

Adenocarcinoma pulmonar con patrón de crecimiento lepidico

Lepidic-predominant adenocarcinoma of the lung

Julián Rondón-Carvajal¹, Yineth Agudelo Zapata², Vaneza Ávila-Rodríguez³

Resumen

El adenocarcinoma pulmonar con patrón de crecimiento lepidico representa un reto diagnóstico por su presentación clínica e imagenológica, que simula neumonías persistentes. Su diferenciación requiere una caracterización histológica, inmunohistoquímica y molecular precisa. Se presenta el caso de una mujer de 50 años con antecedentes oncológicos ginecológicos, quien consultó por disnea progresiva y consolidaciones pulmonares multifocales inicialmente interpretadas como neumonía. La falta de respuesta a tratamiento antibiótico y los hallazgos radiológicos persistentes motivaron estudios invasivos, confirmándose un adenocarcinoma mucinoso de patrón lepidico.

Este subtipo de adenocarcinoma no microcítico se caracteriza por su crecimiento superficial sobre las paredes alveolares, su baja inmunogenicidad y frecuentes mutaciones de KRAS en las variantes mucinosas. El tratamiento se basa en la cirugía en estadios tempranos, mientras que en casos avanzados las opciones son limitadas, siendo la quimioterapia y el manejo paliativo las principales alternativas. El adenocarcinoma lepidico requiere un alto nivel de sospecha clínica y un abordaje multidisciplinario para su diagnóstico y manejo oportuno, especialmente en pacientes con consolidaciones pulmonares persistentes y evolución atípica.

Palabras clave: adenocarcinoma; infiltrado alveolar; crecimiento lepidico; cáncer de pulmón; biopsia pulmonar.

Abstract

Lepidic-predominant adenocarcinoma of the lung presents a diagnostic challenge due to its clinical and radiological similarity

¹ Médico Especialista en Medicina Interna, Fellow de Neumología, Facultad de Medicina, Universidad CES. Medellín, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9804-8990>

² Médica Especialista en Medicina Interna, Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Medellín. Medellín, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3589-2283>

³ Médica Especialista en Medicina Interna, Servicio de Medicina Interna, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC). Bogotá, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0050-6883>

Autor para correspondencia:

Julián Rondón-Carvajal
Correo electrónico: julianrondoncarvajal@gmail.com

Recibido: 14 de Mayo de 2025

Aceptado: 07 de julio de 2025

to persistent pneumonia. Accurate histological, immunohistochemical and molecular characterization are essential for diagnosis. We present the case of a 50-year-old woman with a history of gynecological cancer who developed progressive dyspnea and multifocal lung consolidations initially misdiagnosed as pneumonia. The lack of response to antibiotics and persistent radiological findings led to invasive studies, which confirmed the diagnosis of mucinous lepidic adenocarcinoma.

This subtype of non-small cell lung cancer is characterized by superficial growth on the alveolar wall, low immunogenicity, and frequent KRAS mutations in mucinous variants. Surgery remains the standard treatment in early stages, while advanced cases have limited therapeutic options, with chemotherapy and palliative care being the main alternatives. Lepidic adenocarcinoma requires high clinical suspicion and a multidisciplinary approach for timely diagnosis and management, particularly in patients with persistent lung consolidations and atypical evolution.

Keywords: adenocarcinoma; alveolar infiltrate; lepidic growth; lung cancer; lung biopsy

Introducción

El adenocarcinoma mucinoso invasivo de pulmón o con patrón de crecimiento lepidico se caracteriza por células tumorales que proliferan a lo largo de las paredes alveolares intactas del pulmón, como si estuvieran “deslizándose” sobre la superficie, sin invadir las estructuras subyacentes (estroma, vasos sanguíneos, pleura). Representa entre 2-10 % de adenocarcinomas de pulmón, conociéndose previamente como carcinoma bronquioloalveolar mucinoso (1). Se asocia frecuentemente a mutaciones del gen KRAS, mientras que las mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) son raras. La expresión del ligando de muerte programada (PDL) es muy baja, por lo que el beneficio de la inmunoterapia es aún incierto (2). Su diagnóstico por imagen es un reto clínico, dada su presentación habitual como consolidaciones multifocales interpretadas muchas veces como casos de neumonía multilobar, por lo que resulta imprescindible el estudio anatomopatológico. El

término “lepidico” fue acuñado por el patólogo inglés John George Adam (1862-1926), durante una conferencia en la Sociedad Patológica de Toronto en 1902, para referirse a tumores derivados de células de revestimiento superficial. Deriva de la palabra griega ‘λεπιδ’ que significa piel/membrana. Aunque muchos artículos lo postulan erróneamente, el origen de la palabra no tiene nada que ver con las mariposas del género *Lepidoptera spp* (3). Sin embargo, el entramado de células tumorales rodeando los septos interlobulillares evocan a manera de metáfora el despliegue de las mismas sobre un campo reticulado delicadamente dispuesto. Se presenta un caso clínico ilustrativo.

Caso clínico

Mujer de 50 años, natural y procedente de área rural de Urrao (Antioquia, Colombia) con antecedente de cáncer de endometrio y ovario manejado quirúrgicamente hace 7 años con salpingooforectomía izquierda e histerectomía (se desconocía estadificación oncológica, estudios genéticos para mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 e historia de quimio/radioterapia). Consultó por cinco meses de tos húmeda con expectoración blanquecina, así como disnea progresiva de moderados a pequeños esfuerzos. Negaba episodios de hemoptisis. No cumplía con criterios de síndrome constitucional. La radiografía de tórax de ingreso fue interpretada como neumonía multilobar, iniciándose manejo empírico con vancomicina más meropenem por alrededor de 15 días, con persistencia de tos residual y disnea que evolucionó hasta el reposo, además de hipoxemia persistente (PaO₂ 44 mmHg con FiO₂ 0.32; PaO₂/FiO₂: 137.5), compatible con trastorno moderado de la oxigenación. Se complementó su estudio con tomografía computarizada (TC) de tórax simple (Figura 1).

Ante evolución estacionaria, con tendencia al deterioro clínico, paralelamente fue llevada a fibrobroncoscopia + lavado broncoalveolar, presentando colapso dinámico de cerca del 60 % de la luz por pequeña lesión polipoide en tercio medio entre las 5 y 6 horas, de cerca de 5 mm de diámetro con necesidad de interrumpir procedimiento. Por lo tanto, se programó para biopsia en cuña pulmonar por videotoracoscopia (VATS), confirmando el

diagnóstico de adenocarcinoma moderadamente diferenciado con citoqueratina 7 positiva fuerte y difusa, TTF1 focal positivo nuclear, napsina focal

positivo nuclear y Ki-67 mayor del 30 %, ratificando el origen pulmonar primario (Figura 2).

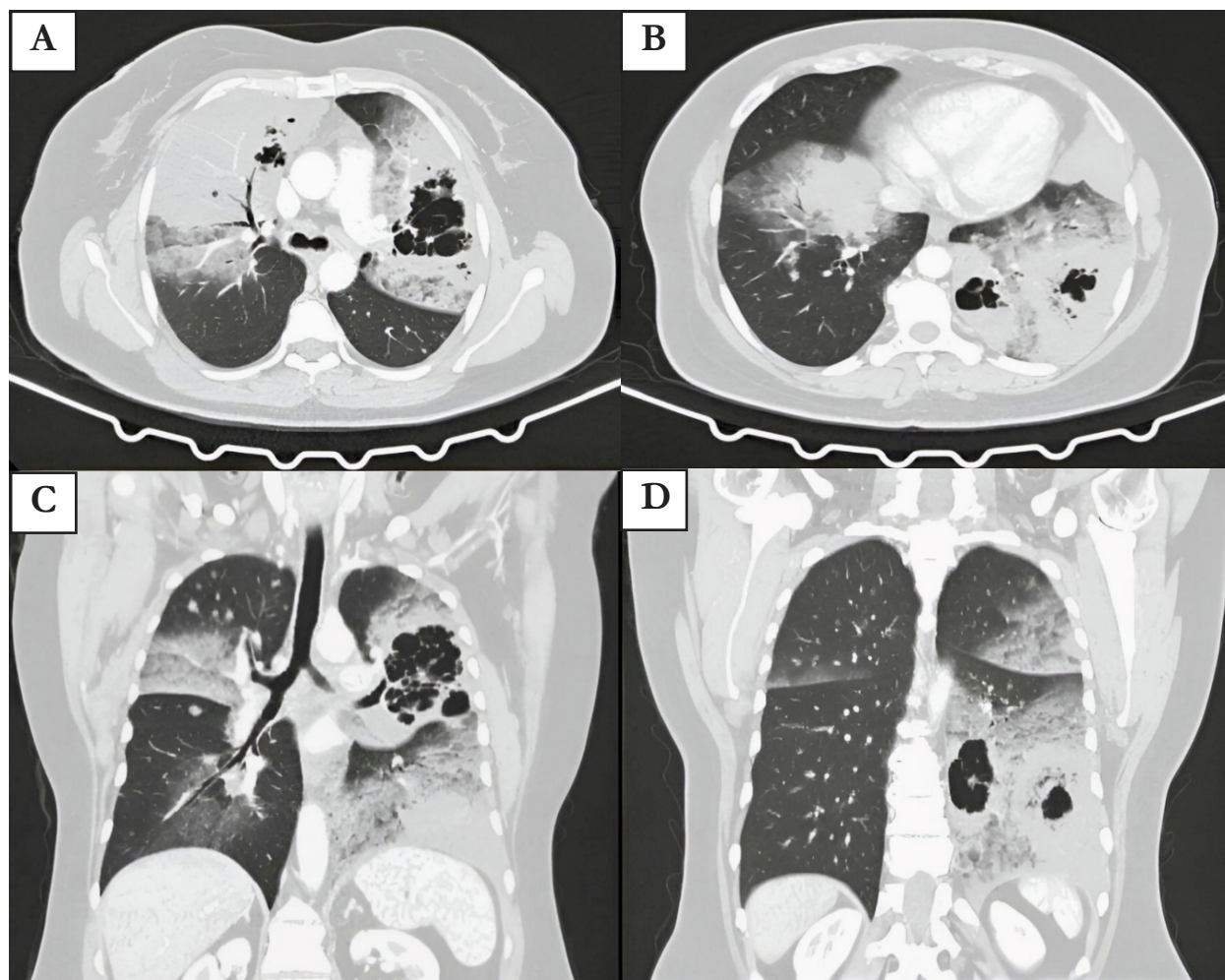


Figura 1. Tomografía computarizada (TC) de tórax sin contraste, corte axial (A, B) y corte coronal (C, D). Se observan en ventana de parénquima pulmonar consolidaciones multilobares (en ambos lóbulos superiores y en lóbulo inferior izquierdo) con mayor compromiso, por ende, del parénquima pulmonar izquierdo. Estas consolidaciones presentan cavitaciones en su interior y se asocian a opacidades en vidrio esmerilado. La lesión del lóbulo superior derecho infiltra el mediastino. En el lóbulo inferior izquierdo se encuentra opacidad redondeada en vidrio esmerilado.

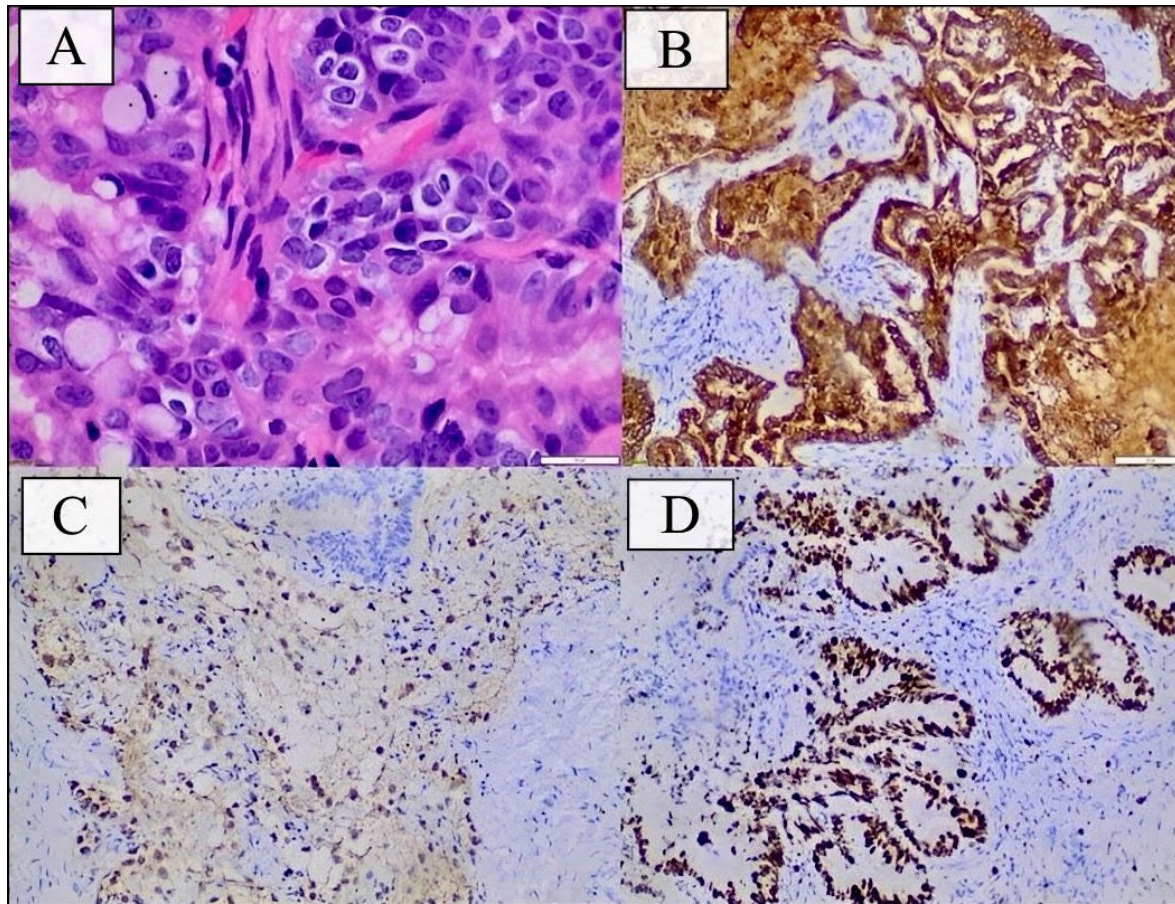


Figura 2. Estudio anatomopatológico completo. **A.** Tinción de hematoxilina y eosina (HE), 10×: células tumorales con núcleos pleomórficos, redondos, ovalados, de citoplasma escaso, dispuestas entre sí; se observan algunas células en “anillo de sello” en la periferia. **B.** Tinción positiva para citoqueratina 7 (CK7). **C.** Tinción positiva para napsina. **D.** Tinción positiva para Ki-67, mayor del 30 %.

La paciente evolucionó rápidamente hacia el deterioro clínico, reorientándose hacia el manejo paliativo en domicilio. Finalmente, falleció a las seis semanas del diagnóstico.

Discusión

El adenocarcinoma pulmonar con patrón de crecimiento lepidico representa un subtipo único de adenocarcinoma no microcítico que se distingue por su crecimiento superficial a lo largo de las paredes alveolares, sin destrucción de la arquitectura pulmonar en etapas tempranas. Clínicamente, suele presentarse de forma insidiosa con síntomas

respiratorios inespecíficos como tos crónica y disnea progresiva, en ausencia de síntomas sistémicos. Esto contribuye a su frecuente confusión con neumonías persistentes, lo que retrasa el diagnóstico definitivo (4). Radiológicamente se caracteriza por consolidaciones con broncograma aéreo, nódulos centrolobulillares y áreas en vidrio esmerilado, hallazgos típicamente interpretados como infecciones pulmonares, como se evidenció en la evolución clínica del caso presentado (5).

Histológicamente este tumor se define por la proliferación de células epiteliales cilíndricas o cuboidales que tapizan las paredes alveolares sin

invasión estromal en su fase inicial. En las variantes mucinosas, las células tumorales producen abundante moco que ocupa los espacios alveolares, generando un patrón de consolidación denso que puede simular neumonía multilobar (6). La inmunohistoquímica es clave para la caracterización, siendo positivo para TTF-1 y napsina A en formas no mucinosas, y para CK7 y CDX2 en las variantes mucinosas, que deben ser diferenciadas de metástasis gastrointestinales (7). A nivel molecular las mutaciones en EGFR son frecuentes en formas no mucinosas, mientras que las variantes mucinosas se asocian más comúnmente con mutaciones en KRAS, STK11 y TP53, factores que limitan las opciones terapéuticas y empeoran el pronóstico (8).

El diagnóstico diferencial incluye neumonía en organización, hiperplasia adenomatosa atípica, infecciones crónicas como tuberculosis, aspergilosis, infecciones por *Burkholderia spp*, *Nocardia spp*, micobacterias no tuberculosas, paracoccidomicosis y metástasis de tumores extrapulmonares, entre otros. En nuestro caso, la ausencia de respuesta a tratamiento antimicrobiano, junto a la progresión clínica y radiológica, motivaron estudios invasivos que confirmaron el diagnóstico de adenocarcinoma mucinoso de patrón lepidico, descartando origen extrapulmonar (9).

Casos similares han sido reportados en la literatura, como el de Akhtar *et al.* en 2022, donde una paciente inmunocompetente presentó consolidaciones bilaterales persistentes inicialmente interpretadas como neumonía, cuyo diagnóstico definitivo fue adenocarcinoma lepidico con baja expresión de PD-L1 y delección de PTEN, con desenlace fatal por insuficiencia respiratoria antes de recibir tratamiento oncológico (10). De igual forma, Duan *et al.* demostraron las limitaciones diagnósticas incluso con técnicas avanzadas como la resonancia magnética, destacando la necesidad de un abordaje multidisciplinario temprano en pacientes con consolidaciones persistentes y evolución atípica (11).+

El tratamiento del adenocarcinoma lepidico depende del estadio y la resecabilidad. La cirugía es el tratamiento estándar en estadios tempranos. No obstante, en casos multifocales o avanzados

no resecables, las opciones son limitadas debido a la baja eficacia de la inmunoterapia y la falta de mutaciones accionables en muchos casos mucinosos. La quimioterapia basada en platino sigue siendo una opción en estos escenarios, aunque con beneficios modestos. En pacientes con compromiso respiratorio severo o enfermedad no curable, el manejo debe ser paliativo (12).

Aunque históricamente se ha considerado un subtipo histológico de buen pronóstico, estudios recientes han demostrado que la presencia de componentes invasivos como micropapilares o sólidos puede aumentar el riesgo de recurrencia o progresión. Por lo tanto, una evaluación patológica y molecular exhaustiva es esencial para una correcta estratificación del riesgo y tratamiento (13). Entre las principales limitaciones de este caso se destaca la limitada disponibilidad de caracterización molecular ampliada, que restringió el acceso a opciones terapéuticas dirigidas. Finalmente, el compromiso multifocal bilateral y la ausencia de mutaciones accionables limitaron las alternativas de tratamiento.

Conclusión

El adenocarcinoma pulmonar con patrón de crecimiento lepidico es una entidad que plantea importantes retos diagnósticos debido a su presentación clínica e imagenológica inespecífica, frecuentemente confundida con neumonías persistentes. La caracterización histológica, inmunohistoquímica y molecular, es esencial para diferenciarlo de otras entidades benignas o metastásicas. Su manejo requiere un enfoque multidisciplinario, siendo la cirugía la mejor opción en estadios tempranos. En casos avanzados, las opciones terapéuticas son limitadas, especialmente en variantes mucinosas con baja expresión de PD-L1 y mutaciones en KRAS. La evaluación integral del paciente y del perfil tumoral permite optimizar las decisiones terapéuticas y mejorar los desenlaces clínicos en esta compleja entidad oncológica.

Conflicto de intereses: No se declara conflicto de interés por parte de ninguno de los autores. Así mismo, no se recibió ningún tipo de financiamiento para la presente publicación.

Contribución de los autores: Todos los autores han contribuido en la concepción, diseño del trabajo, obtención, interpretación y análisis de datos, así como la redacción y revisión del documento.

Agradecimientos: Los autores agradecen a la Dra. Cecilia Henao-Calle, médica patóloga del Hospital General de Medellín, por su colaboración en la selección y descripción de las imágenes de patología.

Referencias

1. Young TJ, Salehi-Rad R, Ronaghi R, Yanagawa J, Shahrouki P, Villegas BE, Cone B, Fishbein GA, Wallace WD, Abtin F, Barjaktarevic I. Predictors of Invasiveness in Adenocarcinoma of Lung with Lepidic Growth Pattern. *Med Sci (Basel)*. 2022 Jun 22;10(3):34. doi: <https://doi.org/10.3390/medsci10030034>. PMID: 35893116; PMCID: PMC9326548.
2. Kuhn E, Morbini P, Cancellieri A, Damiani S, Cavazza A, Comin CE. Adenocarcinoma classification: patterns and prognosis. *Pathologica*. 2018 Mar;110(1):5-11. PMID: 30259909.
3. Jones KD. Whence lepidic?: the history of a Canadian neologism. *Arch Pathol Lab Med*. 2013 Dec;137(12):1822-4. doi: <https://doi.org/10.5858/arpa.2013-0144-HP>. Epub 2013 Aug 12. PMID: 23937575.
4. Niedermaier B, Allgäuer M, Muley T, Schneider MA, Eichhorn ME, Winter H, Klotz LV. Intratumor Heterogeneity Predicts Prognosis in Lepidic Predominant Lung Adenocarcinoma. *Thorac Cancer*. 2025 Jan;16(1):e15536. doi: <https://doi.org/10.1111/1759-7714.15536>.
5. Ziora P, Skiba H, Kiczmer P, Zaboklicka N, Wypyszyńska J, Stachura M, Sito Z, Rydel M, Czyżewski D, Drozdowska B. Ten-Year Observational Study of Patients with Lung Adenocarcinoma: Clinical Outcomes, Prognostic Factors, and Five-Year Survival Rates. *J Clin Med*. 2025 Apr 8;14(8):2552. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm14082552>.
6. Xiong Y, Cheng L, Zhou YJ, Ge WH, Qian M, Yang H. Diagnosis and treatment of lung cancer: A molecular perspective. *World J Clin Oncol*. 2025 Mar 24;16(3):100361. doi: <https://doi.org/10.5306/wjco.v16.i3.100361>.
7. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, Dacic S, Jain D, Kerr KM, Lantuejoul S, Noguchi M, Papotti M, Rekhtman N, Scagliotti G, van Schil P, Sholl L, Yatabe Y, Yoshida A, Travis WD. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol*. 2022 Mar;17(3):362-387. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.11.003>.
8. Forsythe ML, Alwithenani A, Bethune D, Castonguay M, Drucker A, Flowerdew G, French D, Fris J, Greer W, Henteleff H, MacNeil M, Marignani P, Morzycki W, Plourde M, Snow S, Xu Z. Molecular profiling of non-small cell lung cancer. *PLoS One*. 2020 Aug 5;15(8):e0236580. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236580>.
9. Xu L, Tavora F, Battafarano R, Burke A. Adenocarcinomas with Predominant Lepidic Spread: Retrospective Review Applying New Classification of the American Thoracic Society. *Am J Surg Pathol*. 2012;36:273-282. doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31823b3eeb>.
10. Akhtar Z, Laageide L, Robles J. *et al*. Unusual presentation of lepidic adenocarcinoma in a healthy female. *BMC Pulm Med* 2022;22:197. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-01969-1>
11. Duan HF, Dang S, Yu N, Chen Y, Han D, Yu Y, Duan X. Magnetic resonance imaging of focal organizing pneumonia: differential diagnosis with peripheral lung carcinoma. *Acta Radiol*. 2025 Apr;66(4):359-367. doi: <https://doi.org/10.1177/02841851241309007>.
12. Iwata H. Adenocarcinoma containing lepidic growth. *J Thorac Dis*. 2016 Sep;8(9):E1050-E1052. doi: <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.08.78>.
13. Thunnissen E, Beasley MB, Borczuk A, Dacic S, Kerr KM, Lissenberg-Witte B, *et al*. Defining Morphologic Features of Invasion in Pulmonary Nonmucinous Adenocarcinoma With Lepidic Growth: A Proposal by the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. *J Thorac Oncol*. 2023 Apr;18(4):447-462. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.11.026>.