

**TUMORES MEDIASTINALES DE POBLACIÓN DUAL: DIAGNÓSTICOS
DIFERENCIALES**

Mercedes Gamboni-Buenos Aires-Argentina

La PAAF de mediastino resulta útil, hoy en día, para detección de carcinomas y tumores mediastinales primitivos, detectar infecciones y obtener material para cultivos; es considerada la primer opción en el algoritmo diagnóstico de los tumores mediastinales. Los tumores mediastinales primitivos tienen orígenes diferentes pero algunos de ellos similitudes morfológicas. Resulta un desafío hacer sus diagnósticos diferenciales con material citológico y hay que tener muy en cuenta los datos imagenológicos, la clínica y técnicas auxiliares.

Resumimos en este cuadro a las **Neoplasias Primarias del Mediastino** así:

Patologías derivadas del timo (Mediastino anterior): timomas benigno y maligno- Carcinoma tímico y Carcinoma tímico.

Linfomas (Mediastino anterior y medio) Linfomas Hodgkin y Linfomas No Hodgkin

Tumores Neurogénicos (Mediastino Posterior) Schwannoma y Tumor maligno de la vaina, nervios periféricos. Tumores derivados del neuroectodermo: Neuroblastoma-ganglioneuroblastoma y ganglioneuroma. Paraganglioma (Mediastino anterior y posterior)

Tumores germinales (Mediastino anterior)

Misceláneas: Tiroides y Paratiroides (Mediastino superior)

Vamos a referirnos en esta exposición exclusivamente a los tumores mediastinales primitivos cuyos aspirados citológicos son todos ricos en linfocitos y que además tienen células neoplásicas grandes (población dual). Estos tumores de orígenes diferentes pero con similitudes morfológicas son los timomas, seminomas y alguna variedad de Linfomas Hodgkin y Linfomas No Hodgkin de grandes células.

Trataremos aquí de marcar la importancia de algunos rasgos citológicos de estos tumores de población dual que ayudan a realizar el diagnóstico diferencial entre ellos.

Los **timomas** son tumores indolentes con tendencia a la agresividad local y el pronóstico lo da solo la invasión de la cápsula. Por ende la citología no permite evaluar totalmente la benignidad o malignidad del tumor.

El cuadro citológico del Timoma muestra un aspirado hipercelular con una población dual. Las células epiteliales pueden tener aspecto epitelioideo, fusiformes o claras (algunas parecen histiocitos), en ocasiones con cierto grado de cohesión. Los linfocitos acompañantes, algunos se muestran activados y miden aproximadamente la tercera parte de la célula epitelial. En otras ocasiones se observan extendidos más monomórficos, con células redondas o poligonales, núcleos blandos y citoplasma delicado. Pueden coexistir algunas mitosis y mastocitos.

La WHO en 1999 clasificó a los timomas en A, AB y B; a su vez Combinaciones B1, B2 y B3

TIPO A: Células fusiformes epiteliales (spindle cell) TIPO B: Células redondas o poligonales epiteliales B 1, 2 y 3 por la cantidad de linfocitos y grado de atipia de las células epiteliales. En los timomas B que van de B1 a B3, el aumento de grado supone aumento de tamaño y anomalía nuclear pero disminución de linfocitos. Por ejemplo B1 es un timoma rico en linfocitos con células epiteliales con núcleos regulares.

Se pueden enumerar las dificultades para diagnosticar timoma en un aspirado citológico 1. no se cuenta con los rasgos histológicos, 2.a veces el exceso de linfocitos (en los B1) tapan a las células epiteliales,3. el material aspirado está artefactado,y 4.los citopatólogos no estamos bien entrenados en ver timomas porque es una patología poco frecuente comparado con las metástasis.

También el Timoma A de células fusiformes tiene sus dificultades diagnósticas porque puede confundirse con una lesión mesenquimática. Por eso en ambos casos, A y B, es tan importante marcar con citoqueratinas.

También hay que recordar aquí que el diagnóstico diferencial con el carcinoma tímico se hace porque este no tiene población dual, suele haber necrosis, hemorragia y células francamente malignas frecuentemente con diferenciación escamosa.

En cuanto a los **tumores germinales extragonadales malignos**, en el adulto, el más común en mediastino es el **Seminoma**. El cuadro citológico, al igual que el timoma es el de una población dual.Las células tumorales muestran cierto grado de cohesión. Cada célula maligna tiene un núcleo solitario, con una gruesa membrana nuclear, cromatina vesicular y uno ó más nucleolos.El citoplasma, claro ó cianófilo, aparece frágil con tendencia a desaparecer.Una gran cantidad de células neoplásicas aparecen sin citoplasma ó con restos deshilachados en los bordes.Sin embargo cuando se ve algún colgajo los bordes son nítidos.Es importantísimo mirar el fondo que tiene aspecto tigróide.(fondo espumoso ó con burbujas de aire que puede visualizarse muy bien con técnica de Giemsa)Esto se debe a que los citoplasmas son ricos en glucógeno.Además suelen verse linfocitos maduros, histiocitos y cabe también la posibilidad de ver células epitelioideas, y a diferencia con los timomas se agregan plasmocitos e histiocitos multinucleados.

Debido a la relativa falta de cohesión intercelular y la apariencia propia de las células del seminoma los diagnósticos diferenciales deben incluir timomas, linfomas de células grandes(Sin embargo hay que recordar que estos últimos muestran núcleos muy irregulares, ninguna evidencia de verdadera cohesión y cuerpos linfoglandulares en el fondo),carcinoma tímico, carcinoma embrionario y metástasis de Carcinomas.(ninguno de los tres últimos tienen fondo tigróide)

Los seminomas son Citoqueratinas negativos, Plap positivos, CD 30 focalmente positivos y OCT 3 y 4 positivos.

También es muy importante recordar que no todos los seminomas son puros, hay formas mixtas seminomatosas y no seminomatosas y que esta diferenciación puede realizarse en forma segura solo con material de la pieza quirúrgica.

En cuanto a los **linfomas**, los más comunes en **Mediastino** son **Linfoma Hodgkin**, **Linfoma No Hodgkin de células grandes B** y **Linfoma Linfoblástico**. Todos ellos pueden darse en gente joven y así superponerse clínicamente a los dos tumores anteriores como timomas y seminomas.Pero solo los Linfomas No Hodgkin y algunas variedades de Linfoma de Hodgkin muestran población dual.

En cuanto al **Linfoma de Hodgkin** la variedad más común es esclerosis nodular.La celularidad es variable de acuerdo al grado de esclerosis.Los extendidos más ricos muestran un componente variado de linfocitos en diferentes estadios de activación e histiocitos (algunas veces con aspecto de cuerpo tingible),leucocitos polimorfonucleares eosinófilos y plasmocitos. A este infiltrado se asocian las células de Reed Stenberg y sus variantes, sobre todo de tipo mononuclear y lacunares. Las células de Stenberg (CD30 positivas) son la clave diagnóstica y suelen encontrarse en la periferia de los extendidos: son células grandes, bi ó mononucleadas mayores a 20 micrones.Los núcleos a veces multilobulados con nucleolo grande, y citoplasma abundante pálido y frágil. Las células lacunares y bandas de esclerosis son difícil de ver en los extendidos.

Hay que recordar que a veces hay células que simulan Stemberg como Inmunoblastos, Megacariocitos, Células dendríticas, Sarcomas pleomórficos, Melanoma, Mesoteliales reactivas, Plasmoblastos, Células grandes de Linfoma No Hodgkin Mediastinal y Células grandes de un Carcinoma. La variedad a predominio linfocitario es CD15 y CD30 Negativos y CD45, CD20 y EMA positivos.

En cuanto al Cuadro Citológico de los **Linfomas No Hodgkin de Células grandes B** predomina una población de células grandes con artefacto por ruptura celular por el extendido, con grandes atipias y aspecto monomorfo. Las células están aisladas pero a veces con cierta cohesión que lleva a hacer el diagnóstico diferencial con carcinoma.

Los núcleos son grandes vesiculares, clivados ó no, acompañados por linfocitos pequeños (población dual) Pueden coexistir bandas de colágenos que comprimen las células y las elonga. Las células son CD 45, CD20 y CD19 positivas.

El uso de la citometría de flujo con material de FNA en los últimos años permitió mejorar el diagnóstico para los Linfomas No Hodgkin y en cambio es poco efectivo para los Hodgkin. Cuanto más grandes son las células más frágiles son y el citómetro no puede detectarlas porque se rompen. Es importante recordar también que los linfomas mediastinales no tienen, en general, inmunoglobulinas de superficie y por tanto son kappa y lambda negativos.

Finalmente y resumiendo, sabemos que al mirar una punción de una masa mediastinal el aspirado puede mostrarnos una población dual y por ende debemos enfrentar el desafío de realizar los diagnósticos diferenciales de

Población dual de un timoma versus Seminoma

Versus Hodgkin esclerosis nodular

Timoma rico en linfocitos versus Hiperplasia reactiva ganglionar, Linfomas No Hodgkin y Linfoma Hodgkin rico en linfocitos.

Linfomas No Hodgkin Mediastinal con esclerosis versus Linfoma Hodgkin variedad esclerosis nodular

Bibliografía

1. JL López Gonzalez, M. Arroyo Yustos, B. Martínez-Amores Martínez y M. Álvarez-Mon Soto del Servicio de Enfermedades del Sistema Inmune y Oncología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Unidad Asociada I+D al consejo Superior de Investigaciones Científicas. Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá. Madrid. Otros tumores torácicos: mesotelioma, timoma y tumores germinales mediastínicos. *Medicine*, 2009; 10 (25):1667-71.
2. Kim Geisinger MD, Michael Stanley MD, Stephen Raab, MD, Jan Silverman, MD and Andrea Abati, MD. *Modern cytopathology*. Copyright 2004, Elsevier Science (USA) ISBN 0-443-06598-5.
3. Sudha Kini, M.D. *Color Atlas of differential diagnosis in exfoliative and aspiration cytopathology*. Copyright 1999, Williams & Wilkins-Baltimore, Maryland 21201-2436 USA
4. FNAB *Cytopathology of Thymoma*. Sepi Mahooti, MD, and Paul E. Wakely, Jr, MD. *Pathology Case Reviews* 2006; 11:206-208.
5. *Manual de citopatología diagnóstica*. Sociedad Latinoamericana de Citopatología. Editores Mercedes Gamboni y Elias Fernando Miziara. Copyright 2011. Editora Manole. Brazil. ISBN 978-85-204-2924-2

Subclasificación citológica del cáncer de pulmón. Aspectos morfológicos y moleculares.

CYTOLOGIC SUB-CLASSIFICATION OF LUNG CANCER: MORPHOLOGIC AND MOLECULAR CHARACTERISTICS

Dr. Mercè Jordà, Department of Pathology, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida

Small biopsies and cytology specimens are the primary diagnostic method for lung cancer since approximately 70% of lung cancers are unresectable at presentation. The new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society lung adenocarcinoma classification (IASLC/ATS/ERS) provides standardized terminology for lung cancer diagnosis in small biopsies and cytology specimens. This classification is the result of an international multidisciplinary panel including pathologists, medical oncologists, respiratory physicians, radiologists, molecular biologists, and thoracic surgeons. Until the new classification appeared, there were no therapeutic implications to further classify non-small cell lung carcinomas (NSCLC) into adenocarcinoma (ADC) and squamous cell carcinoma (SQCC) in cytology samples; however, recently this situation has changed with the discovery of several therapeutic options that are available only to patients with ADC or NSCLC, not otherwise specified, rather than SQCC. Although the IASLC/ATS/ERS classification primarily addressed lung adenocarcinoma, this classification provides a proposed set of terms and criteria for all major histologic types of lung cancer in cytologic specimens.

Immunohistochemistry should be used in cases where a specimen shows NSCLC lacking either definite squamous or adenocarcinoma morphology. To preserve as much tissue as possible for molecular testing, it has been suggested that initial evaluation should use only one adenocarcinoma marker and one squamous marker. Now, TTF-1 appears to be the single best marker for adenocarcinoma, and it provides the benefit of serving as a pneumocyte marker that can help confirm a primary lung origin in 75% to 85% of lung adenocarcinomas. Diastase-periodic acid-Schiff, mucicarmine, or Alcian blue/periodic acid-Schiff stains for mucin may also be of value. P63 is a reliable marker for SQCC, and CK5/6 can be useful. Recently, polyclonal p40 has proven to be a

more specific marker than the monoclonal p63 for SQCC with virtually no overlap in adenocarcinoma suggesting that this antibody may replace p63 as the best immunohistochemical squamous marker. IN conclusion, a panel of TTF-1 and p40 may be able to classify most NSCLC-NOS cases. Other solutions to preserve as much material as possible for molecular and further testing, is the use of cocktails of nuclear and cytoplasmic markers (TTF-1/cytokeratin 5/6 or p63/ Napsin A). Cases positive for an adenocarcinoma marker (ie, TTF-1) and/or mucin with a negative squamous marker (ie, p40 or p63) should be classified as NSCLC, favor ADC, and those that are positive for a squamous marker, with at least moderate, diffuse staining, and a negative adenocarcinoma marker and/or mucin stains, should be classified as NSCLC, favor SQCC, with a comment specifying whether the differentiation was detected by light microscopy and/or by special stains . TTF-1 and p40, are generally mutually exclusive. If a case is positive for an ADC marker such as TTF-1, the tumor should be classified as NSCLC, favor adenocarcinoma, despite any expression of squamous markers. If TTF-1 reactivity is present in one population of tumor cells and another population is positive for squamous markers, this may raise the possibility of adenosquamous carcinoma, although this diagnosis can only be made based on a resection specimen. If both TTF-1 and p40 are negative in a tumor that lacks clear squamous or glandular morphology, one may consider performing a cytokeratin stain to confirm that the tumor is a carcinoma. If a keratin stain is negative, further stains (ie, S100, CD45, or CD31) may be needed to exclude other tumors that might look epithelioid, such as melanoma, lymphoma, malignant mesothelioma, or epithelioid hemangioendothelioma. Although primary lung ADCs can be TTF-1 negative, in this setting, one may perform additional immunohistochemical studies such as CDX-2, cytokeratin 20, estrogen receptor, or progesterone receptor, or suggest clinical evaluation to exclude a metastasis from other sites. Invasive mucinous adenocarcinomas or colloid adenocarcinomas are characteristically TTF-1 negative and can be CDX-2 positive, so clinical correlation is needed in such tumors to exclude a metastasis from other sites such as colon. Recent data suggests that mucin 6, Wilms tumor 1, and paired box gene 8 may be positive in a higher percentage of pancreatic, breast, and ovarian mucinous adenocarcinomas, compared with similar tumors of the lung.

Specific therapies are selected for patients depending on the cytologic diagnosis and the molecular status of the tumor: 1. Tyrosine kinase inhibitors are first-line therapy in patients with advanced lung ADC with EGFR mutations; 2. ADCs with ALK rearrangements are responsive to Crizotinib; 3. patients with ADC or adenocarcinoma or NSCLC, not otherwise specified, are more responsive to pemetrexed than those SQCC; 4. SQCC is associated with life-threatening hemorrhage in patients treated with bevacizumab; therefore, it is contraindicated in lung cancer patients with this histology.

Recommendations for good practice applicable to cytology specimens are as follows: 1. when a diagnosis is made in a cytology specimen in conjunction with special studies, it should be clarified whether the diagnosis was established based on light microscopy alone or if special stains were required; 2. the term non-SQCC should not be used by cytopathologists in diagnostic reports. It is a categorization used by clinicians to define groups of patients whose tumors comprise several histologic types and who can be treated in a similar manner; cytopathologists should classify NSCLC as ADC, SQCC, or NSCLC-NOS; 3. the classification of ADC versus other histologies should be used in routine diagnosis as well as future research and clinical trials, so that there is uniform classification of disease cohorts in relation to tumor subtypes and data can be stratified according to diagnoses made by light microscopy alone versus diagnoses requiring special stains; 4. Tissue specimens should be managed not only for diagnosis but also to maximize the amount of tissue available for molecular studies; 5. to guide therapy for patients with advanced lung ADC, each institution should develop a multidisciplinary team that coordinates the optimal approach to obtaining and processing cytology specimens to provide expeditious diagnostic and molecular results; 6. When paired cytology and biopsy specimens exist, they should be reviewed together to achieve the most specific and concordant diagnoses; 7. The term adenocarcinoma in situ should not be used for diagnosis of cytology specimens; 8. The term large cell carcinoma should not be used for diagnosis in cytology specimens and should be restricted to resection specimens where the tumor is thoroughly sampled to exclude a differentiated component; 9. Cell blocks should be prepared from cytology samples including pleural fluids; 10. In biopsies of tumors that show sarcomatoid features (marked nuclear pleomorphism, malignant giant cells, or

spindle cell morphology), these should be initially classified according to main tumor type as ADC; NSCLC, favor ADC; SQCC; or NSCLC favor SQCC, as this is apt to influence management, with additional statement that giant and/or spindle cell features (depending on what feature) are present. If such features are not present, the term NSCLC-NOS should be used, again with comment on the sarcomatoid features; 11. Neuroendocrine immunohistochemical markers should be performed only in cases where there is suspected neuroendocrine morphology. If neuroendocrine morphology is not suspected, neuroendocrine markers should not be performed.

Suggested Readings:

1. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol* 31: 992-1001, 2013.
2. Raparia K, Villa C, DeCamp MM, et al. Molecular profiling in non-small cell lung cancer. A step toward personalized medicine. *Arch Pathol Lab Med* 137:481-491, 2013.
3. Conde E, Angulo B, Izquierdo E, et al. Lung adenocarcinoma in the era of targeted therapies: histological classification, sample prioritization and predictive Biomarkers. *Clin Trans Oncol* 2013, in press.
4. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology. Implications of the 2011 IASLC/ATS/ERS classification. *Arch Pathol Lab Med*, 136:1-17, 2012.
5. Hasanovic A, Ang D, Moreira AL, et al. Use of mutation specific antibodies to detect EGFR status in small biopsy and cytology specimens of lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 77: 299-305, 2012.
6. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, openlabel, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 13(3):239–246, 2012.
7. Bishop JA, Teruya-Feldstein J, Westra WH, et al. p40 (DeltaNp63) is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. *Mod Pathol*, 25(3):405–415, 2012.

8. Pelosi G, Fabbri A, Bianchi F, et al. DeltaNp63 (p40) and thyroid transcription factor-1 immunoreactivity on small biopsies or cellblocks for typing non-small cell lung cancer: a novel two-hit, sparing-material approach. *J Thorac Oncol* 7(2):281–290, 2012.
9. Lindeman N, Cagle P, Ladanyi M. CAP/IASLC/AMP lung cancer biomarkers guideline. *Arch Pathol Lab Med*. 2012 (in press)
10. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. The New IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thorac Oncol*, 6(2):244–285. 2011.
11. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 12(8):735–742, 2011.
12. Sasaki T, Janne PA. New strategies for treatment of ALK rearranged nonsmall cell lung cancers. *Clin Cancer Res*, 17(23):7213–7218, 2011.
13. Righi L, Graziano P, Fornari A, et al. Immunohistochemical subtyping of nonsmall cell lung cancer not otherwise specified in fine-needle aspiration cytology: a retrospective study of 103 cases with surgical correlation. *Cancer* 117(15):3416–3423, 2011.
14. Suh J, Rekhtman N, Ladanyi M, Riely GJ, Travis WD. Testing of new IASLC/ATS/ERS criteria for diagnosis of lung adenocarcinoma (AD) in small biopsies: minimize immunohistochemistry (IHC) to maximize tissue for molecular studies. *Mod Pathol*, 24(15):424A, 2011.
15. Sigel CS, Moreira AL, Travis WD, et al. Subtyping of non-small cell lung carcinoma: a comparison of small biopsy and cytology specimens. *J Thora Oncol*,6(11):1849–1856, 2011.
16. Travis WD, Rekhtman N. Pathological diagnosis and classification of lung cancer in small biopsies and cytology: strategic management of tissue for molecular testing. *Semin Respir Crit Care Med*, 32(1):22–31, 2011.
17. Rekhtman N, Brandt SM, Sigel CS, et al. Suitability of thoracic cytology for new therapeutic paradigms in non-small cell lung carcinoma: high accuracy of tumor subtyping and feasibility of EGFR and KRAS molecular testing. *J Thorac Oncol*,

- 6(3):451–458, 2011.
18. Rekhtman N, Ang DC, Sima CS, et al. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. *Mod Pathol*, 24(10):1348- 1359, 2011.
 19. Fatima N, Cohen C, Lawson D, Siddiqui MT. TTF-1 and napsin A double stain: a useful marker for diagnosing lung adenocarcinoma on fine-needle aspiration cell blocks. *Cancer Cytopathol*, 119(2):127–133, 2011.
 20. Chu PG, Chung L, Weiss LM, Lau SK. Determining the site of origin of mucinous adenocarcinoma: an immunohistochemical study of 175 cases. *Am J Surg Pathol.*, 35(12):1830–1836, 2011.
 21. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med*, 134(7):e48–e72, 2010.
 22. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*, 362(25):2380–2388, 2010.
 23. Nicholson AG, Gonzalez D, Shah P, et al. Refining the diagnosis and EGFR status of non-small cell lung carcinoma in biopsy and cytologic material, using a panel of mucin staining, TTF-1, cytokeratin 5/6, and P63, and EGFR mutation analysis. *J Thorac Oncol*, 5(4):436–441, 2010.
 24. Travis WD, Rekhtman N, Riley GJ, et al. Pathologic diagnosis of advanced lung cancer based on small biopsies and cytology: a paradigm shift. *J Thorac Oncol*, 5(4):411–414, 2010.
 25. Rossi G, Papotti M, Barbareschi M, Graziano P, Pelosi G. Morphology and a limited number of immunohistochemical markers may efficiently subtype nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol*.27(28):e141–142, 2009.
 26. Khayyata S, Yun S, Pasha T, et al. Value of P63 and CK5/6 in distinguishing squamous cell carcinoma from adenocarcinoma in lung fine-needle aspiration specimens. *Diagn Cytopathol*, 37(3):178–183, 2009.
 27. Kargi A, Gurel D, Tuna B. The diagnostic value of TTF-1, CK 5/6, and p63

- immunostaining in classification of lung carcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 15(4):415–420, 2007.
28. Wu M, Szporn AH, Zhang D, et al. Cytology applications of p63 and TTF-1 immunostaining in differential diagnosis of lung cancers. *Diagn Cytopathol*, 33(4):223–227, 2005.
 29. Yatabe Y, Mitsudomi T, Takahashi T. TTF-1 expression in pulmonary adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol*, 26(6):767–773, 2002.
 30. Lau SK, Luthringer DJ, Eisen RN. Thyroid transcription factor-1: a review. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 10(2):97–102, 2002.
 31. World Health Organization. *Histological Typing of Lung Tumors*. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1981.

CITOPATOLOGIA DE LOS TUMORES MESENQUIMALES DEL PULMÓN

Dra. Natàlia Tallada. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Los tumores mesenquimales primarios de pulmón son raros y en la mayoría de casos corresponden a metástasis de tumores de partes blandas. El conocimiento de la historia clínica y el diagnóstico previo es imprescindible para su correcta interpretación. En general el rendimiento de la citología en tumores mesenquimales es de alta sensibilidad y baja especificidad

TUMORES MESENQUIMALES BENIGNOS

HAMARTOMA CARTILAGINOSO

ADENOFIBROMA PULMONAR

LIPOMA ENDOBRONQUIAL

SCHWANNOMA

NEUROFIBROMA

TUMOR FIBROSO SOLITARIO INTRAPULMONAR

HAMARTOMA, es el tumor benigno más frecuente, de localización central o endobronquial. Está formado por lóbulos con una mezcla de tejidos cartilaginoso maduro, adiposo, mixoide o fibroblástico, entre los cuales puede verse epitelio respiratorio atrapado procedente del parenquima pulmonar vecino. La citología muestra una proporción de material mixo-condroide, fibroso laxo, células o tejido adiposo y células bronquiales, cúbicas o cilíndricas. Puede observarse atipia en el componente epitelial. **ADENOFIBROMA**, lesión rara, intraparenquimatosa, formada por unas proliferaciones papilares de epitelio cuboidal / cilíndrico con eje fibroblástico laxo, superponibles a los adenofibromas Mullerianos genitales / ovariicos

LIPOMA, endobronquial, afecta adultos (5ª/6ª década), formado por tejido adiposo maduro.

LEIOMIOMA, tumor raro del que existen escasos casos reportados. Consiste en la proliferación fusocelular sin atipia con núcleos de extremo redondeado y citoplasma fibrilar fusiforme

SCHWANNOMA, aparecen a cualquier edad y de localización intraparenquimatosa o endobronquial y está formado por una proliferación benigna fusocelular de núcleos de extremos puntiagudos o en boomerang, a veces en empalizada y en una matriz fibrilar

NEUROFIBROMA, matriz fibrilar y mixoide, núcleos variables a veces más de aspecto fibroblástico o elongados

TUMOR FIBROSO SOLITARIO PULMONAR, proliferación fibroblástica con áreas de esclerosis y disposición lineal de las bandas de esclerosis. Presenta distintos patrones que dificultan su diagnóstico. La citología muestra una proliferación fusocelular de aspecto fibroblástico-histiocitario, de núcleos ovales y con células aisladas, con atipia leve-moderada y sin otros signos de malignidad. El patrón de expresión inmunohistoquímica es bastante específico con positividad para CD34, bcl-2, CD99 que permite su diferenciación del Sarcoma Sinovial, Fibrosarcoma y el Tumor maligno de nervio periférico de bajo grado

TUMORES MESENQUIMALES MALIGNOS

Cualquier tipo de sarcoma puede originarse en el pulmón aunque son raros y la mayoría se presentan como metástasis. Los más comunes son: **LEIOMIOSARCOMA**, **SARCOMA SINOVIAL** Y **SARCOMA PLEOMORFICO DE ALTO GRADO** (antiguo

Histiocitoma fibroso maligno), aunque también se han descrito osteosarcomas, condrosarcomas y tumor maligno de nervio periférico
LEIOMIOSARCOMA, masa periférica o endobronquial (1 a 10 cm). Presentan la citología habitual de estos tumores en partes blandas
SARCOMA SINOVIOL INTRAPULMONAR, es uno de los sarcomas más frecuentes reconocido en los últimos años. Afecta a adultos jóvenes (30-40 años) y predomina en mujeres. Localización periférica principalmente. La mayoría corresponden al tipo monofásico en el que existe una proliferación monótona de células fusocelares atípicas con actividad mitótica variable. Perfil inmunohistoquímico con positividad para citoqueratinas, EMA, vimentina y bcl2. Translocación SYT-SSX detectada mediante FISH o PCR .
SARCOMA PLEOMÓRFICO DE ALTO GRADO del que se han reportado casos aislados en la literatura.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

CARCINOMA SARCOMATOIDE / CARCINOSARCOMA/ BLASTOMA BIFÁSICO PULMONAR

La situación más frecuente se dará con C.sarcomatoide .En muestras de PAAF si no se observa celularidad epitelial con patrón de C:indiferenciado/ ADC / C.escamoso es difícil.En general el patron IQ de expresión de citoqueratinas, P63, TTF1 y EMA será la clave para diferenciarlos. En los sarcomas la expresión es de forma escasa e irregular y en los casos de Sarcoma epitelioide o sarcoma sinovial la expresión de otros marcadores no presentes en carcinomas como CD99,bcl2 y CD34 es de gran utilidad

SARCOMAS METASTASICOS EN PULMÓN

El pulmón es el órgano más común receptor de metástasis procedentes de tumores de hueso y partes blandas.y el número es significativamente superior al de tumores mesenquimales primarios.Suelen ser de localización periférica y subpleural, bien separados del parenquima periférico.La diferenciación entre primario y secundario es imposible y será imprescindible conocer la historia previa. En material de PAAF a menos que pueda realizarse un estudio IQ completo solo podrá establecerse el diagnóstico de Tumor maligno fusocelular o Sarcoma de alto grado

Las metástasis de Osteosarcoma y S.de Ewing (en la edad pediátrica), son las más frecuentes

Los leiomiomas y Sarcoma del estroma endometrial afectan al pulmón y a veces sin que el tumor primario sea conocido. El cuadro citológico es de nuevo superponible a su contrapartida en partes blandas y el estudio IQ con especial utilidad del bcl2, que se expresa en los tumores musculares del tracto genital femenino y el CD10 y receptores hormonales, facilitarán el reconocimiento del origen metastático

Por último no hay que olvidar que el Melanoma da metástasis pulmonares en más del 70% de casos y ya es conocida la extraordinaria variabilidad morfológica y citológica de estos tumores, hecho que obliga siempre a tenerlos en mente

Bibliografía:

Cytopathology of bone and soft tissue Tumors, L-J.Layfield. Oxford (2002)
Monographs in Clinical Cytology: The Cytology of Soft Tissue Tumours, M.AKerman y H.Domanski. Karger (2003)