Revista Venezolana de Oncología

Organo Divulgativo Oficial de la Sociedad Venezolana de Oncología

Depósito legal: pp 19892DF538
Depósito legal: ppi 201402DC4448
ISSN:0798-0582
ISSN:E 2343-6239
Vol. 33, No. 1
Enero - Marzo 2021

Indizada en LILACS, LIVECS, REVENCYT, LATINDEX, IMBIOMED, REDALYC

www.oncology.org.ve

Revista Venezolana de

Oncología

VOl. 33 ENERO - MARZO 2021 Nº 1

ISSN: 0798-0582 E 2343-6239 Depósito legal: pp 19892DF538 ppi 201402DC4488

S U M A R I O

EDITORIAL
Los congresos médicos virtuales. Ingrid Nass de Ledo. 1

ARTÍCULOS ORIGINALES
Radioterapia en tumor de células gigantes tenosinovial (sinovitis villonodular pigmentada) Rosario Reyes R, Nelson Urdaneta L, Laura Aguirre P, Carlos Hernández, Andrés Vera G, Néstor Hernández, Laura Ruan, Sara Ott, Miguel Rocha. 2

ARTÍCULOS DE REVISIÓN
Carcinoma pulmonar: estudio clínico patológico. Rut Ester Sánchez Anaya, Alicia María Machado Rivas 11

CASOS CLÍNICOS
Hemiagenesia tiroidea: caso clínico y revisión de la literatura. Alirio Mijares Briñez, José M Núñez, Carmen M Suárez, Andreina Bracamonte J 33

COMUNICACIONES BREVES
Linfoma de Burkitt primario de mama durante el embarazo. Eduardo Reyna-Villasmil, Manuel Marín-Sostre 40

DE INTERÉS EN ONCOLOGÍA
Cáncer de mama triple negativo, otra enfermedad y nuevo reto. Ana Cecilia Contreras Castillo 46

NOTICIAS
Principales Eventos Nacionales e Internacionales 60

Instrucciones generales para los autores V

Venezuelan Journal of

Oncology

VOl. 33 JANUARY- MARCH 2021 No. 1

ISSN: 0798-0582 E 2343-6239 Legal deposit: pp 19892DF538 ppi 201402DC4488

S U M M A R Y

EDITORIAL
Virtual medical congress. Ingrid Nass de Ledo 1

ORIGINAL ARTICLES
Radiation therapy in tumor of tenosinovial giant cells (pigmented villonodular synovitis). Rosario Reyes R, Nelson Urdaneta L, Laura Aguirre P, Carlos Hernandez, Andres Vera G, Nestor Hernandez, Laura Ruan, Sara Ott, Miguel Rocha. 2

REVIEW ARTICLES
Lung carcinoma, clinical and pathological study. Rut Ester Sanchez Anaya, Alicia Maria Machado Rivas 11

CLINICAL CASES
Thyroid hemiagenesia: Clinical case and literature review. Alirio Mijares Briñez, Jose M Nunez, Carmen M Suarez, Andreina Bracamonte J 33

BRIEF COMUNICATIONS
Primary Burkitt Lymphoma during the pregnancy. Eduardo Reyna-Villasmil, Manuel Marin-Sostre 40

INTEREST IN ONCOLOGY
Triple-negative breast cancer, another disease and new challenge. Ana Cecilia Contreras Castillo 46

NEWS
Principal National e International Events 60

General instruction for authors. V

Revista Venezolana de

Oncología

VOl. 33 ENERO - MARZO 2021 Nº 1

EDITORA:

Dra. Ingrid Nass de Ledo.

COMITÉ EDITORIAL:

Víctor Acosta Freites.
Ivo Rodríguez González.
Ana Castañeda de Arcia.
Yihad Khalek Méndez.
Carlos F. Pacheco Soler.

EDICIÓN Y PUBLICIDAD:

ATEPROCA C.A. Tel.: +58 (212) 793-5103
Fax: +58 (212) 781-1737
E-mail: ateproca@gmail.com
http://www.ateproca.com

DISTRIBUCIÓN:

Sociedad Venezolana de Oncología

DEPÓSITO LEGAL:

Depósito legal: pp 19892DF538
Depósito legal:ppi 201402DC4448

ISSN:

0798-0582
E2343-6239

ÍNDICES:

Revista indexada en: LILACS - Literatura Latino¬ americana y del Caribe en Ciencias de la Salud (http://www.bireme.org). LIVECS – Literatura Venezolana en Ciencias de la Salud. REVENCYT Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencia y Tecnología http://revencyt.ula.ve. LATINDEX-Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal http://www.latindex.org. IMBIOMED-Índice Mexicano de Revistas Biomédicas Latinoamericanas http://www.imbiomed.com. Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal (REDALYC) http://www.redalyc.org/, Miembro de la Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas (ASEREME)

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International Licens

SOCIEDAD VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA

JUNTA DIRECTIVA. 2018 – marzo 2021

PRESIDENTE:
Dra. María Teresa Coutinho De Sousa

VICEPRESIDENTE:
Dra. Aisa Manzo Porras

SECRETARIA:
Dra. Doris Barboza Dávila

DIRECTOR DE PUBLICACIONES:
Dr. Alejandro Cordero González

DIRECTOR DE FINANZAS:
Dr. Alirio Mijares Briñez

DIRECTORA DE EDUCACIÓN:
Dra. Cristina García Sebastián

DIRECTOR DE RELACIONES INSTITUCIONALES:
Dr. Augusto Pereira González

DIRECCIÓN:

Torre del Colegio, piso 2, Of. c- 2, Av. José María Vargas, Santa Fe Norte, Caracas 1080, Venezuela. Tel.: (212) 979-8635 – Fax: (212) 976-4941. E-mail: svotrabajoslibres@gmail.com. svoncologia@gmail.com. Sitio Web: http://www.oncologia.org.ve

ESTRUCTURA DE LA REVISTA VENEZOLANA DE ONCOLOGIA

La Revista Venezolana de Oncología es el órgano oficial de divulgación científica y de información de la Sociedad Venezolana de Oncología, y la cual consta de:

Directorio: Donde se incluye la información sobre la Directiva de la Sociedad Venezolana de Oncología y del Comité Editorial de la Revista Venezolana de Oncología.

Editorial: En el cual, el editor de la Revista o, por requerimiento de este, algún miembro de la Junta Directiva o demás miembros de la Sociedad Venezolana de Oncología, emitirá su opinión sobre algún artículo de particular importancia publicado en la Revista, o cualquier otro tópico de importancia relacionado con la oncología o la medicina en nuestro país.

Artículos Originales: Comprenden reportes completos de un trabajo investigativo, ya sea en ciencias básicas o a nivel clínico. Debe contener estudios estadísticos.

Artículos de Revisión: Comprende reportes de trabajos de revisión clínica o de oncología básica, sin datos estadísticos, pero acompañados de análisis, revisión de la literatura y conclusiones.

Casos Clínicos: Comprende reportes de casos clínicos, acompañados de análisis y revisión de la literatura.

Comunicaciones Breves: Comprenden reportes cortos sobre casos clínicos o sobre un tópico muy específico en oncología, acompañados de un análisis breve.

De Interés en Oncología: Serán realizados por requerimiento del editor, e incluye revisión de temas de actualidad y de importancia clínica, acompañados de análisis y conclusiones. Deberán ser preparados bajo las mismas normas que los artículos originales.

Cartas al Editor: Comunicaciones breves, preguntas y controversias basados en el material publicado recientemente en la revista. Máximo 2 hojas y 5 referencias bibliográficas.

Noticias: Incluye información sobre eventos científicos, reuniones, congresos, jornadas, etc. Información sobre nuevos miembros de la Sociedad y noticias relacionadas con la oncología. Deben ser enviados con 3 meses de anticipación a la publicación del número correspondiente.

Instrucciones para los Autores: Se publicará en todos los números de la Revista, las indicaciones generales para la realización y entrega de manuscritos.

Índice: Anualmente se publicará un índice de autores y artículos publicados del volumen que finaliza.

La Revista Venezolana de Oncología se distribuye en forma gratuita a los miembros de la Sociedad Venezolana de Oncología. Es de acceso abierto. Para mayor información comunicarse con la sede de la Sociedad.
Es indispensable que actualice su dirección y se mantenga al día con la Sociedad. Realice sus pagos a través de la cuenta Nº: 0134-0015-6101-5304-2578 de Banesco, a nombre de la Sociedad Venezolana de Oncología y envíe su comprobante por fax.
Actualice sus datos a través de la página Web de la Sociedad Venezolana de Oncología (www.oncologia.org.ve) o envíelos a la Sede de la Sociedad a través del correo electrónico: (E-mail: svotrabajoslibres@gmail.com)

INSTRUCCIONES GENERALES PARA LOS AUTORES

La REVISTA VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA, es el órgano oficial de divulgación científica de la Sociedad Venezolana de Oncología (S.V.O.), cuyo objetivo fundamental es la publicación de los trabajos presentados en los congresos nacionales de oncología patrocinados por la Sociedad, o por sociedades científicas afines, ya sean trabajos originales, trabajos de revisión, presentación de casos clínicos, descripción de técnicas o cartas al editor. Asimismo, también publica temas y revisiones de oncología básica o clínica que contribuyan, en forma significativa, en el desarrollo de la oncología.

NORMAS GENERALES DE PUBLICACIÓN

Se aceptarán artículos inéditos relacionados con cualquier aspecto de la oncología y ciencias afines.
Los manuscritos deben ser enviados a la sede de la Sociedad Venezolana de Oncología, enviando el original y una copia. Asimismo, debe enviar copia del trabajo en CD, identificando, en forma clara, el nombre del archivo (utilizar solamente formato Word 2003 o superior). Los artículos pasarán a ser propiedad intelectual de la Revista, una vez sean publicados.
Debe dirigir una carta solicitando la publicación de dicho manuscrito, la cual debe incluir: aceptación de todas las normas de publicación de la revista. Una declaración de relaciones financieras u otras que pudieran producir un conflicto de intereses. Una declaración que refleje que el manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores. El nombre, la dirección, el teléfono, fax y la dirección electrónica (E-mail) del autor responsable de comunicarse con los demás autores para las revisiones del trabajo antes de su publicación y llenar la hoja de cesión de derechos de autor que está en nuestra página Web. Se les solicita a los autores sus identificadores (ID) de Redalyc y/o de ORCID. (Research Gate, Google Scholar).
La Revista Venezolana de Oncología se guía por los Requisitos Uniformes para Manuscritos enviados a Revistas Biomédicas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. [Rev Venez Oncol. 2001;13:(2)][www.icmje.org - www.oncologia.org.ve].
Los manuscritos serán realizados en computadora, preferiblemente en formato Word, en doble espacio, en una sola cara, sobre papel blanco bond base 20, tamaño carta, con márgenes de 2,5 cm a los lados, numeradas. Se recomienda su división en: Resumen, Summary, Introducción, Método, Resultados, Discusión, Agradecimientos y Referencias. La primera página deberá contener exclusivamente el título del trabajo, nombre completo y dirección del autor(es), la Institución donde se desempeñan. Todas las páginas deben estar numeradas.
Las figuras deberán ser dibujadas profesionalmente y fotografiadas o realizadas en computadora, numerándose de acuerdo a como han sido citadas en el texto. Las fotografías y microfotografías deberán ser reproducciones nítidas, el tamaño no será mayor de 20 cm x 25 cm (8 x 10 pulg.). No deberán montarse, llevarán una etiqueta en la parte posterior en la que se indique el número de la figura, el autor y la parte superior de la misma. Se indicará la magnificación de las microfotografías.
Las fotografías o los gráficos no llevarán leyenda incorporada; esta deberá colocarse aparte, a doble espacio.
Los cuadros se numerarán según sean citados en el texto; llevarán un encabezamiento descriptivo. No se usarán líneas internas horizontales o verticales. Colocar materia explicativa y abreviaturas no estándares en notas al pie.
El ordenamiento general de los manuscritos debe ser el siguiente:
Título: breve, atractivo, preciso, honesto, concordante con la Nomenclatura Internacional de las Enfermedades (O.M.S.), con un máximo de 12-15 palabras.
Autores: nombres y apellidos; el primer lugar corresponderá al redactor del trabajo; el orden de los demás autores corresponderá con su contribución. Deberá incluir la dirección completa del autor principal y su dirección electrónica.
Resumen: La segunda página debe contener un resumen estructurado, no mayor de 240 palabras; y el cual, debe contener el propósito de la investigación, procedimientos básicos, hallazgos principales y conclusiones principales. El resumen debe ser realizado en español e inglés.
Palabras clave: Debajo del resumen se debe incluir de 3 a 10 palabras clave para ayudar a su indexación. (En español e inglés). Usar los términos de la lista de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) de BIREME (http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm), si no hay un término adecuado en esa lista, usar un término común.
Introducción: Establecer el propósito del artículo y resumir la justificación del estudio u observación.
Método: Describir claramente como se seleccionaron los sujetos de investigación, sus características, el cómo y por qué se realizó el estudio en una manera particular. Como se colectaron los datos. Identificar los métodos, aparatos y procedimientos. Identificar y

describir brevemente los métodos estadísticos.
Resultados: Presentarlos en una secuencia lógica en el texto, cuadros e ilustraciones.
Discusión: Enfatizar los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones subsiguientes; implicaciones de sus hallazgos y limitaciones. Relacionar sus conclusiones con otros trabajos y con los objetivos del estudio.
Agradecimientos: Enumerar todos los colaboradores que no llenen los criterios de autoría.
Referencias: De acuerdo con las normas del ICMJE (diciembre 2018).
Las referencias bibliográficas deben citarse en el texto, entre paréntesis y en números arábicos sucesivos. Numere los primeros seis autores seguidos de et al. No deben utilizarse más de 60 referencias para los artículos originales, más de 40 referencias para los artículos de revisión, más de 30 referencias para los casos clínicos y comunicaciones breves, más de 5 referencias para las cartas al editor.
Artículos en revistas:
Nass de Ledo I, Marcano D, Quintero AR. Tumores del antro maxilar. Resultados con radioterapia. Rev Venez Oncol. 2000;12(1):9-18.
Libros y monografías:
Veronesi U. Cirugía oncológica. Buenos Aires (Argentina): Editorial Médica Panamericana S.A.; 1991.
Capítulo de un libro:
Bernardello ET, Margossian J, Otero D, Müller G, Bustos J. El modelo de Gail. Hipótesis de riesgo y prevención. En: Hernández G, Bernardello ET, Pinotti JA, Barros AC, editores. Tratamiento Conservador en cáncer de mama. Caracas: McGraw-Hill Interamericana de Venezuela S.A.; 2001. p. 18-24.
Unidades: Se usa el Sistema Internacional (SI) de unidades de medida para las unidades y abreviaturas de unidades. Ejemplos: s para segundo, min para minuto, h para hora, L para litro, m para metro. [www.oncologia.org.ve]
Abreviaturas: Deben evitarse las abreviaturas o usarse lo menos posible. Si se van a usar, deben ser definidas cuando se mencionen por primera vez. No deben aparecer abreviaturas en el título, y si fuera posible, tampoco en el resumen.

La Revista Venezolana de Oncología se publica digitalmente, en forma trimestral en la Editorial Ateproca C.A., en Caracas, Venezuela. La Revista es arbitrada, por lo que los manuscritos enviados, serán revisados por especialistas independientes del Comité Editorial antes de ser publicados. Los manuscritos enviados no serán devueltos. Se les notificará, en forma oportuna, si han sido aceptados para su publicación.
En caso de que el manuscrito fuese publicado por otra revista nacional o internacional, el Comité Editorial notificará a la Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas (ASEREME), quien tiene previsto como sanción la no publicación de futuros artículos del autor involucrado.

Envíe sus manuscritos a la siguiente dirección:
Revista Venezolana de Oncología
Torre del Colegio, piso 2, Of. C-2,
Av. José María Vargas, Santa Fe Norte,
Caracas 1080, Venezuela.
Tel.: (212) 979-8635 - Fax: (212) 976-4941 - e-mail: svotrabajoslibres@gmail.com

Rev Venez Oncol 2021;33(1):1

LOS CONGRESOS MÉDICOS VIRTUALES

INGRID NASS DE LEDO

EDITORA

El año 2020 ha sido marcado por la pandemia del COVID-19, trayendo cambios en nuestra forma de actuar, desplazarnos y relacionarnos. Esta situación de crisis en la que vivimos, nos ha llevado a revisar como Sociedad científica uno de nuestros objetivos principales que es la forma de difundir el conocimiento a través de la educación médica continua y en especial la organización de nuestro congreso.

Estamos conscientes que en un futuro cercano los congresos deberán realizarse con una nueva visión y adaptarse a las exigencias de la formación médica actual.

El Internet las redes sociales y la información *on line* se han hecho indispensables en estos difíciles momentos; es por ello que los congresos virtuales y la educación médica a distancia se han transformado en una opción importante, válida, accesible y rápida.

La tecnología día a día nos arropa, los eventos virtuales tienen ventajas como son: permiten una mayor asistencia y participación sin descontar el ahorro que significa para los organizadores al no tener que alquilar salones, pago de hoteles, catering, sonido, pantallas etc. Se puede contar con la presencia de expositores de alta calidad profesional de diferentes partes del mundo sin costo relativo.

Los congresos virtuales representan una alternativa más económica, permitiendo maximizar su difusión a niveles inimaginables a través de la Red de Redes.

Tienen sus desventajas, se pierde la atención del asistente se puede distraer con el celular, TV u otras personas o que no domine la tecnología; quizás el mayor inconveniente es la pérdida del contacto físico con otros colegas y amigos, la interacción personal es en nuestro medio una importante forma de relación.

En nuestro país también tenemos otras dificultades como son: la velocidad del Internet y las fallas en el suministro eléctrico que en ocasiones nos dejan sin poder participar en este tipo de reuniones o lo que es peor no nos permiten concluirlas.

La decisión de realizar un congreso virtual o presencial implica un análisis de las circunstancias y los recursos que se disponen, se debe lograr una motivación especial a los asistentes, una organización clara que sea con instrucciones precisas de fácil acceso y una plataforma tecnológica que permita la interacción apropiada entre los participantes y conferencistas.

Si el III Congreso Venezolano Integrado de Oncología se realiza en forma virtual será la primera vez que se utilice esta modalidad y representará una experiencia única para todos.

Rev Venez Oncol 2021;33(1):2-10

RADIOTERAPIA EN TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES TENOSINOVIAL (SINOVITIS VILLONODULAR PIGMENTADA)

ROSARIO REYES R, NELSON URDANETA L, LAURA AGUIRRE P, CARLOS HERNÁNDEZ, ANDRÉS VERA G, NÉSTOR HERNÁNDEZ, LAURA RUAN, SARA OTT, MIGUEL ROCHA

SERVICIO DE RADIOTERAPIA DR. ENRIQUE M. GUTIÉRREZ CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD, UNIDAD DE RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA GURVE INSTITUTO MÉDICO LA FLORESTA, FÍSICA MÉDICA C.A. CENTRO INTEGRAL DE ONCOLOGÍA SERVICIO DE RADIOTERAPIA DR. RAÚL VERA V, CLÍNICA GUERRA MÉNDEZ

Trabajo Ganador premio "Dr. Bernardo Guzmán Blanco". 2020

RESUMEN

OBJETIVO: Presentar nuestra experiencia de 18 años en el tratamiento con radioterapia y evaluar cifras de control tumoral local en pacientes con diagnóstico de tumor de células gigantes tenosinovial difuso sinovitis villonodular pigmentada difusa. **MÉTODO:** 33 pacientes, tratados durante el período 2000-2018. En 19 (57,6 %) se practicó sinovectomía parcial, 10 (30,3 %) fueron tratados con artroplastia y sinovectomía, 4 (12,2 %) con sinovectomía total. 32 pacientes recibieron radioterapia posoperatoria, 1 paciente preoperatoria. Técnica más empleada fue planificación 2D 51,5 % seguida de conformada con planificación 3D (RTC3D) 48,5 %. La dosis total promedio administrada 44 Gy (rango 10,5 - 50). Tiempo promedio de tratamiento radiante 28 días (8-35). Tiempo de seguimiento entre 0,7 - 240,8 meses, mediana 12 meses, promedio 52,1 meses. **RESULTADOS:** 26 pacientes (79 %) presentaron mejoría de la sintomatología inicial y 6 (18 %) refirieron estabilidad de los síntomas. La respuesta clínica al tratamiento en relación al tiempo de seguimiento, 12 pacientes (36,4 %) estaban asintomáticos, 10 con un seguimiento mayor a 60 meses; 14 (42,4 %) refieren respuesta clínica satisfactoria, (2 con un seguimiento mayor a 60 meses) 6 pacientes presentaban enfermedad estable, para un control local del 97 %. El 87,9 % presentaron dermatitis grado I, 1 desarrolló dermatitis grado II, 3 no presentaron efectos adversos. **CONCLUSIONES:** La radioterapia es una modalidad de tratamiento muy efectiva como adyuvante a la sinovectomía, observándose altas tasas de control local de la enfermedad con una baja morbilidad.

PALABRAS CLAVE: Radioterapia, sinovectomía, células gigantes, tenosinovial, control local.

SUMMARY

OBJECTIVE: To report our eighteen-year experience with radiation therapy in the treatment of diffuse tenosinovial giant cell tumor / diffuse pigmented villonodular synovitis and to assess local control of the disease. **METHOD:** A review of 33 patients with treated with radiation therapy during the period 2000-2018 was done. 19 (57.6 %) partial synovectomy was performed, 10 (30.3 %) underwent arthroplasty plus synovectomy, 4 (12.2 %) total synovectomy. 32 patients received radiotherapy post-operative and 1 pre-operative. Most common technique employed was conventional (2D) in 51.5 % and 3D conformal (3DCRT) in 48.5 %. The average total dose was 44 Gy (range 10.5-50), with a mean treatment time of 28 days (8-35). Follow-up time ranged from 0.7- 240.8 months, median time and mean time of 12 and 52.1 months respectively **RESULTS:** After RT 26 (79 %) of the patients obtained improvement of the initial symptoms and 6 (18 %) were stable. 12 patients (36.4 %) were asymptomatic with follow-up time longer than 36 months (10 of 12 had follow-up time >60 months), 14 (42.4 %) had significant clinical improvement (2 of 14 had follow-up time >60 months), and 6 had stable disease, local control of 97 %. Complications were few, acute skin toxicity was grade I in 29 (87.9%) and grade II in 1 patient. There was no significant chronic toxicity. **CONCLUSIONS:** Radiation therapy is an effective adjuvant treatment modality after synovectomy in patients with high local control rates and low morbidity.

KEY WORDS: Radiation therapy, synovectomy, giant cell tumor, local control.

Recibido: 02/09/2020 Revisado: 10/10/2020
Aceptado para publicación: 08/11/2020

Correspondencia: Dra. Rosario Reyes R. Servicio De Radioterapia Dr. Enrique M. Gutiérrez La Trinidad Tel: 0414-7947529 E-mail: rreyes@radioterapia.com.ve

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International Licens*

INTRODUCCIÓN

El tumor de células gigantes teno-sinovial (TCGT), anteriormente denominado sinovitis villonodular pigmentada (SVP), es una enfermedad proliferativa benigna, poco frecuente, que se origina en las membranas sinoviales. Esta lesión puede extenderse a los tejidos extra-articulares de manera infiltrativa afectando estructuras locales como músculos, tendones, huesos, haces neurovasculares y piel.

La enfermedad fue descrita por primera vez por el cirujano francés Chassaignac en 1852, quien la consideró como una neoplasia maligna de la cubierta de los tendones, pero la descripción de esta afección como una entidad distinta, fue hecha en 1941 por Jaffe y col., quienes la denominan SVP.

Generalmente, ocurre en 2 formas: localizada y difusa. La forma localizada (TCGTL) está caracterizada por una lesión pedunculada, solitaria, rodeada de una membrana sinovial sin alteraciones y en la difusa (TCGTD) hay afectación de la membrana sinovial [1].

La mayoría de los pacientes presentan afectación monoarticular, sin embargo, han sido reportados casos poli-articulares [2]. Puede aparecer en cualquier estructura anatómica con tejido sinovial, pero la articulación más comúnmente afectada es la rodilla en un 80 % de los casos, seguido de la cadera, tobillo, hombro, codo y pequeñas articulaciones de las manos y pies [1].

Es una entidad clínica poco frecuente con una incidencia mundial de 1,8 casos por millón de habitantes, con predominio en el sexo femenino de 3:1 y una incidencia mayor entre los 20 y 40 años de edad [1].

Su etiología es controversial, se cree que ocurre como una proliferación sinovial inflamatoria crónica o que es de naturaleza neoplásica benigna, siendo la primera la teoría más aceptada [2].

En estas lesiones se han encontrado anormalidades cromosómicas como trisomía del cromosoma 7, aberraciones del brazo corto del cromosoma 1 e inactivación del cromosoma 10 [3]. Algunos autores han reportado células gigantes con todas las características fenotípicas de osteoclastos: CD-51 positivo, CD11b y CD14 negativo y desarrollo de receptores de calcitonina incluyendo la capacidad de llevar a cabo una reabsorción lacunar atípica [4].

En la literatura se encuentra una variante maligna de la enfermedad descrita en 4 casos que presentaron metástasis pulmonares [5].

La mayoría de los pacientes refieren historias de dolor local crónico, aumento de volumen y limitación funcional articular no asociado a un evento traumático previo. El diagnóstico se establece con la clínica apoyado en los estudios de imágenes, especialmente en la resonancia magnética, los hallazgos típicos incluyen hidrartrosis, levantamiento de la cápsula articular, masa de tejidos blandos, pudiendo existir erosión ósea hipointensa en T1 y T2 debido a los depósitos de hemosiderina en el tejido afectado y realce de la membrana sinovial hiperplásica e hipervascular posterior a la administración de contraste y puede haber estructuras quísticas con centros hipointensos en T1 e hiperintensos en T2. El diagnóstico se puede confirmar mediante biopsia de la membrana sinovial vía artroscópica [1].

El tratamiento de elección es la cirugía, el TCGTL se maneja con sinovectomía parcial y frecuentemente no amerita ningún tratamiento adyuvante posoperatorio si la lesión es resecada en su totalidad, este enfoque produce excelentes resultados funcionales. En el TCGTD debe practicarse sinovectomía total, por vía abierta o artroscópica, en estos casos, la radioterapia externa (RTE) adyuvante es una modalidad útil en pacientes con factores de riesgo como: extensión extra-articular, invasión de grupos musculares, estructuras neurovasculares, y en

casos de resección incompleta o en recidivas de la enfermedad [1].

El objetivo del presente trabajo es presentar nuestra experiencia de 18 años en el tratamiento con radioterapia y evaluar las cifras de control tumoral local en los pacientes con diagnóstico de TCGT (SVP) tratados en la unidad de Radioterapia Oncológica GURVE del IMLF, Servicio de Radioterapia Dr. Enrique M. Gutiérrez del CMDLT y del Centro Integral de Oncología Servicio de Radioterapia Dr. Raúl Vera V, CGM en Valencia.

MÉTODO

Se realizó una revisión de los pacientes con diagnóstico de TCGT (SVP) tratados con RTE en las tres instituciones anteriormente señaladas, desde enero del año 2000 hasta diciembre de 2018.

Los datos obtenidos de las 66 historias clínicas revisadas fueron registrados en una hoja de cálculo en *Microsoft Office Excel*. Se excluyeron un total de 33 pacientes en vista de no haber recibido tratamiento con RTE.

En los pacientes que no asistieron a la consulta de control en el servicio de radioterapia se obtuvo el seguimiento vía telefónica o contactando al médico referente. Se realizó una estadística descriptiva de la población en relación con datos demográficos, presentación clínica, estudios diagnósticos, tratamiento, complicaciones, cifras de control local por el método actuarial Kaplan-Meier [6].

En cuanto a la técnica de RTE empleada, la más utilizada fue la radioterapia con planificación 2D en 51,5 % de los pacientes seguida de técnica conformada con planificación 3D (RTC3D) en 48,5 %. Para la planificación del tratamiento en los casos tratados con RTC3D, se realizó tomografía computarizada con protocolo de radioterapia, con uso de colchón inmovilizador, dichas imágenes obtenidas fueron fusionadas en el sistema de planificación con estudios de resonancia magnética nuclear, esto permitió mejorar la delimitación del volumen a tratar (Figura 1). Posteriormente se realizó el plan de tratamiento, tomando en cuenta la dosis de tolerancia de los tejidos normales y conformando la dosis de la manera más precisa a nivel del volumen blanco (Figura 2). La dosis total promedio fue de 4 400 cGy (rango 1 050 - 5 000 cGy). El tiempo promedio de tratamiento radiante fue de 28 días (rango 8-35).

El tiempo de seguimiento osciló entre 0,7 - 240,8 meses, con una mediana de 12 meses y un promedio de 52,1 meses.

El control tumoral local fue definido como la estabilización o resolución de los síntomas, ausencia de progresión de los mismos, y/o estabilización o regresión del tumor determinado por estudios de imágenes donde no se evidenció crecimiento tumoral.

Figura 1. Posicionamiento con uso de colchón inmovilizador de miembros inferiores para realización de TC con protocolo de RT para tratamiento de TCGT de rodilla izquierda.

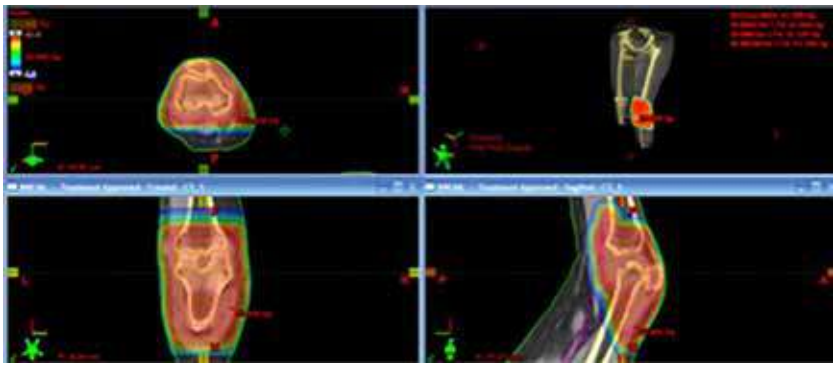


Figura 2. Distribución porcentual de la dosis indicada por las diferentes tonalidades de colores cuyos valores se pueden observar en la columna de superior izquierda, en los planos axial, coronal y sagital.

RESULTADOS

Durante el período antes señalado fueron tratados un total de 33 pacientes, en relación al sexo fue predominante el sexo femenino (75,8 %) solo 8 pacientes (24,2 %) pertenecían al sexo masculino. La edad promedio fue de 58,5 años con un rango de edad 30-78 años.

Según la localización de la lesión, fueron más frecuentes los TCGT de rodilla 78,8 % de los casos (26 pacientes), seguidos de los localizados en tobillo (3 pacientes), coxofemoral (3 pacientes) y codo (1 paciente).

Los síntomas iniciales más frecuentes fueron: dolor (69,7 %), aumento de volumen (54,5 %) y limitación funcional (21,2 %).

El estudio de imagen más utilizado al momento del diagnóstico fue la resonancia magnética (RM), solicitada en el 69,7 % (23) de los pacientes, luego los rayos X simple (RX) en 18,2 % (6), la tomografía computarizada en 9 % de los casos y en 1 solo paciente se practicó RX y RM.

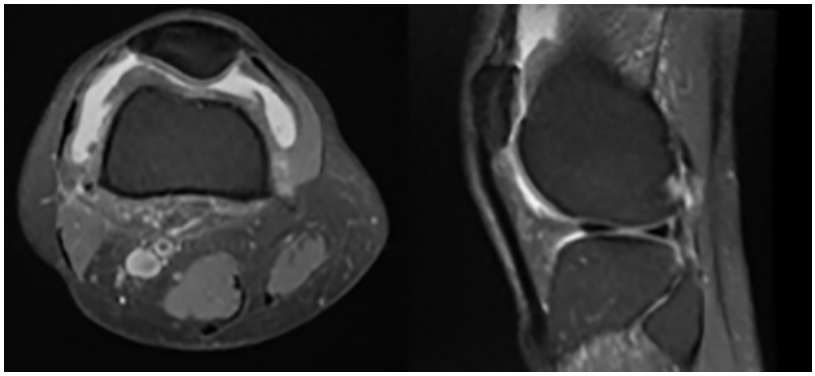


Figura 3. RM de rodilla derecha ponderación DP FS: En corte axial (A) y sagital (B), se observa engrosamiento heterogéneo, difuso, de toda la membrana sinovial a predominio del compartimiento interno dado por la presencia de múltiples imágenes pseudo-nodulares, midiendo la mayor de ellas en su eje largo 2 cm ubicada en el compartimiento anterior y externo, coexistiendo con la presencia de líquido sinovial intra-capsular sin intensidades hemáticas en su interior, asimismo, se observa líquido abundante en la bursa supra-patelar.

Sólo 6 pacientes fueron sometidos a biopsia vía artroscópica de la lesión previo al procedimiento quirúrgico de sinovectomía. En relación con la intervención quirúrgica, la mayoría de los pacientes fueron sometidos a sinovectomía parcial o subtotal (57,6 %), seguido de artroplastia más sinovectomía (30,3 %) y sinovectomía total (9,10 %), en ninguno de ellos se reportaron complicaciones posoperatorias. Una paciente con lesión en codo izquierdo irresecable, fue sometida inicialmente a radioterapia pre-operatoria, en ella se administró una dosis total de 4 600 cGy y luego 5 meses después de la RTE pudo ser intervenida quirúrgicamente, practicándosele una sinovectomía total, sin complicaciones. El resto de los pacientes fueron sometidos a RTE posoperatoria.

Algunos pacientes presentaron otras patologías articulares al momento del diagnóstico, la más común fue artrosis grado IV de rodilla en 7 pacientes (21,2 %), seguido de ruptura de meniscos y ligamentos en 3 pacientes y traumatismos, bursitis, hidrartrosis y esguince de tobillo (Cuadro 1).

La mayoría de los pacientes (79 %) presentó mejoría de la sintomatología inicial al culminar la radioterapia y sólo 6 de ellos refirieron estabilidad de los síntomas. En cuanto a la respuesta clínica al tratamiento en relación con el tiempo de seguimiento, con uno mayor o igual a 36 meses 12 pacientes (36,4 %) estaban asintomáticos, 10 de ellos con un seguimiento mayor a 60 meses, 14 pacientes (42,4 %) refieren respuesta clínica satisfactoria en relación con los síntomas previos al tratamiento radiante, 2 de ellos con un seguimiento mayor a 60 meses y 6 pacientes presentaban enfermedad estable, para un control local del 97 %. Todos los pacientes se encuentran vivos para el momento del análisis (Cuadro 2).

La complicación aguda más frecuente fue la dermatitis grado I clasificada según el grupo de Radioterapia Oncológica (RTOG) observada en 29 pacientes (87,9 %), solo 1 paciente desarrolló

Cuadro 1.

Características de la población	
Edad (años)	Med. (rango)
	58,5 (30 - 78)
Sexo	n (%)
Femenino	25 (75,8)
Masculino	8 (24,2)
Síntomas	
Dolor	23 (69,7)
Aumento de volumen	18 (54,5)
Limitación funcional	7 (21,2)
Diagnósticos por imagen	
RM	23 (69,7)
TC	3 (9,10)
RX	6 (18,2)
RM y RX	1 (3,00)
Biopsia previa a CX	
Si	6 (18,2)
No	27 (81,8)
Cirugía	
Sinovectomía parcial	19 (57,6)
Artroplastia + sinovectomía	10 (30,3)
Sinovectomía total	3 (9,10)
Localización anatómica de la lesión	
Rodilla	26 (78,8)
Tobillo	3 (9,10)
Coxofemoral	3 (9,10)
Codo	1 (3,00)
Patología asociada	
Artrosis grado IV	7 (21,2)
Ruptura de meniscos y/o ligamentos	3 (9,10)
Hidrartrosis	2 (6,10)
Traumatismo	2 (6,10)
Bursitis	1 (3,00)
Esguince de tobillo	1 (3,00)
Ninguno / NE	17 (51,5)

RM: Resonancia Magnética. TC: Tomografía Computarizada. RX: Rayos X. CX: cirugía. NE: No especifica.

Cuadro 2.

	Respuesta al tratamiento %			
Tiempo de seguimiento (meses)	Asintomático	Mejoría	Estable de los síntomas	No evaluable
(0 - 6]	0	10	3	1
(6 - 12]	0	1	2	0
(24 - 36]	0	1	1	0
(36 - 48]	1	0	0	0
(48 - 60]	1	0	0	0
> 60	10	2	0	0
Total	12	14	6	1
%	36,4	42,4	18,2	3,0

dermatitis grado II y en 3 pacientes no se presentaron efectos adversos. No se observaron complicaciones crónicas de importancia aunque podría existir un subregistro debido a que muchos de estos pacientes no fueron controlados en el servicio de radioterapia.

DISCUSIÓN

Aparentemente uno de los primeros reportes de radioterapia en esta afección fue el de Friedman y Ginzler en 1940, quienes presentaron 2 casos tratados con radioterapia de alto voltaje fraccionada con mejoría significativa del dolor y de la función articular [7].

Posteriormente en 1950 aparecen otros reportes sobre la utilidad de la Röentgen terapia en 5 pacientes que respondieron favorablemente 2 de ellos después de sinovectomía parcial y en 3 como tratamiento único [8].

Una de las series más citada en la literatura es la del Hospital *Princess Margaret*, en su reporte inicial se incluyeron 14 pacientes con SVP con presencia de enfermedad intra y extra articular, tratados con RTE en la mayoría de los casos con una dosis de 3 500 cGy en 15 fracciones. Se observó remisión completa de la enfermedad en 13 de los 14 pacientes; 11 de ellos obtuvieron una función buena o excelente de la extremidad afectada y 3 una función aceptable [9]. En un trabajo más reciente de esta institución, se reportan 50 pacientes con TCGTD de alto riesgo tratados con cirugía y radioterapia con dosis promedio de 39,8 Gy, observando control local de la enfermedad en 47 (94 %) de los casos. Posteriormente en vista de aparición de una recidiva local, han modificado el protocolo de tratamiento empleando una dosis de 40 Gy en 20 fracciones y posterior reducción de los campos al área de mayor riesgo o enfermedad residual hasta una dosis de 48 Gy [10].

Los resultados de varias series se presentan en el Cuadro 3. Las dosis de RT empleadas han sido variables de 20-50 Gy, con cifras de control local de 75 % a 100 % [10-15].

La presente serie incluye 33 pacientes tratados con RTE posoperatoria en 32 de ellos y pre operatoria en 1, empleando una dosis promedio de 44 Gy, con fracciones de 2 Gy. En 26 (79 %)

de los 33 pacientes tratados se observó respuesta significativa de los síntomas después de la RTE, 12 de estos pacientes estaban asintomáticos y 14 presentaron mejoría significativa de los síntomas.

Un meta-análisis incluyó unos 35 estudios con un total de 630 pacientes con SVP de la rodilla, de los cuales 137 (21,8 %) presentaron recurrencia después de sinovectomía. En el grupo de 448 pacientes con SVP difusa (SVPD), 59,8 % no recibieron RT mientras que 37,1 % fueron sometidos a RT peri-operatoria, y 3,1 % RT de rescate. La incidencia de recidivas fue de 12 % (20 de 166) con RT peri-operatoria vs. 36,9 % en aquellos que no recibieron irradiación o fueron sometidos a RT de rescate (P = 0,01). Esta disminución en la aparición de recidivas con el uso de RT se observó igualmente después de sinovectomía abierta o por artroscopia, pero no en pacientes sometidos a sinovectomía combinada, lo que indica que la RT es de más utilidad en casos con enfermedad residual no extirpada en su totalidad [16].

La RTE con dosis moderadas, en el TCGT tiene un nivel bajo de toxicidad. En la serie del Hospital *Princess Margaret*, no se observaron casos de fibrosis grado 2, ni edema, problemas en la herida operatoria o infección, y de acuerdo al índice funcional se encontró que 41 de 50 pacientes presentaban función excelente o buena de la articulación tratada [10]. En el meta-análisis antes mencionado [16] no se observó un efecto adverso de la RT en la función articular, el grado de rigidez fue comparable en el grupo sometido a RTE 3,6 %, vs., cirugía solamente 8 %.

El grupo de Toronto ha reportado necrosis avascular ósea (NAO) en 4 pacientes, la cual no tiene una relación clara con la RT [10], es interesante señalar que en un análisis retrospectivo de 237 casos de SVP, en los cuales no se aplicó RT, 6 pacientes presentaban simultáneamente NAO [2].

Es importante señalar que no se han descrito casos de neoplasias secundarias inducidas por radiación [10,16].

En nuestra experiencia en 33 pacientes, solo se observó toxicidad cutánea aguda leve en 87,9 % de los casos, y dermatitis grado II en un paciente. No se observaron complicaciones crónicas de importancia. En cuanto a la función articular, no se hizo una evaluación específica como la utilizada en los índices funcionales en otras instituciones, sin embargo, en el momento del último control 79 % de los pacientes referían estar asintomáticos o con mejoría significativa de los síntomas. Hemos planificado en el futuro hacer un estudio más detallado de la función articular en los pacientes tratados en la presente serie.

La radio-sinovectomía que consiste en la aplicación de radioisótopos vía intra-articular utilizando ^{90}Y o ^{32}P, emisores de radiación beta han sido utilizados en el pasado, sin embargo, tiene la desventaja del corto rango de penetración de este tipo de radiación y en algunos casos es difícil lograr la distribución homogénea del material radiactivo en todos los recesos de la articulación, además no permite tratar la enfermedad extra-articular [1,17]. Esta modalidad ha sido aplicada con más frecuencia en la artritis reumatoide y en otras artropatías con respuestas favorables [18]. Sin embargo, en trabajos más recientes se ha reportado una toxicidad inaceptable con necrosis de la piel en el sitio de la inyección del material radiactivo, por lo cual se ha descontinuado su uso [19].

Entre otras alternativas terapéuticas en la SVP, se ha utilizado en el pasado en reportes de casos aislados, anticuerpos monoclonales dirigidos contra el de necrosis tumoral TNF-alfa (Infiliximab), con respuesta favorable en un paciente resistente al tratamiento quirúrgico asociado con ^{90}Y intra-articular [20].

Más recientemente se han utilizado terapias con agentes dirigidos, inhibidores de la tirosina kinasa, que actuarían como bloqueadores de una vía molecular clave para el desarrollo del TCGT a través del factor estimulante de colonias 1 (CSF1) y su receptor (CSF1R). Blay y col., reportaron

Cuadro 3.

Estudio	Institución	Casos	Dosis de RT (Gy)	Control local (%)
Blanco y col. 2000 [11]	Hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana.	22	26	86
Kotwal y col. 2004 [12]	Instituto de Ciencias Médicas, Nueva Delhi.	14	20	100
Heyd y col. 2007 [13]	14 centros de RT, Alemania.	41	30-50 (media 36)	95,1
Berger y col. 2007 [14]	Hospital Universitario Tübingen, Alemania.	7	30-50	100
Horoschak y col. 2009 [15]	Estanford, EE.UU.	17	34 (20-36)	75
Griffin y col. 2012 [10]	Hospital Princess Margaret, Toronto.	50	40	94
Reyes y col. 2020	GURVE	33	44 (10,5-50)	97

en una paciente con SVP del codo recidivante después de cirugía, con respuesta completa de la enfermedad después de tratamiento con imatinib [21].

REFERENCIAS

1. Oppenkowski R, Seegenschmiedt MH. En: Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Trott KR, Brady LW, editores. Pigmented villonodular synovitis (PVNS). Radiotherapy for non-malignant disorders. Contemporary concepts and clinical results. New York: Springer Berlin Heidelberg; 2008.p.383-395.
2. Guo-ping Xie, Nan Jiang, Chang-xiang Liang, Jian-chun Zeng, Zhi-yuan Chen, Qian Xu, et al. Pigmented Villonodular Synovitis: A retrospective multicenter study of 237 cases. Plos One. 2015;10(3):e012145.
3. Granowitz SP, D'Antonio, Mankin HL. The pathogenesis and long-term end results of pigmented villonodular synovitis. Clin Orthop. 1976;114:335-351.
4. Szendri M, Deodhar A. Synovial neoformations and tumours. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol. 2000;14:363-383.
5. Bertoni F, Unni K, Beabout W, Sim FH. Malignant giant cell tumor of the tendon sheaths and joints (malignant pigmented villonodular synovitis). Am Surg Pathol. 1997;21:153-163.
6. Matthews DE, Farewel VT. Using and understanding medical statistics. 4ª. edición. Londres:Karger AG; 2007.
7. Friedman M, Ginzler A. Xanthogranuloma of the knee joint: Report of two cases. Bull. Hosp. Joint Dis. 1940;1:17-22.
8. Greenfield MM, Wallace MKM. Pigmented villonodular synovitis. Radiology. 1950;54:350-356.
9. O'Sullivan B, Cummings SB, Catton C, Bell R, Davis A, Fornasier V, et al. Outcome following radiation treatment for high risk pigmented villonodular synovitis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;32:777-786.
10. Griffin AM, Ferguson PC, Catton CN, Chung P, White L, Wunder J, et al. Long-term outcome of the treatment of high-risk tenosinovial giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis with radiotherapy and surgery.

Cancer. 2012;118(19):4901-4909.

11. Blanco CE, Leon HO, Guthrie TB. Combined partial arthroscopic synovectomy and radiation therapy for diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee. Arthroscopy. 2001;17:527-531.
12. Könemann S, Hesselmann S, Bölling T, Grabbe S, Andreas Schuck A, Moustakis C. Radiotherapy of Benign Diseases-Scleredema Adultorum Buschke. Strahlenther Onkol. 2004;180:811-814.
13. Heyd R, Micke O, Berger B, Eich H, Ackermann H, Heinrich M, et al. Radiation therapy for treatment of pigmented villonodular synovitis: Results of national patterns of care study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;78:199-204.
14. Berger B, Ganswindt U, Bamberg M. External beam radiotherapy as postoperative treatment of diffuse pigmented villonodular synovitis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;67:1130-1134.
15. Horoschak M, Tran PT, Bachireddy P, West R, Mohler D, Beaulieu CF, et al. External beam radiation therapy enhances local control in pigmented villonodular synovitis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;75:183-187.
16. Mollon B, Lee A, Busse J, Griffin AM, Ferguson PC, Wunder JS, et al. The effect of surgical synovectomy and radiotherapy on the rate of recurrence of pigmented villonodular synovitis of the knee. Bone Joint J. 2015;97:550-557.
17. Chen DY, Lan JL y Chou SJ. Treatment of pigmented villonodular synovitis with Yttrium-90 changes in immunological features, Tc-99M uptake measurements, and MR imaging of one case. Clin Rheumatol. 1992;11(2):280-285.
18. Siegel ME, Siegel HJ, Luck JV Jr. Radiosynovectomy's clinical applications and cost effectiveness a review. Semin Nucl Med. 1997;27:364-371.
19. Bickels J, Isaakov J, Kollender, Meller I. Unacceptable complications following intra-articular injection of Yttrium 90 in the ankle joint for diffuse pigmented villonodular synovitis. J Bone Joint Surg Am. 2008;90:326-328.
20. Kroot E, Kraan M Smeets T, Maas M, Tak PP, Wouters JM. Tumour necrosis factor Alpha blockade in treatment resistant pigmented villonodular synovitis. Ann Rheum Dis. 2005;64:497-499.
21. Blay JY, El Sayadi H, Thiesse P, Garret J, Ray-Coquard I. Complete response to Imatinib in relapsing pigmented villonodular synovitis/tenosynovial giant cell tumor (PVNS/TGCT). Ann Oncol. 2008;19:821-822.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Rev Venez Oncol 2021;33(1):11-32

CARCINOMA PULMONAR: ESTUDIO CLÍNICO PATOLÓGICO

RUT ESTER SÁNCHEZ ANAYA, ALICIA MARÍA MACHADO RIVAS

INSTITUTO ANATOMOPATOLÓGICO "DR. JOSÉ A. O´DALY". UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: Clasificar los carcinomas de pulmón según criterios establecidos por la OMS 2015 en biopsias de la sección de patología respiratoria del Instituto Anatomopatológico "Dr. José Antonio O`Daly" en el período enero 2006-diciembre 2016. **MÉTODO:** Se realizó estudio descriptivo y retrospectivo, en el que se evaluaron todos los casos de carcinomas pulmonares recibidos entre enero 2006 diciembre 2016. **RESULTADOS:** La edad de presentación del carcinoma pulmonar fue 61 ± 11,45 años. Fue más frecuente en el sexo masculino 56,57 %. El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma 61,6 %. El adenocarcinoma el patrón predominantemente sólido fue el más constante 57,3 %, seguido de patrón predominantemente acinar 18,2 % y patrones mixtos. El carcinoma de células escamosas fue el segundo tipo más frecuente con 30,3 % de los casos representando el carcinoma de células escamosas poco diferenciado no queratinizante un 40 %. El carcinoma neuroendocrino fue el tercer tipo de carcinoma más común y el carcinoma de células pequeñas representó el 80 % de estos casos. Al menos 10,8 % de los casos fueron carcinomas no clasificables por necrosis o muestra escasa. **CONCLUSIONES:** Los casos previamente diagnosticados como adenocarcinoma poco diferenciado se corresponden con patrón sólido. Es importante el uso de inmunohistoquímica para el diagnóstico definitivo especialmente de adenocarcinoma patrón predominantemente sólido. El uso de la actual clasificación permite definir pronóstico y tratamiento personalizado.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma, pulmonar, adenocarcinoma,células,escamosas,necrosis,clasificación.

SUMMARY

OBJECTIVE: To classify the lung carcinomas according to criteria established by WHO 2015 in the biopsies of the section of respiratory pathology of the Anatomo Pathological Institute "Dr. José Antonio O`Daly" in the period January 2006 December 2016. **METHOD:** A study will be carried out descriptive and retrospective, in which all cases of the pulmonary carcinomas received between January 2006 and December 2016 were evaluated. **RESULTS:** The age of presentation of the lung carcinoma was 61 ± 11.45 years old. It was more frequent in the male sex 56.57 %. The most frequent histological type was the adenocarcinoma 61.6 %. The predominantly solid adenocarcinoma pattern was the most constant 57.3 % followed by predominantly acinar pattern 18.2 % and the mixed patterns. The squamous cell carcinoma was the second most frequent type 30.3 %, and the poorly differentiated and non-keratinizing type was a 40 %. The neuroendocrine carcinoma was the third most common type of it the small cell carcinoma accounted an 80 %. At least 10.8 % of the cases were carcinomas unclassifiable due to necrosis or scarce sample. **CONCLUSIONS:** The **c**ases previously diagnosed as poorly differentiated adenocarcinoma correspond to a solid pattern. The immunohistochemically use is important for the definitive diagnosis, especially for the adenocarcinoma predominantly solid pattern. The use of the current classification allows defining the prognosis and the personalized treatment.

KEY WORDS: Carcinoma, pulmonary, adenocarcinoma, neuroendocrine, squamous, necrosis, immunohistochemically.

Recibido: 14/06/2020 Revisado:30/07/2020
Aceptado para publicación:20/09/2020

Correspondencia: Dra. Alicia M Machado R. Instituto Anatómico "Dr. José A O´Daly" UCV. E-mail: sanchitarut@gmail.com

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International Licen*

INTRODUCCIÓN

Epidemiológicamente el cáncer de pulmón constituye la segunda causa de muerte por cáncer en hombres y la tercera causa en mujeres, después del cáncer de próstata y cuello uterino respectivamente según el boletín epidemiológico de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2014, incidencia que se mantiene hasta la fecha según la Sociedad Anticancerosa de Venezuela para el 2016 [1].

El cáncer de pulmón figura entre los cinco tipos de neoplasias que ocasionan más números de muertes en el mundo ocasionando 1,69 millones de defunciones en el año 2012 según estadísticas de la OMS [2].

Su presentación es más frecuente en pacientes del sexo masculino y con una edad superior a 40 años en el 90 % de los casos [3].

En los últimos 100 años, el cáncer de pulmón ha pasado de ser una enfermedad rara a un problema global. Los esfuerzos para mejorar los resultados en el pronóstico de estos pacientes no sólo han dado lugar a una mayor comprensión de la etiología del cáncer de pulmón, sino también a las características histológicas y moleculares de cada tumor en particular. La investigación actual en la terapia del cáncer de pulmón se centra en gran medida en las terapias moleculares. El perfil mutacional de los tumores de pulmón ha demostrado mutaciones somáticas diferenciadas que se pueden utilizar como dianas moleculares y biomarcadores de respuesta a agentes contra el cáncer [4].

Existen cambios significativos con respecto a la clasificación de la OMS de 2004 para los tumores de pulmón en la clasificación de la OMS 2015; entre los cuales el adenocarcinoma tuvo grandes cambios basándose en la clasificación de la Asociación para el Estudio del Cáncer de Pulmón *(IASLC),* Sociedad Americana Torácica (*ATS*) y la Sociedad Respiratoria Europea (*ERS*) del año 2011. Esta clasificación trae consigo modificaciones terapéuticas, pronósticas y diagnósticas especialmente para el adenocarcinoma tomando en cuenta que son en su mayoría lesiones heterogéneas antiguamente diagnosticadas como mixtas [4].

En esta clasificación además se propone el uso de la inmunohistoquímica para todos los tipos de neoplasias de pulmón y el estudio molecular es de importancia para personalizar estrategias de tratamiento [4].

El carcinoma pulmonar más frecuente es el adenocarcinoma, afecta tanto a población no fumadora como fumadora y hoy en día es posible reconocer lesiones precursoras del mismo, como lo es la hiperplasia adenomatosa atípica y el adenocarcinoma *in situ* [4].

Según la OMS 2015 los subtipos de adenocarcinoma de pulmón son acinar, sólido, papilar, micropapilar, y lepídico los cuales se debe estimar el porcentaje de cada uno de ellos en una muestra utilizando como base el porcentaje de 5 %; a su vez estos subtipos varían en su respuesta al tratamiento adyuvante y en el pronóstico [3]. El reconocimiento de cada uno de los patrones permite un mejor entendimiento para el médico tratante y permite la correlación adecuada con el pronóstico y el tratamiento del paciente [4].

En los carcinomas escamosos el componente queratinizante es superior al 50 %, en los carcinomas basaloides igualmente este componente debe estar presente en una proporción mayor al 50 %. Existen marcadores inmunohistoquímicos como p40 o p63 utilizados para carcinomas escamosos con componente queratinizante menor al 50 % [4].

Existen otros tipos menos frecuentes de carcinomas de pulmón como los neuroendocrinos que representan menos del 1 % de las neoplasias de pulmón el cual incluye el carcinoma de células pequeñas, de células grandes, el tumor carcinoide típico y atípico. Además existen el carcinoma sarcomatoide, el carcinoma tipo glándula salival

y los no clasificables. Los cambios en este grupo no fueron importantes [4].

Por tal razón, se considera imperiosa la necesidad de estudiar el carcinoma de pulmón realizando una reclasificación basada en la de la OMS 2015; en el material de biopsias recibidas desde enero del año 2006 hasta diciembre del año 2016, en la sección de patología respiratoria del Instituto de Anatomía Patológica (IAP); lo que permitirá conocer la cantidad de tumores diagnosticados en este período, los tipos histológicos más frecuentes, reclasificar los tumores en base a la nueva clasificación así como las características epidemiológicas de los pacientes afectados. En base a esto y debido además de los pocos estudios que existen; y que en Venezuela y Latinoamérica no existen estudios de reclasificación de carcinomas pulmonares basados en la actual clasificación de la OMS; este estudio pretende identificar los tipos histológicos más frecuentes de carcinomas pulmonares y reclasificarlos según lo establecido en la clasificación de la OMS 2015.

MÉTODO

Este estudio fue aprobado por la comisión de ética en de la institución en el momento de la recolección y análisis de datos.

Es un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo. La población estuvo constituida por todas aquellas biopsias obtenidas por punción, fibro-broncoscopia o especímenes de resección quirúrgica que fueron diagnosticadas como carcinomas pulmonares en la sección de patología respiratoria del Instituto Anatomopatológico "Dr. José Antonio O`Daly" entre el período enero 2006-diciembre 2016 que cumplieron con los criterios de inclusión: informe de solicitud de biopsia, láminas histológicas para revisión o el bloque de parafina respectivo en el período establecido.

Se excluyeron todos aquellos casos sin material en archivo (láminas histológicas y/o bloques de parafina) y casos con material escaso para evaluación.

Se llevó a cabo una revisión exhaustiva de los archivos de biopsias pulmonares, registrados durante el período de estudio en la sección de patología respiratoria; a través de los libros de registro y sistema automatizado de registro de pacientes de la institución, además de las boletas de las solicitudes de cada una de las biopsias con sus resúmenes clínicos a fin de obtener los datos epidemiológicos y clínicos de interés para el estudio. Seguidamente, se revisaron los preparados histológicos teñidos con hematoxilina y eosina (HE), de cada una de las biopsias pulmonares provenientes de los diferentes hospitales y que se encuentran almacenadas en el archivo de la sección de patología respiratoria por dos patólogos. Una vez obtenidos todos los casos se procedió a reclasificarlos según la clasificación de la OMS 2015 y se comparó con el reporte histológico previo en función a la clasificación OMS 2004 para obtener los datos requeridos.

Análisis estadístico

Se calculó la media y desviación estándar de las variables continuas. En el caso de las variables nominales se calcularon su frecuencia y porcentaje.

Registro de datos

La recolección de datos se llevó a cabo mediante el uso de un formulario, con las variables epidemiológicas e histopatológicas. Los datos de interés para la investigación se descargaron en una base de datos conforme las variables contempladas en el estudio bajo el programa de SSPS ® *(Statistical Package for the Social Science)* versión 25,0.

RESULTADOS

En la sección de patología respiratoria del Instituto Anatomopatológico "Dr. José A. O`Daly" se estudiaron 203 biopsias pulmonares con el diagnóstico de carcinoma pulmonar correspondientes a diez años de estudio entre el período comprendido entre enero de 2006 y diciembre de 2016, de los cuales el 45,8 % de los casos fueron recibidos entre el año 2006 y 2008 con disminución paulatina hasta el año 2011 (Figura 1) donde el número promedio por año desciende a la mitad (12,3 % a 6,4 %).

Del universo mencionado (203 casos) 88,7 % de los casos procedían de biopsias bronquiales y transbronquiales, 6,4 % de especímenes de resección, 3 % biopsias transtorácicas y 2 % material de revisión.

De los casos evaluados (n=203) se obtuvo información en la edad en 172 casos (84,7 %) en los cuales la edad promedio fue 61,0 años (± 11,45 DE, rango 20 a 83 años) (Cuadro 1).

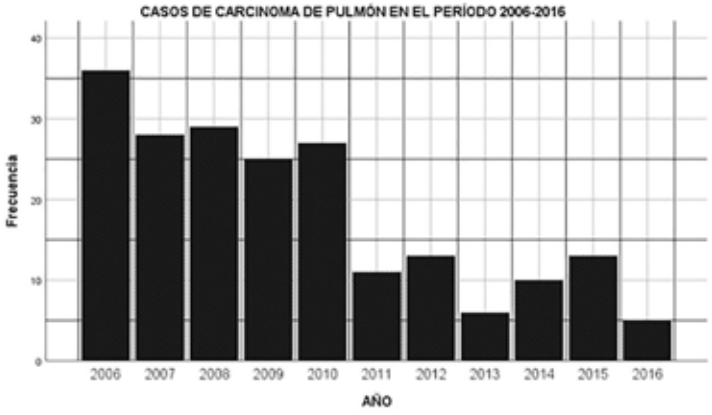


Figura 1.

Cuadro 1. Características epidemiológicas de los casos de carcinoma pulmonar 2006-2016

Edades	Frecuencia	%
< 20 años	1	0,6
20-30	5	2,8
31-40	3	1,7
41-50	13	7,4
51-60	35	19,9
61-70	54	30,7
71-80	46	26,1
>80	19	10,8
TOTAL	176	100

* DE ± 11,45 (rango 20 a 83 años).

El 56,7 % fueron del sexo masculino y el 43,43 % del femenino

En relación con los tipos histológicos el ADC fue el tipo histológico más frecuente (61,6 %), seguido de CCE (30,3 %), carcinoma neuroendocrino (5,4 %), casos con diagnóstico de carcinoma sin especificar (1,5 %) y otras lesiones (1 %) (Cuadro 2).

Al revisar los tipos histológicos de ADC de pulmón según la clasificación previa de la OMS del año 2004 se encontraron 125 casos de ADC de los cuales el tipo histológico más frecuente fue el ADC moderadamente diferenciado con 42,4 %, seguido del diagnóstico de ADC poco

Cuadro 2. Tipos histológicos previo a reclasificación según la OMS 2004

Tipos histológicos según la OMS 2004				
	Frecuencia	%	% válido	% acumulado
Otro	2	1,0	1,0	1,0
Carcinoma	3	1,5	1,5	2,5
Carcinoma neuroendocrino	11	5,4	5,4	7,9
Carcinoma de células escamosas	62	30,5	30,5	38,4
Adenocarcinoma	125	61,6	61,6	100,0
Total	203	100,0	100,0	

diferenciado 41,6 %, bien diferenciado 4 % y ADC bronquioloalveolar no mucinoso 3,2 %; sin embargo, se observaron otros diagnósticos menos frecuentes como: sugestivo de ADC 3,2 %, ADC mucinoso 1,6 %, ADC moderadamente diferenciado con células claras y ADC poco diferenciado con células claras ambos con 0,8 % de los casos evaluados (Cuadro 3).

Cuadro 3. Tipos histológicos de adenocarcinoma según la OMS 2004

Casos con diagnóstico de ADC según la OMS 2004				
*	Frecuencia	%	% válido	% acumulado
ADCMD	53	42,4	42,4	42,4
ADCPD	52	41,6	41,6	84,0
ADCBD	5	4,0	4,0	88,0
ADCBANM	4	3,2	3,2	91,2
SADC	4	3,2	3,2	94,4
ADCCDE	3	2,4	2,4	96,8
ADCM	2	1,6	1,6	98,4
ADCMDCCC	1	,8	,8	99,2
ADCPDCCC	1	,8	,8	100,0
Total	125	100,0	100,0	

*Abreviaturas: ADCMD: ADENOCARCINOMA MODERADAMENTE DIFERENCIADO; ADCPD: ADENOCARCINOMA POCO DIFERENCIADO; ADCBD: ADENOCARCINOMA BIEN DIFEREN-CIADO; ADCBANM: ADENOCARCINOMA BRONQUIOLOALVEOLAR NO MUCINOSO; SADC: SUGESTIVO DE ADENOCARCINOMA; ADCCDE: ADENOCARCINOMA CON DIFERENCIACIÓN ESCAMOSA; ADCM: ADENOCARCINOMA MUCINOSO; ADCMDCCC: ADENOCARCINOMA MODERADAMENTE DIFERENCIADO CON CÉLULAS CLARAS; ADCPDCCC: ADENOCARCINOMA POCO DIFERENCIADO CON CÉLULAS CLARAS

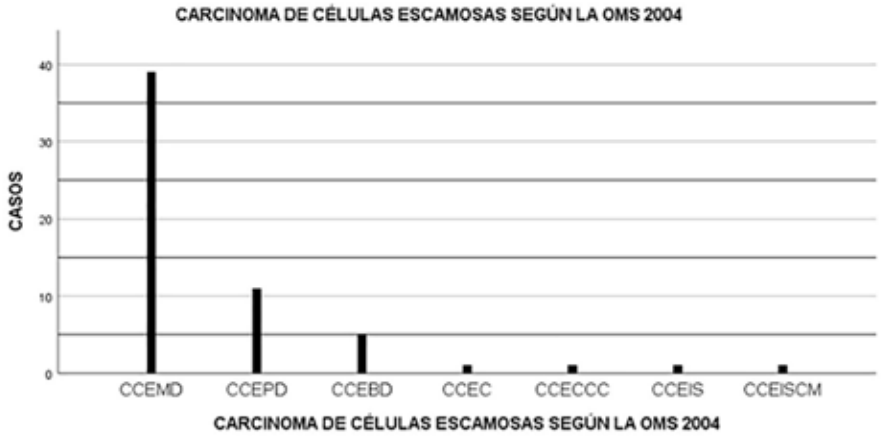
En cuanto al CCE se constató que el CCE moderadamente diferenciado representó la mayor parte de los casos con 66,1 %, en segundo lugar el CCE poco diferenciado 18,6 %, también se

observaron otros diagnósticos como CCE bien diferenciado 8,6 % y otros tipos como, CCE *in situ*, CCE *in situ* con micro-invasión cada uno con 1,7 % de los casos con el diagnóstico (Figura 2).

Al reclasificar la totalidad de casos según las pautas de la OMS del año 2015 el número de casos de ADC pasó de 125 a 110 casos de los cuales la mayoría 85,45 % resultaron presentar histológicamente un solo patrón en la muestra, no obstante el 14,55 % de los casos de ADC presentaron patrones mixtos.

En la reclasificación los casos de ADC estuvieron representados por: ADC patrón predominantemente sólido 57,3 % (Figura 3 y 4), ADC patrón acinar 18,2 % (Figura 5) y en menor frecuencia ADC con patrones mixtos como: patrón predominantemente sólido y acinar 3,6 %, ADC patrón predominante sólido con células en anillo de sello 2,7 %, ADC patrón predominante acinar y micropapilar (Figura 6), patrón predominantemente acinar y sólido, papilar y acinar y patrón predominantemente papilar (Figura 7) cada uno con 1,8 %, asimismo, se encontraron en menor cantidad los siguientes patrones: lepídico no mucinoso (Figura 8) tipo intestinal (Figura 9), mucinoso (Figura 10), y otros patrones mixtos con 0,9 % cada uno (Cuadro 4).

Al relacionar los casos de ADC clasificados según lo establecido por la OMS 2004 y reclasificados según OMS 2015 encontramos que los casos con diagnóstico de ADC bien diferenciado se reclasificaron en ADC patrón predominante papilar y acinar con 1,8 % de los casos cada uno; los ADC moderadamente diferenciados fueron reclasificados en ADC patrón predominantemente sólido 21,8 % y acinar 18,18 % aunque se observó un caso de ADC tipo intestinal; los ADC antes clasificados en poco diferenciados se reclasificaron en patrón sólido en la mayoría de los casos 32,0 %; los casos de ADC previamente clasificados como bronquiolo-alveolares se clasificaron en patrón lepídico, papilar y micropapilar (50 % del componente micropapilar), un caso clasificado como sugestivo de ADC que resultó en ADC sólido; por otra parte casos previamente clasificados como CCE fueron clasificados como ADC patrón sólido (11,81 %) aunque se observó un caso con el diagnóstico de patrón acinar (Cuadro 5).



*Abreviaturas: CCEBD: CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS BIEN DIFERENCIADO; CCEMO: CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS MODERADAMENTE DIFERENCIADO; CCEPD: CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS POCO DIFERENCIADO; CCEC: CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS COMBINADO; CCECC: CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS CON CÉLULAS CLARAS; CCEIS: CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS *IN SITU*; CCEISCM: CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS *IN SITU* CON MICROINVASIÓN.

Figura 2. Tipos histológicos de carcinoma de células escamosas según la OMS 2004.

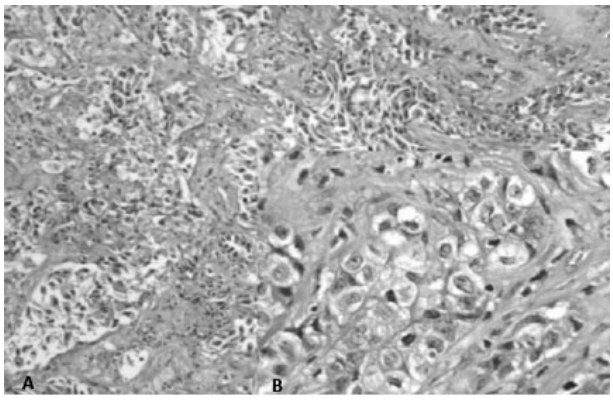


Figura 3. ADC patrón sólido: A. Lesión sólida que carece de algún patrón conocido, con crecimiento en sábanas (H-E 4X). **B.** Las células presentan núcleo-megalia, irregularidad nuclear, nucléolo prominente con característico citoplasma vacuolado.

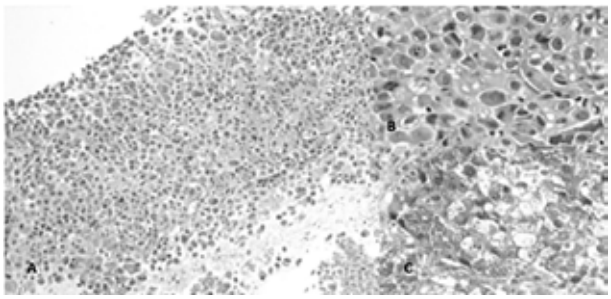


Figura 4. ADC patrón sólido: A. Lesión sólida que carece de algún patrón conocido, con crecimiento en sábanas (H-E 4X). **B.** Las células presentan núcleo y nucléolo prominente. (H-E 40X). **C**. Con la reacción de PAS se pone en manifiesto la mucina intracitoplasmática.

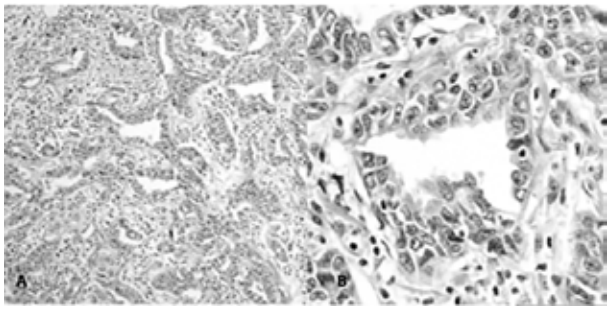


Figura 5. ADC patrón acinar: A. La lesión crece formando estructuras glandulares (H-E 10X). **B.** Las células se organizan en torno a luces y presentan núcleo-megalia, anisonucleosis y nucléolo prominente (H-E 40X).

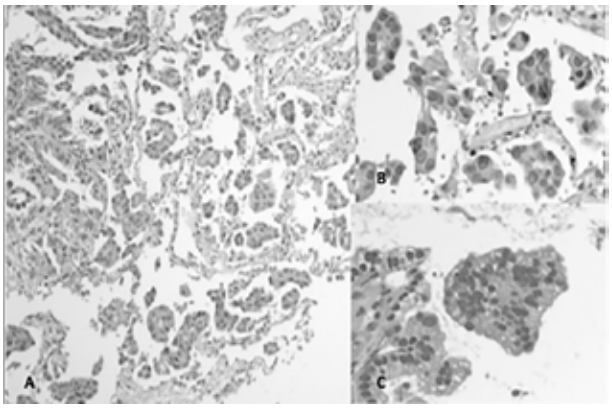


Figura 6. ADC patrón micropapilar: A. Las células tumorales crecen en estructuras moruliformes que" flotan" dentro de espacios alveolares (H-E 10X). **B-C**. Las estructuras carecen de eje fibrovascular y las células muestran atipia citológica leve. (H-E 40X).

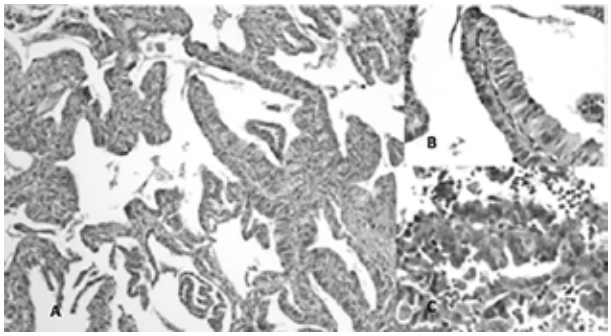


Figura 7. ADC patrón papilar: A. La lesión crece a lo largo de ejes fibrovasculares (H-E 10X). **B-C:** Las células revisten un tallo con vaso central (H-E 40X).

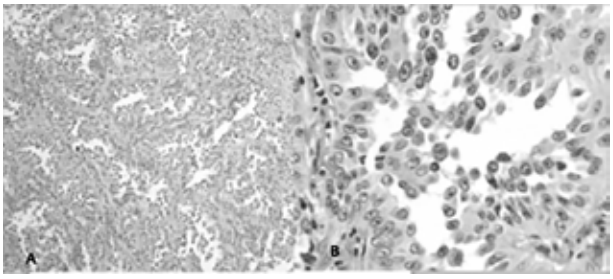


Figura 8. ADC patrón predominantemente lepídico: A. Las células tumorales crecen a lo largo de la superficie alveolar (H-E 10X). **B.** Las células son altas en tachuela de minero similares a las células de (H-E 40X).

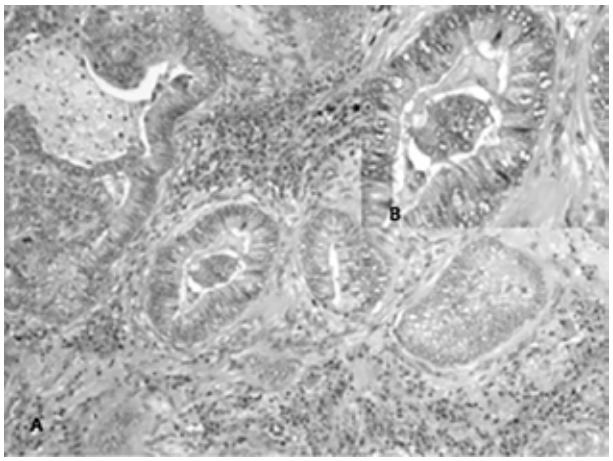


Figura 9. ADC con diferenciación entérica: A. Estructuras glandulares de patrón cribriforme (H-E 10X). **B.** Las células presentan pseudo-estratificación, cromatina abierta y nucléolo prominente (H-E 40X).

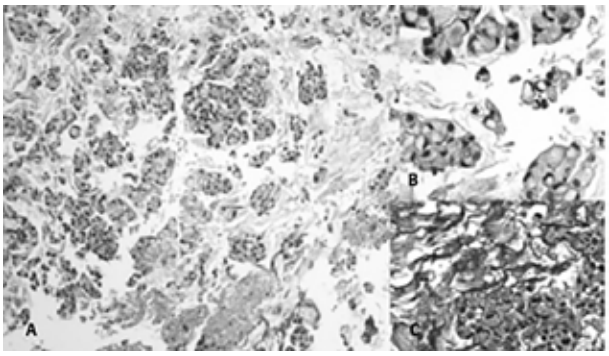


Figura 10. ADC mucinoso: A. Las células flotan en lagos de mucina (H-E 4X). **B.** Se observan células en anillo de sello (H-E 10X). **C.** Con la reacción de PAS se pone en manifiesto la mucina intra y extracitoplasmática.

Cuadro 4. Casos de adenocarcinoma reclasificados según la OMS 2015

Casos con diagnóstico de ADC según la OMS 2015				
*	Frecuencia	%	% válido	% acumulado
ADCS	63	57,3	57,3	57,3
ADCA	20	18,2	18,2	75,5
ADC S+A	4	3,6	3,6	79,1
ADCSCAS	3	2,7	2,7	81,8
ADC A+M	2	1,8	1,8	83,6
ADC A+S	2	1,8	1,8	85,5
ADC P+A	2	1,8	1,8	87,3
ADCPP	2	1,8	1,8	89,1
ADC A+M+P	1	,9	,9	90,0
ADC A+S+HAA	1	,9	,9	90,9
ADC L+S+A	1	,9	,9	91,8
ADC S+A+L	1	,9	,9	92,7
ADC S+A+M	1	,9	,9	93,6
ADC S+L+A	1	,9	,9	94,5
ADCACAS	1	,9	,9	95,5
ADCACC	1	,9	,9	96,4
ADCLM	1	,9	,9	97,3
ADCM	1	,9	,9	98,2
ADCMCAS	1	,9	,9	99,1
ADCTI	1	,9	,9	100,0
Total	110	100,0	100,0	

* Abreviaturas: ADCS: ADENOCARCINOMA PATRÓN SÓLIDO, ADCA: ADENOCARCINOMA PATRÓN ACINAR; ADCPP: ADENOCARCINOMA PATRÓN PAPILAR; S: PATRÓN SÓLIDO; A: PATRÓN ACINAR; CAS: CÉLULAS EN ANILLO DE SELLO; M: PATRÓN MICROPAPILAR; P: PATRÓN PAPILAR; HAA: HIPERPLASIA ADENOMATOSA ATÍPICA; L: PATRÓN LEPÍDICO NO MUCINOSO; CC: CON CÉLULAS CLARAS; LM: PATRÓN LEPÍDICO MUCINOSO; ADCTI: ADENOCARCINOMA TIPO INTESTINAL

Cuadro 5. Relación de casos de ADC según OMS 2004-OMS 2015

OMS 2014	OMS 2015 Patrón sólido	Patrón acinar	Patrón papilar	Patrón Micropapilar/ acinar (50 %/50 %)	Patrón lepídicoº	Tipo intestinal
	%	%	%		%	%
Adenocarcinoma bien diferenciado	0 (0 %)	2 (1,8)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Adenocarcinoma moderadamente diferenciado	24 (21,8)	20 (18,18)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)
Adenocarcinoma poco diferenciado	36 (32,0)	3 (2,72)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Adenocarcinoma bronquioloalveolar	0 (0 %)	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,9)	2 (1,8)	0 (0)
Sugestivo de adenocarcinoma	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Carcinoma de células escamosas	15 (11,81)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Total	76 (67,2)	26 (23,6)	4 (3,6)	1 (0,9)	2 (1,8)	1 (0,9)

Al determinar la heterogeneidad de los patrones de acuerdo al tipo de material de biopsia se encontró que el 66,6 % de los casos diagnosticados en material de resección (4 de 6 casos) resultaron en ADC con patrones heterogéneos (Cuadro 6).

Cuadro 6. Relación de casos con patrones mixtos y material analizado

Tipo de material y heterogeneidad de patrones					
		ADC mixto			Total
		NO	SI		
Tipo de material	Material de revisión	0	1	1	2
	Resección	0	6	4	10
	Bronquial y trans-bronquial	1	82	11	94
	Transtorácica	0	4	0	4
Total		1	93	16	110

Por otro lado se reclasificaron 50 casos de carcinoma de CCE: encontrando que el CCE poco diferenciado no queratinizante representó el 40 % de los casos (Figura 11), el CCE bien diferenciado queratinizante resultó el 36 % (Figura 12), el CCE moderadamente diferenciado queratinizante representó el 20 % (Figura 13) y finalmente el CCE basaloide (Figura 14) fue el 4 % (Cuadro 7).

Cuadro 7. Casos de carcinoma de células escamosas reclasificados según la OMS 2015

	Frecuencia	%	% válido	% acumulado
CCE poco diferenciado no queratinizante	20	40,0	40,0	40,0
CCE bien diferenciado queratinizante	18	36,0	36,0	76,0
CCE moderadamente diferenciado queratinizante	10	20,0	20,0	96,0
CCE basaloide	2	4,0	4,0	100,0
Total	50	100,0	100,0	

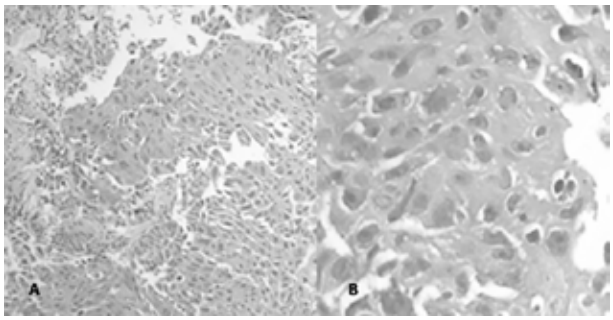


Figura 11. Carcinoma de células escamosas poco diferenciado: A. Células de aspecto escamoso que se disponen en sábanas (H-E 10X). **B.** Ausencia de queratinización, presencia de disqueratinocitos (H-E 40X).

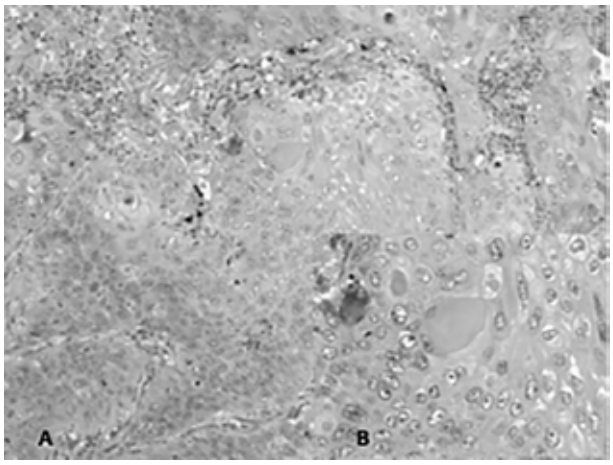


Figura 12. Carcinoma de células escamosas bien diferenciado: A. Células de aspecto escamoso que se disponen en sábanas (H-E 10X). **B**. Prominente queratinización individual y formación de remolinos córneos (H-E 40X).

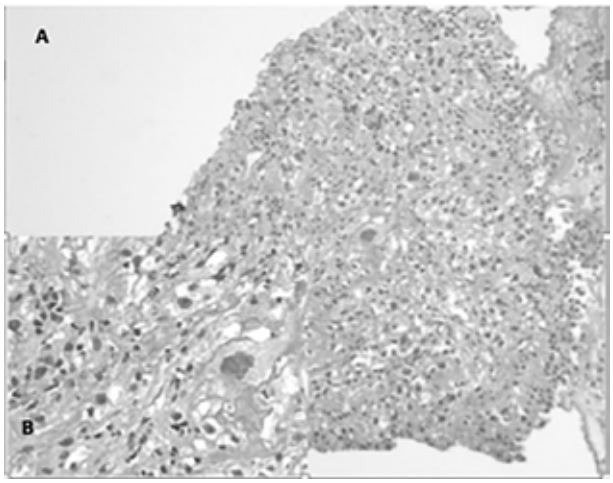


Figura 13. Carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado: A. Células de aspecto epitelial con atipias que se disponen en sábanas (H-E 10X). **B**. Presencia de material eosinofílico laminar extracelular correspondiente a queratina (H-E 40X).

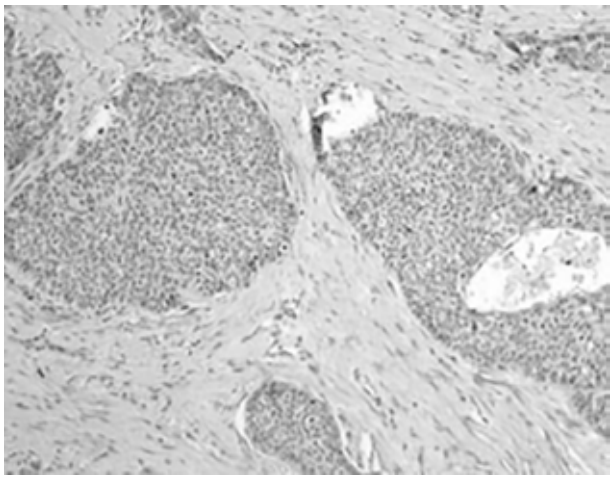


Figura 14. Carcinoma de células escamosas basaloide: la lesión crece en islas con empalizada periférica, algunas islas presentan comedo-necrosis, las células de la periferia son más pequeñas con alta relación núcleo citoplasma, hacia el centro de las islas las células presentan citoplasma más amplio. (H-E 10X).

Evaluando la totalidad de casos con el diagnóstico de ADC (n=110) se obtuvieron datos de edad en 94 casos (85,45 %) en base a esto la edad promedio fue 62,1 años (± 10,41 DE, rango 33 a 83 años). Por su parte en el CCE se obtuvo los datos de edad en 44 (88 %) de la totalidad de casos con el diagnóstico (n=50) siendo la edad promedio 62,5 (± 10,89 DE, rango 41 a 83 años) (Cuadro 8).

El sexo se precisó en 45 (90 %) de los casos evaluados con diagnóstico de CCE, siendo el sexo masculino el más frecuente con 55,5 %, por su parte el sexo femenino representó 44,4 %. En el adenocarcinoma se obtienen 95 (86,33 %) casos con el dato disponible, de los cuales el sexo masculino fue el más frecuente con 57,8 % mientras el sexo femenino correspondió al 42 % (Cuadro 8).

En relación con los subtipos de carcinoma de células escamosas y el sexo se evidenció que el tipo carcinoma de células escamosas poco diferenciado no queratinizante fue más común en pacientes del sexo masculino (Cuadro 9).

Cuadro 8. Características epidemiológicas de los casos estudiados con diagnóstico de ADC y CCE

	Estadísticos	%
ADC	95	85,45
Femenino	40	42
Masculino	55	57,8
Edad (n=94)	62,1 ±10,41	
CCE (n=45)		90
Femenino	17	44,4
Masculino	28	55,5
Edad (n=44)	62,5 ±10,89	

Cuadro 9. Relación sexo y tipo de CCE según la reclasificación

Relación sexo-subtipo histológico de CCE según la OMS 2015					
*		CCE 2015			Total
		CCEBDQ	CCEMDQ	CCEPDNQ	
	SEXO F	9	6	5	20
	M	9	2	14	25
	Total	20	10	20	50

*Abreviaturas: CCEBDQ: carcinoma de células escamosas bien diferenciado queratinizante, CCEMDQ: carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado CCEPDNQ: carcinoma de células escamosas poco diferenciado no queratinizante.

En la determinación del sexo en los patrones histológicos de ADC ningún patrón mostró preferencias por un sexo en particular.

En el estudio los casos de carcinomas neuroendocrinos estuvieron representados en su mayoría por carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas con 80 % de los casos (Figura 15), los carcinomas de células grandes (Figura 16) fueron 13,3 % y se observó un caso 6,7 % de tumor carcinoide típico (Figura 17) (Cuadro 10).

Cuadro 10. Casos de carcinomas neuroendocrinos según la OMS 2015

Casos con diagnóstico de carcinoma neuroendocrino según la OMS 2015					
		Frecuencia	%	% válido	% acumulado
*	CNECP	12	80,0	80,0	80,0
	CNECG	2	13,3	13,3	93,3
	TCT	1	6,7	6,7	100,0
	Total	15	100,0	100,0	

* Abreviaturas: CNECP: CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE CÉLULAS PEQUEÑAS, CNECG: CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE CÉLULAS GRANCES, TCT: TUMOR CARCINOIDE TÍPICO

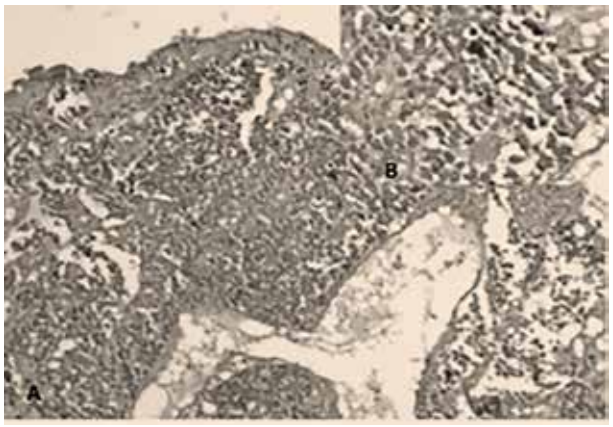


Figura 15. Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas: A. La lesión crece por debajo del epitelio bronquial (H-E 4X). **B**. Son células redondas pequeñas indiferenciadas (H-E 40X).

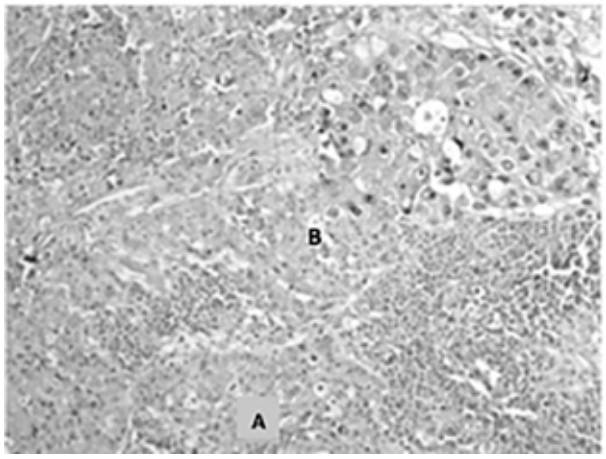


Figura 16. Carcinoma neuroendocrino de células grandes: A. Lesión sólida acompañada de infiltrado inflamatorio de tipo linfoplasmocitario (H-E 4X). **B**. Son células grandes, los núcleos presentan cromatina en sal y pimienta (H-E 40X).

Previo a reclasificación se identificaron casos que fueron catalogados como otras lesiones dentro de los cuales se apreciaron casos de carcinoma poco diferenciado 77,8 %, carcinoma adenoescamoso y carcinoma mixto (carcinoma

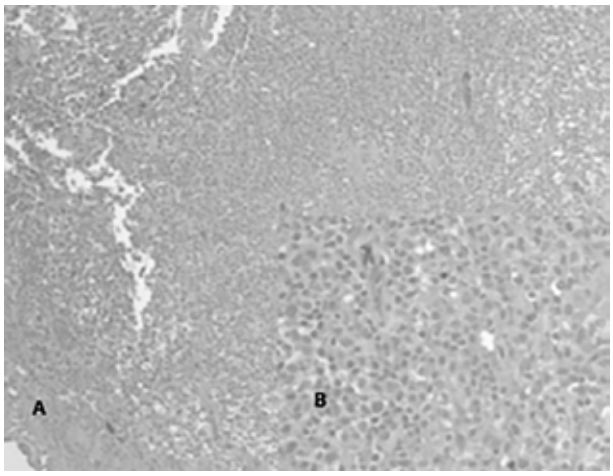


Figura 17. Tumor carcinoide típico: A Lesión hipercelular solida dividida por vasos sanguíneos de paredes delgadas (H-E 4X). **B** Células con escasa atipia límites citoplasmáticos bien definidos (H-E 40X).

de células pequeñas con carcinoma de células escamosas) cada uno con 11,1 % (Cuadro 11).

Cuadro 11. Otros diagnósticos encontrados durante la reclasificación con los diagnósticos previos

	Frecuencia	%	% válido	% acumulado
Carcinoma adenoescamoso	1	4,5	4,5	4,5
CNC (escasa)	8	36,4	36,4	40,9
CNC (necrosis)	4	18,2	18,2	59,1
Carcinoma sarcomatoide	2	9,0	9,0	63,6
Inflamatorio	1	4,5	4,5	68,2
Metaplasia escamosa	6	27,,27	27,27	100,0
Total	22	100,0	100,0	

OTROS DIAGNÓSTICOS RECLASIFICADOS

Posteriormente al reclasificar la totalidad de los casos ascendió la cifra de casos catalogados como otras lesiones a 22 casos en los cuales se observaron: 12 casos de carcinoma no clasificable, 8 casos por muestra escasa y 4 casos por necrosis extensa (Figura 18), 7 casos fueron reclasificados como metaplasia escamosa (no tumoral), 2 casos de carcinoma sarcomatoide (Figura 19) y 1 caso inflamatorio (no tumoral) (Cuadro 12).

No obstante las lesiones reclasificadas como otras lesiones presentaron previamente diagnósticos de: 9 casos de carcinoma de células escamosas, 8 casos de adenocarcinoma poco diferenciado, finalmente casos con diagnóstico sugestivo de adenocarcinoma (2 casos) y casos de carcinoma moderadamente diferenciado (2 casos) (Cuadro 11 y 12).

Cuadro 12. Otros diagnósticos encontrados con los diagnósticos previos

	Relación con diagnósticos previos					
*						Total
	CNC (escasa)	CNC (necrosis)	CS	INF	ME	
SADC	1	0	0	0	1	2
ADCPD	2	4	1	0	1	8
ADCMD	2	0	0	0	0	2
CCE	3	0	0	1	5	9
Total	8	4	1	1	7	21

*Abreviaturas: SADC: SUGESTIVO DE ADC; ADCPD: ADENOCARCINOMA POCO DIFERENCIADO; ADCMD: ADENOCARCINOMA MODERADAMENTE DIFERENCIADO; CCE: CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS.

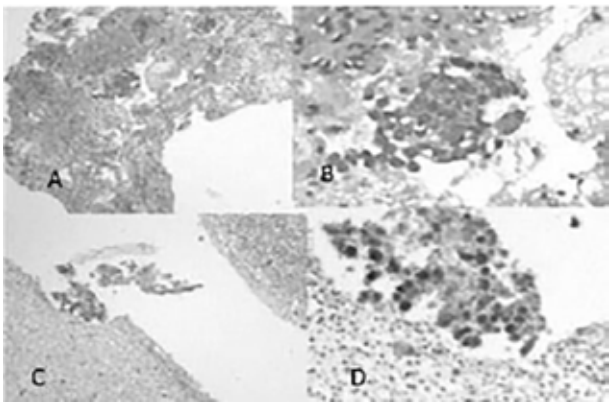


Figura 18. Carcinoma no clasificable: A Lesión hipercelular sólida dividida por vasos sanguíneos de paredes delgadas escaso grupo de células epiteliales inmersas en material fibrinaceo (H-E 4X). **B** Un grupo de células inequívocas de malignidad pero insuficientes para establecer un patrón (H-E 40X). **C** Muestra con abundante necrosis (H-E 4X). **D** Un grupo de fantasmas celulares similares a la anterior pero no es posible la aseveración de malignidad (H-E 40X).

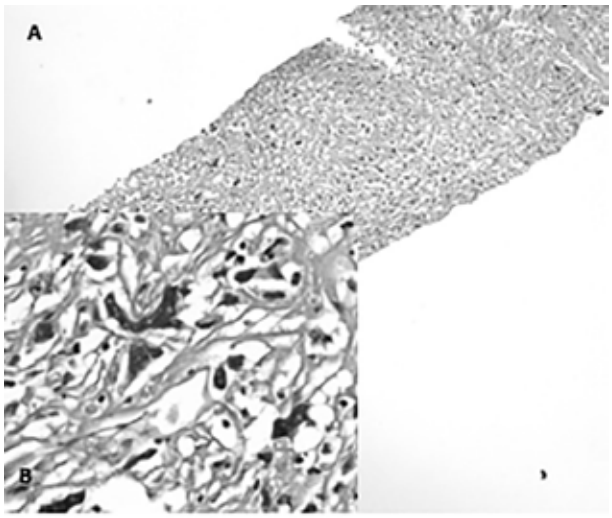


Figura 19. Carcinoma sarcomatoide de células gigantes: **A y B** Lesión constituida por células pleomórficas de gran tamaño con núcleos bizarros (H-E 4X- 40X).

DISCUSIÓN

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte relacionada con cáncer en el mundo [5,6]. Se estima que la tasa de supervivencia a los 5 años de pacientes con carcinomas de células no pequeñas es de 17,8 % [7]. En el sexo masculino se ha reportado la supervivencia entre 6 % a 14 % y en el femenino entre 7 % a 18 % [3].

En Venezuela el comportamiento de cáncer de pulmón ha venido presentando un crecimiento a través de los años [1,8]; en base a lo anterior el cáncer de pulmón es un importante problema de salud pública en el que rol del patólogo es importante para el diagnóstico adecuado lo que trae consigo el tratamiento idóneo considerando las pautas establecidas por la OMS las cuales presentan un nuevo enfoque terapéutico y pronóstico.

En el presente estudio investigativo se estudiaron un total de 203 casos de carcinoma pulmonar de los cuales se evidenció que la edad promedio fue 61 años con un rango entre 20 y 83 años. Se tiene una percepción de que existe un incremento en la incidencia del carcinoma pulmonar así como modificaciones en cuanto a su epidemiología. Vercosa y col. [9] estudiaron un total de 27 pacientes con el diagnóstico de carcinoma broncogénico de los cuales el grupo etario más afectado fue de 40 a 49 años siendo el grupo etario más afectado menor a nuestro estudio a pesar de ser una población Latinoamericana; sin embargo, Tsao y col.[10] estudiaron una población más amplia constituida por 575 pacientes encontrando la edad promedio entre 55 y 64 años; por otra parte Yoshizawa y col. [11] estudiaron 514 pacientes con diagnóstico de carcinoma pulmonar estadio I encontrando como edad promedio de 69 años (33-89 años) en ambos estudios la edad media afectada es similar a la encontrada en nuestra población, aunque en nuestro rango de edad se encontraron pacientes con edades < 30 años (20 años).

En relación con el sexo encontramos que 99 casos (56,25 %) fueron de sexo masculino y 77 casos (43,75 %) de sexo femenino, hallazgo que coincide con otros estudios que plantean al carcinoma pulmonar como una patología más frecuente en pacientes del sexo masculino. Machado A. [3] realizó un estudio en esta misma institución obteniendo de igual forma una presentación más frecuente en el sexo masculino con 83 casos (58,9 %) y 58 (41,1 %) del sexo femenino. Dhanasekar y col. [12] en su estudio de reclasificación de carcinomas pulmonares encontraron el género masculino más afectado frente al sexo femenino con 63 % y 37 % de los casos respectivamente notando que la cifra era 2:1 [12]; por otra parte este hallazgo difiere de Vercosa y col. [9] quienes encontraron el sexo femenino como más afectado con 17 pacientes (62,9 %) y 10 pacientes masculinos (37 %), sin embargo, en este último estudio la población estudiada fue menor.

En relación con los tipos histológicos el tipo de carcinoma más común fue el ADC (61,6 %), seguido del CCE (30,3 %), carcinoma neuroendocrino (5,4 %), casos con diagnóstico de carcinoma sin especificar (1,5 %) y otras lesiones (1 %). Esto es similar a lo encontrado por Machado A. [3] encontró el ADC como tipo histológico más frecuente con (44,1 %) seguido del CCE (34,9 %) [3]. De forma similar Shin y col. [13] estudiaron 230 casos con diagnóstico de carcinomas de pulmón siendo más frecuente el diagnóstico de ADC 63 %, seguido de CCE 37 % [11]. Kerr y col. [14] estudiaron 200 casos de carcinoma pulmonar donde todos fueron clasificados como ADC, por lo que concluye que el ADC es el subtipo más común y más heterogéneo de los carcinomas de pulmón; bajo esta premisa Travis y col., realizan una reunión multidisciplinaria para realizar pautas para el diagnóstico del mismo que posteriormente fueron utilizadas para la clasificación más reciente de la OMS [4].

En la valoración de los tipos histológicos de ADC de pulmón según la clasificación previa de la OMS del año 2004 el tipo histológico más frecuente fue el ADC moderadamente diferenciado con 42,4 % de los casos evaluados con diagnóstico de ADC (125/203), seguido del diagnóstico de ADC poco diferenciado 41,6 % este hallazgo difiere de Barletta y col. [15] quienes estudiaron 85 casos que carcinomas pulmonares encontrando como el tipo más frecuente el ADC bien diferenciado seguido de ADC moderadamente diferenciado, sin embargo, al evaluar patrones concluyen que la mayoría de casos se trataban de subtipos mixtos resultado similar al estudio de Travis y col. [4] quienes concluyen que el 80 % de los ADC de pulmón son subtipo mixto lo que conlleva a modificación posterior de la clasificación de la OMS 2004. Esta diferencia a lo observado en nuestra investigación se debe al espécimen quirúrgico estudiado puesto que Barletta y col., y Travis y col. [4,15] estudiaron casos de resecciones y lobectomías.

Los casos de CCE en nuestro estudio representaron el 30,3 % de los casos siendo el segundo más frecuente este resultado difiere de Pradhan y col. [16] quienes realizaron un estudio clínico-patológico de 55 casos de carcinomas pulmonares reportando el CCE como el tipo más frecuente con 63,6 % de los casos; de igual forma Agarwala y col. [17] estudiaron 160 de pacientes con diagnóstico de carcinoma pulmonar en una población constituida por 140 pacientes de sexo masculino y 20 de sexo femenino en donde el carcinoma más común fue el CCE con 51 % de los casos seguido del ADC con 31 % de los casos no obstante esta población en su mayoría era fumadora lo cual representa un factor de riesgo y nuestro estudio se acopla con otros como el de Travis y col. [4] que realizaron el estudio multidisciplinario más grande hasta la fecha como se mencionó anteriormente.

De los casos detectados con el diagnóstico de CCE, el subtipo moderadamente diferenciado representó la mayor parte de los casos con el diagnóstico ya mencionado con 66,1 %, en segundo lugar el CCE poco diferenciado 18,6 % este resultado se diferencia al encontrado por Kadota y col. [18] que realizaron un estudio de 485 casos con el diagnóstico observando cómo tipo más frecuente el CCE poco diferenciado con 48 % y en segundo lugar el CCE moderadamente diferenciado.

Al reclasificar los casos de ADC de pulmón se encontró el patrón predominantemente sólido 57,3 % como el más común en segundo lugar el ADC patrón acinar 18,2 % y en menor frecuencia: ADC patrón predominantemente sólido y acinar 3,6 %, ADC patrón predominante sólido con células en anillo de sello 2,7 %, ADC patrón predominante papilar, otros patrones mixtos y tipos menos frecuentes. Esto se asemeja a lo encontrado Tsao y col. [10] en el estudio LACE-Bio el cual es el estudio de cohorte multinstitucional más grande hasta el momento

en el que se reclasificaron 575 casos de ADC de pulmón para predecir el beneficio de la quimioterapia adyuvante en pacientes sometidos a resección completa obteniendo de igual forma el subtipo predominantemente sólido como el más común con 46 % seguido en secuencia del subtipo predominantemente acinar 26 % siendo este primero equivalente a carcinomas pobremente diferenciados sin ninguna característica de diferenciación reconocible morfológicamente y determinando un peor pronóstico para el subtipo sólido y micropapilar (semejante a lo observado en mama) con una supervivencia más baja y respuesta pobre al tratamiento [10] . De forma similar Warth y col. [19] reclasificaron 100 casos de ADC pulmonares con el fin de determinar la variabilidad inter-observador de la clasificación propuesta por IASLC / ATS / ERS para los ADC pulmonares obteniendo de igual manera el subtipo predominantemente sólido como el más frecuente (37 %), seguido de acinar (35 %), lepídico (20 %), papilar (5 %) y micropapilar (3 %) este resultado de igual forma se asemeja al nuestro con una población similar. Análogo a nuestro resultado también Warth y col. [20] realizan otro trabajo de investigación reclasificando 40 casos de ADC pulmonar con el propósito de determinar la concordancia teniendo en cuenta la nueva clasificación y encontró el subtipo predominantemente sólido, más frecuente con mayor nivel de concordancia.

En la correlación de tipos histológicos según la clasificación de la OMS 2004 y la del 2015 se observó que los ADC anteriormente clasificados como bien diferenciados resultaron ser ADC con patrones acinares o papilares; los casos clasificados previamente como moderadamente diferenciados presentaron morfología sólida o acinar y 1 caso de ADC tipo intestinal, aunque para dicha afirmación diagnóstica es necesario el estudio de inmunohistoquímica en vista de presentar morfología similar al ADC colorrectal; los ADC poco diferenciados mostraron patrón sólido en su mayoría, por otro lado los ADC anteriormente denominado bronquioloalveolar se reclasificaron en ADC patrón lepídico la mitad de los casos así como papilar y micropapilar; es importante destacar que en nuestro estudio casos anteriormente planteados como CCE resultaron en ADC patrón sólido siendo este el principal diagnóstico diferencial según lo planteado por OMS. Estos hallazgos se correlacionan con lo descrito por la OMS 2015 [4] que reportan al patrón acinar y patrón papilar como patrones intermedios (moderadamente diferenciados) y a los patrones micropapilares, mucinosos / coloides y sólidos como poco diferenciados esto está relacionado con el comportamiento como encontró Sica y col. [21] quienes revisaron 73 casos de metástasis de ADC de pulmón con el fin de relacionar la morfología con el potencial de metástasis estableciendo 3 grupos de estudio: Grupo I: patrón con bajo potencial metastásico (bronquioloalveolar); Grupo II: patrones con potencial metastásico intermedio (acinar y papilar); y Grupo III: patrones con alto potencial metastásico (sólido y micropapilar) evidenciando que la morfología estaba relacionada con la supervivencia y comportamiento.

Posterior a la reclasificación que la cifra de casos de ADC disminuyó de 125 a 110 casos esto se debió principalmente a casos de CCE que se encontraban previamente dentro de la estadística de ADC. En relación a esto en la clasificación de la OMS se establece que el ADC patrón predominantemente sólido se debe diferenciar del CCE poco diferenciado siendo necesario la utilización de otros métodos auxiliares como histoquímica y finalmente inmunohistoquímica (p40, p63, TTF-1, N Napsin A) para confirmar el diagnóstico. A pesar de que no contamos con métodos de inmunohistoquímica y no era el fin de nuestro trabajo dicha valoración se pudo contar con estudios de histoquímica para la evaluación de estos casos porque como lo plantea la OMS 2015 [4] el ADC sólido debe mostrar al menos dos

campos de alta potencia con cinco o más células que muestren mucina intracitoplasmática hecho que se precisó con la reacción de PAS.

Entre los otros tipos de ADC encontrados en nuestro estudio es interesante destacar que el patrón micropapilar no se encontró por separado observándose con otros patrones que resultaron tener mayores o iguales porcentajes en la muestra, a pesar de esto como lo establece la OMS del año 2015 es importante documentar el porcentaje de componentes que se encuentran en menor proporción en la muestra porque incluso la presencia en pequeños porcentajes de patrón micropapilar está asociado con mal pronóstico mayor tendencia a metástasis ganglionar, invasión pleural y recidiva [4]; en nuestro caso el patrón micropapilar estuvo presente en tres casos con porcentajes variables entre 5 % y 50 % asociado a componentes acinares y sólidos. Kamiya y col. [22] estudiaron 383 casos de ADC de pulmón con porcentajes diversos de patrón micropapilar en la muestra y observaron a partir de las curvas de supervivencia que el pronóstico fue peor con el aumento de la proporción de ADC micropapilar en los tumores en comparación con el grupo sin patrón micropapilar en la muestra, de igual forma Cakir y col. [23] han indicado que la presentación de ADC micropapilar es un predictor de resultados desfavorables no solo en ADC de etapa temprana sino también en ADC de etapa tardía, por el contrario Clay y col. [24] manifiestan que la morfología micropapilar por sí sola no es indicativa de mal pronóstico si no que depende del estadio tumoral siendo peor en estadios III y IV.

En otros tipos también encontrados es interesante mencionar que se hallaron 2 casos de carcinoma sarcomatoide siendo este un subtipo de carcinoma pulmonar de células no pequeñas que muestra elementos tanto epiteliales como mesenquimáticos, aunque en nuestro estudio contamos con únicamente la morfología siendo necesaria la inmunohistoquímica para corroborar diagnóstico. Según los criterios de la OMS existen cinco subgrupos de carcinoma sarcomatoide: carcinoma pleomórfico, carcinoma de células fusiformes, carcinoma de células gigantes, carcinosarcoma y blastoma pulmonar [25]; específicamente los 2 casos encontrados fueron carcinoma sarcomatoide de células fusiformes y carcinoma de células gigantes. Este tipo de carcinoma pulmonar constituye según Ung y col. del 0,1 % al 0,4 % de todos los cánceres de pulmón; en nuestro caso representó el 0,9 % del universo examinado [25].

En relación con la heterogeneidad se ha definido el ADC pulmonar como una lesión que presenta diversos patrones en una misma muestra, pese a esto en nuestro estudio el 85,4 % de los casos presentaron un solo patrón y apenas 14,5 % mostraron diversos patrones (mixtos), una cifra atribuible al espécimen evaluado puesto que en su mayoría el universo estudiado fueron biopsias bronquiales y transbronquiales (88,6 %); esta condición se antepone a la valoración de patrones ya en nuestro estudio se pudo observar que 66,6 % de los casos de resecciones evaluados mostraron patrones mixtos, esta particularidad de nuestro estudio se diferencia a los anteriormente mencionados que estudiaron casos de resección como es el caso de Barletta y col. [15] que estudiaron 85 casos de ADC de pulmón en muestras provenientes de resecciones principalmente lobectomías 68 % y resecciones en cuña 30,6 % obteniendo 84,7 % de los casos como subtipos mixtos (antigua clasificación de la OMS) [15] de igual forma Terasaki y col. [26] estudiaron 484 casos de ADC para determinar componentes lepídico (entonces llamados bronquio-alveolares) y otros invasivos en piezas de resección.

Los CCE se clasifican en subtipos queratinizantes, no queratinizantes y basaloides. De la misma forma que ocurrió con el ADC se han realizado muchos estudios intentando encontrar otras características morfológicas y

patrones de invasión que puedan estar asociadas con el pronóstico tal es el caso de Zhao y col. [27] quienes revisaron 132 casos de CCE de pulmón encontrando como el subtipo más predominante el no queratinizante con el 56 % y propone el tipo de invasión (isla de células tumorales o invasión de células individuales) y características nucleares (recuento mitótico, atipia citológica) como indicadores de pronóstico independientes, sin embargo, la OMS mantiene la clasificación antes mencionada similar a lo observado en cabeza cuello [4]. En este estudio clasificamos 50 casos de CCE encontrando el CCE poco diferenciado en 40,0 % de los casos evaluados, el CCE bien diferenciado fue el 36 %, y el carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado representó el 20 %. Kadota y col. [18] obtuvieron porcentajes similares a nuestro estudio con 48 % de casos de carcinomas poco diferenciados, 40 % moderadamente diferenciados y 12 % bien diferenciados aunque reportaron la queratinización de forma separada obteniendo 75 % de casos no queratinizantes y 25 % queratinizantes esto último difiere de nuestro estudio porque tal como lo propone la OMS la queratinización debe reportarse junto al grado de diferenciación porque de ella depende la misma.

Particularmente se encontraron 2 casos de carcinomas basaloides reconociendo > 50 % del componente basaloide como lo establece la OMS. Según Brambilla y col. [28] el carcinoma basaloide representa aproximadamente el 5 % de los carcinomas células no pequeñas de pulmón y figura como una entidad histopatológica con un pronóstico sombrío, sin embargo, en nuestro estudio representó < 5 % del universo evaluado.

En nuestro estudio la edad promedio del adenocarcinoma fue 62,1 (± 10,41 DE, rango 33 a 83 años) esta edad se corresponde a la encontrada por Barletta y col. [15], quienes estudiaron 85 casos de ADC de pulmón encontrando la edad promedio de 64,2 años y de igual forma es similar a la encontrada por Riquet y col. [29] en su estudio pronóstico de carcinomas revisando 565 casos de ADC de pulmón obteniendo como edad media 60,1 ± 10,6.

Por su parte la edad promedio de CCE fue de 62,5 (± 10,89 DE, rango 41 a 83 años) una edad menor a la encontrada por Kadota y col. [18] la cual fue de 71 años (rango, 39-88 años) pero se corresponde con Riquet y col. [29] quienes revisaron 574 casos de CCE de pulmón encontrando como edad promedio 64,2 ± 9,8.

En relación con el sexo tanto el ADC como el CCE en nuestro estudio resultaron más frecuente en el sexo masculino esto difiere a lo encontrado por Machado A [3] quien tuvo más frecuencia en el sexo femenino de ADC [3] aunque Tsao y col. [10] obtuvieron más frecuencia en el sexo masculino para el adenocarcinoma [10] y de igual forma Riquet y col. [29] coinciden con nuestro resultado. En la valoración del sexo asociado al subtipo de CCE, el CCE poco diferenciado no queratinizante fue más común en pacientes del sexo masculino resultado que coincide con Zhao y col. [27].

Los tumores neuroendocrinos mantuvieron la misma clasificación en tumores carcinoides típicos y atípicos (G1 y G2), carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas y carcinomas neuroendocrinos de células grandes (G3) [30] en nuestra revisión obtuvimos 15 (7,4 %) casos de carcinomas neuroendocrinos, el tumor neuroendocrino más frecuente fue el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas con 12 casos, se revisaron 2 casos de carcinoma neuroendocrino de células grandes y un tumor carcinoide típico. Estos resultados son similares a los encontrados por Machado A. [3] quien en su estudio concluye que el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas es el tercer carcinoma más frecuente.

Entre los casos clasificados como otras lesiones se evidenció un incremento del número de las mismas porque en la reclasificación quedaron como: carcinomas no clasificables

debido a una muestra escasa que si bien mostraba características sugestivas de neoplasia, sin embargo, no se podía determinar patrones específicos o muestras constituidas principalmente por necrosis, lesiones no tumorales (metaplasia escamosa e inflamatorias), y otros carcinomas. Esta modificación en el diagnóstico se debe principalmente a la dificultad diagnóstica en muestras pequeñas tal como lo establece la OMS y Thunnissen y col. [31] el diagnóstico de biopsias pequeñas (población que más se evaluó en nuestro trabajo) implica un muestreo de tejido máximo siempre que sea posible y clínicamente seguro, lo que reduce la necesidad de una nueva biopsia para estudios adicionales o su clasificación.

En conclusión el cáncer de pulmón constituye una importante causa de mortalidad en Venezuela ocupando la segunda y tercera causa de muerte en hombres y mujeres, la edad promedio de presentación es 61 años y es más frecuente en el sexo masculino; tanto el ADC como el CCE son más frecuentes en el sexo masculino. El tipo histológico más común es el ADC (61,6 %), seguido del CCE (30,3 %) y en tercer lugar el carcinoma neuroendocrino (5,4 %). El ADC patrón predominantemente sólido es más frecuente seguido del ADC patrón predominantemente acinar según las pautas de la OMS 2015. Los casos previamente diagnosticados como ADC poco diferenciado se corresponden histológicamente con el patrón predominantemente sólido; el CCE poco diferenciado no queratinizante es el subtipo de CCE más usual, de acuerdo a esto se debe realizar diagnóstico diferencial con el ADC patrón predominantemente sólido, lo cual es un reto para el patólogo para lo que se debe valer de estudios adicionales iniciando con histoquímica para mucinas. El rol de la inmunohistoquímica es crucial para el diagnóstico diferencial entre ADC patrón sólido y carcinoma de células escamosas poco diferenciado no queratinizante e incluso carcinoma neuroendocrino de células grandes con marcadores como p40, p63, Napsin A, TTF-1, cromogranina y sinaptofisina. El carcinoma neuroendocrino de células pequeñas es el tumor neuroendocrino de pulmón más frecuente. Es necesaria una muestra generosa para la clasificación adecuada de acuerdo a los patrones de ADC con tumor viable debido a que los casos de carcinomas no clasificables fueron en su mayoría debido a muestra escasa. Los casos de resecciones amplias mostraron ADC con diversos patrones en su mayoría. La metaplasia escamosa constituye un diagnóstico diferencial de carcinoma pulmonar.

Recomendamos la utilización de esta información recopilada para ampliar la investigación sobre este tema. El estudio de estas lesiones inicia desde la información clínica adecuada. El diagnostico histológico debe seguir las pautas de la OMS 2015: definiendo el tipo histológico, en los ADC realizar estimación semicuantitativa del porcentaje de diferentes subtipos presentes en incrementos de 5 % y en el CCE determinar la diferenciación y queratinización. Es necesario que el estudio histológico sea complementado con estudio histoquímico (para mucinas) e inmunohistoquímico sobretodo en casos de carcinomas poco diferenciados. Se deben realizar estudios moleculares de ADC pulmonar porque es el tipo histológico más frecuente y esto contribuye al enfoque de tratamiento personalizado. Es de vital importancia que el patólogo sepa diferenciar la metaplasia de carcinoma. Debido a que el cáncer de pulmón es una causa frecuente de mortalidad en nuestro país es necesario implementar pesquisa para el diagnóstico temprano de esta lesión.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. [internet]. Perfiles oncológicos en los países 2014. Venezuela. [Consultado 6 de abril de 2017]. Disponible en: URL:

http://www.who.int/cancer/country-profiles/es/

2. Ridge C, McErlean A, Ginsberg M. Epidemiology of lung cancer. Semin Intervent Radiol. 2013;30(2):93-98.
3. Machado A. Carcinoma broncogénico: estudio histológico e inmunohistoquímico (período 2006-2010). [Trabajo de ascenso para optar a cargo de profesor agregado]. Caracas: Instituto Anatomopatológico Dr. José A O` Daly, Universidad Central de Venezuela; 2010
4. Travis W, Brambilla E, Nicholson A, Yatabe Y, Austin J, Beasley M, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. J Thorac Oncol. 2015;10(9):1243-1260.
5. Ridge C, McErlean A, Ginsberg M. Epidemiology of lung cancer. Semin Intervent Radiol. 2013;30(2):93-98.
6. Organización Mundial de la Salud. [Internet]. Cifras y datos sobre el cáncer en el mundo 2012. [Consultado 6 de abril de 2017]. Disponible en: URL: https://www.who.int/cancer/about/facts/es/
7. Tang E, Schreiner A, Bradley B. Advances in lung adenocarcinoma classification: A summary of the new international multidisciplinary classification system (IASLC/ATS/ERS). J Thorac Dis. 2014;(Suppl 5):S489-501.
8. Sociedad Anticancerosa de Venezuela. [Internet]. Boletín de incidencia y mortalidad del cáncer basado en los datos del informe pronósticos de la mortalidad e incidencia de cáncer en Venezuela, año 2016. [Consultado 10 de octubre de 2018]. Disponible en: URL: https://www.cancervenezuela.org/descargas/boletin-incidencia-mortalidad-cancer-informe-pronosticos-mortalidad-venezuela-2016.pdf
9. Vercosa C, Gutierrez L. 11º Congreso ALAT: Incidencia y caracterización del cáncer. Disponible en: URL: https://www.archbronconeumol.org/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=X0300289618627112.
10. Tsao M, Marguet S, Le Teuff G, Lantuejoul S, Sheperd F, Seymour L, et al. Subtype classification of lung adenocarcinoma predicts benefit from adjuvant chemotherapy in patients undergoing complete resection. J Clin Oncol. 2015;33(30):3439-3446.
11. Yoshizawa A, Motoi M, Riely G, Sima S, Gerald W, Kris MG, et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: Prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stages I cases. Mod Pathol. 2011;24(5):653-664.
12. Shankar S, Thanasekaran V, Dhanasekar T, Prathiba Duvooru P. Clinic-pathological and immunohistochemically profile of non-small cell lung carcinoma in a tertiary care medical Centre in South India. Lung India. 2014;31(1):23-28.
13. Shin B, Shin S, Chung M, Lee H, Koh W, Kim H. Different histological subtypes of peripheral lung cancer based on emphysema distribution in patients with both airflow limitation and CT-determined emphysema. Lung Cancer. 2017;104:106-110.
14. Kerr K, Nicolson M. Prognostic factors in resected lung carcinomas. EJC Suppl. 2013;11(2):137-149.
15. Barletta J, Beow Y, Chirieac L. Prognostic significance of grading in lung adenocarcinoma. Cancer. 2010;116(2):659-669.
16. Pradhan S, Shakya S, Shrestha S. Clinic-pathological study of lung carcinoma. J Pathol Nepal. 2014;4(1):623-625.
17. Agarwala1 A, Sarkar S, Das S, Banerjee A. Clinic-pathological profile of diagnosed patients of lung cancer with its relation to smoking habit and educational status in a medical college of paschim medinipore west Bengal, india- A Tribal area prospective. Disponible en: URL: https://www.semanticscholar.org/paper/Histopathological-Patterns-of-Endobronchial-Lung-in-Sarfraz-Gupta/af25b64a5d835e7f9a718e0eb134663d1667b4bf
18. Kadota K, Nitadori J, Rekhtman N, Jones D, Adusumilli P, Travis W. Reevaluation and reclassification of resected lung carcinomas originally diagnosed as squamous cell carcinoma using immunohistochemically analysis. Am J Surg Pathol. 2015;39(9):1170-1180.
19. Warth A, Stenzinger A, von Brünneck A, Goeppert B, Cortis J, Petersen I, et al. Inter-observer variability in the application of the novel IASLC/ATS/ERS classification for pulmonary adenocarcinomas. Eur Respir J. 2012;40(5):1221-1227.
20. Warth A, Cortis J, Fink L, Fisseler-Ecknoff A, Geddert H, Hager T, et al. Training increases concordance in classifying pulmonary adenocarcinomas according to the novel IASLC/ATS/ERS classification. Virchows Arch. 2012;461(2):185-193.
21. Sica G, Sica G, Yoshizawa A, Sima C, Azzoli C, Downey R, et al. A grading system of lung adenocarcinomas based on histologic pattern is predictive of disease recurrence in stage I tumors. Am J Surg Pathol. 2010;34(8):1155-1162.

22. Kamiya K, Hayashi Y, Douguchi J, Hashiguchi A, Yamada T, Izumi Y, et al. Histopathological features and prognostic significance of the micro-papillary pattern in lung adenocarcinoma. Mod Pathol. 2008;21(8):992-1001.

23. Cakir E, Yilmaz A, Demirag F, Oguztuzun S, Sahin S, Yazici U, et al. Prognostic significance of micro-papillary pattern in lung adenocarcinoma and expression of apoptosis-related markers: Caspase-3, bcl-2, and p53. APMIS. 2011;119(9):574-580.

24. Clay T, Do H, Sundararajan V, Moore M, Conron M, Wrigth G, et al. The clinical relevance of pathologic subtypes in metastatic lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol. 2014;9(5):654-663.

25. Ung M, Rouquette I, Filleron T, Taillandy K, Brouchet L, Bennouna J, et al. Characteristics and clinical outcomes of sarcomatoid carcinoma of the lung. Clin Lung Cancer. 2016;17(5):391-397.

26. Terasaki H, Niki T, Matsuno Y, Yamada T, Maeshima A, Asamura H, et al. Lung adenocarcinoma with mixed bronchioloalveolar and invasive components: Clinic-pathological features, sub-classification by extent of invasive foci, and immunohistochemically characterization. Am J Surg Pathol. 2003;27(7):937-951.

27. Zhao Y, Shen H, Qiu C, Zhang T, Hu P, Qu X, et al. Invasion types are associated with poor prognosis in lung squamous carcinoma patients. Medicine(Baltimore). 2015;94(43):e1634.

28. Bambrilla C, Laffaire J, Lantuejoul S, Moro-Sibiot D, Arbib F, Toffart A, et al. Lung squamous cell carcinomas with basaloid histology represent a specific molecular entity. Clin Cancer Resp. 2014;20(22):5777-5786.

29. Riquet M, Foucault C, Berna P, Assouad J, Dujon A, Danel C. Prognostic value of histology in resected lung cancer with emphasis on the relevance of the adenocarcinoma subtyping. Ann Thorac Surg. 2006;81(6):1988-1995.

30. Fisseler-Eckhoff A, Demes M. Neuroendocrine tumors of the lung. Cancers(Basel). 2012;4(3):777-798.

31. Thunnissen E, Kerr K, Herth F, Lantuejoul S, Papotti M, Rintoul R, et al. The challenge of NSCLC diagnosis and predictive analysis on small samples. Practical approach of a working group. Lung Cancer. 2012;76(1):1-18.

Rev Venez Oncol 2021;33(1):33-39

HEMIAGENESIA TIROIDEA: CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

ALIRIO MIJARES BRIÑEZ, JOSÉ M NÚÑEZ, CARMEN M SUÁREZ, ANDREÍNA BRACAMONTE J

CLÍNICA CABEZA Y CUELLO. CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD, EL HATILLO, CARACAS, VENEZUELA

TRABAJO GANADOR PREMIO "DR. GUSTAVO ROJAS MARTÍNEZ" 2020

RESUMEN

OBJETIVO: La hemiagenesia tiroidea representa un trastorno congénito caracterizado por la ausencia de desarrollo de uno de los lóbulos tiroideos, asociado o no a ausencia del istmo. Es más frecuente en las mujeres y por lo general se presenta como falta del lóbulo izquierdo, con hipertrofia compensatoria del lóbulo contralateral. Su diagnóstico es generalmente incidental o por manifestaciones del lóbulo tiroideo presente. Se hizo una revisión bibliografía, en donde no se encontraron casos reportados en Venezuela de hemiagenesia o agenesia tiroidea, describiéndose el siguiente. **CASO CLÍNICO**: Presentamos a una paciente de 50 años de edad, conocida con hipotiroidismo desde los 31 años, negando cualquier cirugía en el área de cabeza y cuello. Desde febrero 2019 presentó aumento progresivo de volumen en región anterior de cuello. Al examen físico se observó aumento de volumen en región anterior derecha del cuello, palpándose lóbulo tiroideo derecho aumentado de tamaño, de aspecto nodular, no doloroso. En ecosonograma tiroideo se concluyó como bocio tiroideo derecho de aspecto multinodular, con ausencia del lóbulo izquierdo. Perfil tiroideo dentro de límites normales. Se lleva a mesa operatoria corroborándose ausencia del lóbulo izquierdo y presentado en la biopsia definitiva hiperplasia nodular en el lóbulo derecho. **CONCLUSIÓN:** Se discute su frecuencia, la forma de presentación y se hace revisión de la literatura.

PALABRAS CLAVE: Hemiagenesia, hipertrofia compensatoria, incidental.

Recibido: 01/04/2020 Revisado: 22/05/2020
Aceptado para publicación:07/11/2020

Correspondencia: Dr. Alirio Mijares B. Centro Médico Docente La Trinidad. Tel:+5802129496373. E-mail: mibuenasalud@gmail.com

SUMMARY

OBJECTIVE: Thyroid hemiagenesis represents a congenital disorder characterized by the absence of development of one of thyroid lobes, associated or not with absence of isthmus. It is more frequent in women and generally presents as absence of the left lobe, with compensatory hypertrophy of the contralateral lobe. Its diagnosis is generally incidental or by manifestations of the present thyroid lobe. A bibliography review was made, where no cases reported in Venezuela of hemiagenesis or thyroid agenesis were found, describing the following. **CLINICAL CASE**: We present a 50-year-old patient, known with hypothyroidism since she was 31, denying any surgery in the head and neck area. Since February 2019, presented a progressive increase in volume in the anterior neck region. On physical examination, an increase in volume was observed in right anterior region of the neck, palpating an enlarged right thyroid lobe, with a nodular appearance and not painful. In a thyroid echo-sonogram, it was concluded as a right thyroid goiter with a multinodular appearance, with the absence of the left lobe. Thyroid profile within normal limits. It is taken to the operating table, confirming the absence of the left lobe and presented in the definitive biopsy nodular hyperplasia in the right lobe. **CONCLUSION**: Its frequency, form of presentation, and literature review are discussed.

KEY WORDS: Hemiagenesis, compensatory hypertrophy, incidental.

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International Licens*

INTRODUCCIÓN

La hemiagenesia tiroidea fue descrita por primera vez por Handsfield-Jones en el año 1896 y representa un trastorno congénito que se caracteriza por la ausencia de desarrollo de uno de los lóbulos tiroideos, asociado o no a falta del istmo [1]. Es una entidad médica poco frecuente, de la cual se han reportado 329 casos entre el año 1970 y 2010 [2].

Su prevalencia se estima en torno a 0,05 %-0,2 % de la población, pero podría ser superior debido a que la mayoría de las veces transcurre de forma asintomática. La presencia de esta anomalía generalmente no se sospecha y se detecta de manera incidental [1]. En otros casos se identifica por manifestaciones del lóbulo tiroideo que está presente, generalmente como bocio.

La embriogénesis tiroidea es un proceso complejo, siendo la primera glándula endocrina, que aparece entre la tercera y cuarta semana de gestación como un divertículo a nivel del agujero ciego [3]. Se origina a partir de una evaginación del epitelio endodérmico faríngeo, entre el primer y segundo arco, cerca de la base de la lengua. Posteriormente los lóbulos crecen lateralmente y el desarrollo de la porción media está restringido. Desciende desde su origen conectada con la lengua a través del conducto tirogloso, el cual desaparece más tarde. Es hasta la séptima semana que alcanza su posición definitiva entre el tercer y sexto anillo traqueal [4].

Se ha demostrado una potente influencia trófica del endodermo circundante en la proliferación de tirocitos [5], por lo tanto, una masa reducida de tejido tiroideo podría ser resultado de la falta del estímulo del endodermo adyacente, lo que deprime el proceso de proliferación del primordio tiroideo y ser la causa de la hemiagenesia tiroidea [4,6].

El desarrollo de la glándula tiroides también depende en gran medida de la formación continua del sistema cardiovascular. La lobulación tiroidea tiene lugar en paralelo con la formación de los vasos sanguíneos del tercer arco faríngeo. Se ha propuesto que la migración y la localización final del primordio tiroideo se rigen por su relación con las arterias en desarrollo [7]. Entonces es probable que el contacto cercano con los vasos o los factores responsables del desarrollo adecuado de ellos, determine la formación normal del lóbulo tiroideo, por lo tanto, el mal desarrollo o mal descenso de los vasos puede estar asociado o ser la causa del desarrollo anómalo de la tiroides [8].

Un informe reciente demostró mediante angio-tomografía, agenesia de una de las arterias tiroideas, lo cual se relacionaba con hemiagenesia tiroidea ipsilateral. Por lo tanto, se puede especular que al menos una causa de la falta de formación del lóbulo tiroideo se debe a un suministro sanguíneo inadecuado que conduce a la aplasia del lóbulo en una etapa muy temprana de la embriogénesis [8].

Los folículos tiroideos comienzan su función al tercer mes de gestación, durante todo este proceso pueden producirse distintas alteraciones embriológicas, tanto morfológicas como funcionales [9]. Dentro de las alteraciones, podemos encontrar ectopia tiroidea (la sublingual es la más habitual), agenesia tiroidea, hipoplasia, dishormogénesis, hemiagenesia, siendo esta última poco frecuente dentro de estas alteraciones [10]. Otras trastornos son los quistes del conducto tirogloso, defectos enzimáticos en las enzimas transportadoras, resistencia periférica de las hormonas, defectos en la desyodación que van a impedir la transformación de T4 en T3, que es la hormona biológicamente activa [11].

La mayoría de los casos de hemiagenesia tiroidea corresponden al lóbulo izquierdo [1]. Hay trabajos en los que el lóbulo izquierdo estaba ausente en el 80 % de los casos. La relación de hemiagenesia izquierda y derecha es de 4:1 [11]. Esta agenesia puede ser aislada

o con ausencia asociada del istmo, lo más frecuente es la aislada del lóbulo izquierdo y la hemiagenesia del lóbulo derecho con ausencia concomitante del istmo [12]. Debido a esto se puede presentar una hipertrofia compensatoria del lóbulo contralateral, la cual por lo general es suficiente para satisfacer las necesidades del cuerpo humano.

La hemiagenesia tiroidea es más común en mujeres, pudiendo estar relacionado con la mayor incidencia de enfermedades tiroideas en este género y que consulta a evaluación médica con más frecuencia con respecto a los hombres.

Los pacientes con hemiagenesia tiroidea son clínicamente eutiroideos con mayor frecuencia. Sin embargo, en comparación con los pacientes con una glándula anatómicamente normal, los valores promedio de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y la T3 libre son más altos [11].

Debido a que el equilibrio hormonal parece mantenerse en la mayoría de los pacientes, se ha considerado a la hemiagenesia tiroidea, como una afección benigna que no requiere tratamiento. Esta creencia y práctica se basó principalmente en estudios realizados en la población pediátrica. Sin embargo, los trabajos en pacientes adultos describen incrementos iniciales en TSH que desencadenan un aumento en el volumen de la tiroides que luego es seguido por una disminución gradual de la TSH en suero. Dado este escenario, uno esperaría una hipertrofia compensatoria del lóbulo único en la mayoría de los casos como resultado directo de sobre-estimulación tiroidea crónica por el aumento del nivel sérico de TSH [12].

De acuerdo con esta hipótesis, hay una serie de trabajos que han observado una incidencia mayor de trastornos tiroideos concomitantes en pacientes con hemiagenesia. En general, se ha informado de hipotiroidismo significativamente más frecuente en estos pacientes en comparación con sujetos control con función tiroidea normal [12].

Szczepanek y col., concluyeron en su estudio de 65 pacientes con hemiagenesia tiroidea, que los sujetos con esta alteración presentan una elevación a largo plazo de la TSH sérica por sobre-estimulación crónica, que resulta en hiperplasia del tejido tiroideo y bocio. También sugirieron que la estimulación constante de TSH puede ser el desencadenante del desarrollo de la enfermedad tiroidea autoinmune en el grupo descrito [13].

La hemiagenesia tiroidea se ha asociado con enfermedades tiroideas autoinmunes o tiroiditis (como enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto), hiperplasia nodular, bocio simple, bocio nodular tóxico y multinodular no tóxico, cáncer diferenciado de tiroides, medular, trastornos del desarrollo y congénitos como: quistes del conducto tirogloso, tiroides ectópica, hipotiroidismo congénito. Sin embargo, aunque estos pacientes pueden ser más propensos a desarrollar enfermedades de la tiroides que la población en general, la patología tiroidea coexistente no es necesariamente un hallazgo obligatorio [11].

La hemiagenesia tiroidea, también se ha vinculado con anomalías paratiroideas superpuestas. Se han reportado casos de adenomas paratiroideos coexistentes en el lado ipsilateral de la hemiagenesia, únicos e incluso dobles. También se ha descrito hiperparatiroidismo primario debido a hiperplasia paratiroidea [11].

Oruci y col., reportaron un caso de una paciente de 66 años, con un adenoma e hiperplasia de las glándulas paratiroides, acompañado de tiroiditis de Hashimoto. Presentaba niveles séricos elevados de parathormona, así como anticuerpos antitiroglobulina y anticuerpos antitiroperoxidasa. La gammagrafía con tecnecio ^{99m}Tc-metoxiisobutil isonitrilo confirmó el diagnóstico de hemiagenesia tiroidea derecha y posteriormente se identificó una paratiroides hiperplásica inferior izquierda y un adenoma paratiroideo superior derecho [14].

También se ha informado la agrupación

familiar de la anomalía. Rajmil, y col. [15] diagnosticaron hemiagenesia tiroidea en dos hermanas, mientras que Kizys, y col. [16] describieron la anomalía en un padre y su hijo. Esto sugiere un trasfondo genético para esta disgenesia.

Los factores genéticos de transcripción tiroidea, que incluyen el TTF1, TTF2 y PAX8, se expresan en los precursores de las células tiroideas foliculares. Las mutaciones de estos genes causan disgenesia tiroidea, principalmente agenesia o ectopia [11]. Hay estudios que indican que sólo las mutaciones del PAX-8 parecen estar relacionadas con la hemiagenesia tiroidea [1].

Estas alteraciones tienden a descubrirse incidentalmente durante estudios de imagen del cuello, como ecosonograma. Con menos frecuencia, la anomalía se detecta durante la realización de una tomografía computarizada o resonancia magnética realizada en la evaluación de otras afecciones médicas [17].

La ecografía puede visualizar la ausencia del lóbulo y la presencia o ausencia del istmo. La gammagrafía tiroidea, se emplea para identificar el posible tejido tiroideo ectópico que no se ve por ultrasonido, al demostrar el tejido funcional. Se ha descrito la aparición del signo de "palo de hockey", por la presencia de un lóbulo tiroideo normal con el istmo, asociado hemiagenesia del lóbulo contralateral [11].

El siguiente paso es evaluar el estado funcional de la tiroides, así como descartar neoplasia asociada. Está indicada la medición del perfil tiroideo, de auto-anticuerpos anti-tiroideos para estudiar posibilidad de enfermedad tiroidea autoinmune subyacente. En cualquier caso, existe la necesidad de un seguimiento cuidadoso de los pacientes afectados debido al mayor riesgo de desarrollo de disfunción tiroidea.

Schneider y col., identificaron en su estudio de 13 pacientes con hemiagenesia tiroidea, que todos presentaban enfermedades tiroideas asociadas en el lóbulo presente, que comprendieron hipertiroidismo, hipotiroidismo, bocio tóxico, nódulos hipo-funcionales, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto y bocio nodular, siendo esta última la más común. No se reportó ningún caso de malignidad. Además encontraron que la agenesia del lóbulo izquierdo fue la más común [18].

Wu Y y col., encontraron en su trabajo, que este trastorno era más frecuente en mujeres y en el lado izquierdo, con hipertrofia compensatoria. Los diagnósticos asociados en el lóbulo restante incluyeron hipertiroidismo, hipotiroidismo, bocio simple, multinodular y carcinoma [19].

En una investigación publicada por Park I y col., se describe el caso de una paciente de 32 años con hemiagenesia del lóbulo tiroideo derecho y el istmo, con hiperplasia nodular en el lóbulo tiroideo izquierdo [20].

Doblado y col., presentaron a una paciente de 22 años, que consultó por aumento de volumen en cuello, que correspondía a un nódulo que ocupaba todo el lóbulo tiroideo izquierdo. En los estudios complementarios se determinó una hemiagenesia del lóbulo derecho, asociado a enfermedad de Graves Basedow y en la pieza quirúrgica, se encontró un microcarcinoma papilar de tiroides [21].

Peteiro y col., informaron 5 casos de hemiagenesia tiroidea, todos correspondientes al género femenino, tres de ellas consultaron por bocio, dos se encontraban hipertiroideas, dos eutiroideos y una hipotiroidea [22].

Estudios como el de Vásquez y col., en México, donde describieron tres casos de hemiagenesia tiroidea, uno de ellos asociado a hiperparatiroidismo [23].

Véliz J y col., en Chile publicaron un trabajo sobre hemiagenesia tiroidea asociada a enfermedad de Graves Basedow, reportando el caso de una mujer de 35 años con agenesia del lóbulo izquierdo que inicialmente era eutiroidea y luego desarrolló hipertiroidismo debido a la enfermedad de Graves [24].

Elorza y col., en el año 2010 en Chile reportaron el caso de una mujer de 47 años, con hemiagenesia del lóbulo tiroideo derecho y con bocio en el lóbulo izquierdo, operada y con presencia de microcarcinoma papilar en el lóbulo remanente [25].

En la revisión bibliografía no se encontraron casos reportados en Venezuela de hemiagenesia o agenesia tiroidea.

CASO CLÍNICO

El caso que describimos a continuación, es el de una paciente de 50 años de edad, conocida con diagnóstico de hipertensión arterial, hipotiroidismo desde los 31 años de edad en control con levotiroxina sódica de 100 μg. Negó cualquier cirugía en el área de cabeza y cuello y el uso de radioterapia. Sin antecedentes familiares de enfermedad tiroidea. Desde febrero 2019 presentó aumento progresivo de volumen en región anterior de cuello por lo cual consultó. Al examen físico de cabeza y cuello se observó aumento de volumen en región anterior derecha del cuello, palpándose lóbulo tiroideo derecho aumentado de tamaño, de 3 cm x 4 cm aproximadamente, de aspecto nodular, no doloroso, no se palparon adenopatías cervicales.

En ecosonograma tiroideo se reportó glándula tiroides asimétrica, con ausencia de lóbulo izquierdo y lóbulo derecho aumentado de tamaño, midiendo 3,9 cm x 4,3 cm x 3,6 cm, en sus ejes longitudinal, transverso y anteroposterior respectivamente, de ecogenicidad heterogénea ocupado por varias imágenes redondeadas, algunas anecoicas, de 1,2 cm y 1,3 cm de diámetro y otras eco-mixtas, con algunas calcificaciones periféricas de 1,2 mm y 1, 6 mm de diámetro, señal doppler centrípeta escasa, istmo midió 0,36 cm, no se observaron adenomegalias. En las pruebas de función tiroidea T3 libre 2,77 mg/mL, T3 total 1,71 ng/dL, T4 libre 0,84 mg/dL, T4 total 161 mmol/L, TSH 1,95 uUI/mL, anticuerpos antiperoxidasa 1,02 UI/mL, anticuerpos antitiroglobulina 4,5 UI/mL.

Se lleva a mesa operatoria, realizándose incisión transversa en región anterior del cuello, siguiendo el segundo pliegue cutáneo (Figura 1), encontrándose lóbulo tiroideo derecho e istmo de superficie irregular (Figura 2), aumentado de consistencia. No se observó lóbulo tiroideo izquierdo.

Figura 1. Incisión transversa, siguiendo pliegue del cuello.

Figura 2. Lóbulo tiroideo derecho e istmo.

En el reporte macroscópico de la pieza, al hacer el corte del lóbulo derecho se identificó lesión cavitada, que medía 1,7 cm aproximadamente,

con una pared de 2 mm a 3 mm, focalmente calcificada, en el resto del tejido se visualizó patrón nodular (Figura 3). Los cortes procedentes del istmo son de aspecto macroscópicamente normal. En el estudio anatomopatológico se reporta hiperplasia nodular, cambio quístico con fibrosis, esclerosis y calcificación.

Figura 3. Lóbulo derecho con lesión cavitada al corte de la pieza y pared focalmente calcificada.

DISCUSIÓN

La hemiagenesia tiroidea es un trastorno congénito caracterizado por la ausencia de uno de los lóbulos tiroideos, asociado o no a ausencia del istmo, diagnosticado generalmente de forma incidental mediante ecografía por otra causa o por manifestaciones del lóbulo que está presente. Es más frecuente en el sexo femenino, generalmente con ausencia del lóbulo izquierdo.

Este fue el caso de nuestra paciente, relacionándose con el trabajo de Schneider y col. [18], donde fue más común la ausencia del lóbulo izquierdo. Además se relaciona con el estudio de Wu Y y col. [19], en donde este trastorno era más frecuente en mujeres y en el lado izquierdo, con hipertrofia compensatoria.

Esta alteración también se puede asociar con patologías en el lóbulo que esta presenta como: hiperplasia nodular, bocio simple, bocio nodular tóxico, cáncer diferenciado de tiroides, entre otras. En el caso que se expuso, el lóbulo que estaba presente se asoció con hiperplasia nodular. Esto se relaciona con la investigación publicada por Park I y col. [20], que describe el caso de una paciente de 32 años con hemiagenesia tiroidea e hiperplasia nodular contralateral. También concuerda con lo reportado por Schneider y col. [18], que identificaron en todos sus pacientes enfermedades tiroideas asociadas en el lóbulo presente, concluyendo lo común de esta asociación.

Además es importante en estos pacientes evaluar perfil tiroideo y anticuerpos anti-tiroideos, debido a que pueden presentar alteraciones funcionales, en el caso de la paciente que referimos, era conocida como hipotiroidea. Existe la necesidad de un seguimiento cuidadoso de los pacientes afectados debido al mayor riesgo de desarrollo de disfunción tiroidea.

REFERENCIAS

1. Gálvez Aguilar MI, Espino Aguilar R, Díaz M, Romero AL, Leal Ramírez A. Hemiagenesia tiroidea como causa infrecuente de hipotiroidismo subclínico. Vox Paedriatica. 2011;XVIII(2):67-74.
2. De Sanctis V, Soliman AT, Di Maio S, Elsedfy H, Soliman NA, Elalaily R. Thyroid hemiagenesis from childhood to adulthood: Literature review and personal experience Pediatr Endocrinol Rev. 2016;13(3):612-619.
3. Ares S, Quero J, Morreale G. Enfermedades frecuentes del tiroides en la infancia. Rev Pediatr Aten Primaria. 2009;11(Supl 16):S173-204.
4. Fagman H, Liao J, Westerlund L, Morrow BE, Nilsson M. The 22q11 deletion syndrome candidate gene Tbx1 determines thyroid size and positioning. Hum Mol Genet. 2007;16(3):276-285.
5. Ares Segura S, Rodríguez Sánchez A, Alija Merillas M, Casano Sancho P, Chueca Guindulain MJ, Grau Bolado G, et al. Hipotiroidismo y bocio. Protoc diagn ter pediatr. 2019;1:183-203.

6. Polak M, Sura-Trueba S, Chauty A, Szinnai, G, Carré A, Castanet M. Molecular mechanisms of thyroid dysgenesis. Horm Res. 2004;62 (Suppl 3):S14-21.

7. Fagman H. Andersson L, Nilsson M. The developing mouse thyroid: Embryonic vessel contacts and parenchymal growth pattern during specification, budding, migration, and lobulation. Dev Dyn. 2006;235(2):444-455.

8. Verma A, Bhartiya S, Basu S, Shukla V, Shukla R. Congenital thyroid hemiagenesis with thyroid nodules-Role of TI-RADS to prevent long term thyroid replacement therapy. Int J Surg Case Rep. 2016;27:59-62.

9. Guyton A, Hal J. En: Hal I, editor. Tratado de Fisiología Médica. 13ªedición. Mississippi: Elsevier; 2016.

10. Van Vliet G. Development of the thyroid gland: Lessons from congenitally hypothyroid mice and men. Clin Genet. 2003;63 6):445-455.

11. Szczepanek E, Zybek A, Wartofsky L, Ruchala, M. Thyroid hemiagenesis: Incidence, clinical significance, and genetic background. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(9):3124-3137.

12. Ruchala M, Szczepanek E, Szaflarski W, Moczko J, Czarnywojtek A, Pietz L, et al. Increased risk of thyroid pathology in patients with thyroid hemiagenesis: Results of a large cohort case-control study. Eur J Endocrinol. 2010;162(1):153-160.

13. Szczepanek E, Zybek A, Wolinski K, Czarnocka B, Ruchala M. Does TSH trigger the anti-thyroid autoimmune processes? Observation on a large cohort of naive patients with thyroid hemiagenesis. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2016;64(4):331-338.

14. Oruci I, Ito Y, Buta M, Radisavljevic Z, Pupic G, Djurisic I, et al. Right thyroid hemiagenesis with adenoma and hyperplasia of parathyroid glands -case report. BMC Endocr Disord. 2012;12:29. doi: 10.1186/1472-6823-12-29.

15. Rajmil H, Rodríguez J, Soldevila J, Ordóñez J. Thyroid hemiagenesis in two sisters. J Endocrinol Invest. 1984;7(4):393-394.

16. Kizys M, Nesi-França S, Cardoso MG, Harada MY, Melo MC, Chiamolera MI, et al. The absence of mutations in home box candidate genes $HOXA_3$, $HOXB_3$, $HOXD_3$ and $PITX_2$ in familial and sporadic thyroid hemiagenesis. J Pediatr Endocrinol Metab. 2014;27(3-4):317-322.

17. Ruchała M, Szczepanek E, Sowiński J. Diagnostic value of radionuclide scanning and ultrasonography in thyroid developmental anomaly imaging. Nucl Med Rev Cent East Eur. 2011;14(1):21-28.

18. Schneider C, Dietlein M, Faust M, Drzezga A, Schmidt, M. Thyroid hemiagenesis is combined with a variety of thyroid disorders. Nuklearmedizin. 2019;58(3):265-271.

19. Wu Y, Wein R, Carter B. Thyroid hemiagenesis: A case series and review of the literature. Am J Otolaryngol. 2012;33(3):299-302.

20. Park I, Kwon S, Jung K, Woo J. Thyroid hemiagenesis: Clinical significance in the patient with thyroid nodule. J Laryngol Otol. 2006;12(7):605-607.

21. Doblado Cardellach B, Pérez M, Larrañaga Barrera E, Cardeñoso Payo G, Sanchez De Paco P, Serrano SP. Hemiagenesia tiroidea asociada a enfermedad de Graves y microcarcinoma papilar de tiroides. Endocrinol Nutr. 2000;47(2):60-62.

22. Gonzalez D, Cabezas J, Casanueva F. Hemiagenesia tiroidea: Registro de 5 casos y revisión de la literatura. Endocrinol Nutr. 2013;60(8):e15-e17.

23. Vázquez C, Acevedo K, Sartorius C, Espinosa L. Hemiagenesia tiroidea. Reporte de 3 casos y revisión de la literatura. Gac Méd Méx. 1989;125(11):395-399.

24. Pineda G, Véliz J. Hemiagénesis tiroidea asociada a enfermedad de Basedow-Graves. Comunicación de un caso. Rev Méd Chile. 2000;128(8):96-98.

25. Elorza J, Rossat C, Orellana O. Hemiagenesis tiroidea de lóbulo derecho. Comunicación de un caso. Rev Chil Cir. 2010;62(3):268-271.

Rev Venez Oncol 2021;33(1):40-45

LINFOMA DE BURKITT PRIMARIO DE MAMA DURANTE EL EMBARAZO

EDUARDO REYNA-VILLASMIL, MANUEL MARÍN-SOSTRE

HOSPITAL CENTRAL "DR. URQUINAONA", MARACAIBO, VENEZUELA. HOSPITAL PRÍNCIPE DE ASTURIAS, ALCALÁ DE HENARES, ESPAÑA

RESUMEN

El linfoma de Burkitt es una neoplasia altamente agresiva y es un tipo raro de linfoma no Hodgkin localizado. Aunque los niños son los más frecuentemente afectados, en adultos ocurren principalmente durante el embarazo o el puerperio. La mama rara vez constituye la localización primaria del linfoma no Hodgkin. **OBJETIVO**: Se presenta un caso de linfoma de Burkitt primario de mama durante el embarazo. **CASO CLÍNICO**: Paciente de 37 años con embarazo de 24 semanas quien presentó aumento de volumen difuso de mama derecha. La mama estaba aumentada de tamaño, dolorosa y homogénea con tumoración elástica y firme. La ecografía demostró inflamación difusa con tumoración heterogénea e hipoecoica con contornos ligeramente irregulares, marcadores tumorales estaban normales las pruebas serológicas fueron negativas. La biopsia de la lesión mostró tejido mamario reemplazado por células linfoideas de tamaño mediano con citoplasma basófilo y múltiples vacuolas. Estudios inmunohistoquímicos fueron positivos para el antígeno leucocitario común, CD10, CD20, CD43, Bcl-6. El análisis cromosómico reveló que más del 90 % de las células neoplásicas exhibieron translocación t llevando al diagnóstico final de linfoma de Burkitt de mama. Luego de evaluar las posibilidades terapéuticas y del consentimiento de la paciente se inició tratamiento citostático sistémico. **CONCLUSIÓN**: Los linfomas primarios de mama son extremadamente raros. El linfoma de Burkitt primario de la mama es mucho menos común que los otros linfomas. Los métodos de clasificación, detección y tratamiento de esta afección siguen siendo objeto de debates e investigaciones.

PALABRAS CLAVE: Linfoma de Burkitt, linfoma no Hodgkin, linfoma maligno, mama, embarazo.

SUMMARY

The Burkitt's lymphoma is a highly aggressive neoplasm and is a rare type of localized non-Hodgkin lymphoma. Although children are the most frequently affected, in adults they occur mainly during the pregnancy or the puerperium. The breast rarely constitutes the primary location for non-Hodgkin lymphoma. **OBJECTIVE:** The study of a case of primary Burkitt lymphoma of the breast during pregnancy is presented. **CLINICAL CASE:** This is a 37 year old patient with a 24 week pregnancy who presented a diffuse increase in the volume of the right breast. The breast was enlarged, painful and homogeneous with a firm, elastic mass. The ultrasonography showed diffuse inflammation with a heterogeneous and hypoechoic tumor with slightly irregular contours. The tumor marker values were normal and the serological tests were negative. The biopsy of the lesion showed breast tissue replaced by medium-sized lymphoid cells with basophilic cytoplasm and multiple vacuoles. Immunohistochemically studies were positive for the common leukocyte antigen, CD10, CD20, CD43, Bcl-6. The chromosomal analysis revealed that more than 90 % of neoplastic cells exhibited t translocation leading to the final diagnosis of Burkitt lymphoma of the breast. After evaluating the therapeutic possibilities and the patient's consent, systemic cytostatic treatment was started. **CONCLUSION:** Primary breast lymphomas are extremely rare. The primary Burkitt lymphoma of the breast is much less common than other lymphomas. The methods of classification, detection, and the treatment of this condition continue to be the subject of debate and research.

KEY WORDS: Burkitt's lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, malignant lymphoma, breast, pregnancy.

Recibido: 04/04/2020 Revisado: 18/05/2020
Aceptado para publicación: 22/07/2020

Correspondencia: Dr. Eduardo Reyna-Villasmil. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Final Av. El Milagro. Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela. Tel: +584162605233. E-mail: sippenbauch@gmail.com

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International Licens*

INTRODUCCIÓN

El linfoma primario de mama es una enfermedad muy rara que representa 0,04 % - 0,5 % de todas las neoplasias malignas mamarias, aproximadamente 0,5 % de todos los linfomas no Hodgkin y 2 % de los linfomas no Hodgkin extra-ganglionares [1]. El linfoma de Burkitt es una forma altamente agresiva del linfoma no Hodgkin secundario a la proliferación de células linfoideas B que afecta con mayor frecuencia a niños, puede originarse o diseminarse a cualquier órgano extra-ganglionar y representa menos del 1 % de todos los linfomas no Hodgkin en adultos [2].

Existen tres formas clínicas distintas del linfoma de Burkitt: endémica, esporádica y asociada a inmunodeficiencia. Aunque tienen diferentes presentaciones clínicas y distribución geográfica, poseen morfologías y características inmunofenotípicas similares y todas presentan translocación y alteraciones de la regulación del gen c-Myc [2]. El linfoma primario de Burkitt mamario ocurre con mayor frecuencia en embarazadas, mujeres durante el período de lactancia y en pacientes seropositivos al virus de la inmunodeficiencia humana [3]. Se presenta un caso de linfoma de Burkitt primario de mama durante el embarazo.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente de 37 años, III gestas, II paras, con embarazo de 24 semanas quien acude a la emergencia por presentar aumento de volumen de mama derecha de carácter difuso acompañado de enrojecimiento, prurito y dolor de dos semanas de evolución. Negaba antecedentes personales de patologías médicas o quirúrgicas y familiares de neoplasias malignas.

Al examen físico, la presión arterial fue de 105/78 mmHg, frecuencia cardíaca 84 latidos/min, frecuencia respiratoria 19 respiraciones por min y temperatura de 37,6 °C. Se observó que la mama derecha estaba aumentada de tamaño con enrojecimiento difuso a la inspección, además de sensible, dolorosa y homogénea a la palpación. Se palpó tumoración elástica y firme de aproximadamente 6 cm de diámetro. No se encontraron linfadenopatías cervicales y axilares asociadas, evidencia de abscesos mamarios, galactorrea, telorragia o cualquier otra acumulación de líquido. La mama izquierda estaba aparentemente normal. El abdomen estaba globoso a expensas de útero grávido con feto único en su interior y frecuencia cardíaca fetal de 148 latidos por min. El resto del examen físico estaba dentro de límites normales.

Las imágenes de ecografía mamaria demostraron inflamación difusa con tumoración de aproximadamente 7 cm de diámetro en mama derecha, heterogénea e hipoecoica con contornos ligeramente irregulares sin linfadenopatías superficiales o profundas, líquido libre o edema cutáneo (Figura 1). No se observaron alteraciones en la mama izquierda. La mamografía reveló densidad alta de mama derecha que impedía identificar el tumor y la radiografía de tórax y abdomen no mostraron alteraciones. La ecografía obstétrica demostró feto vivo acorde a la edad gestacional con placenta normal normoinserta. Los estudios de hematología, química sanguínea, funcionalismo renal - hepático, electrolitos y examen de orina estaban dentro de límites normales. Los valores de los marcadores tumorales como antígeno carcinoembrionario, CA-125, CA19-9 y CA 15-3 estaban normales, pero los valores de lactato deshidrogenasa fueron de 415 UI/L (valor normal 105-333 UI/L). Las pruebas serológicas para VDRL, HIV, hepatitis C y virus de Epstein-Barr fueron negativas.

La biopsia con aguja fina estableció la posibilidad diagnóstica de linfoma mamario, por lo que se decidió realizar biopsia con aguja gruesa. La evaluación anatomopatológica demostró tejido mamario reemplazado por

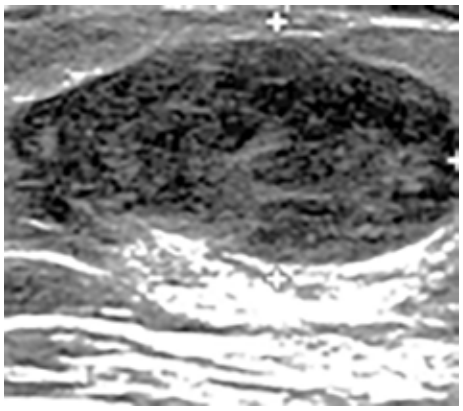


Figura 1. Imagen ecográfica de mama derecha en la que se observa tumor heterogéneo e hipoecoica con contornos ligeramente irregulares.

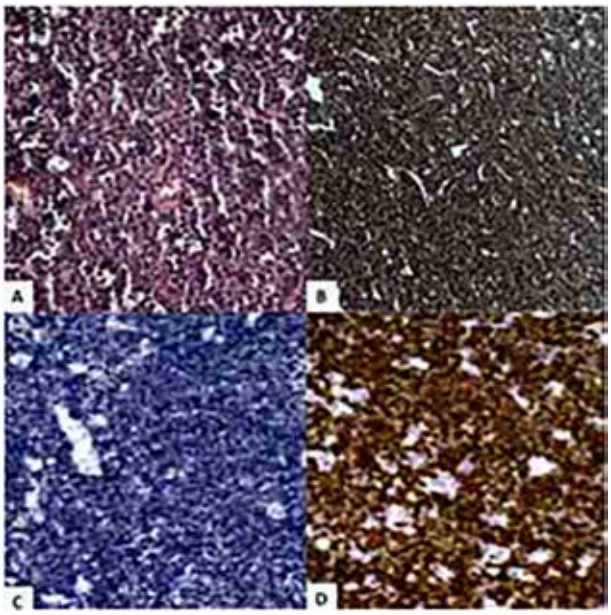


Figura 2. Citología por aspiración con aguja fina del tumor mamario en el que se observan células linfoideas de tamaño mediano monomórficas con núcleos grandes, atípicos y citoplasma escaso y vacuolado que infiltraban de forma difusa la glándula mamaria. **A**. Coloración hematoxilina eosina. **B**. Inmunotinción fuerte para CD20 por las células tumorales. **C**. Inmunotinción débil para CD68. **D**. Expresión de Ki67 en más del 90 % de las células tumorales.

células linfoideas eran de tamaño mediano, dando una impresión de "cielo estrellado", con citoplasma marcadamente basófilo con múltiples vacuolas y mitosis frecuentes. Los núcleos eran redondos ligeramente irregulares que contenían cromatina finamente agrupada y dispersa y múltiples nucléolos. Estos grupos celulares estaban rodeados por un patrón de crecimiento ampliamente monótono, neutrófilos, polimorfonucleares, macrófagos y linfocitos que infiltraban de forma difusa el tejido mamario. Los estudios inmunohistoquímicos fueron positivos para el antígeno leucocitario común, CD10, CD20, CD43, Bcl-6 y negativos para CD3, CD10, CD21, CD23, CD5, BCL2 y pancitoqueratina. Más del 90 % de las células tumorales actividad proliferativa y expresaron Ki67 (Figura 2).

El análisis cromosómico reveló que -90 % de las células neoplásicas exhibieron separación de señal, indicativo de rotura de cromosomas y la translocación del gen MYC en las células neoplásicas con núcleos IGH-MYC positivos como característica de la translocación t (8; 11) (q24; q32) (Figura 3).

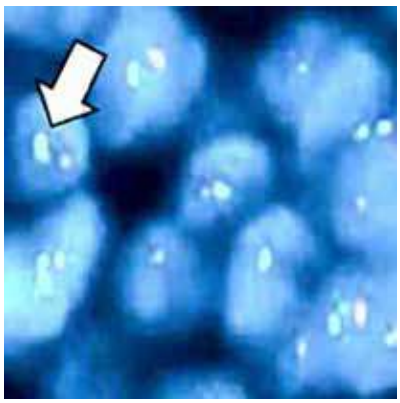


Figura 3. Hibridación fluorescente *in situ* gen MYC (8q24) que indican el punto de translocación cromosómica con evidencia de señales separadas (flecha) en el locus MYC en las células neoplásicas.

Los resultados de los exámenes histopatológicos, inmunohistoquímicos y citogenéticos de rutina llevaron al diagnóstico final de linfoma B difuso de alto grado compatible con linfoma de Burkitt.

Las pruebas para estadificación (examen de la médula ósea) y estudios de imágenes (radiografía y tomografía computarizada de tórax, ecografía abdominopélvica y resonancia magnética cerebral) no revelaron compromiso en otros órganos y confirmaron que el sitio primario de la enfermedad era la glándula mamaria derecha. Luego de evaluar las posibilidades terapéuticas y del consentimiento de la paciente se inició tratamiento citostático sistémico con ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona más rituximab. Tras 2 ciclos fue alcanzada la aparente remisión del cuadro clínico. La tomografía computada de seguimiento demostró mamas simétricas sin tumoraciones, ni linfadenopatías significativas. El crecimiento fetal fue adecuado realizándose cesárea a las 37 semanas de gestación en la que se obtuvo recién nacido vivo masculino de 2 900 g con puntaje de Apgar de 7 y 9 puntos al min y a los 5 min, respectivamente. La evaluación de laboratorio del neonato demostró la depleción leve del contaje de linfocitos B.

Luego de la cesárea se administró el tercer ciclo de quimioterapia. Aunque no se encontraron células malignas en la citología del líquido cefalorraquídeo fue indicado metotrexato más citarabina liposomal como esquema de quimioterapia intra-tecal profiláctica con buena tolerancia. La exploración mamaria fue normal sin evidencia de linfadenopatías axilares ni visceromegalias.

Tras 15 meses de remisión clínica, la paciente presentó parálisis facial izquierda como consecuencia de recidiva del linfoma en el sistema nervioso central. La tomografía computada cerebral demostró tumoración pseudo-nodular en el asta anterior de ventrículo lateral derecho e infiltración linfomatosa de cuerpo calloso y esplenio. Inmediatamente se inició tratamiento con ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, metotrexato, leucovorina sistémicas y citarabina intra-tecal. La paciente mostró deterioro progresivo y falleció 8 días después del ingreso hospitalario.

DISCUSIÓN

La mama es el sitio primario del linfoma no Hodgkin en raras ocasiones, pero puede ser considerada como un sitio potencial de aparición de linfomas de células B de bajo grado o de manifestaciones extra-ganglionares de linfomas sistémicos (por ejemplo, linfoma folicular o linfoma linfocítico) o leucemias agudas. La mayoría de los linfomas de mama son del tipo de células B grandes y, en menor medida, linfomas de Burkitt o similares a este [4,5]. El linfoma de Burkitt primario de mama parece afectar principalmente a pacientes adultos jóvenes y rara vez a niños en la pubertad, aunque es mucho más frecuente en niños. La presentación menos común, pero distintiva, es el de casos en mujeres jóvenes en edad fértil en las que las manifestaciones clínicas aparecen durante o inmediatamente después del embarazo, lo que podría indicar un papel de las hormonas en la patogénesis o a un estímulo antigénico que activa la proliferación linfomatosa del tejido de la mama lactante [4,6].

Muchos de los linfomas mamarios aparecen como tumores indoloros y unilaterales [7]. Por razones desconocidas, la mama derecha es más afectada que la izquierda, pero aproximadamente 10 % de los casos aparecen lesiones bilaterales, especialmente en la pubertad o durante la lactancia, y puede imitar clínicamente al cáncer de mama inflamatorio. Los síntomas como fiebre, pérdida de peso y sudores nocturnos son infrecuentes. Las linfadenopatías axilares ipsilaterales están presentes en 30 % - 40 % de

los casos [6,7]. En el examen físico, aparece con mayor frecuencia como un tumor benigno o poco sospechoso, generalmente único y móvil, pero en algunos casos puede presentarse como tumores multifocales o producir compromiso mamario difuso. Los signos clínicos de malignidad avanzada, como cambios inflamatorios, afectación del pezón, retracción de la piel o fijación del tumor, son poco frecuentes [6].

No existen marcadores tumorales, patrones mamográfico o ecográfico que permitan un diagnóstico preoperatorio preciso, porque el linfoma de mama no muestra características específicas que permitan diferenciarlo de otras lesiones benignas o malignas. La ecografía y la mamografía generalmente muestran un tumor bien circunscrito sin calcificaciones con márgenes ligeramente irregulares [8]. La biopsia por aspiración con aguja fina es el método más eficaz para el diagnóstico, permitiendo obtener muestras para estudios histológicos, inmunofenotípicos, moleculares y citogenéticos. En la evaluación anatomopatológica los linfomas de Burkitt presentan infiltración difusa de células linfoideas atípicas dentro de los tejidos mamarios con células tisulares que contienen cuerpos apoptóticos. La tinción inmunohistoquímica generalmente es positiva para CD20, CD79, MUM-1, Pax-5, CD43 y Bcl-6 con un índice de proliferación Ki-67 cercano al 100 % positivos en todas las células. Las tinciones con Bcl-2 y TdT generalmente son negativas. Un gran grupo de casos tiene translocación del protooncogen c-MYC del cromosoma 8 a la región del gen IGH del cromosoma 14b (t [8; 14]). En algunos casos el gen c-MYC es translocado a los loci de la cadena ligera K en el cromosoma 2 (t [8; 2]) o a la cadena ligera 7 en el cromosoma 22 (t [8; 22]) [2,3].

El linfoma de Burkitt primario de mama tiene manifestaciones clínicas específicas y raras de la enfermedad, con una propagación rápida y un pronóstico desfavorable. El diagnóstico temprano es crucial para la supervivencia, considerando la naturaleza agresiva de la lesión. En la mayoría de los casos el diagnóstico es realizado por exclusión de otras condiciones más frecuentes, por lo que es necesario un alto índice de sospecha y comprensión del comportamiento clínico para el manejo adecuado de los casos [9]. Se ha propuesto que los siguientes criterios diagnósticos: a. Sitio clínico de presentación debe ser exclusivamente en la glándula mamaria; b. Asociación entre el tejido mamario y la infiltración linfomatosa; y c. Ausencia de enfermedad generalizada, linfoma extra-mamario o linfoma sistémico coexistente, excepto la aparición de ganglios linfáticos axilares ipsilaterales [10]. Si la paciente presenta un tumor mamario de rápido crecimiento, se debe considerar la posibilidad de linfoma antes de realizar cualquier cirugía.

El linfoma de Burkitt primario de mama generalmente tiene peor resultante comparado con otros tipos de cáncer primario [11]. No existe un manejo terapéutico único firme, debido a la baja frecuencia de casos. Algunos investigadores han descrito comportamiento clínico similar al de los linfomas de tipos y etapas histológicas similares en otros sitios [11,12]. Por esta razón, la mastectomía debe evitarse en la mayoría de los casos, para tratar a las pacientes con quimioterapia y/o radioterapia dependiendo del tipo y grado histológico del linfoma [12]. El aspecto más importante del tratamiento es realizar el diagnóstico correcto para seleccionar el tratamiento adecuado. En los casos de linfoma de Burkitt mamario es necesario realizar quimioterapia con regímenes de alta intensidad [13].

La evolución clínica de estos casos está caracterizada por la rápida remisión clínica después de la quimioterapia, siempre que los pacientes completen los ciclos de tratamiento. Las tasas de supervivencia reportadas varían ampliamente. Algunos autores han informado tasas de supervivencia a los 5 años de 89 % y

50 % para los estadios I y II, respectivamente [14]. No obstante, otros han informado peores datos sobre la supervivencia, independientemente del tratamiento, con intervalos medios menores de 12 meses. La afectación de la médula ósea es un elemento de mal pronóstico [3]. El pronóstico en embarazadas es similar al de la población general si el tratamiento con fármacos citostáticos es indicado a dosis correctas y en el momento adecuado [15].

El linfoma primario de Burkitt mamario es una neoplasia rara pero altamente invasiva, común durante el embarazo y puerperio, y asociada con mal pronóstico si no es diagnosticada y tratada en forma oportuna. El diagnóstico puede dificultarse, porque los síntomas y cambios mamarios pueden ser considerados como secundarios a los efectos hormonales y anatómicos observados durante el embarazo. En los casos de aumento anormal del tamaño de las mamas durante el embarazo debe considerarse la posibilidad de linfoma primario con el objetivo de realizar cualquier procedimiento diagnóstico de manera inmediata. El inicio oportuno del tratamiento con quimioterapia puede proporcionar un mejor pronóstico y una supervivencia prolongada sin progresión.

REFERENCIAS

1. Gastwirt JP, Roschewski M. Management of adults with Burkitt lymphoma. Clin Adv Hematol Oncol. 2018;16(12):812-822.
2. Liu Y, Bian T, Zhang Y, Zheng Y, Zhang J, Zhou X, et al. A combination of LMO2 negative and CD38 positive is useful for the diagnosis of Burkitt lymphoma. Diagn Pathol. 2019;14(1):100.
3. Arora SK, Gupta N, Srinivasan R, Das A, Nijhawan R, Rajwanshi A, et al. Non-Hodgkin's lymphoma presenting as breast masses: A series of 10 cases diagnosed on FNAC. Diagn Cytopathol. 2013;41(1):53-59.
4. Lalani N, Winkfield KM, Soto DE, Yeap BY, Ng AK, Mauch PM, et al. Management and outcomes of women diagnosed with primary breast lymphoma: A multi-institution experience. Breast Cancer Res Treat. 2018;169(1):197-202.
5. Joks M, Myśliwiec K, Lewandowski K. Primary breast lymphoma - a review of the literature and report of three cases. Arch Med Sci. 2011;7(1):27-33.
6. Mouna B, Saber B, Tijani el H, Hind M, Amina T, Hassan E. Primary malignant non-Hodgkin's lymphoma of the breast: A study of seven cases and literature review. World J Surg Oncol. 2012;10:151.
7. Cao YB, Wang SS, Huang HQ, Xu GC, He YJ, Guan ZZ, et al. Primary breast lymphoma--a report of 27 cases with literature review. Ai Zheng. 2007;26(1):84-89.
8. Richardson T, Cottier F. An unexpected diagnosis of breast malignancy. Ann R Coll Surg Engl. 2017;99(6):e180-e182.
9. Lyou CY, Yang SK, Choe DH, Lee BH, Kim KH. Mammographic and sonographic findings of primary breast lymphoma. Clin Imaging. 2007;31(4):234-238.
10. Wiseman C, Liao KT. Primary lymphoma of the breast. Cancer. 1972;29(6):1705-1712.
11. Guo HY, Zhao XM, Cao JN, Hu XC, Yin JL, Hong XN, et al. Prognosis of primary non-Hodgkin's lymphoma of the breast. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2008;30(3):200-202.
12. Alsadi A, Lin D, Alnajar H, Brickman A, Martyn C, Gattuso P. Hematologic malignancies discovered on investigation of breast abnormalities. South Med J. 2017;110(10):614-620.
13. Ma X, Xu Y, Zhang W, Wang J, Cao X, Chen Y, et al. High-intensity chemotherapy is associated with better prognosis in young patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma: A 10-year single-center retrospective cohort study. Med Sci Monit. 2016;22:1792-800.
14. Zhu YH, Meng WJ, He LH, Jia YS, Tong ZS. Prognosis analysis of primary breast diffuse large B cell lymphoma. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2019;41(3):235-240.
15. Validire P, Capovilla M, Asselain B, Kirova Y, A, Zanni M, Gaulard P, et al. Primary breast non-Hodgkin's lymphoma: A large single center study of initial characteristics, natural history, and prognostic factors. Am J Hematol. 2009;84(3):133-139.

Rev Venez Oncol 2021;33(1):46-59

CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO, OTRA ENFERMEDAD Y NUEVO RETO

ANA CECILIA CONTRERAS CASTILLO

MEDICINA ONCOLÓGICA, HEMATOLOGÍA. VALENCIA, ESTADO CARABOBO

RESUMEN

El cáncer de mama Triple Negativo es un subtipo molecular que se caracteriza por ausencia de expresión de receptores de estrógeno, progesterona y proteína HER2. Representa el 10 % a 15 % de todos los subtipos de cáncer de mama con impacto en el pronóstico y en las líneas de tratamiento; siendo negativo para receptores hormonales y HER2, la terapéutica hormonal y anti-HER2 no cuentan para su manejo. Aún no se dispone de productos dirigidos a blancos específicos para esta categoría.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, receptores hormonales, tratamiento, quimioterapia, triple negativo.

SUMMARY

The Triple Negative breast cancer is a molecular subtype characterized by no expression of the estrogen, the progesterone and the HER2 protein receptors. They represents 10 % to 15 % of all the breast cancer subtypes with an impact on the prognosis and in the treatment lines; is negative for the hormone receptors and for the HER2, hormonal and the anti-HER2 therapeutics do not count for the management of them. The products targeting specific to this category are not yet available.

KEY WORDS: Cancer, breast**,** hormonal receptors, treatment, chemotherapy, negative triple.

Recibido: 06/10/2020 Revisado: 11/10/2020
Aceptado para publicación: 11/11/2020

Correspondencia: Dra. Ana Cecilia Contreras C.
anacontreras6@gmail.com

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International Licens*

INTRODUCCIÓN

El objetivo de esta revisión es presentar algunos aspectos epidemiológicos, anatomo-patológicos, moleculares y terapéuticos de esta entidad con el aval de las guías y recomendaciones de organizaciones reconocidas como *ASCO, ESMO, NCCN*, San Gallen y otras guías internacionales calificadas.

En la clasificación de Perou (inmunohisto-química y la hibridación *in situ*) se describen los siguientes subtipos: luminal A y B, HER2 positivo y basal-like; este último es negativo para receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP) y HER2 [1].

La proporción de pacientes según categoría sería la siguiente [2]:

	%
Luminal A:	60 - 70
Luminal B-like HER2-	10 - 20
HER2 enriquecido (no Luminal) y Luminal B-like HER2+	13 - 15
Triple Negativo	**10 - 15**

Del 15 % a 45 % de los Triple Negativos (TN) no corresponden exactamente con los subtipos basales. En este caso la determinación de citoquinas C5/C6 y EGFR puede marcar la diferencia. Aún no se ha determinado si esta observación tendría implicación terapéutica.

Las pacientes con receptores hormonales (RH) positivos y HER2 positivo representan dos grupos beneficiarios de nuevas estrategias terapéuticas. Hormono sensibles tienen el beneficio de tamoxifeno, inhibidores de aromatasa, y una variedad de líneas, como inhibidores de mTOR o de quinasas dependientes de ciclinas 5/6. Anti-HER2 incluye trastuzumab, trastuzumab combinado con emtansina (T-DM1), pertuzumab, trastuzumab deruxtecan (inhibidor de Topoisomerasa-1) y los inhibidores de tirosina quinasa: lapatinib, neratinib y tucatinib, entre otros.

Los pacientes TN reciben la terapia convencional para cáncer de mama (CM) con indicación de quimioterapia y recientemente se incursiona en protocolos de inmunoterapia e inhibidores de PARP (PoliADP-ribosa polimerasa).

EPIDEMIOLOGÍA

TN tiene incidencia alta en menores de 40 años y prevalencia de 39 % en afroamericanas, seguida por mujeres de origen hispánico. En América Latina (AL) CMTN representa la causa de 20 % de las muertes por CM en pacientes ≤ 45 años. La prevalencia de enfermedad TN en AL en mujeres jóvenes se encuentra en el rango de 18 %-35 %, con tasas más altas en México y Perú [3].

Un estudio demostró que la incidencia de CM fue mayor en mujeres jóvenes de Barbados que en mujeres blancas no hispanas y mujeres negras no hispanas, siendo la prevalencia de TN dos veces y media mayor que en el grupo de blancas no hispanas. Según los autores de esta investigación los elementos que explicarían la elevada prevalencia de TN y el curso clínico agresivo en mujeres de ascendencia africana a nivel mundial, estarían relacionados con la influencia de factores socioeconómicos o predisposición genética [4].

La lactancia por un mínimo de seis meses tendría su papel protector en CM, aún en el CMTN [5].

PRONÓSTICO

Una proporción de cáncer de CMTN tienen un pronóstico sombrío comparado con los otros subtipos quizás debido al avance que durante la última década han tenido los grupos con

receptores hormonales positivos y HER2 positivo en lo que a terapia dirigida se refiere [6].

Si bien es cierto, que en algunos subtipos histológicos la supervivencia supera lo esperado para TN, el pronóstico es peor que comparado con otros subtipos moleculares y es más agresivo, teniendo mayor probabilidad de recurrencia. Gran parte de CMTN son de alto riesgo [7].

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En caso de negatividad a receptor de estrógeno RE, RP y HER2, es recomendable volver a analizar, considerando la heterogeneidad del tumor [8].

Las guías de *ASCO* establecen que el subtipo TN expresa un valor de **RE y RP <1 %** (inmunohistoquímica) y en cuanto a HER2 el valor es de **0 o 1+** (inmunohistoquímica), o **HER2 2+ con FISH negativo** *(fluorescence in situ hybridization)* no amplificado [9,10].

TN también comprende algunos subtipos histológicos: carcinoma con estroma rico en linfocitos (antiguo medular), carcinoma secretor, carcinoma metaplásico de bajo grado y carcinoma adenoideo-quístico. La utilidad del subtipo histológico en enfermedad TN no está claramente definida. En un análisis (Kaplan Meier y regresión multivariada de riesgos proporcionales de Cox) de la data del Centro Nacional de Cáncer (NCDB) se obtuvo la siguiente información: la supervivencia global (SG) sería inferior en cáncer ductal invasivo (P<0,001) y carcinoma lobulillar invasivo (P < 0,001). Pacientes con carcinoma metaplásico, medular y adenoideo quístico presentaron diferencia significativa en SG al compararlos con el subtipo ductal invasivo [11]. Otro estudio mostró mejor pronóstico en los subtipos medular y adenocarcinoma apocrino y enfermedad más agresiva en carcinoma mixto lobular-ductal y carcinoma metaplásico [12].

MARCADORES TUMORALES

Para identificación de PD-L1 se sugiere método inmuno-histoquímico de determinación de anticuerpos SP142 aprobado por *FDA* para ofrecer la opción a la paciente de terapia de inhibición del punto de control en caso de resultar positivo. La tinción en células tumorales debe ser igual o mayor al 1 % [13].

Identificando los subtipos debemos tener presente que el TN no equivale exactamente al basal-like; existe al menos un 15 % de diferencia. De hecho, el TN se incluye en el tipo molecular basal-like según expresó el Consenso de San Gallen 2013 [14].

BASAL-LIKE

Algunas consideraciones sobre marcadores del sub-tipo basal-like que se superpone con TN pero solo tiene concordancia de aproximadamente 70 %-80 % [15]

- Mutaciones TP53 (>90 %)
- Inestabilidad genética
- Mutaciones BRCA
- Expresiones de EGFR
- Histología medular pobremente diferenciado
- Alto grado de proliferación
- Usualmente TN
- Baja expresión de RE y genes relacionados
- Baja expression del cluster HER2
- Cluster basal alto: citoqueratinas basales, EGFR y c-kit, citoqueratinas 5/6. Se asocia con la expresión de BRCA1 y de EGFR, con una alta tasa de proliferación y mal pronóstico clínico.

Las células son similares a las que recubren los ductos mamarios. La mayoría de los CM basal-like son TN. La mayoría de los TN (no todos) son basal-like.

TN

- ER-, PR-, HER2 -
- Alto grado.
- Ki67 elevada en la mayor proporción de casos.
- Carcinoma ductal invasivo, histología NST (sin tipo especial/específico).

- Tipo histológico especial: metaplásico, adenoideo-quístico, medular y secretorio.
- Mal pronóstico con excepción de algunos tipos especiales.

Se han descrito 6 tipos moleculares de TN: BL1 y BL2 (basal-like 1 y 2), inmunomodulador (IM), mesenquimático (M), mesenquimático *stem-like* (MSL) y receptor de andrógeno luminal (LAR). Al parecer el subtipo mesenquimático tiene el peor pronóstico y el inmuno-modulador mostró los mejores resultados. La implicación terapéutica se refiere a la ventaja de sales de platino para BL1 y BL2, NVP-BEZ235 (inhibidor de PI3K/mTOR) y dasatinib (inhibidor de abl/srcinhibitor) para los tipos mesenquimales. Bicalutamida para el tipo subtipo LAR [16]. El tipo inmunomodulador pudiera ser beneficiario de inmunoterapia con inhibidores de puntos de control debido a su elevada expresión de marcadores inmunológicos y de genes inhibidores de puntos de control inmunitarios [17].

Burstein y col., complementaron la clasificación creando 4 subtipos: LAR, MES (mesenquimal), BLIS (inmuno-suprimido tipo basal) y BLIA (inmuno-activado tipo basal). El pronóstico en cuanto a supervivencia libre de enfermedad (SLE) seguiría este orden: BLIA> MES> LAR> BLIS (P = 0,019) [18].

El microambiente puede influir en la supervivencia, invasión y metástasis. Diferentes marcadores se estudian para evaluar su papel en la respuesta inmune adaptativa. Linfocitos infiltrando tumor (TIL) se expresan en aproximadamente 20 % de los casos TN [19].

Al igual que para el subtipo HER2, el marcador TIL tienen valor pronóstico tanto en neoadyuvancia como posterior a la cirugía. Ha sido incluido en las guías de San Gallen 2019 con recomendación del 66 % de panelistas [20]. No impacta la decisión terapéutica ni el momento de disminuir o incrementar dosis de terapia. En etapas iniciales pacientes TN con valores elevados de TIL tendrían un mejor pronóstico en cuanto a supervivencia después de quimioterapia adyuvante [21].

Las Guías de *ASCO* no incluyen la determinación de TIL en sus recomendaciones [22].

Ki67

En cuanto a TN Ki67, proteína de membrana que determina la proliferación celular no representa con certeza valor pronóstico alguno.

El punto de corte estándar para TN no está claramente definido. Un estudio mostró que el punto de valor óptimo de Ki67 estadísticamente significativo era de 25 % y sugieren que es un factor pronóstico más efectivo para el CM con fenotipo triple negativo [23].

Ki67 tiene una relación significativa con la enfermedad TN cuyo valor de 44,7 % superó el 22,2 % de pacientes con CM No TN [24].

El índice mayor mayor de Ki67 en 1951 casos de CM primario correspondió a TN (50,9 %), seguidos de HER2 neu y luminal B. Aunque Ki-67 elevado se correlaciona con alto grado tumoral no se determinó un significado pronóstico independiente por ausencia de asociación entre el marcador y metástasis ganglionares o cualquier otro factor pronóstico en CM [25].

¿EXISTE RELACIÓN ENTRE BCRA1 Y BCRA2 CON EL SUBTIPO TRIPLE NEGATIVO?

El panel *NCCN* recomienda la determinación del estado (mutación germinal) de BCRA1 y BRCA2 para pacientes con CM recurrente o metastásico y así identificar candidatos a terapia con inhibidores de PARP [7]. La evaluación de la prueba en mayores de 60 años basada solo en criterio etario no se tradujo en resultados clínicamente significativos [27].

En un estudio de 502 pacientes con CMTN las tasas de recaída y riesgo de muerte SLR y SG resultaron similares entre pacientes con mutación de la línea germinal BRCA1 y los no portadores.

La mutación de la línea germinal BRCA1 no modificó el pronóstico de los pacientes TN [28].

Si analizamos el subtipo de CM en portadores de la mutación de la línea germinal BRCA1 se encuentra que el 80 % son TN. Del 11 % al 16 % de todos los tumores de mama TN albergan mutaciones germinales BRCA1/2 [29].

¿EXISTE ALGÚN INDICIO EN LAS IMÁGENES PARA UN DETERMINADO SUBTIPO DE ENFERMEDAD TN?

En líneas generales en la mamografía pudiera observarse una mama con margen relativamente circunscrito, sin calcificaciones y con baja incidencia de carcinoma *in situ* [30].

El ultrasonido tiene gran sensibilidad, se puede observar una masa ovalada o redonda con margen circunscrito, realce acústico posterior, y menor frecuencia de calcificaciones comparado con CM No TN [31].

Para evaluar la respuesta a tratamiento neoadyuvante el método más sensible de imágenes sería la resonancia magnética nuclear (RMN) [30]. En caso de no respuesta a quimioterapia neoadyuvante: presencia de necrosis intra-tumoral y masa irregular asociada [32]. Edema peritumoral en resonancia magnética vinculado significativamente con peor supervivencia libre de recurrencia (SLR) [33].

Se ha presentado una evaluación de imágenes de CMTN demostrando que las características de las imágenes para el estatus AR difieren significativamente. Analizando el subtipo LAR en particular se observa: en la mamografía composición mamaria heterogénea densa, masa irregular con calcificaciones; en el ultrasonido: masa irregular. Estas características son significativamente diferentes a lo observado en imágenes de TN y pudieran ayudar a identificar el subtipo LAR [34].

NEOADYUVANCIA Y TRATAMIENTO LOCAL

Siendo el TN altamente sensitivo a quimioterapia, sería recomendable la terapia neoadyuvante (I,B) [35]. Esta modalidad se ha incrementado en los tumores HER2 positivo y TN [36].

Pacientes con tumores >2 cm (IIA) y ganglios axilares positivos deberían someterse a tratamiento de inducción con régimen estándar antraciclinas y taxanos (Categoría II A). Mastectomía sería considerada por el tamaño del tumor (en relación con el tamaño de la mama), multicentricidad, no lograr márgenes negativos después de múltiples resecciones, radiación previa a pared torácica/mama, elección de la paciente y mama inadecuada para preservación oncoplástica. Dependiendo del resultado tras terapia neoadyuvante la paciente podrá conservar la mama si el resultado ha sido satisfactorio; si no fue satisfactorio, la mastectomía con o sin reconstrucción sería la conducta recomendada I, A [35].

En época de pandemia (Covid-19), coronavirus 2 (SARS-CoV-2) las guías publicadas en NEJM comparan conducta **antes del COVID-19** [36,37]:

Estadio I: cirugía de inicio, luego quimioterapia adyuvante, con o sin radioterapia

Estadio II-III: quimioterapia de inducción, luego cirugía, con o sin radioterapia

Recomendaciones COVID-19:

Estadio I: quimioterapia de inducción, luego cirugía, con o sin radioterapia

Estadio II-III: quimioterapia de inducción, luego cirugía, con o sin radioterapia

Para pacientes con tumores TN pequeños y no candidatas a quimioterapia la prioridad debería ser la cirugía. Según las decisiones institucionales y dependiendo de cada caso se decidiría entre cirugía de entrada vs., terapia de inducción.

En caso de CMTN con ganglios negativos, se recomendaría radioterapia total a la mama (WBRT) y regímenes de hipofraccionamiento.

Ganglios positivos: después de cirugía conservadora o mastectomía considerar WBRT o radioterapia posmastectomía (PMRT) hipofraccionada [38].

QUIMIOTERAPIA

Es recomendable por la alta sensibilidad de los tumores TN y debería administrarse por 12 a 24 semanas (4 a 8 ciclos) [39]. Es evidente que el tratamiento estándar del TN es la quimioterapia primaria, con excelente respuesta.

Las guías de *NCCN* 2020 recomiendan quimioterapia de inducción a pacientes HER2 positivo y TN si tienen T ≥2 o N ≥1. El tratamiento convencional con antraciclinas y taxanos sería la terapia estándar [7].

Un meta-análisis (25 estudios y más de 4 000 pacientes) demostró mejoría significativa en SLE y SG en pacientes que obtuvieron RCP en relación con No PCR [40]. La asociación entre RCP y resultados a largo plazo fue más fuerte en el subtipo TN como lo expresó la supervivencia libre de eventos. En este trabajo RCP tiene valor pronóstico; no demostró ser un marcador sustituto sobre SLE y SG [41].

Tasas de RCP solo con quimioterapia son significativamente mayores (30 % a 40 %) que en los subtipos Luminal A o Luminal B. A pesar de esta tasa elevada de respuesta, la proporción de recaídas en enfermedad TN es significativamente mayor que en los otros subtipos. Requerimos datos a largo plazo de SLE y SG para considerar validación de RCP como marcador subrogado deseable [42].

Se ha propuesto el uso de agentes derivados del platino, dada la probable existencia de defectos en las vías de reparación del DNA mediadas a través de BCRA1 [43,44]. El carboplatino aumentó las tasas de respuesta en pacientes sin mutaciones BRCA1 y BRCA2 sin incrementar la elevada tasa RCP de portadores de la mutación BRCA1 y BRCA2 [45].

Regímenes con platino han aumentado la RCP en TN y se sugiere su inclusión especialmente en la neoadyuvancia de pacientes con mutación BRCA1/2, RAD o antecedentes familiares de CM u ovario (Categoría I, B) [46]. *ESMO* recomienda sales de platino como Categoría I,C para casos con mutaciones deletéreas BRCA1/2. Aunque estos estudios muestran que se ha acentuado la respuesta completa patológica después de tratamiento con sales de platino, los resultados a largo plazo son contradictorios, especialmente en pacientes con mutaciones BRCA1/2 [35]. Guías de *NCCN* incluyen platino (cisplatino y carboplatino) como alternativa para pacientes con tumores TN metastásicos y recurrentes con mutaciones de la línea germinal BRCA1/2 [7].

En adyuvancia un estudio chino en 647 pacientes comparó 6 ciclos de carboplatino+paclitaxel con 3 ciclos de ciclofosfamida, epirubicina y fluoracilo seguidos de docetaxel por 3 ciclos más (3CEF➡3Docetaxel). SLE fue significativamente mayor en el grupo tratado con carboplatino+paclitaxel. No se alcanzaron valores significativos en SG [47].

En CMTN, asociar bevacizumab a algunos quimioterápicos de primera o segunda línea mejora modestamente el tiempo a la progresión y las tasas de respuesta pero no incrementan la SG. Otras drogas como antimetabolitos (capecitabina y gemcitabina), inhibidores de microtúbulos (vinorelbina y eribulina) están incluidas entre los agentes preferidos para TN [7].

Un metanálisis de 36 480 pacientes demostró que en TN la adyuvancia ofrece mejor SG que el tratamiento neoadyuvante. Sin embargo, en presencia de RCP en enfermedad TN, la terapia de inducción se asocia con mejoría significativa en SLE y SG [48]. En ausencia de respuesta completa patológica después de 4-8 ciclos con antraciclinas y taxanos hay evidencia de que la capecitabina (6-8 ciclos) proporciona ventajas en la SLE y SG en pacientes HER2 negativo y enfermedad residual comprobada [49].

El estudio CREATE-X presenta resultados

favorables en SLE cuando tras neoadyuvancia se detecta enfermedad residual en pacientes HER2 positivo o TN y se indica terapia con capecitabina [50].

En pacientes TN en estadios iniciales previamente tratados con QT estándar se estudió el rol de capecitabina extendida adyuvante. No hubo incremento significativo en SLE. Pareciera que los pacientes con fenotipo no basal obtenían mayor beneficio con la capecitabina en SLE y SG, aunque esto requerirá una validación adicional [51].

En *ASCO* 2020 Wang y col., mostraron resultados de capecitabina a dosis metronómicas por un año en pacientes con CMTN y enfermedad operable tratadas previamente con régimen estándar. La SLE fue significativamente superior en este subgrupo de pacientes y el esquema seguro y bien tolerado [50].

OTRAS OPCIONES PARA CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO LOCALMENTE AVANZADO

El esquema estándar para pacientes con CMTN localmente avanzado debe incluir antraciclinas y taxanos.

La indicación de quimioterapia en pacientes con estadios avanzados que han recibido antraciclinas con o sin taxanos en tratamiento neoadyuvante estaría basada en regímenes con sales de platino [53]. En un metanálisis la respuesta completa patológica resultó significativamente mayor en TN 28,9 % comparado con los no TN (12,5 %) tras terapia neoadyuvante [54].

Si se sospecha de cáncer hereditario y no se ha determinado BRCA1/2 mutado y la paciente desea conocer su estatus genético, en este caso se pudiera indicar la plataforma multigénica que cumpla con el estándar internacional. Un especialista en consejo genético debería estar incluido en este delicado mecanismo [55].

Combinar el durvalumab (inhibidor de punto de control), olaparib (inhibidor de PARP) y paclitaxel (taxano) ➡doxorrubicina + ciclofosfamida en neoadyuvancia ha mejorado la RCP comparado con paclitaxel➡doxorrubicina + ciclofosfamida. Los pacientes en este estudio tenían alto riesgo, HER2 negativo, estadio II/III y se incluyeron mujeres con enfermedad TN [56].

¿QUÉ TERAPIA NOVEDOSA TENEMOS PARA CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO?

No contamos con la extensa lista descrita para RH positivo y HER2 positivo y sus numerosos estudios en proceso.

Pudiéramos decir que estamos en presencia de una patología muy heterogénea cuya investigación en terapéutica arroja, al menos, dos diseños importantes:

Inmunoterapia: atezolizumab, pembrolizumab y durvalumab entre los inmunoterápicos indicados.

Inhibidores de PARP: olaparib, talazoparib entre otros

1. Inmunoterapia

Hasta el presente se han obtenido resultados interesantes en cuanto a supervivencia y efectos adversos diversos que requieren protocolos muy específicos. Por ejemplo, si se presentaran valores bajos de TSH debe consultarse si se continua el medicamento, monitoreo de TSH, asociar levotiroxina, suspender medicamento; cada grado de compromiso tiene su conducta específica. En la inmunoterapia debemos estar alerta además con hepatitis autoinmune, neumonitis, colitis, dermatitis, neuropatía, meningitis o encefalitis. En presencia de infección actual por COVID-19 se difiere la inmunoterapia y se evitarían los medicamentos que pudieran provocar neumonitis.

En enfermedad TN es importante evaluar el estatus de PDL1 para identificar posibles beneficiarias de esquemas basados en inmunoterapia. Por supuesto, requerimos más información que nos permita configurar los

grupos TN que tendrían mayor ventaja de estos tratamientos [57].

La expresión de PD-L1 (ligando de muerte celular programada) significa que esta proteína asiste a la célula tumoral actuando como punto de control para que no sea objeto de ataque inmunológico, es decir, la preserva; por esta razón debemos inhibir PD-L1 (inhibir el punto de control).

En el estudio IMpassion130 se asoció atezolizumab, inhibidor del punto de control PD-L1, con nab-paclitaxel. La supervivencia libre de progresión (SLP) fue significativamente superior comparado con las que recibieron solo monoterapia, siendo el grupo más beneficiado las que presentaron >1 % de expresión de PD-L1. La dupla Atezolizumab + nabP no fue significativamente superior en SG a Placebo + nabP en la población ITT del estudio IMpassion130; se observó un beneficio clínicamente significativo en SG en los pacientes con PD-L1 + (incremento de 7,5 meses en SG) [58].

La combinación en primera línea del estudio fase 3 atezolizumab plus paclitaxel vs., paclitaxel monoterapia para CMTN irresecable, localmente avanzado o metastásico (IMpassion131) no obtuvo ventaja significativa en la mediana de SLP. En septiembre 2020 *FDA* advirtió que este estudio no alcanzó los parámetros SLP y SG en la rama atezolizumab+paclitaxel PD-L1 positivo en relación con resultados de paclitaxel + placebo. Por esta razón la combinación no será recomendada en CM. Sin embargo, atezolizumab + abraxane ya ha sido aprobada para pacientes con enfermedad metastásica TN cuyos tumores expresan PD-L1 (determinado por una prueba aprobada por la *FDA*) [57].

IMpassion031 presenta resultados sobre neoadyuvancia combinando atezolizumab con nab-paclitaxel + esquema basado en antraciclinas en CMTN estadios II-III: mejoría significativa en RCP y eventos adversos 3-4 balanceados con la rama placebo más quimioterapia. Valor de PD-L1 no influyó en este resultado [58].

En estadios iniciales pacientes tratadas con pembrolizumab y quimioterapia estándar tuvieron una proporción de RCP significativamente superior a los que recibieron quimioterapia y placebo aún en pacientes con expresión baja de PD-L1; sin eventos inesperados [59].

En casos de recurrencia local, enfermedad inoperable o metastásica, expresión de PD-L1 (CPS ≥10) y sin tratamiento previo, pembrolizumab en combinación con diversos acompañantes antineoplásicos demostró mejoría significativa en SLP vs., quimioterapia sola. La combinación fue bien tolerada en general, según el estudio KEYNOTE-355 [60].

Otra alternativa para pacientes con CMTN, ganglios linfáticos positivos, pocas líneas previas de terapia y masa tumoral moderada es la combinación de el anti-PD1 Pembrolizumab con Eribulina, un inhibidor sintético de microtúbulos, con actividad antimitótica. La dupla mejoró la tasa de respuesta y supervivencia y la toxicidad fue comparable a cualquiera de los tratamientos con monoterapia [61].

2. Inhibidores de PARP

Las proteínas supresoras de tumores producidas por BRACA1 y BRCA2 intervienen en la reparación de ADN dañado. Las mutaciones en BRCA ocasionan hasta el 80 % de cáncer de mama hereditario y también el 10 % de cáncer de mama en general.

El complejo enzimático PARP interviene en la reparación de ADN vía escisión de bases (en células tumorales y sanas). La inhibición de estas enzimas impide reparar el daño del ADN interrumpiendo la replicación y complicando la supervivencia de las células cancerosas.

Los TN tienen una proporción de pacientes con BRCA mutado por tanto requieren inhibir la reparación de ADN; estas pacientes TN con BRCA mutado tienen aún más dificultad de sobrevivir al daño del ADN.

En CMTN con mutación BRCA1/2 previamente tratado con antraciclinas (con o sin taxanos), una opción serían los inhibidores de PARP: olaparib y talazoparib, con significativa respuesta en SLP en pacientes con CM avanzado y mutación BRCA1/2. SG no se ha alcanzado. Favorable perfil de toxicidad y mejoría en la calidad de vida [62].

La monoterapia con olaparib mostró ventaja significativa en SLP en pacientes con CM metastásico HER2 negativo y mutación germinal BRCA [63]. Olaparib ha sido aprobado por *FDA* para pacientes con CM metastásico HER2 negativo, mutación de la línea germinal en el gen BRCA y previamente tratados [64].

Talazoparib es un inhibidor de PARP indicado para pacientes con CM metastásico o localmente avanzado, y BRCA (gBRCAm) mutado en línea germinal; perfil de toxicidad aceptable y activo en pacientes con metástasis cerebrales y previamente expuestos a platino [66]. Aprobado por *FDA* para pacientes con mutación germinal BRCA1/2 [65].

¿TIENE ALGÚN IMPACTO LA CARGA MUTACIONAL EN LA TASA DE RESPUESTA DE PACIENTES CON TN METASTÁSICO TRATADAS CON INMUNOTERAPIA?

Las pacientes con carga de mutaciones tumorales > 10 mut / Mb presentaron una mejor tasa de respuesta objetiva con pembrolizumab en relación a la rama de quimioterapia. Con <10 mut / megabase de ADN tumoral (Mb) la respuesta objetiva para la rama pembrolizumab fue similar a la rama de quimioterapia. Se evaluó la carga mutacional del tumor (TMB) en pacientes TN metastásico con tratamientos previos comparando pembrolizumab con quimioterapia. La tasa de respuesta objetiva fue del 14,3 % con pembrolizumab y del 8,3 % con quimioterapia. Se sugiere una posible asociación entre la carga mutacional del tumor y el beneficio clínico con pembrolizumab [66].

OTRAS DROGAS Y COMBINACIONES

1. Pacientes TN con mutación de BRCA recibieron combinación de inhibidor de PARP (Olaparib) y un inhibidor de PD-L1 (durvalumab). El control de enfermedad fue de 80 % a los tres meses. Se requieren estudios adicionales e identificación de marcadores para determinar el efecto de esta combinación [67].
2. Sacituzumab govitecan: anticuerpo monoclonal humanizado, conjugado con SN-38 dirigido contra el antígeno 2 ubicado en la superficie celular del trofoblasto humano (Trop-2). Una vez unido a la proteína Trop-2, el conjugado se incorpora en la célula tumoral, se desprende el quimioterápico SN-38 quién eliminará a la célula maligna. Dirigido a pacientes TN con enfermedad metastásica y al menos dos líneas previas de tratamiento [69]. Aprobado por *FDA* [68]. En *ESMO* 2020 se demostró diferencia significativa en SLP y SG con este anticuerpo en TN metastásico y con progresión después de varias líneas de tratamiento (eribulina, vinorelbina, gemcitabina o capecitabina). Efectos adversos como diarrea y neutropenia son más frecuentes con Sacituzumab en relación con los otros antineoplásicos. En general, toxicidad manejable [70].

3. Anti-andrógenos

El CMTN metastásico y localmente avanzado serían un blanco potencial para bloqueo de RA. Este marcador aún no se ha estandarizado para su uso rutinario. No ha sido recomendado de rutina en la evaluación de pacientes con cáncer avanzado TN. Existe controversia acerca del uso de anti-andrógenos en pacientes con enfermedad TN y varias líneas de tratamiento [71].

La expresión de RA en el subtipo molecular LAR es mayor que en TNBC no LAR. Este

subgrupo RA+ no responde bien a quimioterapia. LAR se asocia con Ki-67 bajo y pudiera ser esta la razón de respuesta pobre a quimioterapia. La expresión EGFR permite estratificar tres grupos de riesgo: bajo riesgo (RA+ EGFR-) mejor pronóstico y susceptible a terapias anti-andrógeno; alto riesgo (AR-EGFR+) peor pronóstico y candidato a quimioterapia y, riesgo intermedio (AR+EGFR+ y AR-EGFR-); estos grupos pronósticos y predictivos necesitarían validarse aún más con estudios prospectivos [72].

En presencia de RA positivo existiría una alternativa apoyada por varios estudios: Enzalutamida y bicalutamida. Terapia antiandrogénica benefició a pacientes con tumores apocrinos moleculares y, enzalutamida fue clínicamente activa y bien tolerada en pacientes CMTN RA+ avanzado [73,74]. Según Traina y col., prevalencia encontrada de AR fue de 47 % (firma genética); enzalutamida pudiera representar una nueva opción terapéutica en enfermedad avanzada TN [75].

Posteriormente tendremos resultados sobre la combinación del bloqueador de RA enobosarm (modulador selectivo de RA) con pembrolizumab -NCT02971761- [76].

FUTURO

- **Inhibidores de la via PI3K**

IPAT (ipatasertib) Inhibidor oral de AKT - vía PIK3CA/AKT1/PTEN - combinado con paclitaxel demuestra mejoría en SLP y tendencia favorable en SG en relación a la combinación paclitaxel + placebo [77].

- **ADN tumoral circulante como predictor de resultados tras neoadyuvancia**

Detección de material tumoral circulante en TN en estadios iniciales después de tratamiento neoadyuvante pudiera ser predictivo de recurrencia y contribuiría a la estratificación para futuros ensayos de tratamiento preoperatorio. Los pacientes con ADNct (ADN tumoral circulante) positivo presentaron probabilidad tres veces mayor de recurrencia de enfermedad a distancia en relación con los pacientes con ADNct negativo [78].

- **Esquemas con antraciclina como terapia estándar en cáncer de mama triple negativo ¿Se buscará una alternativa?**

Regímenes basados en antraciclinas se han asociado con disminución en la supervivencia libre de eventos, SLE y SG aún después de ajustes por características clínicas de alto riesgo [79].

DISCUSIÓN

Ciertamente la enfermedad TN es un grupo heterógeneo de entidades con características propias en cuanto a subtipos histológicos y moleculares se refiere y aún sin terapia dirigida a blancos específicos. Algunos marcadores como BRCA y PD-L1 pudieran tener implicación terapéutica. Existe una variedad de estrategias con nuevas combinaciones, dirigidas a pacientes con mutación BRCA (Inhibidores de PARP) nuevos esquemas con inmunoterapia más quimioterapia y, anticuerpos conjugados; las tres modalidades han sido aprobadas por FDA. Inhibidores de PI3k representan otra línea de investigación.

Recomendaciones

- Pacientes con deberían ser informadas acerca del pronóstico y ausencia de beneficios de las terapias dirigidas a receptores hormonales y proteína HER2.
- Indicar marcadores recomendados por guías internacionales, especialmente cuando impactan el tratamiento.
- Considerar, de acuerdo a la disponibilidad en cada región, la inclusión de pacientes con cáncer metastásico TN en ensayos clínicos.

REFERENCIAS

1. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000;406(6797):747-752.
2. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al.. Breast Cancer. Imprimaciones Nat Rev Dis. 2019;5(1):66.
3. Caglevic C, Anabalón J, Soza C, Milla E, Gaete F, Carrasco AM, et al. Triple-negative breast cancer: The reality in Chile and in Latin America. Ecancermedicalscience. 2019;13:893. doi:10.3332/ecancer.2019.893
4. Hercules SM, Hercules JC , Ansari A, Date SA, Skeete HA , Smith SP, et al. High Triple-Negative breast cancer prevalence and aggressive prognostic factors in Barbadian women with breast cancer. Cancer. 2020;126(10):2217-2224.
5. Ma H, Ursin G, Xu X, Lee E, Togawa K, Duan L, et al. Reproductive factors and the risk of triple-negative breast cancer in white women and African-American women: A pooled analysis. Res Cáncer de mama. 2017;1(1):6. doi: 10.1186 / s13058-016-0799-9.
6. Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. Res cancer de mama. 2020;22(1):61 doi: 10.1186 / s13058-020-01296-5.
7. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) Guidelines. Breast Cancer. Version 4.2020, 05/08/20 © 2020. Disponible en: URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/
8. Chen X, Yuan Y, Gu Z, Shen K. Accuracy of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status between core needle and open excision biopsy in breast cancer: A meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2012;134(3):957-967.
9. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred C Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemically testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. J Clin Oncol. 2010;28:2784-2795.
10. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane L, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2013;31:3997-4013.
11. Mills MN, Yang GQ, Oliver DE, Liveringhouse CL, Ahmed KA, Orman A, et al. Histologic heterogeneity of triple negative breast cancer: A National Cancer Centre Database analysis. Eur J Cancer. 2018;98:48-58.
12. Hong-Ye Liao, Wen-Wen Zhang, Jia-Yuan Sun, Feng-Yan Li, Zhen-Yu He, San-Gang Wu. The Clinic pathological features and survival outcomes of different histological subtypes in Triple-negative breast cancer. J Cancer. 2018;9(2):296-303.
13. Narayan P, Wahby S, Gao JJ, Amiri-Kordestani L, Ibrahim A, Bloomquist E, et al. FDA Approval Summary: Atezolizumab plus paclitaxel protein-bound for the treatment of patients with advanced or metastatic TNBC whose tumors express PD-L1. Clin Cancer Res. 2020;26(10):2284-2289.
14. Harbeck N, Thomssen C, Gnant M. St Gallen 2013 (St. Gallen 2013: Brief preliminary summary of the consensus discussion. Breast Care (Basel). 2013;8(2):102-109.
15. Palma G, Frasci G, Chirico A, Esposito E, Siani C, Saturnino C, et al. Triple negative breast cancer: Looking for the missing link between biology and treatments. Oncotarget. 2015;6(29):26560-26574.
16. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. J Clin Invest. 2011;121(7):2750-2767.
17. Yin L, Duan J, Bian X, Shi CY. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. Breast Cancer Res. 2020;22(1):61.
18. Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, Covington KR, Contreras A, Fuqua S, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of Triple-Negative breast cancer. Clin Cancer Res. 2015;21(7):1688-1698.
19. Lopes da Silva J, Cardoso Nunes NC, Izetti P, Gomes de Mesquita G, Melo A. Triple negative breast cancer: A thorough review of biomarkers. Crit Rev Oncol Hematol. 2020;145:102855.
20. Balic M, Thomssen C, Würstlein R, Gnant M, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2019: A brief summary of the consensus discussion on the optimal primary breast cancer treatment. Breast Care. 2019;14:103-110.
21. Loi S, Drubay D, Adams S, Pruneri G, Francis P,

Lacroix-Triki M, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis: A pooled individual patient analysis of early-stage triple- negative breast cancers. J Clin Oncol. 2019;37(7):559-569.

22. Wolff AC, Hale Hammond ME, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett J, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update). J Clin Oncol. 2018;36(20):2105-2122.

23. Fernández A, Reigosa A, Saldivia F, Castillo L, Castro J. Prognostic value of the Ki-67 proliferation index in patients with triple negative breast carcinoma. Preliminary report. Invest Clin. 2020;61(2):124-131.

24. Ilie SM, Bacinschi XE, Botnariuc I, Anghel RM. Potential clinically useful prognostic biomarkers in triple-negative breast cancer: Preliminary results of a retrospective analysis. Breast Cancer (Dove Med Press). 2018;10:177-194.

25. Hashmi AA, Hashmi KA, Irfan M, Khan SM, Muzzammil M, Parwez JA, et al. Ki67 index in intrinsic breast cancer subtypes and its association with prognostic parameters. BMC Res Notes. 2019;12(1):605.

26. Emborgo TS, Saporito D, Muse KI, Gutierrez Barrera AM, Litton JK, Lu KH, et al. Prospective evaluation of universal BRCA testing for women with Triple-Negative breast cancer. JNCI CancerSpectr. 2020 4(2):pkaa002

27. Pogoda K, Niwińska A, Sarnowska E, Nowakowska D, Jagiełło-Gruszfeld A, Siedlecki J, et al. Effects of BRCA germline mutations on Triple-Negative breast cancer prognosis. J Oncol. 2020;2020:8545643.

28. Newman LA, Reis-Filho JS, Morrow M, Carey LA, King TA. "The 2014 society of Surgical Oncology Susan G. Komen for the cure Symposium: Triple-negative breast cancer". Ann Surg Oncol. 2015;22(3):874-882.

29. Dogan BE, Turnbull LW. Imaging of triple-negative breast cancer. Ann Oncol. 2012;23 (Suppl 6):vi23-vi29

30. Du HY, Lin BR, Huang DP. Ultrasonographic findings of triple-negative breast cancer. Int J Clin Exp Med. 2015;8(6):10040-10043.

31. Cho N. Molecular subtypes and imaging phenotypes of breast cancer. Ultrasonography. 2016;35(4):281-288.

32. Bae MS, Shin SU, Ryu HS, Han W, Im SA, Park IA, et al. Pretreatment MR imaging features of triple-negative breast cancer: Association with response to neoadjuvant chemotherapy and recurrence-free survival. Radiology. 2016;281(2):392-400.

33. Candelaria RP, Adrada BE, Wei W, Thompson AM, Santiago L, Lane DL, et al. Imaging features of triple-negative breast cancers according to androgen receptor status. European J Radiology. 2019;114:167-174.

34. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30:1194-1220.

35. Murphy BL, Day CN, Hoskin TL, Habermann EB, Boughey JC. Neoadjuvant chemotherapy use in breast cancer is greatest in excellent responders: Triple-Negative and HER2+ Subtypes. Ann Surg Oncol. 2018;25(8):2241-2248.

36. Spring LM, Specht MC, Jimenez RB, Isakoff SJ, Wang GX, Li A, et al. Case 22-2020: A 62-year-old woman with early breast cancer during the Covid-19 pandemic. N Engl J Med. 2020; 383:262-272.

37. Dietz JR, Moran MS, Isakoff SJ, Kurtzman SH, Shawna C, Willey SC, et al. Recommendations for prioritization, treatment, and triage of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. Breast Cancer Res Treat. 2020;181:487-497.

38. Park YH, Senkus-Konefka E, Im S-A, Pentheroudakis G, Saji S, Gupta S, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with early breast cancer: A KSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, ISMPO, JSMO, MOS, SSO and TOS. Ann Oncol. 2020;31(4):451-469.

39. Huang M, O'Shaughnessy J, Zhao J, Haiderali A, Cortés J, Ramsey S, et al. Association of pathological complete response with long-term survival outcomes in Triple-Negative breast cancer: A meta-analysis. Cancer Res September. 14 2020 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-1792

40. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Constantino JP, Woolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC Pooled Analysis. Lancet. 2014;384(9938):164-172.

41. Davis AA, Gradishar WJ. Novel neoadjuvant treatment strategies for Triple-Negative breast cancer. Oncology (Williston Park). 2020;34(5):176-182.

42. vonMinckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early

breast cancer (GeparSixto; GBG 66): A randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014;15(7):747-756.

43. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). J Clin Oncol. 2015;33(1):13-21.

44. Hahnen E, Lederer B, Hauke J, Loibl S, Kröber S, Schneeweiss A, et al. Germline mutation status, pathological complete response, and disease-free survival in triple-negative breast cancer: Secondary analysis of the GeparSixto randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2017;3(10):1378-1385.

45. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: Esmo Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;(Suppl 5):v8-30.

46. Yu KD, Fu-Gui Ye, Min He, Fan L, Ma D, Mo M, et al. Effect of adjuvant paclitaxel and carboplatin on survival in women with Triple-Negative breast cancer: A Phase 3 randomized clinical trial. JAMA Oncology. 2020;6:1390-1396.

47. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im Y, Lee E, Yokota I, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. N Engl J Med. 2017;376(22):2147-2159.

48. Pusztai L, Foldi J, Dhawan A, DiGiovanna MP, Mamounas EP. Changing frameworks in treatment sequencing of Triple-Negative and HER2-positive, early-Stage breast cancers. Lancet Oncol. 2019;20(7):e390-e396

49. Lluch A, Barrios CH, Torrecillas L, Ruiz-Borrego M, Bines J, Segalla J, et al. Phase III trial of adjuvant capecitabine after standard neo-/adjuvant chemotherapy in patients with early Triple-Negative breast cancer (GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01. J Clin Oncol. 2020;38(3):203-213.

50. Wang X, Wang S-S, Huang H, Cai L, Peng R-J, Zhao L, et al. Phase III trial of metronomic capecitabine maintenance after standard treatment in operable triple-negative breast cancer (SYSUCC-001. J Clin Oncol. 2020;38(Suppl 15):507.

51. Cardoso F, Senkus E, Costa AE, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). Ann Oncol. (2018);29:1634-1657.

52. Wu K, Yang Q, Liu Y, Wu A, Yang Z. Meta-analysis on the association between pathologic complete response and triple-negative breast cancer after neoadjuvant chemo- therapy. World J Surg Oncol. 2014;12:95.

53. Paterson R, Phillips KA. Genetic testing in women with breast cancer: Implications for treatment. Expert Rev Anticancer Ther. 2017;17(11):991-1002.

54. Puztai L, Evaluation of durvalumab in combination with olaparib and paclitaxel in high-risk Her2 negative stage II/III breast cancer: Results from the I-SPY2 trial. 2020 AACR Virtual Annual Meeting. Abstract CT011. Presented April 27, 2020.

55. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios C, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab- Paclitaxel in Advanced Triple -Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2018;379(22):2108-2121.

56. Emens, LA, Adams S, Barrios CH, Dieras VC, Iwata H, Loi S, et al. LBA16 IMpassion130: Final OS analysis from the pivotal phase III study of atezolizumab + nab-paclitaxel vs placebo + nab-paclitaxel in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer. Ann Oncol. 2020;31:S1148.

57. FDA alerts health care professionals and oncology clinical investigators about efficacy and potential safety concerns with atezolizumab in combination with paclitaxel for treatment of breast cancer. News release. FDA. Consultado septiembre 08, 2020. Disponible en: URL: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-alerts-health-care-professionals-and-oncology-clinical-investigators-about-efficacy-and

58. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): A randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2020;396(10257):1090-1100.

59. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel SM, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2020;382:810-821.

60. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im S-A, Mastura Y, et al. KEYNOTE-35: Randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2020;38(Suppl 15):abstr 1000

61. Tolaney SM, Kalinsky K, Kaklamani V, Savulsky C,

Olivo M, Aktan G, et al. Phase 1b/2 study to evaluate eribulin mesylate in combination with pembrolizumab in patients with metastatic triple-negative breast cancer. Abstract PD6-13. Cancer Research. 2018;78(Suppl 4):PD6-13-PD6-13

62. Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu Binghe, Domchek SM, Masuda M, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCAMutation. N Engl J Med. 2017;377:523-533.

63. US Food and Drug Administration: FDA approves olaparib for germline BRCA-mutated metastatic breast cancer. Disponible en: URL: https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-olaparib-germline-brca-mutated-metastatic-breast-cancer. Consultado: julio 6, 2018.

64. Exman P, Barroso-Sousa R, Tolaney SM. Evidence to date: Talazoparib in the treatment of breast cancer. Onco Targets Ther. 2019;12:5177-5187.

65. US Food and Drug Administration. FDA approves talazoparib for gBRCAm HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer. Disponible en: URL: https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-talazoparib-gbrcam-her2-negative-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancer. Consultado: enero 17 2019.

66. Winer EP, Lipatov O, Seock-Ah Im, Goncalves A, Muñoz-Couselo E, Lee KS, et al. Association of tumor mutational burden (TMB) and clinical outcomes with pembrolizumab (pembro) versus chemotherapy (chemo) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) from KEYNOTE-119. J Clin Oncol. 2020;38(Suppl 15):S1013.

67. Domchek SM, Postel-Vinay S, Seock-Ah Im, Park YH, Delord JP, Antoine Italiano A, et al. Olaparib and Durvalumab in Patients With Germline BRCA-Mutated Metastatic Breast Cancer (MEDIOLA): An open-label, multicentre, phase 1/2, basket study. Lancet Oncol. 2020;21(9):1155-1164.

68. Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, Tolaney SM, Isakoff SJ, Diamond J, et al. Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2019;380(8):741-751.

69. Syed YY. Sacituzumab Govitecan: First Approval. Drugs. 2020;80(10):1019-1025.

70. Bardia A, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, Rugo HS, et al. ASCENT: A randomized phase III study of sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with previously treated metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Ann Oncol. 2020;31(Suppl 4):S1142-1215.

71. Barton VN, Gordon MA, Richer JK, Elias A. Anti-androgen therapy in triple-negative breast cancer. Ther Adv Med Oncol. 2016;8(4):305-308.

72. Astvatsaturyan K, Yue Y, Walts AE, Bose S. Androgen receptor positive triple negative breast cancer: Clinic-pathologic, prognostic, and predictive features. PLoS One. 2018;13(6):e0197827. doi:10.1371/journal.pone.0197827

73. Bonnefoi H, Grellety T, Tredan O, Saghatchian M, Dalenc F, Mailliez A, et al. A phase II trial of abiraterone acetate plus prednisone in patients with triple-negative androgen receptor positive locally advanced or metastatic breast cancer (UCBG 12-1). Ann Oncol. 2016;27(5):812-818.

74. Traina TA, Miller K, Yardley DA, Eakle J, Schwartzberg LS, O'Shaughnessy J, et al. Enzalutamide for the treatment of androgen receptor-expressing triple-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2018;36(9):884-890.

75. Traina TA, Miller K, Yardley DA, O'Shaughnessy J, Cortes J, Awada A, et al. Results from a phase 2 study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor (AR) inhibitor, in advanced AR+ triple-negative breast cancer (TNBC). J Clin Oncol. 2015;33(Suppl 15):S1003.

76. Vikas P, Borcherding N, Zhang W. The clinical promise of immunotherapy in triple-negative breast cancer. Cancer Manag Res. 2018;10: 6823-6833.

77. Dent R, Antunes De Melo e Oliveira AM, Isakoff SJ, Im S-A, Spié M, et al. 139O -Final results of the double-blind placebo (PBO)-controlled randomised phase II LOTUS trial of first-line ipatasertib (IPAT) + paclitaxel (PAC) for inoperable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Ann Oncol. 2020;31(Suppl 2):S62-82. 10.1016/annonc/annonc122

78. Radovich M, Jiang G, Chitanbar C, Nanda R, Falkson C, Lynce F, et al. Association of circulating tumor DNA after neoadjuvant chmotherapy is significantly associated with disease recurrence in early-stage triple-negative breast cancer: Preplanned correlative results from clinical trial BRE12-158. Cancer Res. 2020;6(9):1410-1420.

79. Wellmann RM, Ghafouri SN, McAndrew NP, Hurvitz SA. Chemotherapy-related outcomes in triple-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2019;37(Suppl 15):e12049.

Rev Venez Oncol 2021;33(1):60

PRINCIPALES EVENTOS NACIONALES E INTERNACIONALES

1. The Gastrointestinal Cancers Symposium. Del 15 de enero al 17 de enero 2021. Evento virtual. Mayor información: https://meetings.asco.org/gi/attend

2. The Genitourinary Cancers Symposium. Del 11 al 13 de febrero 2021. Evento virtual. Mayor información: https://meetings.asco.org/gu/attend

3. ESMO Targeted Anticancer Therapies Congress 2021. Del 01 al 03 de marzo 2021. Paris, Francia. Mayor información: https://www.esmo.org/meetings/esmo-targeted-anticancer-therapies-congress-2021/contacts

4. Endosur-VI Simposio Latinoamericano. Del 10 al 21 de marzo 2021. Santiago de Chile. Mayor información: https://slacom.org/calendario.php

5. CumbreIberoLatinoamericanadeRadioterapia y Radiocirugía. Del 12 al 15 de marzo 2021. Yucatán México. Mayor información: www.alatro.org

6. 17th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2021. Del 17 al 20 de marzo 2021, Vienna, Austria. Mayor información: https://www.oncoconferences.ch/events/bcc-2021/

7. ESMO Breast Cancer. Del 10 al 12 de mayo 2021. Berlín, Alemania. Mayor información: https://www.esmo.org/meetings/esmo-breast-cancer-2021

8. ASCO Anual Meeting. Del 04 al 18 de junio 2021. Chicago. EE.UU. Mayor información: https://meetings.asco.org/am/meeting-info

9. ASTRO Anual Meeting 2021. Del 24 al 27 de octubre 2021. Chicago. EE.UU. Mayor información: https://www.astro.org/Meetings-and-Education/Micro-Sites/2020/Annual-Meeting

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International Licens*