de los márgenes quirúrgicos (esencial)

Razón/datos de respaldo

La exhaustividad de la resección no solo es un factor pronóstico importante, sino que también influye en el manejo posoperatorio y la decisión de administrar o no tratamiento adyuvante.²⁸ El estado de los márgenes de resección quirúrgica debe informarse para todas las resecciones, aunque el número y tipo de márgenes varíe según la muestra recibida. Para las resecciones en cuña, el único margen de resección es el margen parenquimatoso, dado por la línea de sutura mecánica. Las resecciones más grandes pueden incluir los márgenes parenquimatosos (por ejemplo, lobectomías en pacientes con cisuras incompletas además de los márgenes bronquiales y vasculares. Según la anatomía y la extensión de la resección, estos pueden ser únicos (1 margen bronquial y 1 margen vascular compuesto por un margen arterial y venoso) o múltiples.

El criterio general es que un margen bronquial o vascular positivo se considera indicativo de presencia del tumor dentro de la luz, que se ha adherido densamente a la pared y/o ha comprometido la pared. Según varios estudios, el compromiso tumoral limitado al tejido conjuntivo peribronquial o perivascular en el margen, o la sola penetración linfática en el margen, también tienen importancia pronóstica.²⁹⁻³² Sin embargo, recientemente se ha puesto en duda la significancia del compromiso del tejido blando peribronquial si es que la mucosa no está afectada.³³ No hay suficientes datos para arribar a conclusiones válidas acerca de la presencia en el margen de un tumor intraluminal únicamente. Si se informa presencia tumoral en el margen bronquial o vascular, el anatomopatólogo debe describir el tipo de compromiso.

La significancia del carcinoma in situ (CIS) en el margen bronquial continúa siendo un tema no resuelto, debido a que su frecuencia es muy baja.³⁴ Los resultados de varios estudios sugieren que la presencia de CIS en el margen no es un factor pronóstico independiente.^{34,35} No obstante, es importante que el informe especifique si hay CIS en el margen ya que, junto a otros datos, podría permitir una evaluación más concluyente sobre la importancia del CIS para el pronóstico.

Las resecciones «en bloque» contienen márgenes adicionales (por ejemplo, costilla, tejido blando de la pared torácica), cuya naturaleza depende del tipo y extensión de las estructuras extrapulmonares reseçadas. Idealmente, el cirujano especificará la localización del o de los márgenes de resección de las estructuras extrapulmonares antes de enviar la pieza de resección, pero en los casos ambiguos, la comunicación directa con el cirujano ayudará a garantizar una adecuada manipulación y envío del tejido para su evaluación histopatológica. El estado del o de los márgenes adicionales y su localización deben especificarse en el informe anatomopatológico.

 [Regresar](#)

Nota 15 – Estado de los ganglios linfáticos (esencial)

Razón/datos de respaldo

Las metástasis ganglionares linfáticas constituyen un factor pronóstico adverso, cuya relevancia depende de la localización de los ganglios linfáticos afectados.³⁶ La localización del compromiso ganglionar (estaciones ganglionares) debe registrarse según el mapa de ganglios linfáticos de la IASLC.² Si los ganglios se obtienen por mediastinoscopia, las características inherentes a este procedimiento hacen que a menudo los ganglios se reciban fragmentados; en tal caso, salvo que el cirujano proporcione información, podría ser imposible diferenciar un ganglio linfático individual fragmentado de los fragmentos procedentes de varios ganglios. Por esta razón, solo se debe cuantificar el compromiso ganglionar si se conoce el número real de ganglios o se recibió esta información. De lo contrario, es aceptable informar las localizaciones de las metástasis ganglionares sin especificar el número de ganglios afectados. Podrán clasificarse como «compromiso por micrometástasis solamente» los casos que únicamente presenten micrometástasis ganglionares (mayores de 0,2 mm pero menores o iguales a 0,2 cm). La presencia de células tumorales aisladas (CTA) en los ganglios linfáticos (menores de 0,2 mm en su dimensión mayor) no influye en la designación pN, y los casos en los que solo hay CTA se clasifican como pN0.

 [Regresar](#)

Nota 16 – Marcadores inmunohistoquímicos (no esencial)

Razón/datos de respaldo

Se debe hacer un esfuerzo concertado para clasificar los cánceres pulmonares poco diferenciados que estén presentes en las piezas de resección. Varios estudios han analizado cuál es la mejor manera de hacerlo con inmunohistoquímica, y mostraron que TTF-1, napsina, CK5/6 y p63 se encuentran entre los marcadores más confiables.^{37,38} Recientemente se ha comunicado que p40, un anticuerpo contra una isoforma de p63, es un marcador de alta especificidad para el carcinoma escamoso.³⁹

Los adenocarcinomas mucinosos del pulmón podrían presentar tinción positiva aberrante con marcadores asociados más comúnmente con carcinomas del tubo digestivo, como CK20 y CDX-2, y/o no presentar tinción con marcadores típicamente asociados con los carcinomas pulmonares, como CK7 y TTF-1.⁴⁰ En esos casos, la mejor manera de excluir una metástasis originada en un tumor primario extrapulmonar es mediante una correlación cuidadosa con la distribución radiológica de la enfermedad.

 [Regresar](#)

Nota 17 – Datos moleculares (no esencial)

Razón/datos de respaldo

Resultados relativos al EGFR

Una cierta proporción de los adenocarcinomas pulmonares contienen mutaciones en el gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, epidermal growth factor receptor), y esto los vuelve sensibles a los inhibidores de la actividad tirosina cinasa del EGFR (EGFR-TKI) erlotinib y gefitinib.^{41,42} Se ha demostrado que los EGFR-TKI mejoran la supervivencia sin progresión en los pacientes con adenocarcinomas de pulmón con mutación del EGFR, y en muchos países estos fármacos se consideran el tratamiento de primera línea para el cáncer avanzado.⁴³ Por esta razón, la

IASLC/ATS/ERS ha recomendado el análisis de los tumores en los pacientes con adenocarcinomas pulmonares en estadio avanzado para determinar la presencia de mutaciones del EGFR, para lo cual el método de elección es la secuenciación del ADN.¹⁰ Las directrices propuestas por el Colegio Estadounidense de Anatomopatólogos (CAP, College of American Pathologists), la Asociación para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC, International Association for the Study of Lung Cancer) y la Asociación para la Anatomopatología Molecular (AmP, Association for Molecular Pathology) amplían la recomendación de analizar las mutaciones del EGFR para incluir los todos los adenocarcinomas del pulmón.^{44,45} La metodología para el análisis del EGFR debe seguir las recomendaciones locales/regionales o nacionales.

Otros datos moleculares

Además del EGFR, las mutaciones de KRAS y los reordenamientos de EML4-ALK son algunas del número creciente de alteraciones moleculares con implicancias pronósticas o terapéuticas en el cáncer pulmonar.

Las mutaciones del gen KRAS pueden asociarse a la falta de respuesta a los EGFR-TKI.⁴⁶ Un pequeño subconjunto de pacientes con cáncer pulmonar presentan reordenamientos del gen ALK, típicamente en personas que nunca fumaron o en fumadores ocasionales con adenocarcinoma, que se asocian con la respuesta a los inhibidores de ALK, como crizotinib.^{47,48} Los reordenamientos de ALK son casi siempre mutuamente excluyentes con respecto a las mutaciones de EGFR y KRAS.⁴⁹ Igual que los reordenamientos de ALK, se han identificado reordenamientos del oncogén c-ros 1 (ROS1) en un pequeño subconjunto de pacientes y también muestran respuesta a crizotinib.⁵⁰ La Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, National Comprehensive Cancer Network) ha recomendado realizar análisis no solo de las mutaciones de EGFR sino también del reordenamiento de ALK en los pacientes con carcinomas de células no pequeñas no escamoso avanzado.⁵¹ En Estados Unidos, los métodos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, Food and Drug Administration) para el análisis del reordenamiento de EML4-ALK incluyen la hibridación in situ con fluorescencia (FISH) con el uso de una sonda de separación («break-apart») y, más recientemente, la prueba inmunohistoquímica para ALK (D5F3) de Ventana para ayudar a identificar a los pacientes elegibles para el tratamiento con crizotinib.^{52,53} Si bien el prospecto de crizotinib dice que, como método aprobado por la FDA, ALK D5F3 puede utilizarse por sí solo para determinar la elegibilidad de un paciente para el tratamiento, es práctica común estudiar los casos con inmunohistoquímica y proceder con la FISH solamente en los casos que son dudosos o positivos por inmunohistoquímica para la confirmación del estado con respecto a ALK.

 [Regresar](#)

Note 18 – Estadificación anatomopatológica (TNM, 8.a edición) (esencial)

Razón/datos de respaldo

El documento de referencia: TNM Supplement: A commentary on uniform use», 4.a edición (C. Wittekind, editor), puede ser útil para realizar la estadificación.⁵⁴

 [Regresar](#)

Referencias

- 1 Brierley JD, Gospodarowicz MK and Wittekind C (eds) (2016). *UICC TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition*, Wiley-Blackwell.
- 2 Amin MB, Edge SB and Greene FL et al (eds) (2017). *AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed.*, Springer, New York.
- 3 Martini M and Melamed MR (1975). Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 70(4):606-612.
- 4 Girard N, Deshpande C and Lau C et al (2009). Comprehensive histologic assessment helps to differentiate multiple lung primary nonsmall cell carcinomas from metastases. *Am J Surg Pathol* 33:1752-1764.
- 5 Travis WD, Brambilla E, Rami-Porta R, Vallières E, Tsuboi M, Rusch V and Goldstraw P (2008). Visceral pleural invasion: pathologic criteria and use of elastic stains: proposal for the 7th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 3(12):1384–1390.
- 6 Marchevsky AM (2006). Problems in pathologic staging of lung cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 130(3):292-302.
- 7 Mountain CF, Carr DT and Anderson WA (1974). A system for the clinical staging of lung cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 120:130-138.
- 8 Hsu PK, Huang HC and Hsieh CC et al (2007). Effect of formalin fixation on tumor size determination in stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 84:1825-1829.
- 9 WHO (World Health Organization) (2015). *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Fourth edition* Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A and Nicholson AG. IARC Press, Lyon, France.
- 10 Travis WD, Brambilla E and Noguchi M et al (2011). International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 6:244-285.
- 11 Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, Shaikh Z and Goldstraw P (2007). The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2(12):1067–1077.
- 12 Chung CK, Zaino R, Stryker JA, O'Neill M J and DeMuth WE Jr (1982). Carcinoma of the lung: evaluation of histological grade and factors influencing prognosis. *Ann Thorac Surg* 33:599-604.
- 13 Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, Powell CA, Beer D, Riely G, Garg K, Austin JH, Rusch VW, Hirsch FR, Jett J, Yang PC and Gould M (2011). International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary. *Proc Am Thorac Soc* 8(5):381-385.
- 14 Tsuta K, Kawago M, Inoue E, Yoshida A, Takahashi F, Sakurai H, Watanabe S, Takeuchi M, Furuta K, Asamura H and Tsuda H (2013). The utility of the proposed IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma subtypes for disease prognosis and correlation of driver gene alterations. *Lung Cancer* 81(3):371-376.

- 15 Yoshizawa A, Motoi N and Riely GJ et al (2011). Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol* 24:653-664.
- 16 Junker K, Langer K, Klinke F, Bosse U and Thomas M (2001). Grading of tumor regression in non-small cell lung cancer: morphology and prognosis. *Chest* 120(5):1584-1591.
- 17 Pataer A, Kalhor N and Correa AM et al (2012). Histopathologic Response Criteria Predict Survival of Patients with Resected Lung Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy. *J Thorac Oncol*.
- 18 Bréchet JM, Chevret S, Charpentier MC, Appere de Vecchi C, Capron F, Prudent J, Rochemaure J and Chastang C (1996). Blood vessel and lymphatic vessel invasion in resected nonsmall cell lung carcinoma. Correlation with TNM stage and disease free and overall survival. *Cancer* 78(10):2111–2118.
- 19 Gabor S, Renner H, Popper H, Anegg U, Sankin O, Matzi V, Lindenmann J and Smolle Jüttner FM (2004). Invasion of blood vessels as significant prognostic factor in radically resected T1-3N0M0 non-small-cell lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 25(3):439–442.
- 20 Rigau V, Molina TJ, Chaffaud C, Huchon G, Audouin J, Chevret S and Brechet JM (2002). Blood vessel invasion in resected non small cell lung carcinomas is predictive of metastatic occurrence. *Lung Cancer* 38(2):169–176.
- 21 Miyoshi K, Moriyama S, Kunitomo T and Nawa S (2009). Prognostic impact of intratumoral vessel invasion in completely resected pathologic stage I non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 137(2):429–434.
- 22 Pechet TT, Carr SR, Collins JE, Cohn HE and Farber JL (2004). Arterial invasion predicts early mortality in stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 78:1748-1753.
- 23 Yilmaz A, Duyar SS and Cakir E et al (2011). Clinical impact of visceral pleural, lymphovascular and perineural invasion in completely resected non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 40:664-670.
- 24 Shimada Y (2010). Extratumoral vascular invasion is a significant prognostic indicator and a predicting factor of distant metastasis in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 5:970-975.
- 25 Shimizu K, Yoshida J and Nagai K et al (2004). Visceral pleural invasion classification in non-small cell lung cancer: a proposal on the basis of outcome assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 127(6):1574-1578.
- 26 Osaki T, Nagashima A, Yoshimatsu T, Yamada S and Yasumoto K (2004). Visceral pleural involvement in nonsmall cell lung cancer: prognostic significance. *Ann Thorac Surg* 77:1769-1773.
- 27 Dail DH and Hammar SP (eds) (1994). *Pulmonary Pathology. 2nd ed*, Springer-Verlag, New York.
- 28 Rami-Porta R, Mateu-Navarro M and Freixinet J et al (2005). Type of resection and prognosis in lung cancer. Experience of a multicentre study. *Eur J Cardiothorac Surg* 28:622-628.
- 29 Soorae AS and Stevenson HM (1979). Survival with residual tumor on the bronchial margin after resection for bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 78:175-180.
- 30 Snijder RJ, Brutel de la Riviere A, Elbers HJ and van den Bosch JM (1998). Survival in resected stage I lung cancer with residual tumor at the bronchial resection margin. *Ann Thorac Surg*

65:212-216.

- 31 Kawaguchi T, Watanabe S, Kawachi R, Suzuki K and Asamura H (2008). The impact of residual tumor morphology on prognosis, recurrence, and fistula formation after lung cancer resection. *J Thorac Oncol* 3:599-603.
- 32 Kaiser LR, Fleshner P, Keller S and Martini N (1989). Significance of extramucosal residual tumor at the bronchial resection margin. *Ann Thorac Surg* 47:265-269.
- 33 Sakai Y, Ohbayashi C and Kanomata N et al (2011). Significance of microscopic invasion into hilar peribronchovascular soft tissue in resection specimens of primary non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 73:89-95.
- 34 Vallieres E, Van Houtte P, Travis WD, Rami-Porta R and Goldstraw P (2011). Carcinoma in situ at the bronchial resection margin: a review. *J Thorac Oncol*. 6:1617-1623.
- 35 Wind J, Smit EJ, Senan S and Eerenberg JP (2007). Residual disease at the bronchial stump after curative resection for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 32:29-34.
- 36 Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Im J-G, Tsuboi M, Tsuchiya R and Vansteenkiste J (2007). The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the N descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2(7):603–612.
- 37 Terry J, Leung S, Laskin J, Leslie KO, Gown AM and Ionescu DN (2010). Optimal immunohistochemical markers for distinguishing lung adenocarcinomas from squamous cell carcinomas in small tumor samples. *Am J Surg Pathol*. 34:1805-1811.
- 38 Mukhopadhyay S and Katzenstein AL (2011). Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: Utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. *Am J Surg Pathol* 35:15-25.
- 39 Bishop JA, Teruya-Feldstein J, Westra WH, Pelosi G, Travis WD and Rekhtman N (2012). p40 (DeltaNp63) is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. *Mod Pathol* 25:405-415.
- 40 Rossi G, Murer B and Cavazza A et al (2004). Primary mucinous (so-called colloid) carcinomas of the lung: a clinicopathologic and immunohistochemical study with special reference to CDX-2 homeobox gene and MUC2 expression. *Am J Surg Pathol* 28:442-452.
- 41 Paez JG, Janne PA and Lee JC et al (2004). EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 304:1497-1500.
- 42 Pao W, Miller V and Zakowski M et al (2004). EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101:13306-13311.
- 43 Azzoli CG, Baker Jr S, Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, Johnson DH and Laskin JL et al (2009). American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 27:6251-6266.
- 44 Cagle PT and Chirieac LR (2012). Advances in treatment of lung cancer with targeted therapy. *Arch Pathol Lab Med* 136:504-509.
- 45 Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, Jenkins RB, Kwiatkowski DJ,

- Saldivar JS, Squire J, Thunnissen E and Ladanyi M (2013). Molecular Testing Guideline for Selection of Lung Cancer Patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol*. 8(7):823-859.
- 46 Pao W, Wang TY and Riely GJ et al (2005). KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med*. 2:e17.
- 47 Shaw AT, Yeap BY and Mino-Kenudson M et al (2009). Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 27:4247-4253.
- 48 Kwak EL, Bang YJ and Camidge DR et al (2010). Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 363:1693-1703.
- 49 Soda M, Choi YL and Enomoto M et al (2007). Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 448:561-566.
- 50 Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, Riely GJ, Varella-Garcia M, Shapiro GI, Costa DB, Doebele RC, Le LP, Zheng Z, Tan W, Stephenson P, Shreeve SM, Tye LM, Christensen JG, Wilner KD, Clark JW and Iafrate AJ (2014). Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 371(21):1963-1971.
- 51 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (2012). Non-Small-Cell Lung Cancer. Version 2. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
- 52 Shaw AT, Solomon B and Kenudson MM (2011). Crizotinib and testing for ALK. *J Natl Compr Canc Netw*. 9:1335-1341.
- 53 Ventana Medical Systems Inc (2015). *Media Release: Ventana receives FDA approval for the first fully automated IHC companion diagnostic to identify lung cancer patients eligible for XALKORI® (crizotinib)*. <http://www.ventana.com/site/page?view=press-release-jun15-2015>. Accessed 20th May 2017
- 54 Wittekind C (ed) (2012). *TNM Supplement : A Commentary on Uniform Use*, The Union for International Cancer Control (UICC), Wiley-Blackwell.