

Adenocarcinoma papilar oncocítico primario de pulmón. Reporte de dos casos y revisión de la literatura

José Manuel Ruiz-Morales,* Rita Dorantes-Heredia,** Daniel Motola-Kuba*

RESUMEN

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer en el mundo, dentro de los cuales el adenocarcinoma es el subtipo histológico más frecuente. De los distintos subtipos, el papilar oncocítico es poco común. Aunque el estadio clínico al momento del diagnóstico es el factor pronóstico más frecuente, se ha demostrado que el carcinoma papilar oncocítico tiene mejor pronóstico que los adenocarcinomas de tipo sólido, acinares y micropapilares. Recientemente se ha asociado con mutaciones en el gen del factor de crecimiento epidérmico con valores estadísticamente significativos, lo que puede implicar un blanco terapéutico exitoso. Se reportan dos casos con una neoplasia papilar oncocítica primaria de pulmón, así como su manejo.

Palabras clave. Cáncer de pulmón. Cáncer papilar de pulmón. Adenocarcinoma papilar de pulmón. Carcinoma oncocítico primario de pulmón.

ABSTRACT

Lung cancer is the first cause of death among cancer patients in the world. Adenocarcinoma is the most frequent histologic subtype of lung cancer. From the different varieties of adenocarcinoma, one of the less frequent subtype is the oncocytic papillary lung cancer. Even though clinical stage at diagnosis is the most important prognostic factor, it has been demonstrated that this subtype has a better prognosis compared to other subtypes of adenocarcinoma, like solid, acinar and micropapillary. It has been recently described an association between oncocytic papillary adenocarcinoma and mutations in the epidermal growth factor receptor, which can be used as a targeted treatment option. We describe two cases of patients with primary oncocytic papillary adenocarcinoma of the lung and their treatment.

Key words. Lung cancer. Papillary lung cancer. Papillary lung adenocarcinoma. Primary oncocytic lung cancer.

INTRODUCCIÓN

Los tumores malignos con histología papilar oncocítica se presentan principalmente en tumores primarios de tiroides, riñón y glándulas salivales. El adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente de todos los tumores primarios de pulmón; no obstante, existen varios subtipos histológicos del adenocarcinoma, uno de ellos es el oncocítico papilar. Sin embargo, los carcinomas papilares oncocíticos son más frecuentes en la glándula tiroides, glándula salival y riñón. Se reportan dos pacientes con adenocarcinoma primario de pulmón con diferenciación papilar oncocítica.

CASO CLÍNICO

Caso 1

Mujer de 59 años de edad con antecedente de tabaquismo durante 15 años, con un índice tabáquico (IT) de cuatro. Con antecedente de hipertensión arterial de larga evolución y síndrome depresivo, ambos bajo tratamiento médico y buen control. Inició su padecimiento tres meses previos con dolor en hombro izquierdo progresivo hasta ser incapacitante. Dentro del abordaje, como hallazgo incidental, se encontró nódulo pulmonar solitario retro-cardíaco en lóbulo inferior de pulmón izquierdo. Se realizó tomografía

* Centro Oncológico Integral "Diana Laura Riojas de Colosio". ** Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Médica Sur.

Correspondencia:

Dr. Daniel Motola-Kuba

Centro Oncológico "Diana Laura Riojas de Colosio", Hospital Médica Sur.

Puente de Piedra, Núm. 150, Col. Toriello Guerra. C.P. 14050, México, D.F.

Correo electrónico: danielmotola@yahoo.com.mx

que mostró la presencia de nódulo único a nivel del segmento antero-medial del lóbulo inferior del pulmón izquierdo, lobulado, sin evidencia de aumento de volumen en ganglios mediastinales ni lesiones a otro nivel (Figuras 1A y 1C). Se tomó biopsia percutánea guiada por tomografía de la lesión que reportó carcinoma papilar oncocítico. Fue sometido a tratamiento quirúrgico a base de lobectomía pulmonar inferior izquierda, la cual se realizó sin complicaciones. Al análisis histopatológico se evidenció un carcinoma papilar oncocítico de 3.5 cm de eje mayor; sin infiltración linfovascular, bordes quirúrgicos y ganglios linfáticos libres de tumor (Figuras 2A y 2B). La determinación de estadio fue IB (T2a N0 M0). Posterior a la resección no fue necesario ofrecer algún tipo de adyuvancia.

Caso 2

Hombre de 65 años de edad con antecedentes de tabaquismo durante 20 años (IT de 20) e hipertensión arterial sistémica con buen control periódico. Un mes antes tuvo tos y expectoración que mejoró parcialmente con antibióticos; durante su seguimiento se tomó placa de tórax que documentó tumor de 8 x 8 cm en lóbulo superior izquierdo (Figuras 1B y 1D). PET-CT sin datos de enfermedad a distancia. Se sometió a lobectomía, la cual cur-

só sin complicaciones y disección ganglionar que reportó adenocarcinoma papilar oncocítico de 7.5 cm de eje mayor, sin enfermedad metastásica a ganglios (Figuras 2C y 2D). La determinación de estadio fue IIB (T3 N0 M0). Se propuso adyuvancia con quimioterapia a base de paclitaxel + carboplatino; sin embargo, el paciente rechazó el tratamiento y prefirió vigilancia.

Ambos pacientes tuvieron seguimiento en la Consulta Externa del servicio, valorados con tomografía de tórax periódica sin evidencia de recurrencia de la enfermedad.

REVISIÓN DE LA LITERATURA

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en el mundo.¹ De 95% de los casos, 15% corresponde a cáncer de células pequeñas (CPCP) y 80% a células no pequeñas (CPCNP). Cobra demasiada importancia esta distinción tanto para la determinación de estadio, tratamiento y pronóstico. Otros tipos de cáncer de pulmón (< 5%) se consideran raros.^{2,3}

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica a los tumores primarios de pulmón en cuatro grandes grupos histológicos:

- Adenocarcinoma (38%).
- Carcinoma epidermoide (20%).
- Carcinoma de células grandes (5%).
- Carcinoma de células pequeñas (13%).

También en la clasificación se incluyen otros carcinomas de células no pequeñas que no pueden ser clasifica-

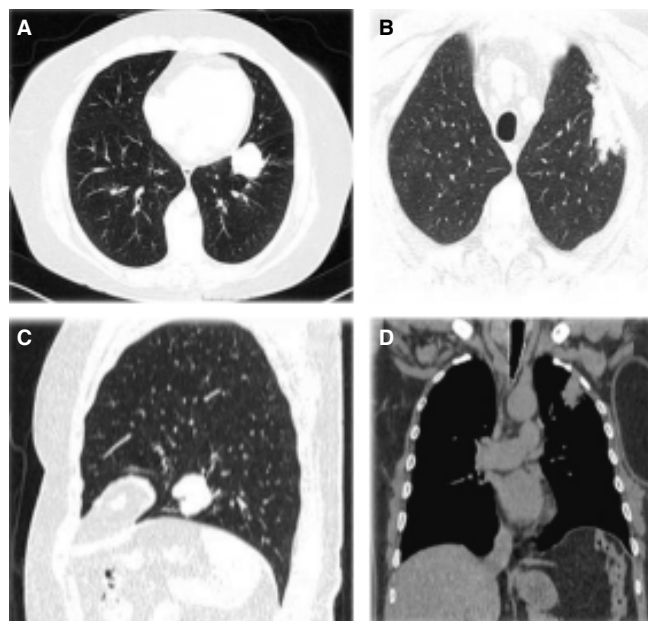


Figura 1. Caso 1 (A y C). Tomografía computarizada corte axial y sagital con nódulo pulmonar único a nivel del segmento antero-medial del lóbulo inferior de pulmón izquierdo. Caso 2 (B y D). Lesión pulmonar única en lóbulo superior izquierdo en corte axilar y coronal, respectivamente.

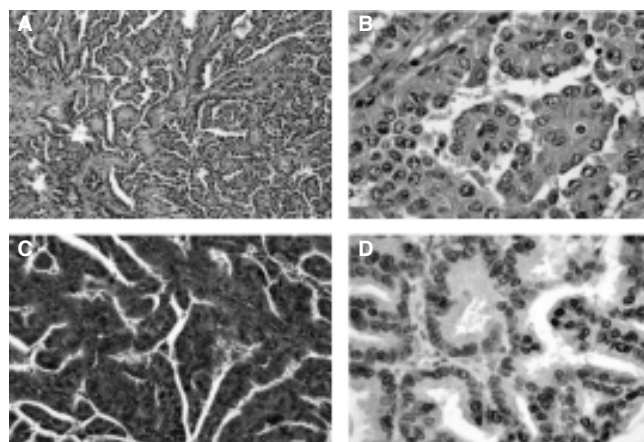


Figura 2. Caso 1 (A y B). Tinción hematoxilina y eosina (H&E) adenocarcinoma papilar con citoplasma amplio oncocítico. Caso 2: tinción H&E (C) e inmunohistoquímica TTF-1 (D). Adenocarcinoma papilar oncocítico, TTF-1 positivo.

dos (18%) y otros (6%).⁴ La gran mayoría de adenocarcinomas pulmonares (80-90% de los resecaados quirúrgicamente) son tumores heterogéneos que muestran formas mixtas de patrones que probablemente tienen diferente comportamiento biológico. La incidencia relativa del adenocarcinoma ha incrementado dramáticamente, junto con una disminución correspondiente de los otros subtipos de CPC-NP (especialmente el carcinoma epidermoide) y CPCP. Este incremento en la incidencia del adenocarcinoma se infiere es secundaria a la introducción de los cigarrillos con filtro en 1960, aunque esta relación no se ha comprobado por completo y necesita de más estudios que lo corroboren.³

El perfil de inmunohistoquímica del adenocarcinoma expresa marcadores epiteliales: AE1/AE3, CAM 5.2, antígeno epitelial de membrana y antígeno carcinoembrionario; citoqueratina-7 (CK7) se expresa más frecuentemente que citoqueratina-20 (CK20). La positividad en inmunohistoquímica para el factor de transcripción tiroideo-1 (TTF-1) se ve en 75-85% de los casos,³⁻⁴ predominantemente en tumores bien diferenciados; cuando es negativa y la tiroglobulina positiva confirma la presencia de un carcinoma tiroideo metastásico. El adenocarcinoma con patrón lipídico es usualmente positivo para CK20 y negativo para TTF-1. Mientras que p63 es expresado en todos los carcinomas epidermoides y hasta en un tercio de los adenocarcinomas.

Se han reportado distintas formas histológicas incluyendo: oncocítico, mucinoso, papilar, micropapilar, hepatoide y células en anillo de sello, entre otras.⁵⁻¹¹

Las neoplasias oncocíticas son reconocidas en glándulas salivales, tiroides y riñón; mientras que en pulmón, los reportes del M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, han contribuido a definir esta entidad clínicopatológica.¹¹

Series de casos de tumores oncocíticos primarios de pulmón han demostrado una incidencia por género mujer-hombre de 2:1, con medianas de edad de 75 años (rango de 47-81) y antecedente de tabaquismo en 88% de los pacientes. Los síntomas y signos referidos principalmente son tos, falta de aire y dolor torácico. El porcentaje de diagnóstico en estadio I fue de 88%, 11% en estadio II y 11% en estadio III. El 99% de las lesiones son periféricas como lesiones únicas, predominando en lóbulos izquierdos en 56% de los casos. Es importante mencionar que el rango de tamaño descrito va de 1.2 a 4.9 cm.¹¹

Histológicamente se caracteriza por formaciones papilares verdaderas con tallos fibrovasculares. Las células que lo conforman son cúbicas con citoplasma abundante y granular eosinófilo, los núcleos son grandes, hipercromáticos e irregulares con nucléolo prominente, además de

escasas mitosis, pueden focalmente tener diferentes patrones de crecimiento como en forma morular, sólida y lepidica, además de tener áreas de adenocarcinoma bien diferenciado convencional. Se pueden agrupar en bien, moderadamente o mal diferenciado. Por las formaciones papilares se debe hacer diagnóstico diferencial con carcinomas papilares de otros órganos como el de tiroides, riñón y otros órganos como glándula salival, ovario y vesícula biliar.

La inmunohistoquímica demuestra 100% de positividad para CK7 y TTF-1, con tiroglobulina negativa en 100% de los casos; la inmunotinción para el antígeno mitocondrial muestra intensidades de 2+ y 3+ en 89% de los casos. La mutación para el receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*) se reporta en 20% de los casos y de *KRAS* en 19% de los casos.¹¹

A dos años se reporta una supervivencia libre de progresión de 75% y supervivencia global de 88%. Existe un índice de recurrencia de 31% con una mediana de supervivencia libre de recurrencia en un rango de 3.6 a 32 meses. El 12.5% de los pacientes que presentan recurrencia fallecen secundario a la enfermedad.¹¹

Considerando las diferentes formas de crecimiento de los adenocarcinomas oncocíticos de pulmón el diagnóstico diferencial debe hacerse con carcinomas metastásicos de glándula tiroides, riñón, glándulas salivales y la variedad oncocítica del carcinoma de células acinares del pulmón. Es importante también considerar al tumor neuroendocrino oncocítico, ya que representa una entidad clínico-patológica distinta, con diferencias en las modalidades de tratamiento y pronóstico.¹² En ambos casos se corroboró como sitio primario del tumor el parénquima pulmonar y se descartó la presencia de algún tumor sincrónico.

Aún no existe un esquema establecido de vigilancia en pacientes con carcinoma papilar oncocítico y el seguimiento del cáncer de pulmón en general es controversial; sin embargo, la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO)¹³ recomienda:

- Vigilar complicaciones de la cirugía y toxicidad del tratamiento adyuvante y radioterapia (si fueron administradas) cada tres a seis meses (**nivel de evidencia IIC**).
- En pacientes con resección en intento curativo se debe de vigilar con exploración física y tomografía computarizada cada seis meses por dos años y posteriormente de forma anual (**nivel de evidencia IC**).

Es importante realizar el diagnóstico correcto de adenocarcinoma papilar oncocítico primario pulmonar, esta-

blecer el estadio clínico y determinar la mutación en EGFR en pacientes con enfermedad metastásica, ya que en estudios recientes los carcinomas papilares han mostrado asociación con esta alteración genética hasta en 56%, lo que puede ser un blanco terapéutico.¹⁴ En los casos expuestos no se realizó la búsqueda de esta mutación debido a que la efectividad de los inhibidores de tirosinasa dirigidos contra el EGFR está comprobada en enfermedad metastásica, y no en estadios tempranos como en ambos pacientes.

CONCLUSIÓN

El adenocarcinoma papilar oncocítico primario de pulmón ha demostrado ser un tumor de mejor pronóstico, principalmente al ser detectado en estadios tempranos, donde la resección quirúrgica llega a ser curativa.

REFERENCIAS

1. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 212-36.
2. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1367-80.
3. Kerr KM. Pulmonary adenocarcinomas: classification and reporting. *Histopathology* 2009; 54: 12-27.
4. Travis W, Brambilla E, Muller-Hermelink H. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press; 2004.
5. Amin MB, Tamboli P, Merchant SH, et al. Micropapillary component in lung adenocarcinoma: a distinctive histologic feature with possible prognostic significance. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 358-64.
6. Hayashi Y, Takanashi Y, Ohsawa H, Ishii H, Nakatani Y. Hepatoid adenocarcinoma in the lung. *Lung Cancer* 2002; 38: 211-4.
7. Kish JK, Ro JY, Ayala AG, McMurtrey MJ. Primary mucinous adenocarcinoma of the lung with signet-ring cells: a histochemical comparison with signet-ring cell carcinomas of other sites. *Hum Pathol* 1989; 20: 1097-102.
8. Melamed MR. Mucinous (so-called colloid) carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1397; author reply.
9. Rossi G, Sartori G, Murer B, Capitanio G, Cavazza A. Mucin-rich tumors of the lung. *Am J Clin Pathol* 2007; 127: 473-4; author reply 4.
10. Silver SA, Askin FB. True papillary carcinoma of the lung: a distinct clinicopathologic entity. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 43-51.
11. Solis LM, Raso MG, Kalhor N, Behrens C, Wistuba II, Moran CA. Primary oncocyctic adenocarcinomas of the lung: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular biologic analysis of 16 cases. *Am J Clin Pathol* 2010; 133: 133-40.
12. Tsuta K, Kalhor N, Raso MG, Wistuba II, Moran CA. Oncocyctic neuroendocrine tumors of the lung: histopathologic spectrum and immunohistochemical analysis of 15 cases. *Hum Pathol* 2011; 42: 578-85.
13. Crino L, Weder W, van Meerbeeck J, Felip E. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl. 5): v103-v115.
14. Tsutaa K, Kawagoo M, Eisuke Inoue, et al. The utility of the proposed IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma subtypes for disease prognosis and correlation of driver gene alterations. *Lung Cancer* 2013; 81: 371-6.