

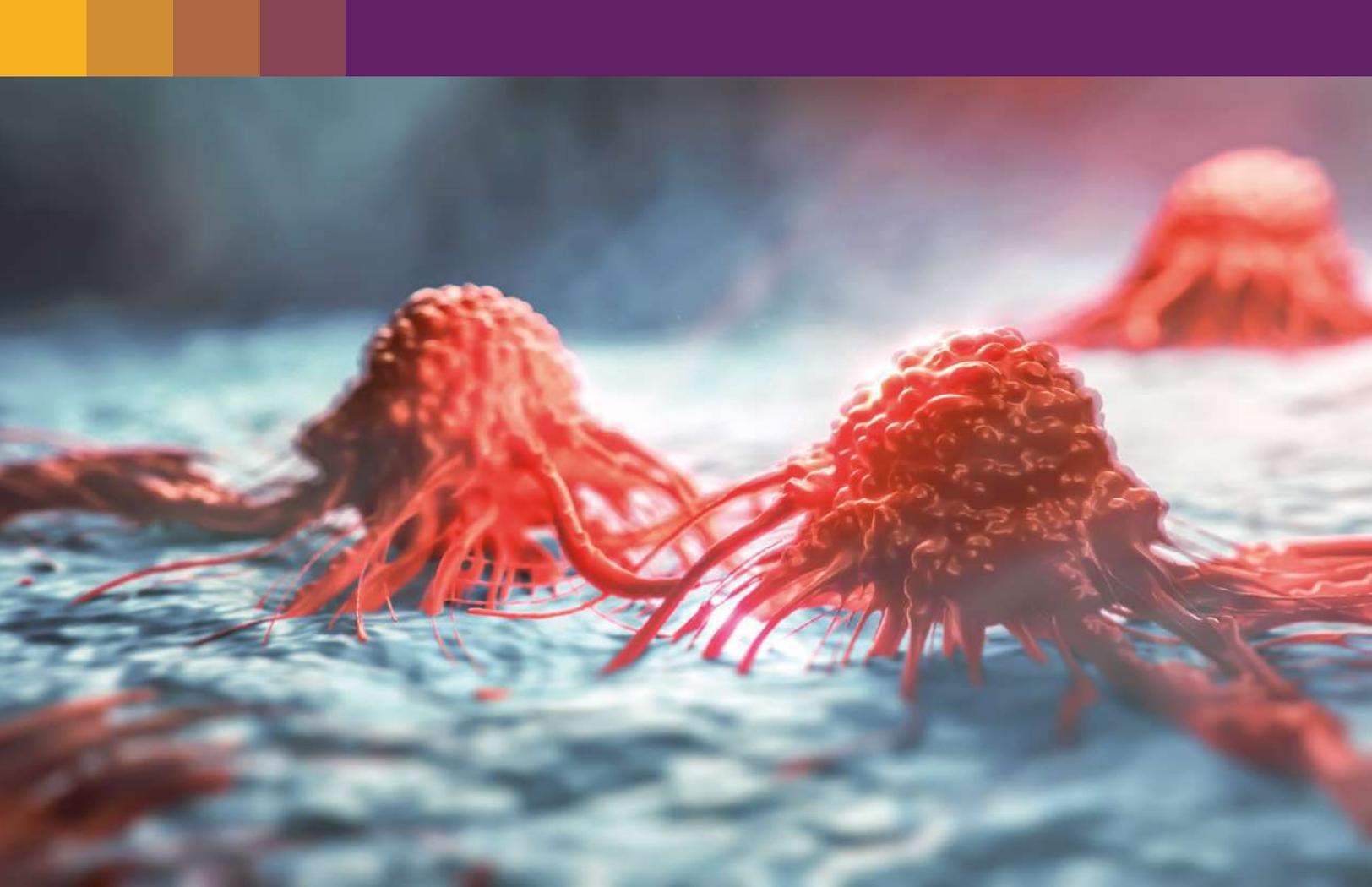


Abxeda
Bevacizumab



Biología molecular e histopatología de los principales tumores sólidos





CONTENIDO

Capítulo 1 - Cáncer de seno	3
Introducción: impacto actual y generalidades	3
Heredabilidad y factores genéticos de riesgo	3
Clasificación histopatológica y molecular	5
Capítulo 2 - Cáncer de colon y recto	8
Consideraciones preliminares	8
Biología molecular de la carcinogénesis del cáncer colorrectal	9
Aspectos histopatológicos: clasificación y características distintivas de los principales subtipos	11
Capítulo 3 - Cáncer de pulmón	12
Aspectos generales y epidemiológicos	12
Consideraciones moleculares e histopatológicas de los subtipos más relevantes	13
Capítulo 4 - Cáncer de ovario	15
Generalidades, relevancia clínica y clasificación	15
Características moleculares e histopatológicas de las principales variedades	16
Capítulo 5 - Cáncer de cérvix uterino	18
Conceptos generales	18
Biología molecular e histopatología de las variedades relevantes	18
Referencias	20

Capítulo 1

CÁNCER DE SENO

INTRODUCCIÓN: IMPACTO ACTUAL Y GENERALIDADES

El cáncer de seno es la primera neoplasia maligna más común en todo el mundo (12,5%), seguida por el cáncer de pulmón, y la de mayor incidencia entre las mujeres, siendo responsable de al menos 25%-29% de todos los cánceres en ellas; de hecho, para la población femenina general el riesgo estimado de desarrollar cáncer de seno durante la vida es de alrededor de 10%. Durante los últimos cinco años la tasa de incidencia de cáncer de seno ha aumentado cerca de 20%, en tanto que la mortalidad asociada se ha incrementado un 14%, de acuerdo con los datos del observatorio global del cáncer (GLOBOCAN). En la actualidad cada año son diagnosticados más de 2 millones de casos nuevos a nivel mundial y el cáncer de seno constituye la primera causa global de mortalidad femenina por malignidad, ya que ocasiona más de 600.000 muertes por año, de modo que a dicha neoplasia se atribuye alrededor de 20% de las muertes femeninas anuales por cáncer en todo el mundo.¹⁻¹¹

El cáncer de seno presenta una etiología multifactorial y en realidad no constituye una entidad única, sino que comprende un grupo heterogéneo de malignidades, cada una de ellas con características biológicas, moleculares, histopatológicas y clínicas distintivas. Desde el punto de vista etiológico diversos factores genéticos y no genéticos predisponen al cáncer de seno y aquellos de índole genética no siempre exhiben un claro patrón de herencia. En este sentido, los estudios epidemiológicos indican que apenas 10% a 15% de

todos los cánceres del seno obedecen a factores genéticos, en tanto que el porcentaje restante está determinado por factores no genéticos, muchos de ellos relacionados con el estilo de vida; estos últimos comprenden, entre otros: la nuliparidad, el primer parto a edades tardías, la exposición a carcinógenos ambientales, el uso de agentes anticonceptivos o de terapia de suplencia hormonal posmenopáusica, la obesidad y el sedentarismo.^{2,3,5-10,12-17}

HEREDABILIDAD Y FACTORES GENÉTICOS DE RIESGO

Durante las últimas décadas han tenido lugar notables progresos en la comprensión de las bases genéticas del cáncer de seno y la identificación de los principales defectos genómicos vinculados al incremento del riesgo hereditario del mismo. En este sentido, se estima que 10%-30% de los cánceres de seno son de índole familiar y, por ende, están relacionados estrechamente con factores genéticos de riesgo, mientras que 70%-90% son esporádicos. Con relación a los factores genéticos y la herencia del cáncer de seno, recientes estudios en gemelos y análisis basados en estudios de asociación de genoma completo (GWAS, por Genome-Wide Associations Studies) han reportado una heredabilidad variable entre 9% y 31%.^{2,3,9,10,13-19}

Dicha heredabilidad está vinculada sobre todo a mutaciones de alta penetrancia que involucran particularmente a los genes *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *STK11* y *CDH1*, así como, en menor proporción, a mutaciones de moderada penetrancia que afectan, entre otros a los genes *ATM*, *BARD1*, *BLM*, *CHK2*, *RAD51C*, *BRIP1* y *PALB2* (**Tabla 1**). Por lo general, las

alteraciones genéticas de alta y moderada penetrancia comprenden, principalmente, mutaciones puntuales (sustituciones de nucleótido único y pequeñas inserciones o deleciones), rearrreglos estructurales y cambios en el número de copias, las cuales casi siempre implican la pérdida funcional de las diferentes proteínas codificadas por los genes mencionados y su notable relevancia tumorogénica obedece a que la mayoría de tales proteínas son cruciales para la estabilización genómica y la reparación del ADN, ya que intervienen en los mecanismos de reparación homóloga recombinante, reparación de errores de emparejamiento (MMR, por MisMatch Repair) y reparación cruzada, entre otros (**Figura 1**). La mutación de *CDH1*, gen que codifica para la proteína E-cadherina, tiene especial relevancia ya que induce la pérdida de la proteína y por consiguiente, promueve la invasión tumoral y la metástasis, mientras que el papel tumorogénico de las mutaciones inactivadoras de *PTEN* obedece a que la proteína codificada por este gen tiene una función central en la estabilidad genómica, la proliferación celular y la inhibición de las vías oncogénicas de señalización AKT/PI3K/mTOR (**Figura 2**).^{2,3,7,9,10,13,15-23}

Tabla 1. Principales genes comprometidos por mutaciones de alta o moderada penetrancia y vinculados al riesgo hereditario del cáncer de seno.^{2,3,7,10,13,15,16}

Genes con mutaciones de alta penetrancia		Genes con mutaciones de moderada penetrancia	
<i>BRCA1</i>	<i>STK11</i>	<i>ATM</i>	<i>RAD51C (FANCO)</i>
<i>BRCA2</i>	<i>CDH1</i>	<i>BARD1</i>	<i>BRIP1 (FANCI)</i>
<i>TP53</i>	<i>NF1</i>	<i>BLM</i>	<i>PMS2</i>
<i>PTEN</i>	<i>RAD51D</i>	<i>PALB2 (FANCD1)</i>	<i>FAM175A</i>
		<i>CHK2 (CHEK2)</i>	<i>RAD51B</i>

Figura 1. Mecanismos de estabilización genómica y reparación del ADN en los que intervienen las proteínas codificadas por los principales genes asociados al riesgo genético del cáncer de seno.^{2,7,13,16,18,21,22}

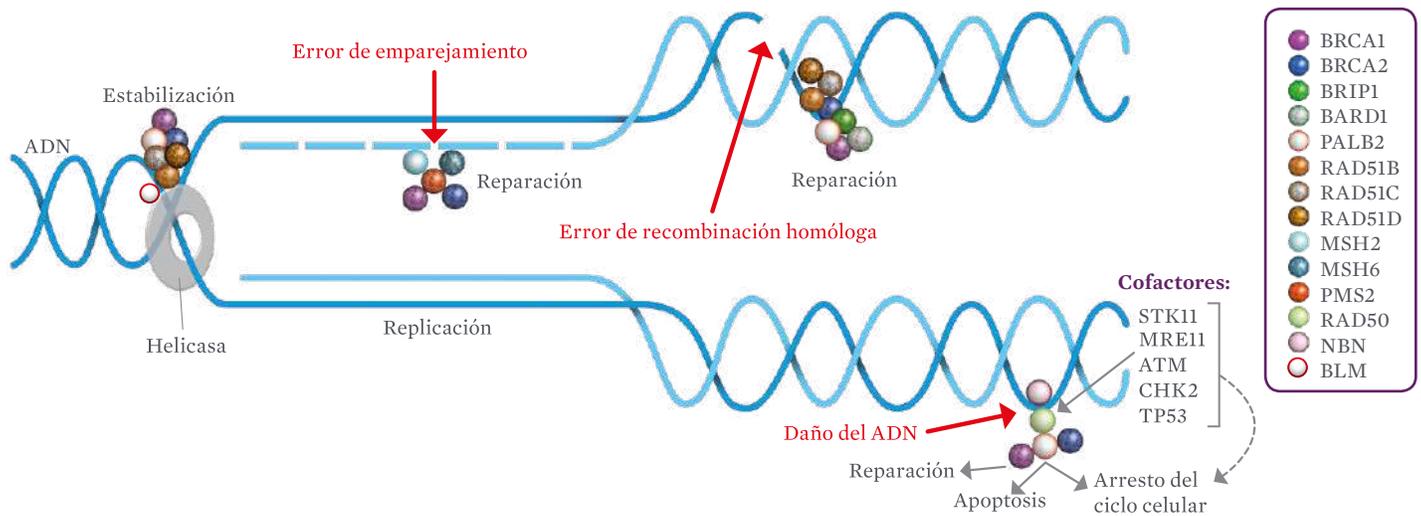
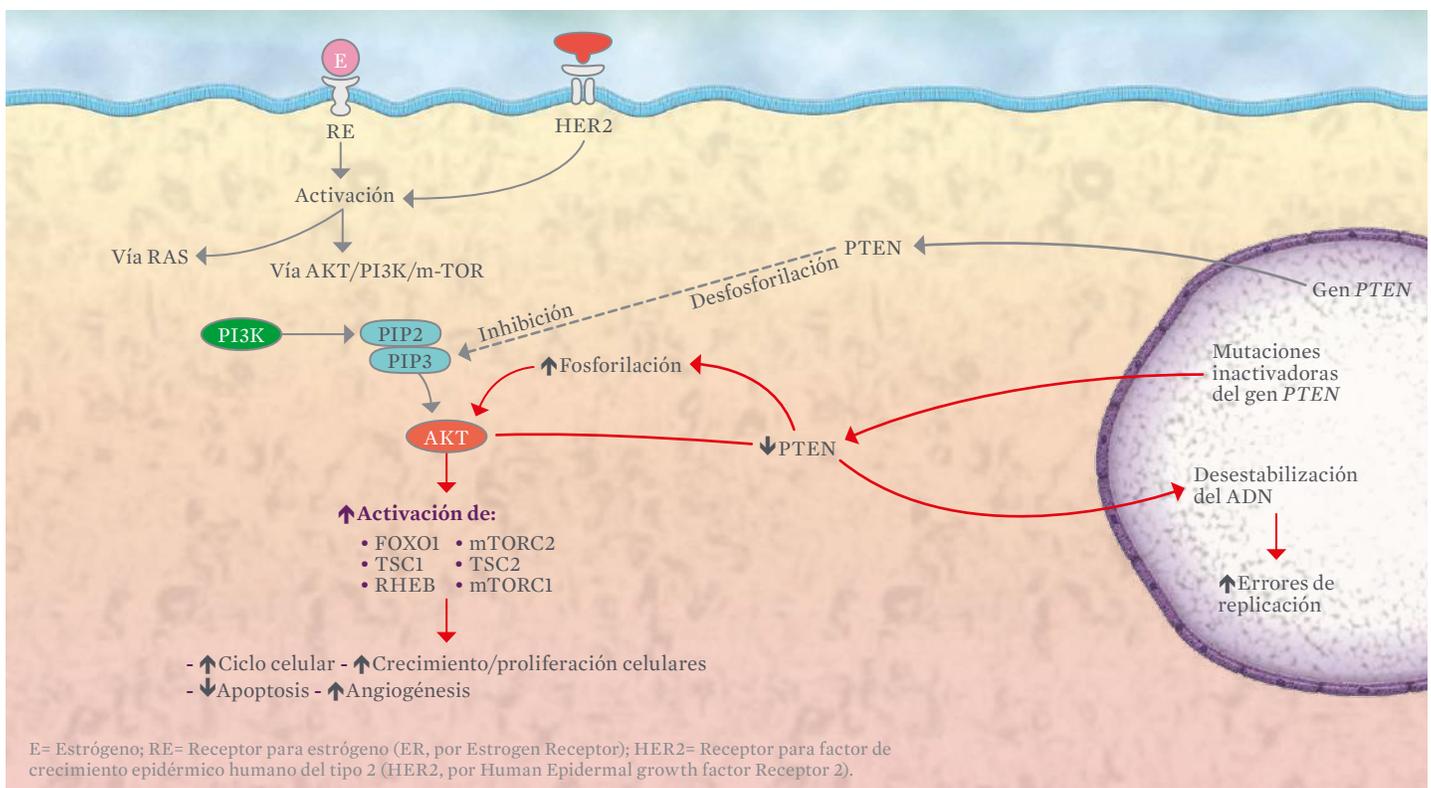


Figura 2. Papel inhibitorio de la proteína PTEN sobre la vía de señalización AKT/PI3K e implicaciones tumorigénicas de la presencia de mutaciones inactivadoras del gen *PTEN*.^{10,16,17,23}



Hasta la fecha no han sido identificados los defectos mutacionales asociados a una significativa proporción del riesgo genético del cáncer de seno (alrededor de 70%), ya que apenas 20% a 30% del mismo está vinculado a las mutaciones de alta y moderada penetrancia ya reconocidas, y de dicho porcentaje 15% a 30% corresponde a las mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2*, los cuales no solo constituyen los genes implicados con mayor frecuencia en el riesgo genético, sino que son los más comúnmente afectados por mutaciones de alta penetrancia. *BRCA1* y *BRCA2* están ubicados respectivamente en los cromosomas 17 (17q21.3) y 13 (13q12.3), presentan un patrón de herencia autosómica dominante y funcionalmente son considerados genes supresores tumorales ya que las proteínas codificadas por ellos cumplen un papel fundamental en la estabilidad genómica y los mecanismos de reparación del ADN (particularmente la reparación homóloga recombinante). Tal como indican los datos epidemiológicos disponibles, el riesgo durante la vida de desarrollar cáncer de seno entre las mujeres con mutaciones patogénicas de los genes *BRCA1* o *BRCA2* asciende a 80%-85, ya que dicho riesgo oscila entre 65%-80% en las portadoras de mutaciones del gen *BRCA1* y es de 45% a 85% para las portadoras de mutaciones en *BRCA2*. De acuerdo con algunos estimativos hasta 10% de las pacientes con cáncer de seno exhiben mutaciones de la línea germinal (germline mutations) en alguno de estos dos genes y hasta en 25% de las mujeres con cáncer de seno de aparición temprana (antes de los 40 años de edad), se identifican mutaciones patogénicas de *BRCA1* o *BRCA2*; en contraste, las mutaciones somáticas en dichos genes son inusuales en los casos esporádicos de cáncer de seno. Por otra parte, se estima que el síndrome hereditario de cáncer de seno y de ovario (HBOCS, por Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome), el cual es ocasionado por mutaciones

de pérdida funcional en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, explica aproximadamente 15% (rango: 5% a 25%) de los cánceres de seno hereditarios y el riesgo durante la vida de desarrollar cáncer de seno entre las mujeres con dicho síndrome es de 50% a 80%.^{2,3,7,10,13,15-22,24,25}

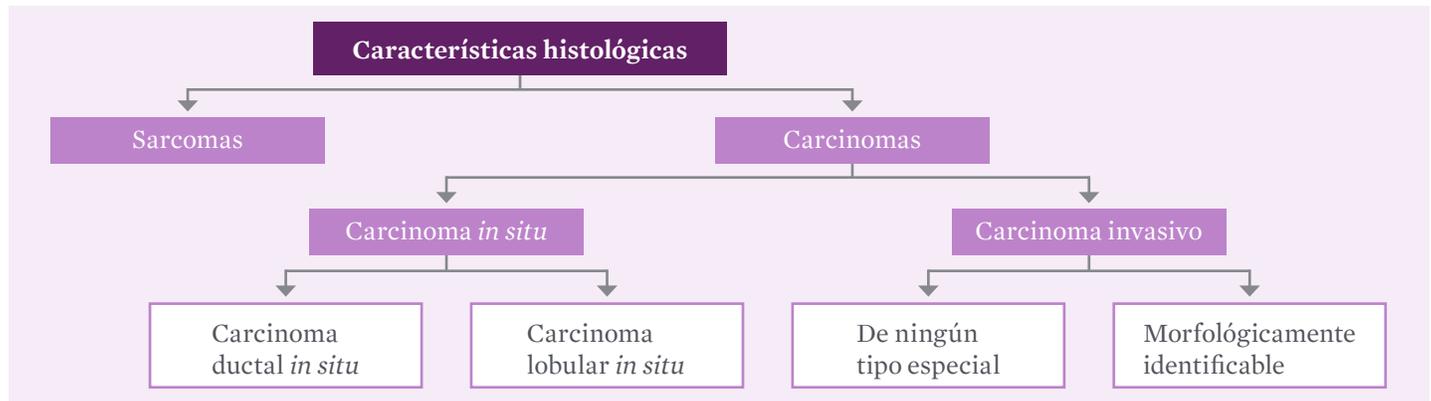
Con relación a otros genes vinculados al riesgo genético del cáncer de seno es preciso señalar que si bien las mutaciones patogénicas del gen *PALB2* son consideradas de moderada penetrancia, las mujeres portadoras de estas exhiben un riesgo promedio 9,47 veces mayor de cáncer de seno respecto a la población femenina general, y la magnitud de dicho riesgo guarda una estrecha relación con la edad; así, en las mujeres con un gen *PALB2* anormal el riesgo de desarrollar cáncer de seno a la edad de 50 años es de 14% y asciende a 35% para la edad de 70 años. Además, datos recientes indican que las mutaciones patogénicas de *PALB2* explican 2%-5% de los cánceres de seno de aparición temprana. Las mutaciones de *PTEN* caracterizan al síndrome de Cowden, un trastorno autosómico dominante, y están asociadas a un riesgo de cáncer de seno durante la vida del orden de 25% a 50%, mientras que las mutaciones de la línea germinal del gen *TP53* causan el síndrome autosómico dominante denominado de Li-Fraumeni, incrementan 18 veces en el riesgo de cáncer de seno antes de los 45 años y se considera que son responsables de < 1% de los casos hereditarios, lo cual contrasta con la alta frecuencia de mutaciones somáticas inactivadoras de este gen en el cáncer de seno esporádico (19% a 57%). Por su parte, las mutaciones de la línea germinal del gen supresor tumoral *STK11* (también denominado *LKBI*) ocasionan el síndrome de Peutz-Jeghers, de herencia autosómica dominante, y están asociadas a un riesgo de cáncer de seno de 8% antes de los 40 años y de 45% para la edad de 70 años.^{2,3,7,10,13,15,16,18,25}

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA Y MOLECULAR

La clasificación tradicional del cáncer de seno está basada en las características histopatológicas tumorales y los patrones de crecimiento; de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) tales parámetros permiten establecer 21 tipos histológicos, que difieren entre sí por su presentación clínica, factores de riesgo asociados, respuesta a la terapia y desenlaces. En esta clasificación, además de los rasgos histológicos y el grado del tumor (bajo, intermedio o alto), también se tiene en cuenta el origen anatómico tumoral, de tal manera que los cánceres de seno se categorizan primariamente en carcinomas o sarcomas, si proceden respectivamente de los componentes basales epiteliales (incluyendo las células de los ductos y los lóbulos mamarios) o bien de las células del tejido conectivo (**Figura 3**); así mismo, una división importante consiste en la subcategorización correspondiente a carcinomas *in situ* o invasivos; estos últimos, a su vez, se clasifican en subtipos morfológicamente identificables o de ningún tipo especial (NST, por No Special Type).^{1,2,5,6,16,19}

En la actualización más reciente de la clasificación de la OMS (5ª edición, 2019), los principales cambios con respecto a la versión previa incluyen, entre otros: la introducción de los términos carcinoma invasivo de ningún tipo especial con patrón medular (para abarcar a todos los distintos carcinomas con características medulares, en lugar de considerarlos como subtipos morfológicos diferentes) y carcinoma invasivo de ningún tipo especial rico en linfocitos infiltrantes de tumor (TIL-rich IBC-NST, por Tumour-Infiltrating Lymphocyte-rich Invasive Breast Carcinoma No Special Type); el reconocimiento de los carcinomas no sincrónicos bilaterales inflamatorios como presentaciones clínicas distintas más que subtipos especiales; la reclasificación de las neoplasias neuroendocrinas primarias; y la inclusión del cistoadenocarcinoma mucinoso como una entidad independiente.^{2,19,26-28}

Figura 3. Esquema general de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del cáncer de seno.²



El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) representa, actualmente, alrededor de 20% a 25% de todos los cánceres del seno detectado mediante los programas de tamizaje poblacional, se desarrolla dentro de los ductos normales y la proliferación clonal anómala de las células epiteliales está confinada por la membrana basal mioepitelial; si bien sus características histopatológicas varían ampliamente suele categorizarse de acuerdo con la citoarquitectura en varios subtipos: comedónico, cribiforme, micropapilar, papilar, sólido y mixto, principalmente (Figura 4). Alrededor de 80%-95% de los CDIS expresan receptores para estrógenos (RE), 60% son positivos para receptores de progesterona (RP) y más de 40% presentan amplificaciones del receptor para el factor de crecimiento epidérmico humano del tipo 2 (REH2 o HER2, por Human Epidermal growth factor Receptor 2). Por su parte, el carcinoma lobular *in situ* se caracteriza histológicamente por la preservación de la citoarquitectura lobulillar, la relativa uniformidad de las células, el núcleo normocromático de las mismas y la presencia muy esporádica de cambios atípicos, con o sin el compromiso pagetoide de los ductos terminales (Figura 5).^{1,5,16,19,26,29-37}

De los carcinomas invasivos, los más comunes son el carcinoma ductal invasivo (CDI o IDC, por Invasive Ductal Carcinoma) de ningún tipo especial, también denominado CDI no especificado (IDC-NOS, por Not Otherwise specified), con una frecuencia estimada de 80%, y el carcinoma lobular invasivo (CLI o ILC, por Invasive Lobular Carcinoma) cuya frecuencia de presentación varía de 10% a 15%. El CDI puede presentar un amplio rango de variaciones morfológicas, de modo que la clasificación histológica estándar comprende diversos subtipos, de los cuales los principales son: tubular, medular, mucinoso, papilar, cribiforme y mixto; sin embargo, la mayoría de los CDI (> 75%) no exhiben rasgos histológicos que permitan su clasificación en dichos subtipos y, por ende, se designan como CDI no especificados (Figura 6).^{1,2,14,16,19,27,31-33,35,37-40}

El carcinoma lobular invasivo (CLI) tiende a ocurrir con mayor frecuencia a partir de los 60 años, aunque puede afectar a mujeres de cualquier edad y de manera típica las células malignas son redondeadas, pequeñas, relativamente uniformes, no cohesivas (debido a la ausencia de la E-cadherina transmembranal en > 90% de los CLI) y al infiltrar el estroma

se organizan en un patrón distintivo con forma de fila única o en láminas (Figura 7); las variantes histológicas relevantes incluyen a los tipos: clásico, pleomórfico, histiocitoide, túbulo-lobular, sólido, alveolar, de células en anillo de sello (signet ring cells) y mixto. Además, se reconoce que algunos carcinomas lobulares invasivos pueden estar asociados a la producción extracelular de mucina.^{16,27,28,31,33,35,37-45}

Actualmente, la clasificación histopatológica tiene una importancia secundaria y ha sido sustituida por la clasificación tumoral basada en la expresión celular de biomarcadores, como HER2 o los receptores hormonales (RH), y las características moleculares intrínsecas (incluyendo la expresión de marcadores de expresión genética). Ello obedece a que esta última clasificación presenta una gran utilidad tanto para la definición más precisa del pronóstico específico como para la selección de las estrategias terapéuticas.^{1-7,12,16,17,19,22,23}

Ahora bien, la aplicación durante los últimos años de las modernas técnicas de análisis genético-molecular e inmunotipificación han llevado a la identificación de más de 10 subtipos moleculares principales, de los que 5 grupos tienen particular relevancia clínica (Tabla 2). Los tumores positivos para RH son aquellos en los que, por definición, más de 1% de los núcleos de las células tumorales expresan RE y/o RP en los análisis inmunohistoquímicos, de modo que exhiben una alta respuesta a la terapia hormonal y según extensos estudios de cohortes llegar a representar hasta 80% de todos los cánceres del seno. Por otra parte, aproximadamente 20% a 30% de las pacientes con cáncer de seno presentan sobreexpresión de HER2, un miembro de la familia ERBB de los receptores para tirosina-cinasas y codificado por el gen *ERBB2*, que está involucrado en funciones celulares críticas, tales como el crecimiento y la supervivencia de las células. Los tumores del tipo luminal A representan 40%-70% de todos los cánceres de seno, mientras que a los del tipo luminal B corresponde < 20% y aproximadamente 20% al tipo triple negativo/semillante a célula basal (CB); estos últimos están asociados con frecuencia a mutaciones del gen *BRCA1*, la variedad histológica más frecuentes es el CDI y tienen un comportamiento especialmente agresivo, por lo que constituyen el subtipo de peor pronóstico (Figura 8).^{1-7,14,16,17,23,46-49}

Figura 4. Imagen histopatológica con tinción de hematoxilina-eosina (H&E) de un carcinoma ductal *in situ* de grado intermedio (A) y de bajo grado de malignidad (B).^{31,33,34,37}

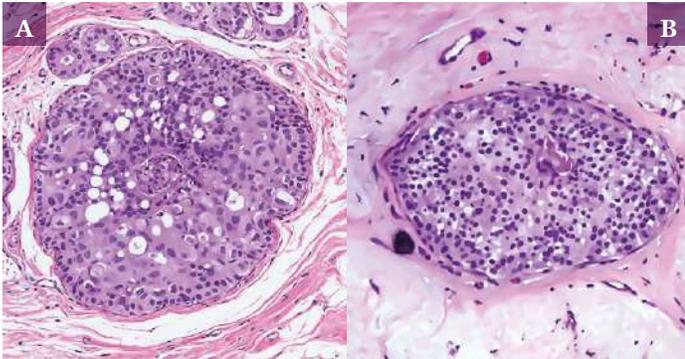


Figura 5. Aspecto histológico típico del carcinoma lobular *in situ*.^{31,33,36,37}

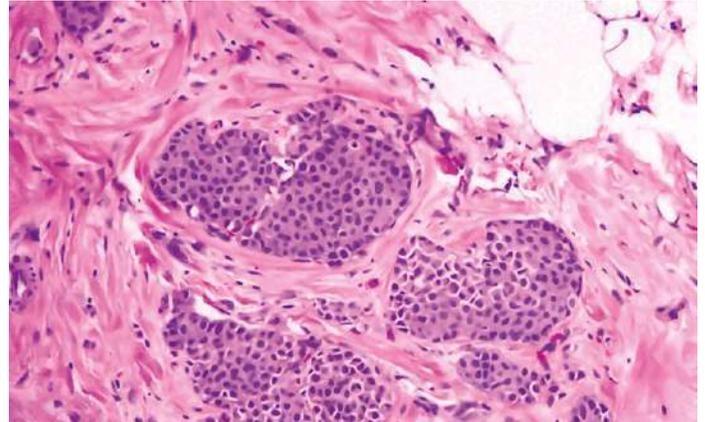


Figura 6. Imagen histopatológica de un carcinoma ductal invasivo, clasificado como de ningún tipo especial o no especificado.^{31,37,39,40}

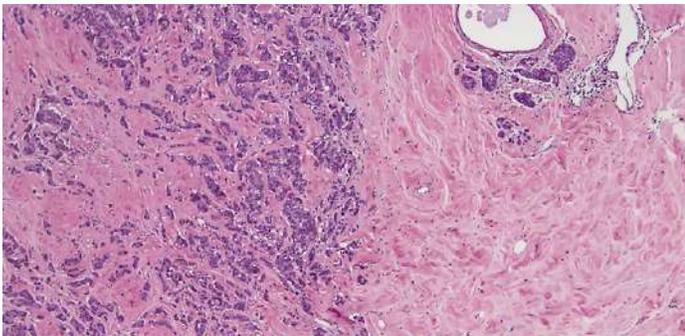


Figura 7. Tinción de hematoxilina-eosina de un carcinoma lobular invasivo clásico.^{31,33,37,39,44}

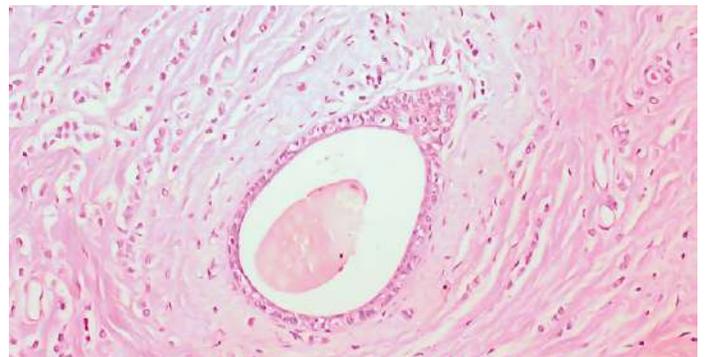
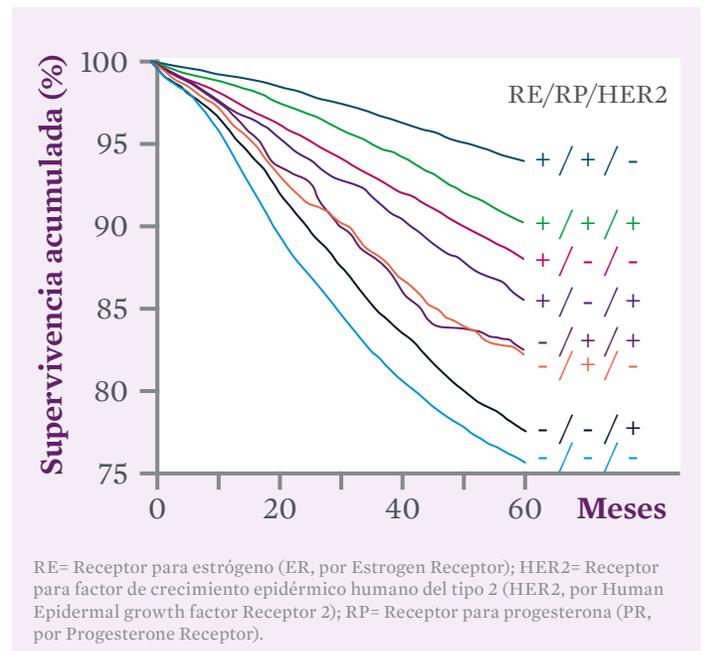


Tabla 2. Subtipos moleculares básicos del cáncer de seno y frecuencia estimada de cada uno de ellos.^{1-4,7,16,23,46,47}

Subtipo	Característica molecular	Frecuencia
Luminal A	RH+: RE+ y/o RP+ HER2- Ki67 bajo (< 14%)	40-70%
Luminal B	RH+: RE+ y/o RP+ HER2+/- Ki67 alto (≥ 14%)	10-20%
HER2-enriquecido	RH-: RE- y RP- HER2+	5-15%
Triple negativo (TNBC)/semejante a CB	RH-: RE- y RP- HER2-	10-25%
Semejante a CN	RH+: RE+ y/o RP+ HER2- Ki67 bajo (< 14%)	5%-10%

CB= Célula basal; CN= Célula normal; RE= Receptor para estrógeno (ER, por Estrogen Receptor); HER2= Receptor para factor de crecimiento epidérmico humano del tipo 2 (HER2, por Human Epidermal growth factor Receptor 2); RH= Receptor hormonal (HR, por Hormonal Receptor); RP= Receptor para progesterona (PR, por Progesterone Receptor); TNBC= Triple-negative breast cancer.

Figura 8. Curva Kaplan-Meier de la supervivencia relativa acumulada a 5 años, según el subtipo molecular del cáncer de seno.⁶



Capítulo 2

CÁNCER DE COLON Y RECTO

CONSIDERACIONES PRELIMINARES

El cáncer colorrectal (CCR) ocupa el segundo lugar como causa de muerte por malignidad, así como el tercero en cuanto a incidencia, en la actualidad. Durante los últimos años la incidencia del CCR ha venido experimentando un notable aumento entre la población de las naciones de bajos-medios ingresos (NBMI o LMIC por Low- and Middle-Income Countries), en las cuales exhibe mayores tasas de mortalidad en comparación con los países industrializados, al punto que según los estimativos actuales, 52% del total de muertes anuales atribuidas al CCR corresponde a las NBMI. Por otra parte, se prevé que de continuar la tendencia actual la carga global del CCR aumentará en 60% para el año 2030 y el número de casos nuevos se incrementará en 79% para el año 2035.¹⁻¹⁰

Según los datos del más reciente estudio de carga global del cáncer (GLOBOCAN), en el año 2020, el CCR ocupó el tercer lugar entre las neoplasias malignas más frecuentemente diagnosticadas en todo el mundo, siendo responsable de 10% del total de casos nuevos de cáncer, solo superado por el cáncer de seno (11,7% del total de casos nuevos) y el cáncer de pulmón (11,4%), a la vez que ocasionó 9,4% del total de muertes registradas por cáncer, ocupando el segundo lugar luego del cáncer de pulmón (18%); de otra parte, por género el CCR fue el segundo cáncer más común en las mujeres, así como el tercero en los hombres y con respecto a la mortalidad representó la tercera causa de muerte por malignidad tanto en hombres (después del cáncer de pulmón y del cáncer de hígado) como en mujeres (**Tablas 1 y 2**).^{1-3,5-8,11}

Según la etiología y el origen de las anomalías genéticas subyacentes, el CCR se clasifica en tres tipos: esporádico, familiar y hereditario. Se estima que 65%-75% de todos los CCR son esporádicos, 10%-30% corresponden al tipo de predisposición familiar y 5%-10% al hereditario.^{4,8,10,12-17}

Tabla 1. Principales neoplasias malignas diagnosticadas globalmente en 2020, por sexo.⁷

Hombres		Mujeres	
Malignidad	Incidencia	Malignidad	Incidencia
Cáncer de pulmón	14,3%	Cáncer de seno	24,5%
Cáncer de próstata	14,1%	Cáncer colorrectal	9,4%
Cáncer colorrectal	10,6%	Cáncer de pulmón	8,4%
Cáncer de estómago	7,1%	Cáncer de cérvix	6,5%
Cáncer hepático	6,3%	Cáncer de tiroides	4,9%

El CCR esporádico es aquel que aparece a consecuencia de mutaciones somáticas puntuales no vinculadas a síndromes hereditarios, las cuales afectan a células individuales y su progenie; estas mutaciones se adquieren durante la vida y en más de 70% de los casos siguen una secuencia bien definida, a la vez que involucran a numerosos genes y se traducen, mayoritariamente, en la clásica evolución morfológica de epitelio normal-adenoma-displasia-carcinoma. El tipo hereditario obedece a mutaciones inactivadoras de la línea germinal, de alta penetrancia y que comprometen a genes supresores tumorales y oncogenes, particularmente susceptibles, de los cuales solo se ha identificado una minoría, hasta el momento, puesto que las mutaciones de alta penetrancia apenas si explican 5% a 10% de todos los CCR hereditarios; este tipo de CCR comprende, a su vez, varios subtipos bien definidos, cada uno de ellos asociado a un grupo específico de genes alterados (**Tabla 3**), y dado que las mutaciones responsables afectan a uno de los alelos del gen, el evento desencadenante de la carcinogénesis es la adquisición de mutaciones puntuales en el otro alelo. Por último, en el CCR de tipo familiar

Tabla 2. Primeras cinco causas de mortalidad por cáncer en 2020, según sexo.⁷

Hombres		Mujeres	
Malignidad	% mortalidad	Malignidad	% mortalidad
Cáncer de pulmón	21,5%	Cáncer de seno	15,5%
Cáncer hepático	10,5%	Cáncer de pulmón	13,7%
Cáncer colorrectal	9,3%	Cáncer colorrectal	9,5%
Cáncer de estómago	9,1%	Cáncer de cérvix	7,7%
Cáncer de próstata	6,8%	Cáncer de estómago	6%

no existe una herencia mendeliana, pero el antecedente consistente de la enfermedad entre los familiares en 1º o 2º grado de consanguinidad indica un importante componente hereditario; actualmente se considera que dicha predispo-

sición familiar puede obedecer tanto a mutaciones menores de la línea germinal (de baja o moderada penetrancia) como a polimorfismos de nucleótido único en los mismos genes supresores vinculados al CCR hereditario.^{4,5,8-10,12,14,16-26}

Tabla 3. Subtipos principales de cáncer colorrectal (CCR) hereditario.^{4,5,8,12,21-25}

Subtipo	Herencia	Genes alterados	Riesgo asociado de CCR*
Síndrome de Lynch	Autosómica dominante	<i>MLH1</i> <i>MSH2</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i> <i>EPCAM</i>	50-80%
Poliposis adenomatosa familiar (PAF) -PAF atenuada (PAFA)	Autosómica dominante	<i>APC</i>	100% 70%
Poliposis asociada a <i>MUTYH</i>	Autosómica recesiva	<i>MUTYH</i> **	80%
Síndrome de Peutz-Jeghers	Autosómica dominante	<i>STK11</i>	39%
Síndrome de poliposis juvenil	Autosómica dominante	<i>SMAD4</i> <i>BMPRIA</i>	39%
Poliposis asociada a corrección de lectura de polimerasa	Autosómica dominante	<i>POLD1</i> <i>POLE</i>	ND
Poliposis mixta hereditaria	Autosómica dominante	<i>GREM1</i>	ND

ND= No determinado.

*Durante la vida; **Previamente denominado *MYH*.

BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA CARCINOGENÉISIS DEL CÁNCER COLORRECTAL

Durante el desarrollo del CCR las células epiteliales del tracto intestinal adquieren de manera secuencial y acumulan mutaciones de genes específicos (mayoritariamente oncogenes, genes supresores tumorales y genes relacionados con los mecanismos de reparación del ADN), así como alteraciones epigenéticas múltiples, a las que se suman diversas anomalías del microambiente tumoral. Ahora bien, la aparición de mutaciones genéticas y la acumulación de las mismas está determinada por la inestabilidad genómica celular y esta última, a su vez, obedece a tres mecanismos primordiales, que comprenden: la inestabilidad cromosómica, la metilación de las islas CpG y la inestabilidad de microsatélites (**Figura 1**).^{1-5,8-10,12-18,20,21,27-30}

La inestabilidad cromosómica está asociada a 65%-85% de todos los CCR esporádicos e implica una tasa acelerada de ganancias o pérdidas de la totalidad o grandes porciones cromosómicas, de modo que se caracteriza por defectos en la estructura o el número de cromosomas (principalmente aneuploidías), amplificaciones genómicas subcromosomales, rearrreglos cromosómicos y una alta frecuencia de pérdida de heterocigosidad. En los CCR vinculados a inestabilidad cromosómica es usual la acumulación de un grupo distintivo de mutaciones en genes específicos (sobre todo, genes supresores tumorales y oncogenes), acompañada de anomalías cariotípi-

cas y la activación de vías críticas para la iniciación y progresión de la malignización celular. Los principales genes comprometidos incluyen, entre otros a: *APC*, *KRAS*, *PIK3CA* y *TP53*; las mutaciones inactivadoras (germinales o somáticas) del gen *APC*, localizado en 5q2, son consideradas como el principal evento iniciador de la carcinogénesis, se traducen en la activación anormal de la vía de señalización Wnt/APC/ β -catenina y usualmente son seguidas por la adquisición de mutaciones activadoras del gen *KRAS* (ubicado en 12p12), la pérdida de heterocigosidad 18q (que involucra a los genes *DCC*, *SMAD2* y *SMAD4*) y mutaciones inactivadoras de *TP53*. De manera típica, los CCR causados por inestabilidad cromosómica afectan de preferencia a la porción distal del colon izquierdo, a la vez que exhiben un pronóstico pobre, independientemente del estadio y la terapia.^{3-5,8,10-14,16,17,18,20,21,27-30}

En alrededor de 10%-20% de los CCR esporádicos la inestabilidad de microsatélites es el mecanismo subyacente y esta no solo es excluyente con la inestabilidad cromosómica, sino que se asocia de manera característica a cariotipos diploides y menores pérdidas de heterocigosidad (**Figura 2**). La inestabilidad de microsatélites aparece a consecuencia de mutaciones inactivadoras de los genes relacionados con el sistema de reparación de los errores de replicación del ADN (**Tabla 4**). Las

mutaciones inactivadoras de tales genes pueden ser somáticas o de la línea germinal (hasta la fecha han sido reconocidas más de 1.5000 variantes germinales de dichos genes) y estas últimas se identifican en alrededor de 20% de los pacientes con CCR resultante de la inestabilidad de microsatélites, mientras que las mutaciones somáticas se detectan en al

menos 70% de ellos. Ahora bien, tales tumores suelen localizarse proximales al ángulo esplénico del colon, a menudo son microscópicamente poco diferenciados, con fenotipo mucinoso y asociados a infiltración linfocítica prominente; además, tienden a exhibir un pronóstico más favorable y una menor frecuencia de metástasis a distancia.^{3,5,8,10-14,16-18,25,27,30}

Figura 1. Mecanismos primordiales de la inestabilidad genómica vinculados a la carcinogénicos del cáncer colorrectal y principales genes comprometidos en cada uno de ellos.^{3,8,12,13,17,20,27}

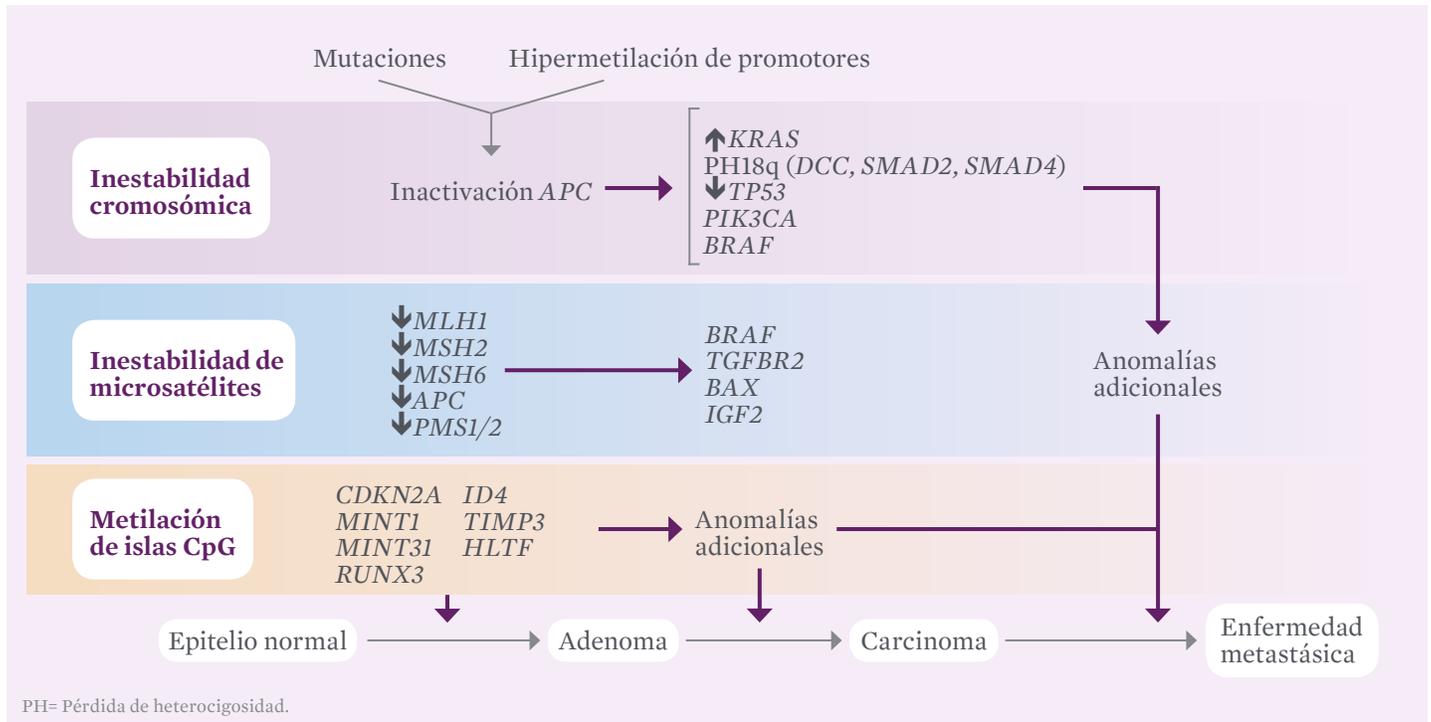
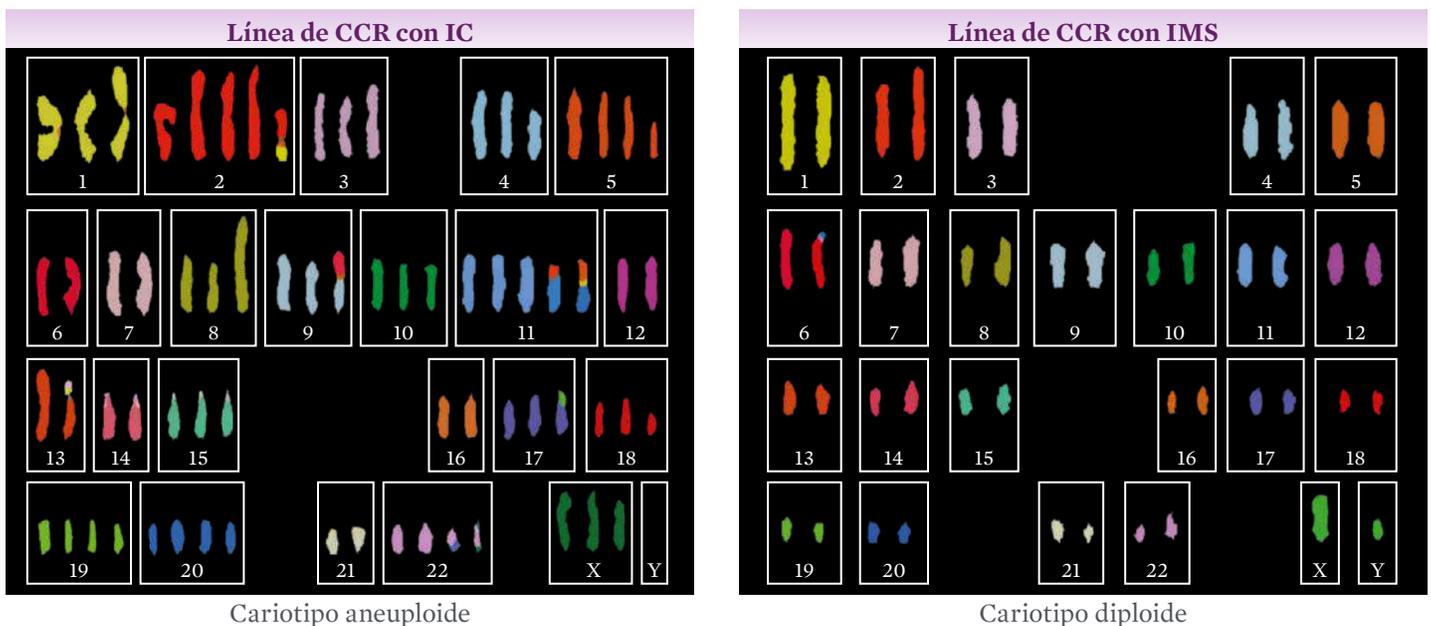


Figura 2. Comparación de las anomalías en el número de cromosomas entre dos líneas representativas de cáncer colorrectal, caracterizadas por inestabilidad cromosómica (A) o inestabilidad de microsatélites (B).¹⁷



CCR= Cáncer colorrectal; IC= Inestabilidad cromosómica; IMS= Inestabilidad de microsatélites.

Por último, la metilación de las islas CpG en las regiones promotoras de ciertos genes, con funciones supresoras tumorales y vinculados principalmente con el ciclo celular, da como resultado la inactivación transcripcional de los mismos. Dicho mecanismo carcinogénico se identifica en alrededor de 20% de los CCR esporádicos y hasta en 35% de todos los CCR, las regiones promotoras metiladas corresponden con mayor frecuencia a los genes *MLH1*, *CDKN2A*, *MINT1*, *MINT2* y *MINT31* (**Tabla 5**), siendo la anomalía más común la hiperme-

tilación en la región promotora del gen *MLH1* (ya que está presente en alrededor de 80% de los CCR esporádicos y en 20% de todos los CCR vinculados a la metilación de las islas CpG), la cual es considerada, además, como un evento temprano y exhibe una alta asociación con las mutaciones inactivadoras del gen *BRAF* (en particular la mutación V600E). Aproximadamente 30%-40% de los CCR localizados en el colon proximal obedecen a este mecanismo carcinogénico, al igual que 5%-15% de los CCR ubicados en el colon distal y el recto.^{3,5,8,10-14,17,18,20,21,25,27-31}

Tabla 4. Genes del sistema de reparación de errores de replicación del ADN, afectados con mayor frecuencia por la inestabilidad de microsatélites, en el cáncer colorrectal.^{3,5,8,13,14,18,25,27,30}

Genes con alta frecuencia de afectación		Genes afectados con menos frecuencia	
<i>MLH1</i>	<i>PMS1</i>	<i>MSH3</i>	<i>PTEN</i>
<i>MSH2</i>	<i>PMS2</i>	<i>GRB1</i>	<i>BML</i>
<i>MSH6</i>	<i>BAX</i>	<i>TCF4</i>	<i>CHK1</i>
<i>APC</i>	<i>TGFBR2</i>	<i>WISP3</i>	<i>RAD50</i>

Tabla 5. Principales genes supresores involucrados en el ciclo celular afectados por hipermetilación de sus regiones promotoras, en el cáncer colorrectal dependiente de la metilación de las islas CpG.^{3,10,12,13,30}

Genes con alta frecuencia de afectación	Genes afectados con menos frecuencia	
<i>MLH1</i>	<i>CACNA1G</i>	<i>ID4</i>
<i>CDKN2A2</i>	<i>IGF2</i>	<i>TSLC1</i>
<i>MINT1</i>	<i>SOCS1</i>	<i>TIMP3</i>
<i>MINT2</i>	<i>NEUROG1</i>	<i>HRK</i>
<i>MINT31</i>	<i>HLTF</i>	<i>RSASF1A</i>
<i>RUNX3</i>	<i>GATA5</i>	

ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS: CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DISTINTIVAS DE LOS PRINCIPALES SUBTIPOS

Si bien los CCR representan un amplio espectro de neoplasias, desde tumores benignos hasta carcinomas invasivos, son predominantemente tumores derivados del epitelio, del tipo de adenomas o adenocarcinomas, con una relativa homogeneidad histológica. De acuerdo con la más reciente clasificación histopatológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los CCR comprenden los siguientes grupos básicos: adenocarcinoma clásico, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma de células en anillo de sello, otros adenocarcinomas (incluyendo el adenocarcinoma serado y el adenocarcinoma micropapilar), carcinoma medular, carcinoma escamocelular, carcinoma adenoescamoso, carcinoma indiferenciado, carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, carcinoma neuroendocrino de células grandes y otros (especificados por subtipificación).^{11,16,30-34}

Más de 90% de los CCR son adenocarcinomas y de ellos los subtipos más relevantes son el clásico, el mucinoso y el de células en anillo de sello. Según el porcentaje de formación glandular o PFG, los adenocarcinomas se categorizan en bien diferenciados (PFG > 95%), moderadamente diferenciados (PFG entre ≥ 50% y 95%) o poco diferenciados (PFG < 49%); a estos últimos (**Figura 3**) corresponde de 3,3% a 18% del total de CCR.^{16,30,32-36}

Alrededor de 10% a 15% de los CCR son adenocarcinomas mucinosos, cuyo rasgo característico es la presencia de un patrón de estructuras acinares > 50%, acompañado de

prominentes depósitos extracelulares de mucina y células usualmente dispuestas en filas (**Figura 4**).^{11,30,32-34,36-39}

Por definición el adenocarcinoma de células en anillo de sello es aquel que presenta > 50% de células tumorales con una marcada acumulación intracitoplasmática de mucina, que desplaza hacia la periferia al núcleo celular (**Figura 5**) y puede presentar depósitos extracelulares de mucina, de dimensiones variables, o bien un infiltrado difuso con mínima acumulación extracelular de mucina. Este subtipo es poco frecuente, ya que constituye apenas 1% a 2,4% de la totalidad de CCR y está asociado a un pronóstico particularmente pobre.^{30,32-38,40,41}

Figura 3. Imagen histológica típica de un adenocarcinoma de colon poco diferenciado, con un porcentaje de formación glandular < 49%.³³⁻³⁶

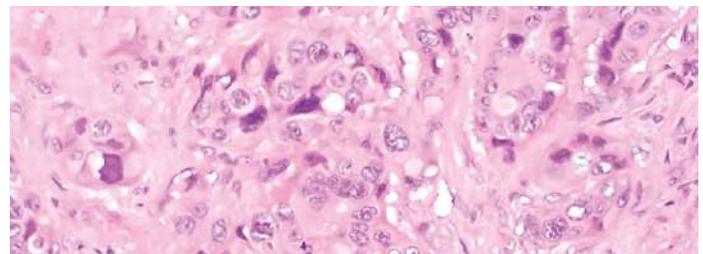


Figura 4. Imagen histológica característica de un adenocarcinoma mucinoso, con abundantes depósitos extracelulares de mucinas y células dispuestas en filas.^{33,34,36,39}

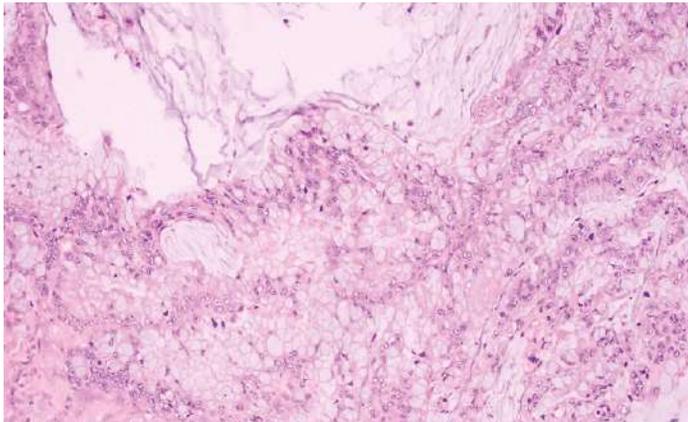
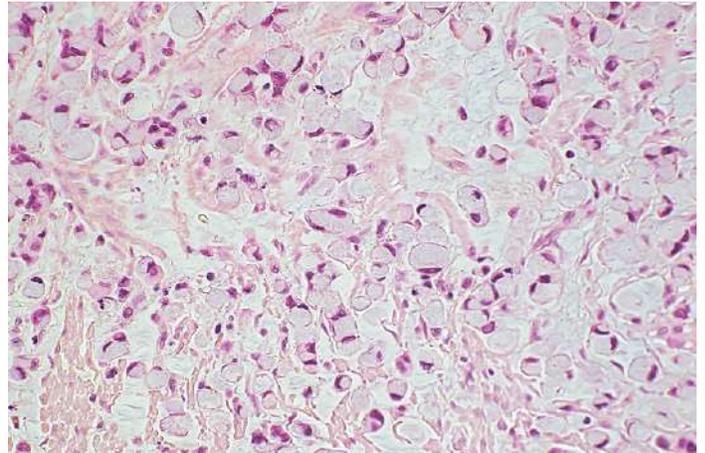


Figura 5. Aspecto histológico del adenocarcinoma de células en anillo de sello.^{33,34,36}



Capítulo 3

CÁNCER DE PULMÓN

ASPECTOS GENERALES Y EPIDEMIOLÓGICOS

El cáncer de pulmón abarca un grupo heterogéneo de neoplasias derivadas mayoritariamente de las células del epitelio respiratorio, clasificadas de acuerdo con su célula de origen y características histopatológicas en dos tipos básicos: el cáncer de pulmón de célula pequeña (CPCP o SCLC, por Small Cell Lung Cancer) y el de célula no pequeña (CPCNP o NSCLC, por Non-Small Cell Lung Cancer); este último, a su vez, se divide en varios subtipos, de los cuales los más importantes son: el adenocarcinoma, el carcinoma escamocelular y el carcinoma neuroendocrino de células grandes.¹⁻¹⁰

Ahora bien, la clasificación vigente de la Organización Mundial de la Salud (OMS) define los subtipos principales del cáncer de pulmón según criterios histológicos e inmunohistoquímicos (**Tabla 1**) y es aplicable tanto a los especímenes de resección como al material de citología y a las biopsias pequeñas. Dicha clasificación no solo incluye lesiones precursoras de los adenocarcinomas y los carcinomas de células escamosas, sino que reconoce una categoría específica para todos los tumores neuroendocrinos, que incluye a los tumores carcinoides típicos, los carcinoides atípicos, el CPCP y el carcinoma neuroendocrino de células grandes (CNCG o LCNEC, por Large Cell Neuroendocrine Carcinoma), a la vez que subclasifica al CPCP en puro y combinado.^{1,3,5,9,11-15}

En la actualidad el cáncer de pulmón continúa representando una de las neoplasias malignas más comunes y la primera causa de mortalidad por cáncer entre la población

adulto a nivel mundial. De todos los cánceres de pulmón se estima que 13% a 20% corresponde al CPCP, en tanto que 80% a 85% son CPCNP. Según los datos del más reciente estudio GLOBOCAN, en 2020 el cáncer de pulmón ocupó el segundo lugar en incidencia entre la población general, ya que globalmente fueron reportados más de 2,2 millones de casos nuevos (2'206.771, para una incidencia de 11,4% del total de cánceres) y ocasionó más de 1,8 millones de fallecimientos, es decir 18% de la totalidad de muertes por cáncer; entre los hombres ocupa el primer lugar en términos de incidencia (14,3%) y mortalidad (21,5%), mientras que en las mujeres es la tercera neoplasia maligna más común (incidencia: 8,4%) después del cáncer de seno y el cáncer colorrectal, así como la segunda causa de muerte por cáncer (con una tasa de mortalidad de 13,7%), solo superado por el cáncer de seno.^{1,2,4-7,9,10,14,16,17}

Tabla 1. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud, de los principales tipos de cánceres de pulmón.^{1,5,11,13-15}

Categoría	Subtipos	Categoría	Subtipos
Adenocarcinoma	<ul style="list-style-type: none"> • Temprano: <ul style="list-style-type: none"> - Adenocarcinoma <i>in situ</i> - Carcinoma mínimamente invasivo - Hiperplasia adenomatosa atípica • Avanzado: <ul style="list-style-type: none"> - Adenocarcinoma lepidico - Adenocarcinoma acinar - Adenocarcinoma papilar - Adenocarcinoma micropapilar - Adenocarcinoma sólido 	<ul style="list-style-type: none"> • Variantes: <ul style="list-style-type: none"> - Adenocarcinoma mucinoso invasivo - Adenocarcinoma coloide - Adenocarcinoma entérico - Adenocarcinoma fetal 	<ul style="list-style-type: none"> - CPCP: puro o combinado (mixto) - Carcinoma neuroendocrino de células grandes - Tumores carcinoides típicos - Tumores carcinoides atípicos
			<ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma de células grandes - Carcinoma adenoescamoso
Carcinoma de células escamosas (CCE)	<ul style="list-style-type: none"> • Temprano: <ul style="list-style-type: none"> - CCE <i>in situ</i> • Avanzado: <ul style="list-style-type: none"> - CCE queratinizante - CCE no queratinizante - CCE basaloide 		<ul style="list-style-type: none"> - Pleomórfico - De células fusiformes - De célula gigante - Carcinosarcoma - Blastoma pulmonar
			<ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma mucoepidermoide - Carcinoma adenoide quístico - Carcinoma epitelial-mioepitelial - Adenoma pleomórfico

CPCP= Carcinoma pulmonar de célula pequeña.

CONSIDERACIONES MOLECULARES E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS SUBTIPOS MÁS RELEVANTES

El CPCP se caracteriza por su crecimiento agresivo, alta frecuencia de metástasis al momento del diagnóstico y elevada mortalidad temprana. Mientras que los tumores neuroendocrinos del tipo carcinoide derivan de células neuroendocrinas bien diferenciadas (células de Kulchitsky), el CPCP puede originarse tanto de estas como de células neuroendocrinas poco diferenciadas y presenta como rasgo distintivo la sobreexpresión de marcadores neuroendocrinos tales como sinaptofisina, cromogranina A, enolasa específica de neuronas y CD56, también denominada molécula de adhesión de células neurales (NCAM, por Neural Cell Adhesion Molecule).^{1,3-5,8,15,18,19,23}

Ciertas anomalías genéticas y moleculares han sido reportadas consistentemente en los CPCP, si bien ninguna de ellas es específica. Las alteraciones genéticas más frecuentes comprometen a los genes *TP53* y *RBI*, identificadas en 95%-100% y 75%-93% de los CPCP respectivamente; otras anomalías relativamente comunes involucran a genes tales como *PTEN*, *MYC*, *BCL2*, *SLIT2*, *CREBBP*, *EPHA7* y *FGFR1*. Los aspectos histopatológicos típicos del CPCP puro son la proliferación densa de células tumorales pequeñas, con citoplasma escaso, bordes mal definidos, núcleos hipercromáticos con cromatina nuclear granular fina y nucléolos ausentes o poco evidentes, organizadas en bandas o láminas con extensas áreas necróticas (**Figura 1**).^{5,8,15,19,23-29}

El CPCNP suele diagnosticarse en etapas avanzadas y exhibe una alta heterogeneidad intra e intertumoral, ya que está asociado a numerosas alteraciones genéticas inductoras que involucran a múltiples genes, aunque aquellos más frecuentemente comprometidos incluyen a *KRAS*, *EGFR*, *FGFR*, *ALK*, *BRAF* y *MET* (**Tabla 2**); tales anomalías consisten mayoritariamente en mutaciones somáticas puntuales (deleciones, inserciones, mutaciones con cambio de sentido o sin sentido) y rearrreglos cromosómicos (amplificaciones, fusiones, deleciones, duplicaciones y transloca-

ciones). De los distintos subtipos de CPCNP el de mayor prevalencia es el adenocarcinoma (30%-50% de todos los CPCNP), seguido del carcinoma escamocelular (25%-30%) y el carcinoma neuroendocrino de células grandes (5%-10%).^{2,4-7,9,10,12,14,20,22,30-34}

Figura 1. Características histológicas de las células del CPCP puro en la citología de aspirado/biopsia (A) y tinción de hematoxilina-eosina que muestra la citoarquitectura típica y áreas de necrosis (B).^{15,26-29}

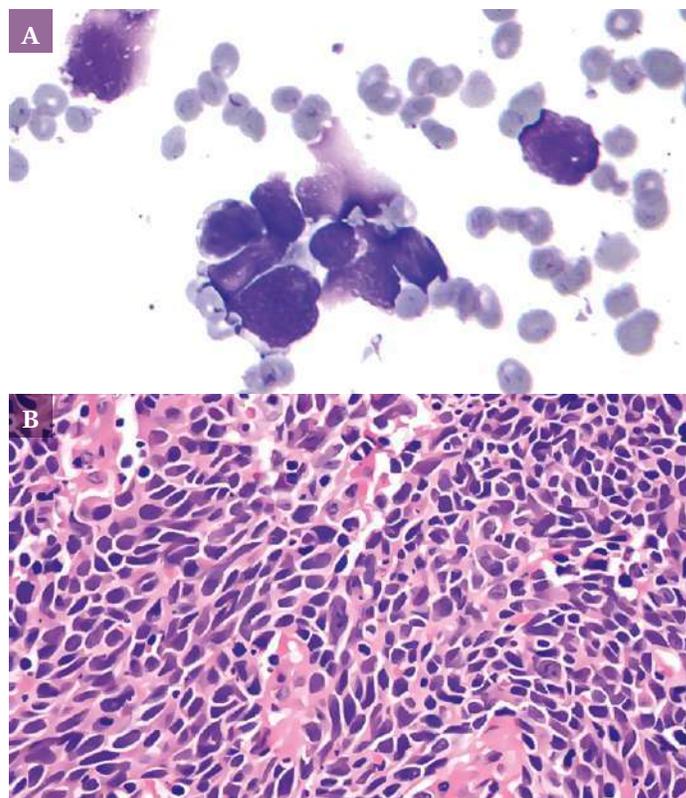


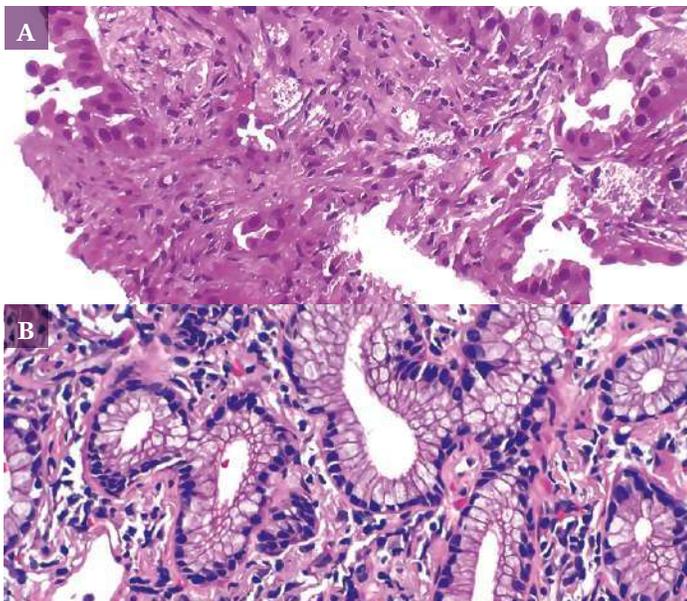
Tabla 2. Principales genes afectados por alteraciones inductoras del CPCNP y frecuencias respectivas.^{4-6,10,31}

Genes	Frecuencia	Genes	Frecuencia	Genes	Frecuencia
<i>KRAS</i>	25-40%	<i>BRAF</i>	3-5%	<i>PIK3CA</i>	1-4%
<i>EGFR</i>	10-35%	<i>HER2</i>	3-5%	<i>RET</i>	1-2%
<i>FGFR</i>	20%	<i>MET</i>	3-4%	<i>ROS1</i>	1-2%
<i>ALK</i>	5-10%	<i>DDR2</i>	3-4%	<i>AKT</i>	1-2%

El adenocarcinoma usualmente evoluciona a partir de las glándulas de la mucosa, la lesión premaligna precursora es la hiperplasia adenomatosa atípica y las anomalías inductoras más comúnmente identificadas son las de los genes *KRAS*, *EGFR*, *ALK*, *BRAF*, *PIK3CA* y *HER2*, pero la frecuencia de estas varía dependiendo del subtipo de adenocarcinoma: lepidico, acinar, papilar o micropapilar o las variantes del mismo (mucinoso invasivo, coloide, entérico y fetal). La característica histológica distintiva del subtipo lepidico es la proliferación predominante de células neoplásicas similares a neumocitos tipo II o células de Clara a lo largo de las superficies de las paredes alveolares, mientras que el subtipo acinar se caracteriza por la estructura glandular, que invade el estroma fibroso (**Figura 2**).^{3-6,9-11,14,26,27,30,32,34-39}

Por su parte, el adenocarcinoma papilar suele ser de grado intermedio en la mayoría de los casos y consiste en células neoplásicas cuboidales o columnares, con abundante mucina apical así como pequeños núcleos basales, que proliferan formando múltiples capas sobre la superficie de un área central fibrovascular y es frecuente observar estructuras papilares flotantes en los espacios alveolares (**Figura 3**); la presencia de un componente micropapilar o de un patrón invasivo está asociada a mal pronóstico.^{3,11,26,27,37,38,40,41}

Figura 2. Aspecto histológico típico del adenocarcinoma lepidico, en el que se observan células neoplásicas cuboidales a lo largo de las paredes alveolares (A) y del adenocarcinoma acinar, con su citoarquitectura distintiva (B).^{26,27,36-39}



El carcinoma escamocelular usualmente ocurre en la región central del pulmón (árbol traqueobronquial o bronquios principales), puede ser queratinizante, no queratinizante o basaloides, considerándose como queratinizante si está presente cualquier cantidad de queratinización y basaloides si dicho componente es > 50%; los rasgos indicativos de diferenciación escamosa incluyen: puentes intercelulares, queratinización de células individuales y formación de conglomerados escamosos, junto con la positividad para los marcadores inmunohistoquímicos respectivos y la expresión de biomarcadores escamosos, como las proteínas CK5, p63, p40 y desmogleína (**Figura 4**).^{3,11,26,27,34,42-45}

El carcinoma neuroendocrino de células grandes es particularmente agresivo, suele localizarse en la periferia pulmonar y tiene un aspecto histológico característico, ya que las células grandes, poligonales, de núcleos hiperromáticos, con nucléolos prominentes y un bajo índice núcleo/citoplasma, suelen organizarse en patrones trabeculares, en roseta o empalizada; además, tales células exhiben por lo menos un marcador inmunohistoquímico neuroendocrino y/o gránulos neuroendocrinos citoplasmáticos prominentes (**Figura 5**).^{3,5,11,19,26,27,46-48}

Figura 3. Adenocarcinoma papilar con tinción de hematoxilina-eosina.^{26,27,37,38,40,41}

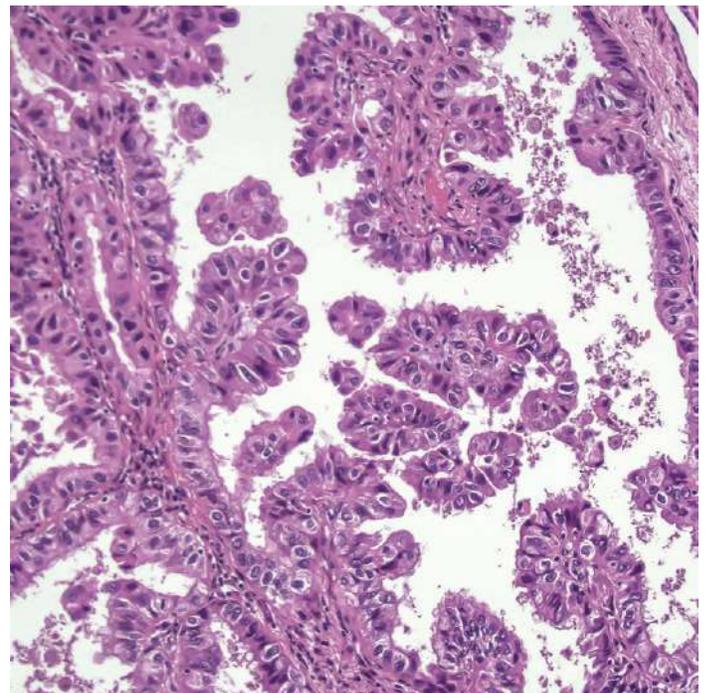


Figura 4. Tinción de hematoxilina-eosina de biopsia bronquial correspondiente a carcinoma escamocelular, con células poligonales y puentes intercelulares entre ellas.^{27,44,45}

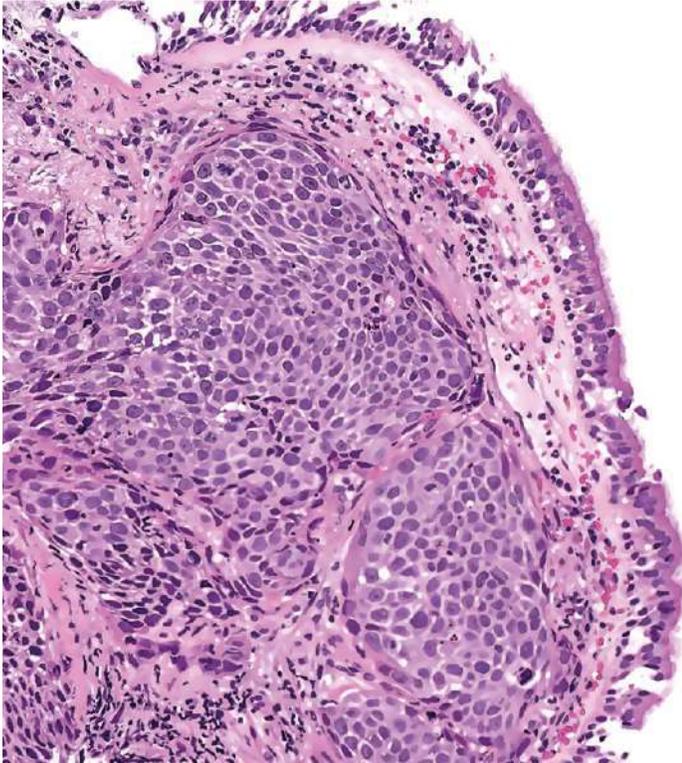
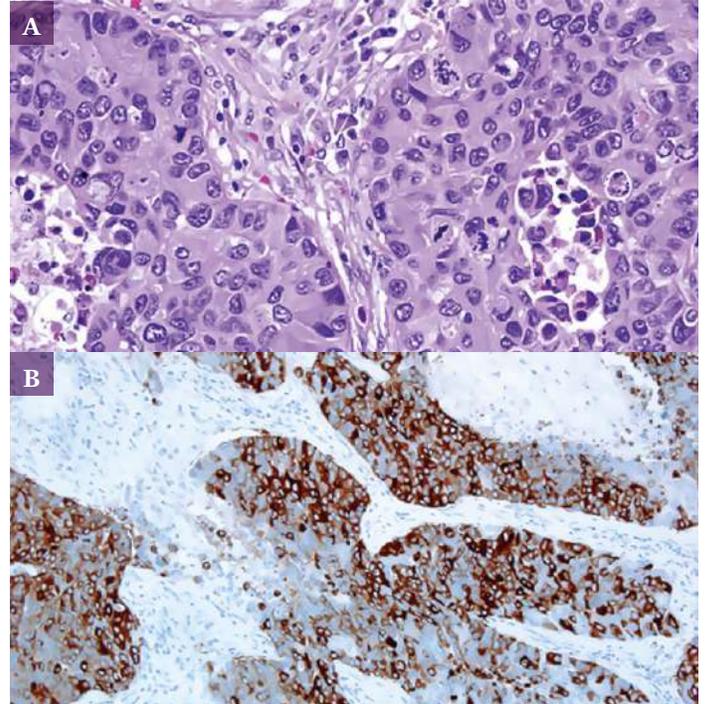


Figura 5. Carcinoma neuroendocrino de células grandes, con las características células neoplásicas poligonales, de abundante citoplasma y nucléolos prominentes, organizadas en rosetas (A) y estudio inmunohistoquímico que muestra abundantes gránulos intracelulares de sinaptofisina (B).^{26,27,46-48}



Capítulo 4

CÁNCER DE OVARIO

GENERALIDADES, RELEVANCIA CLÍNICA Y CLASIFICACIÓN

El carcinoma de ovario (CO) comprende un grupo heterogéneo de neoplasias con diferencias significativas entre ellas en cuanto a su patogenia, factores de riesgo, célula de origen, lesiones precursoras, características genéticas/moleculares y progresión. En conjunto representan la principal neoplasia ovárica y, de hecho, a nivel mundial el CO es la primera causa de mortalidad por cánceres ginecológicos, si bien ocupa el octavo puesto tanto en frecuencia como en mortalidad debida a cáncer entre la población femenina, de acuerdo con los datos del estudio de carga global del cáncer (GLOBOCAN 2020).¹⁻¹⁰

La clasificación 2020 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) establece 5 variedades (subtipos) principales: carcinoma seroso de alto grado (CSAG o HGSC, por High-Grade Serous Carcinoma), carcinoma seroso de bajo grado (CSBG o LGSC), carcinoma endometriode (CE), carcinoma de células claras (CCC) y carcinoma mucinoso (CM). Por otra parte, de acuerdo con el origen anatómico/embriológico de la lesión precursora (clasificación fenotípica), el CO comprende tres categorías: tumores de la superficie epitelial-estromal

(alrededor de 90% de los casos), tumores del estroma de los cordones sexuales (2-5%) y tumores de células germinales (3-5%); adicionalmente, según la agresividad e invasividad, el CO se clasifica en: de tipo I, correspondiente a los tumores de bajo grado e indolentes (serosos, endometrioides, de células claras o mucinosos), o de tipo II, que comprende a los tumores más agresivos y de alto grado (incluyendo al CSAG y los tumores mesodérmicos mixtos, así como a los carcinomas indiferenciados).^{1-3,5,7,8,11-13}

Los datos epidemiológicos indican que la variedad histológica de mayor prevalencia es el CSAG (50%-70% de la casuística), seguido del CE (8%-10%), el CCC (6%-10%), el CSBG (5%) y el CM (3%-4%). Ahora bien, la mayoría de los carcinomas serosos se originan en la porción distal de las trompas uterinas, a partir de una lesión precursora denominada carcinoma intraepitelial seroso tubario (STIC,

por Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma) en el caso de los CSAG, mientras que los demás subtipos son de origen ovárico. Es importante señalar que los distintos subtipos histológicos presentan características genéticas/moleculares distintivas (dadas por su perfil mutacional específico), de modo que, entre otros aspectos, responden de manera diferente a las terapias.^{1,3-8,12,14-17}

CARACTERÍSTICAS MOLECULARES E HISTOPATOLÓGICAS DE LAS PRINCIPALES VARIEDADES

Los estudios de caracterización genética y molecular masiva han evidenciado que el CSAG está asociado a una alta frecuencia de mutaciones inactivadoras de *TP53*, *BRCA1* y *BRCA2*, en el CSBG predominan las mutaciones de los genes *KRAS*, *BRAF* o *NRAS*, en el CE los genes mutados con mayor frecuencia son *CTNNB1*, *ARIDIA*, *PIK3CA* y *PTEN*, mientras que el CCC exhiba una elevada frecuencia de mutaciones en *ARIDIA* o *PIK3CA* y en el CM la mutación más frecuente es la de *KRAS* (**Tabla 1**).^{1-3,5,6,7,11-13,16-21}

El rasgo histopatológico típico del CSAG es la presencia de conglomerados sólidos de células cuboidales o columnares, organizadas en dos patrones principales de citoarquitectura: el clásico, que puede ser papilar (patrón predominante), micropapilar, glandular o sólido; y una variante sólida-pseudoendometriode-transicional, denominada SET (**Figura 1**). Las células tumorales exhiben un alto grado de pleomorfismo y atipia nucleares, nucléolos prominentes, elevado índice mitótico, citoplasma eosinofílico, marcadores inmunohistoquímicos (p53, WT-1, p16, CK7 o PAX8) y un índice de proliferación Ki-67 alto.^{1,2,17,20-25}

Al examen microscópico, el CSBG está compuesto por una población homogénea de células pequeñas que exhiben escaso citoplasma, nucléolos prominentes, atipia nuclear leve a moderada y sin pleomorfismo, organizadas en formaciones papilares (**Figura 2**). Además de los marcadores mencionados, las células del CSBG consistentemente expresan receptores para estrógenos y para progesterona, a la vez que tienen un índice Ki-67 bajo (< 3%).^{1,3,20-22,26-28}

El carcinoma endometriode con frecuencia está asociado a endometriosis o contiene áreas de adenofibroma endometriode y en cerca de 40% de los casos la lesión precursora consiste en endometriosis atípica. De manera característica, está compuesto por células columnares estratificadas alargadas, de citoplasma discretamente eosinofílico y con acumulación distal de mucina, que forman patrones glandulares, cribiformes y/o villoglandulares; la diferenciación escamosa ocurre en más de 50% de estos tumores y constituye un rasgo histopatológico distintivo (**Figura 3**). Según el perfil mutacional, se clasifica en 4 subtipos principales y ello tiene relevancia terapéutica.^{1,3,15,20,21,29-32}

El carcinoma de células claras también tiene una fuerte asociación con la endometriosis; en este tumor se describen tres patrones típicos de citoarquitectura: papilar, túbulo-quístico o sólido y las células constitutivas (por lo general cuboidales o poliédricas) presentan un citoplasma claro o discretamente eosinofílico, núcleos alargados atípicos con prominentes nucléolos y sin pleomorfismo significativo (menor de 40%). Las características histológicas distintivas son la presencia de complejos papilares múltiples, cuerpos hialinos y un abundante material basal densamente hialino o un estroma mucoide que expande el centro de las papilas (**Figura 4**); a diferencia de otros CO, las células tumorales exhiben una baja actividad mitótica.^{1,20,21,30,33-36}

Tabla 1. Principales genes mutados según la variedad histopatológica del carcinoma de ovario.^{1,3,5}

Variedad	Genes mutados con mayor frecuencia		
Carcinoma seroso de alto grado	<i>TP53</i> <i>BCRA1</i> <i>BCRA2</i>	<i>NF1</i> <i>RBI</i> <i>CDK12</i>	<i>FAT3</i> <i>CSMD3</i>
Carcinoma seroso de bajo grado	<i>KRAS</i> <i>NRAS</i> <i>BRAF</i>	<i>HER2</i> <i>ERBB2</i> <i>EIF1AX</i>	<i>USP9X</i> <i>FFAR1</i>
Carcinoma endometriode	<i>CTNNB1</i> <i>ARIDIA</i> <i>PIK3CA</i>	<i>TERT</i> <i>PTEN</i> <i>KRAS</i>	<i>MSI1</i> <i>POLE</i>
Carcinoma de células claras	<i>ARIDIA</i> <i>PIK3CA</i> <i>PTEN</i>	<i>MSI1</i> <i>CTNNB1</i> <i>PPP2R1A</i>	<i>SMARCA4</i> <i>RPL22</i>
Carcinoma mucinoso	<i>KRAS</i> <i>RNF43</i> <i>HER2</i>	<i>PIK3CA</i> <i>BRAF</i> <i>ERBB2</i>	<i>CDKN2A</i> <i>TP53</i>

Figura 1. Aspecto histológico típico del carcinoma seroso de alto grado del tipo clásico, con patrón papilar (A) y del tipo sólido-pseudoendometriode-transicional (B).^{1,17,20,22,24,25}

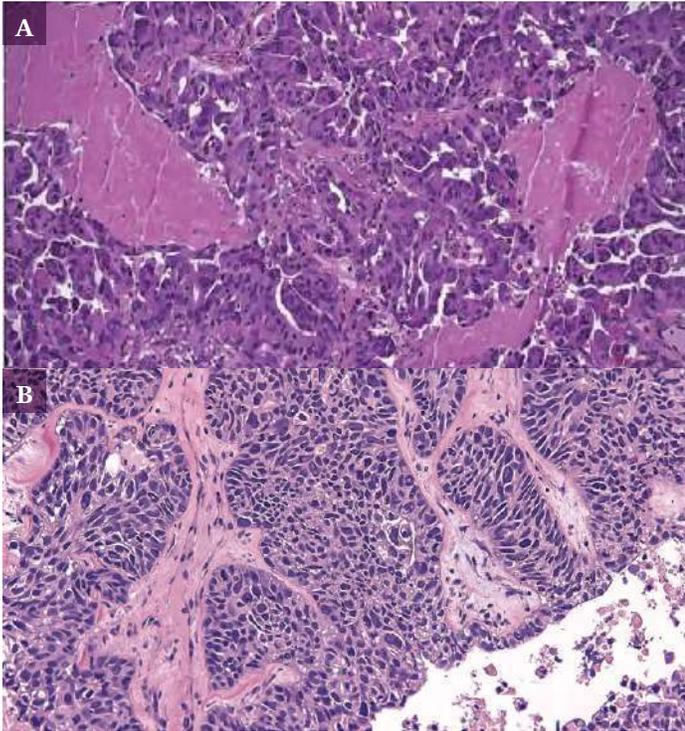


Figura 2. Tinción de hematoxilina-eosina de biopsia correspondiente a un carcinoma seroso de bajo grado; se observan células tumorales homogéneas, con atipia nuclear moderada y un bajo índice mitótico.^{1,20,21,27,28}

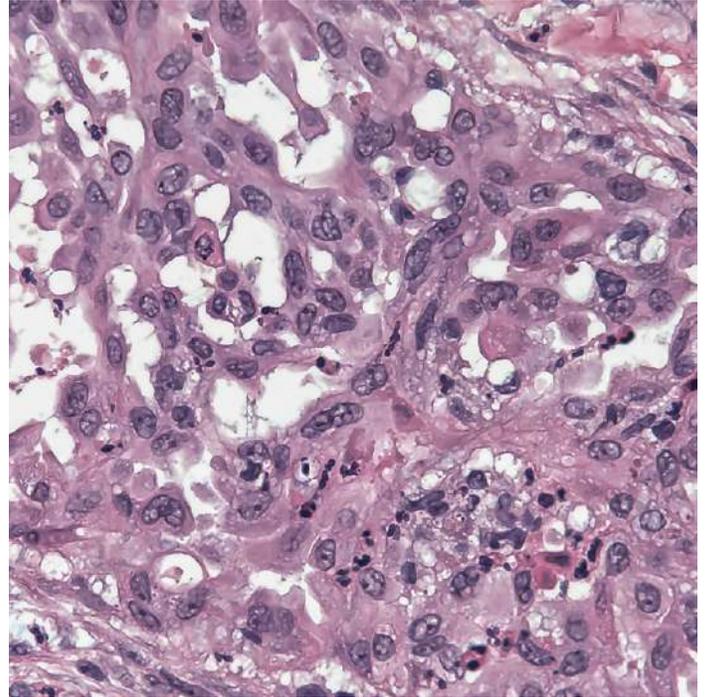


Figura 3. Histología característica de un carcinoma endometriode (CE) de bajo grado y citoarquitectura papilar (A) y de un CE con patrón glandular que presenta áreas de diferenciación escamosa y queratinización (B).^{1,20,21,31,32}

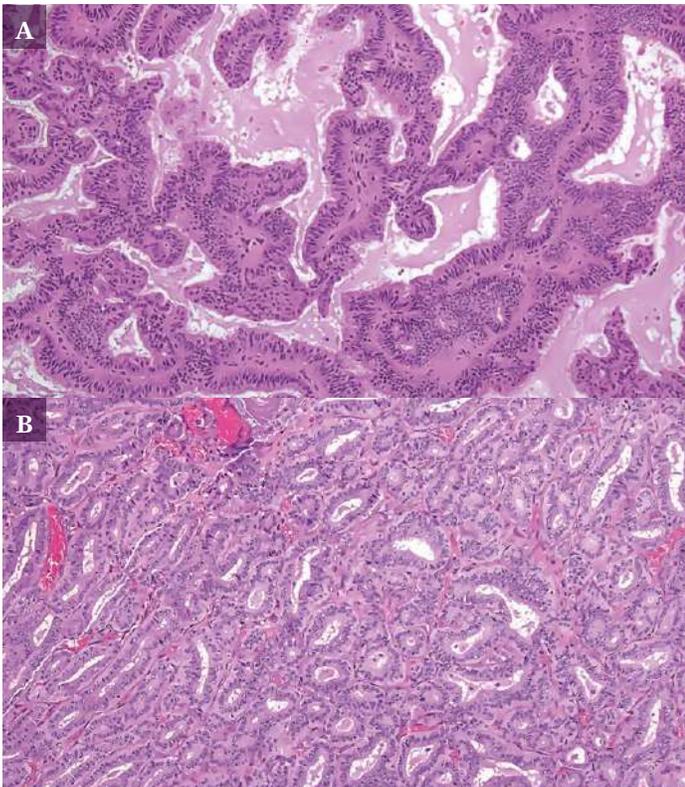
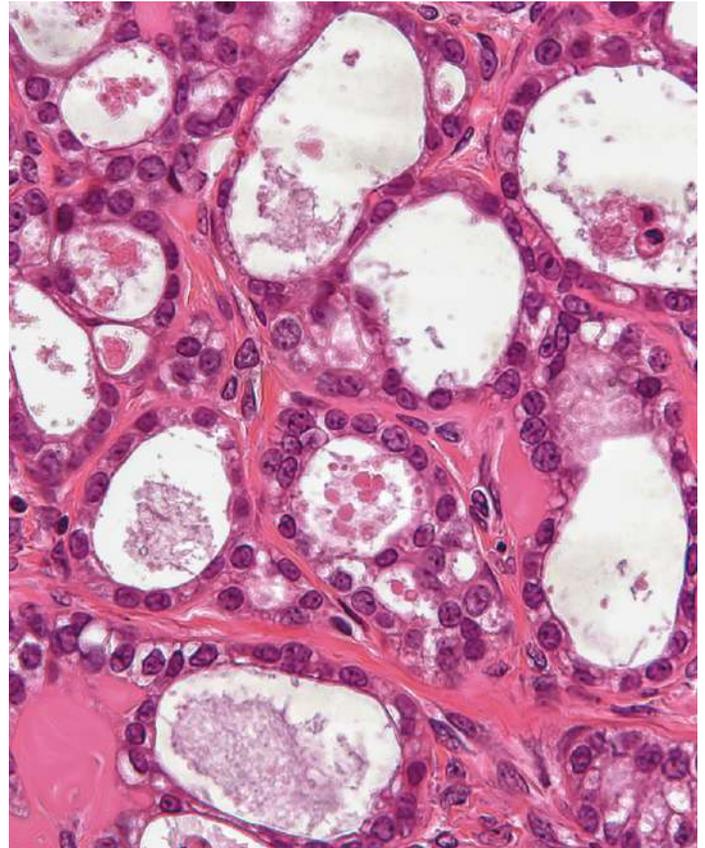


Figura 4. Histología característica del carcinoma ovárico de células claras.^{1,20,21,35,36}



Capítulo 5

CÁNCER DE CÉRVIX UTERINO

CONCEPTOS GENERALES

El carcinoma del cérvix uterino (CCU) está asociado a numerosos factores de riesgo, siendo el más significativo de todos la infección crónica por el virus del papiloma humano (VPH o HPV, por Human Papilloma Virus), en particularmente aquella debida a las variedades de alta oncogenicidad de dicho virus, tales como los subgenotipos 16, 18, 31, 33 y 45, entre otros. Al respecto, se estima que alrededor de 10% de las mujeres infectadas experimentan infección persistente por el VPH y en 70% a 90% de los casos de CCU se detectan los subgenotipos 16 o 18; sin embargo, la infección persistente no es suficiente por sí sola para inducir la carcinogénesis en el epitelio del cérvix, y para ello se requiere no solo de la predisposición hereditaria/familiar, sino también de la conjunción de diversos eventos genéticos y epigenéticos.¹⁻¹²

En la actualidad el CCU continúa siendo una de las neoplasias malignas más frecuentes entre las mujeres de todo el mundo, con más de 500.000 casos nuevos anuales, y representa un problema de salud pública de primer orden. Tal como indican los datos del último reporte de estadísticas globales de cáncer (GLOBOCAN, 2020), entre la población femenina mundial el CCU ocupa el cuarto lugar tanto en incidencia (6,5% de todos los cánceres) como en mortalidad debida a enfermedad maligna (7,7% de todas las muertes), si bien en 36 países, pertenecientes todos ellos a regiones con bajos/medianos Índices de Desarrollo Humano (IDH o HDI, por Human Development Index) como son: América del Sur y el Caribe, África subsahariana y sureste de Asia, sigue ocupando el primer lugar como causa de mortalidad femenina por cáncer.^{1,2,10,12-16}

De acuerdo con sus características histopatológicas el CCU invasivo se clasifica en tres variedades (tipos) principales: carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y carcinoma adenoescamoso. Se estima que al primero de ellos corresponde por lo menos 70% a 80% de la totalidad de los CCU, al adenocarcinoma entre 10% a 25% y al carcinoma adenoescamoso un 5%; además de ellos es preciso mencionar al carcinoma cervical neuroendocrino de célula pequeña, pues aunque este presenta una baja incidencia (menos de 2%) tiene un impacto oncológico sustancial debido a su marcada agresividad y se considera responsable de alrededor de 3% de las muertes debidas a CCU.^{2-6,12,13,17-21}

BIOLOGÍA MOLECULAR E HISTOPATOLOGÍA DE LAS VARIEDADES RELEVANTES

El carcinoma de células escamosas (CCE) deriva de la región exocervical, sobre todo de la unión escamocolumnar, siendo su lesión premaligna la neoplasia intraepitelial cervical (NIC o CIN, por Cervical Intraepithelial Neoplasia). La pérdida de heterocigosidad en múltiples segmentos cromosómicos, ubicados mayoritariamente cerca a las áreas de integración del ADN del VPH al genoma celular es un rasgo genético distintivo, al igual que la alta frecuencia de mutaciones somáticas del gen *PIK3CA*; además, las mutaciones de los genes *HLA-A*, *HLA-B*, *EGFR*, *NFE2L2*, *MAPK1*, *TGFBR2*, *SHKBPI* y *CASP8*, son exclusivas de este tipo de CCU. Las diferencias en la morfología celular determinan distintos variantes, de las cuales las más relevantes son: CCE queratinizado, no queratinizado, papilar y basaloide (**Figura 1**).^{3,4,22-29}

Alrededor de 15% de los adenocarcinomas no están asociados a la infección persistente por el VPH. Estos tumores se originan a partir del epitelio glandular del canal endocervical, la lesión precursora es el adenocarcinoma *in situ* (**Figura 2A**) y exhiben, de manera característica, una alta frecuencia de mutaciones somáticas del gen *KRAS* (a diferencia de los carcinomas de células escamosas, en los que dichas mutaciones son extremadamente raras). El subtipo histológico más frecuente (70%-90%) es el denominado clásico asociado a infección por VPH, en el cual predominan células tumorales columnares no mucinosas y de núcleos hiper cromáticos, mientras que las células mucinosas representan < 50% de la población celular (**Figura 2B**).^{4,12,15,22,24,30-35}

El carcinoma adenoescamoso está asociado sobre todo a la infección persistente por el subgenotipo 18 del VPH, se considera que deriva de las células subcolumnares de reserva (localizadas en la capa basal del endocervix) y la anomalía genética predominante consiste en la mutación inactivadora del gen *ARID1A*. Su rasgo histopatológico distintivo es la presencia de componentes glandulares y escamosos, poco diferenciados, mezclados (**Figura 3**).^{14,17,19,21,25,32,35-39}

Por último, el carcinoma cervical neuroendocrino de célula pequeña también está firmemente vinculado a la infección por el VPH 18, es el subtipo más común de los tumores

Figura 1. Aspecto histopatológico característico de un carcinoma de células escamosas queratinizado (A) y no queratinizado (B).²⁷⁻²⁹

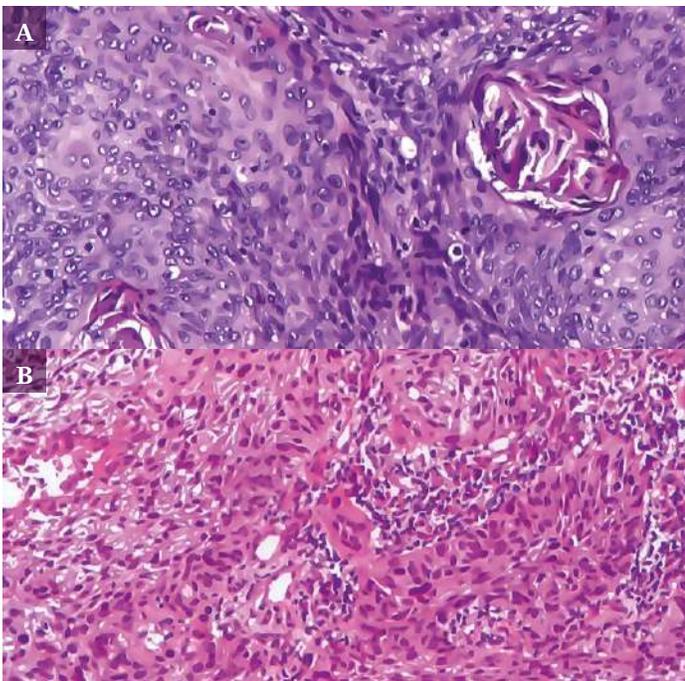
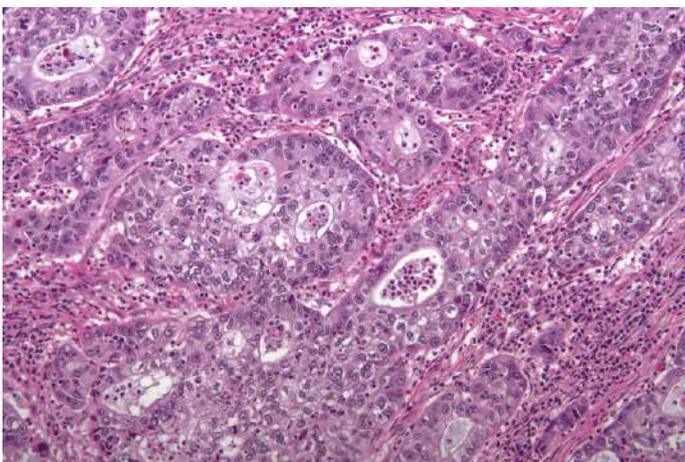


Figura 3. Imagen histopatológica del carcinoma adenoescamoso del cérvix uterino, con el típico patrón mezclado (bifásico) de componentes glandulares y escamosos.³⁷⁻³⁹



neuroendocrinos del cérvix uterino (80% de los casos) y los genes mutados con mayor frecuencia incluyen a *PIK3CA*, *KRAS*, *TP53*, *MYC*, *ERBB2* y *PARP1*. De manera típica, está compuesto por células tumorales uniformes, con grandes núcleos hipercromáticos ovoides, nucléolos poco evidentes y escaso citoplasma, que se agrupan formando trabéculas, láminas de pequeños acinos o rosetas; otros rasgos característicos son el alto índice mitótico, la abundancia de cuerpos apoptóticos y la necrosis extensa (**Figura 4**).^{6,18-21,40-43}

Figura 2. Tinción de hematoxilina-eosina de un adenocarcinoma *in situ* (A) y un adenocarcinoma invasivo del subtipo clásico asociado a infección por el virus del papiloma humano (B).³²⁻³⁵

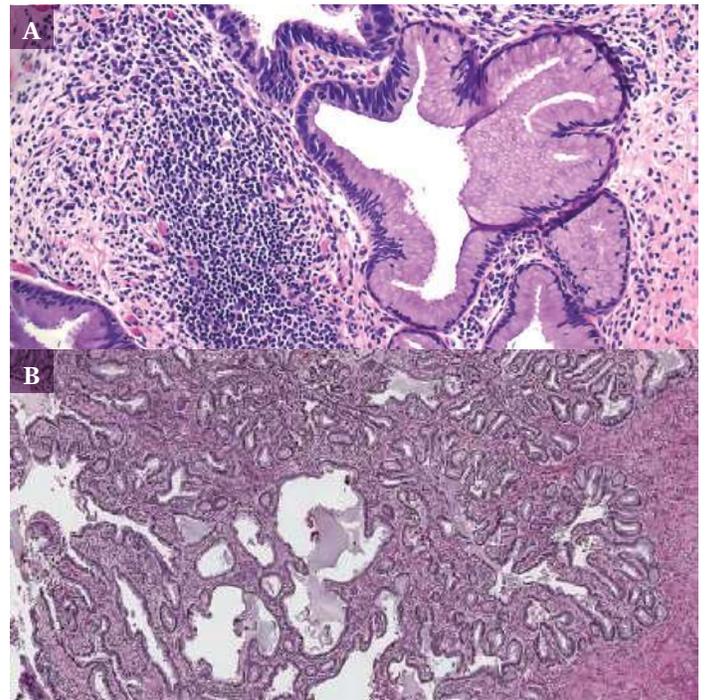
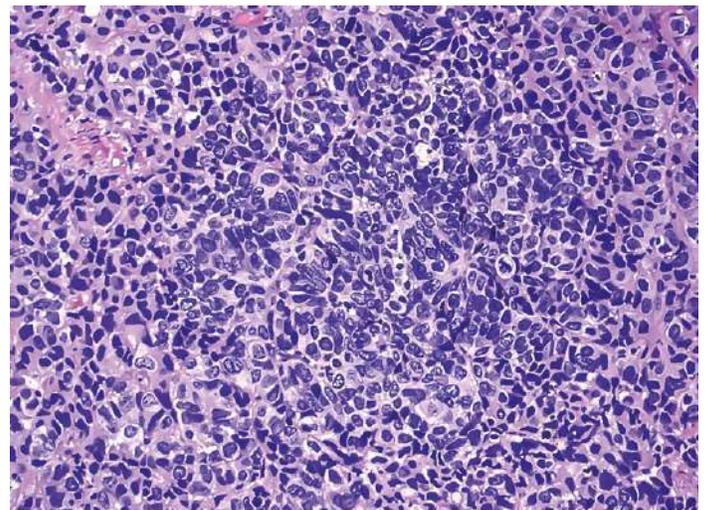


Figura 4. Biopsia de un carcinoma neuroendocrino de célula pequeña que muestra el patrón celular uniforme típico y agrupación en roseta.⁴²⁻⁴⁴



REFERENCIAS

CAPITULO 1:

- Schick J, Ritchie RP, Restini C. Breast cancer therapeutics and biomarkers: past, present, and future approaches. *Breast Cancer* 2021; 15: 1178223421995854.
- Zubair M, Wang S, Ali N. Advanced approaches to breast cancer classification and diagnosis. *Front Pharmacol* 2021; 11: 632079.
- Naik R, Veldore VH, Gopinath KS. Genetics and breast cancer-Oncologists perspectives. *Indian J Surg Oncol* 2015; 6: 415-9.
- Baek M, Chang JT, Echeverria GV. Methodological advancements for investigating intra-tumoral heterogeneity in breast cancer at the bench and bedside. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2020; 25: 289-304.
- Baldassarre G, Belletti B. Molecular biology of breast tumors and prognosis. *F1000Res* 2016; 5: F1000 Faculty Rev-711; doi: 10.12688/f1000research.8158.1
- Carels N, Borges Spinassé L, Martins Tilli T, Tuszyński JA. Toward precision medicine of breast cancer. *Theor Biol Med Model* 2016; 13: 7-52.
- Rossing M, Sorensen CS, Ejlersen B, Nielsen FC. Whole genome sequencing of breast cancer. *APMIS* 2019; 127: 303-15.
- Farcas AM, Nagarajan S, Cosulich S, Carroli JS. Genome-wide estrogen receptor activity in breast cancer. *Endocrinology* 2021; 162: bqaa224; doi: 10.1210/endo/bqaa224.
- Parsons J, Francavilla C. 'Omics' approaches to explore the breast cancer landscape. *Front Cell Dev Biol* 2020; 7: 395-405.
- De Silva S, Tennekoon KM, Karunanayake EH. Overview of the genetic basis toward early detection of breast cancer. *Breast Cancer* 2019; 11: 71-80.
- Vogel VG. Breast cancer risk reduction: notable achievements and remaining challenges. *Breast J* 2020; 26: 86-91.
- Curtis C. Genomic profiling of breast cancers. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015; 27: 34-9.
- Larsen MJ, Thomassen M, Gerdes AM, Kruse TA. Hereditary breast cancer: clinical, pathological and molecular characteristics. *Breast Cancer* 2014; 8: 145-55.
- Gross K, Wronski A, Skibinski A, et al. Cell fate decisions during breast cancer development. *J Dev Biol* 2014; 4: 4-16.
- Zavala VA, Serrano-Gomez SJ, Dutil J, Fejerman L. Genetic epidemiology of breast cancer in Latin America. *Genes* 2019; 10: 153-77.
- Feng Y, Spezia M, Huang S, et al. Breast cancer development and progression: risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis* 2018; 5: 77-107.
- Gupta I, Sareyeldin RM, Al-Hashimi I, et al. Triple negative breast cancer profile, from gene to microRNA, in relation to ethnicity. *Cancers* 2019; 11: 363-87.
- Davis NM, Sokolosky M, Stadelman K, et al. Deregulation of the EGFR/PI3K/PTEN/AKT/mTORC1 pathway in breast cancer: possibilities for therapeutic intervention. *Oncotarget* 2014; 5: 4603-50.
- Taurin S, Alkhalifa H. Breast cancer, mammary stem cells, and cancer stem cells, characteristics, and hypotheses. *Neoplasia* 2020; 22: 663-78.
- Yousefnia S, Forootan FS, Forootan SS, et al. Mechanistic pathways of malignancy in breast cancer stem cells. *Front Oncol* 2020; 10: 452-66.
- Pfeffer CM, Ho BN, Singh ATK. The evolution, functions and applications of the breast cancer genes BRCA1 and BRCA2. *Cancer Genom Proteom* 2017; 14: 293-8.
- Mehrgou A, Acouchekian M. The importance of BRCA1 and BRCA2 genes mutations in breast cancer development. *Med J Islam Repub Iran* 2016; 30: 369-80.
- Toss A, Cristofanilli M. Molecular characterization and targeted therapeutic approaches in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2015; 17: 60-70.
- Hawsawi YM, Al-Numair NS, Sobahy TM, et al. The role of BCRA1/2 in hereditary and familial breast and ovarian cancers. *Mol Genet Genomic Med* 2019; 7: e879-85.
- Macedo GS, Alemar B, Ashton-Prolla P. Reviewing the characteristics of BRCA and PALB2-related cancers in the precision medicine era. *Genet Mol Biol* 2019; 42 (Suppl 1): 215-31.
- ICCR (International Collaboration on Cancer Reporting). New WHO classification for breast tumours; January 2020. <http://www.iccr-cancer.org/articles/new-who-classification-for-breast-tumours>.
- Cserni G. Histological type and typing of breast carcinomas and the WHO classification changes over time. *Pathologica* 2020; 112: 25-41.
- Tan PH, Ellis I, Allison K, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology* 2020; 77: 181-5.
- Badve S, Gökmen-Polar Y. Ductal carcinoma in situ of breast: update 2019. *Pathology* 2019; 51: 563-9.
- Parikh UM, Chhor CM, Mercado CL. Ductal carcinoma in situ: the whole truth. *AJR AM J Roentgenol* 2018; 210: 246-55.
- Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology (AG-COH) 2017. Solid tumors: breast. http://atlasgeneticsoncology.org/Tumors/Solid_section_Female_organs.html.
- Hayes DF, Lippman ME. Breast cancer. In: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, et al, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw Hill Education 20th ed, 2018.
- Robins Basic Pathology. Kumar V, Abbas A, Aster J editors. Elsevier 10th ed, 2018.
- Tomlinson-Hansen S, Khan M, Cassaro S. Breast ductal carcinoma in situ. *StatPearls (Internet) Treasure Island (FL)* 2021; PMID: 33620843.
- Makki J. Diversity of breast carcinoma: histological subtypes and clinical relevance. *Clin Med Insights Pathol* 2015; 8: 23-31.
- Pekar G. Lobular in situ neoplasia. In: Van Krieken JH editor. *Encyclopedia of pathology*. https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F978-3-319-28845-1_4722-1#howtocite.
- PathologyOutlines. Breast cancer-WHO classification. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantwhoclassification.html>.
- Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Elsevier 9th ed, 2015.
- Pathpedia. Breast neoplasms. <https://www.pathpedia.com/education/eatlas/histopathology/breast.aspx>.
- Scholl AR, Flanagan MB. Educational case: invasive ductal carcinoma of the breast. *Acad Pathol* 2020; 7: 2374289519897390.
- Danzinger S, Hielscher N, Izsó M, et al. Invasive lobular carcinoma: clinicopathological features and subtypes. *J Int Med Res* 2021; 49: 3000605211017039.
- Du T, Zhu L, Levine KM, et al. Invasive lobular and ductal breast carcinoma differ in immune response, protein translation efficiency and metabolism. *Sci Rep* 2018; 8: 7205-15.
- Luveta J, Parks RM, Heery DM, et al. Invasive lobular cancer as a distinct disease: implications for therapeutic strategy. *Oncol Ther* 2020; 8: 1-11.
- Pranmod N, Nigam A, Basree M, et al. Comprehensive review of molecular mechanisms and clinical features of invasive lobular cancer. *Oncologist* 2021; 26: e943-53.
- Limaïem F, Khan M, Budh DP. Lobular breast carcinoma. *StatPearls (Internet) Treasure Island (FL)* 2021; PMID: 32119465.
- Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol* 2014; 5: 412-24.
- Han HS, Magliocco AM. Molecular testing and the pathologist's role in clinical trials of breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2016; 16: 166-79.
- Dwivedi S, Purohit P, Misra R, et al. Single cell omics of breast cancer: an update on characterization and diagnosis. *Ind J Clin Biochem* 2019; 34: 3-18.
- Verigos J, Magklara A. Revealing the complexity of breast cancer by next generation sequencing. *Cancers* 2015; 7: 2183-200.

CAPÍTULO 2:

- Zhuang Y, Wang H, Jiang D, et al. Multi gene mutation signatures in colorectal cancer patients: predict for the diagnosis, pathological classification, staging and prognosis. *BMC Cancer* 2021; 21: 80-95.
- Yu C, Chen F, Jiang J, et al. Screening key genes and signaling pathways in colorectal cancer by integrated bioinformatics analysis. *Mol Med Rep* 2019; 20: 1259-69.
- Tariq K, Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. *Cancer Biol Med* 2016; 13: 120-35.
- De Rosa M, Pace U, Rega D, et al. Genetics, diagnosis and management of colorectal cancer. *Oncol Rep* 2015; 34: 1087-96.
- Kim ER, Kim YH. Clinical application of genetics in management of colorectal cancer. *Intest Res* 2014; 12: 184-93.
- Brenner H, Chen C. The colorectal cancer epidemic: challenges and opportunities for primary, secondary and tertiary prevention. *Br J Cancer* 2018; 119: 785-92.
- Sung H, Ferlay J, Siebel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-49.
- Mármol I, Sánchez de Diego C, Pradilla A, et al. Colorectal carcinoma: a general overview and future perspectives in colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 197-235.
- Molnár B, Galamb O, Péterfia B, et al. Gene promoter and exon DNA methylation changes in colon cancer development-mRNA expression and tumor mutation alterations. *BMC Cancer* 2018; 18: 695-709.
- Kasprzak A, Adamek A. Insulin-Like Growth Factor 2 (IGF2) signaling in colorectal cancer-from basic research to potential clinical applications. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 4915-42.
- Zenger S, Gurbuz B, Can U, et al. Clinicopathologic features and prognosis of histologic subtypes in the right-sided colon cancer. *J BUON* 2020; 25: 2154-9.
- Nguyen HT, Duong HQ. The molecular characteristics of colorectal cancer: implications for diagnosis and therapy. *Oncol Lett* 2018; 16: 9-18.
- Kanthan R, Senger JL, Kanthan SC. Molecular events in primary and metastatic colorectal cancer. *Patholog Res Int* 2012; 2012: 597497.
- Kocarnik JM, Shiovitz S, Phipps AI. Molecular phenotypes of colorectal cancer and potential clinical applications. *Gastroenterol Rep* 2015; 3: 269-76.
- Lee SE, Park HY, Hwang DY, Han HS. High concordance of genomic profiles between primary and metastatic colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 5561-73.
- Sameer AS. Colorectal cancer: molecular mutations and polymorphisms. *Front Oncol* 2013; 3: 114-21.
- Pancione M, Remo A, Colantuoni V. Genetic and epigenetic events generate multiple pathways in colorectal cancer progression. *Patholog Res Int* 2012; 2012: 509348.
- Vacante M, Borzi AM, Basile F, Biondi A. Biomarkers in colorectal cancer: current clinical utility and future perspectives. *World J Clin Cases* 2018; 6: 869-81.
- Fernández-Rozadilla C, Álvarez-Barona M, Quintana I, et al. Exome sequencing of early-onset patients support genetic heterogeneity in colorectal cancer. *Sci Rep* 2021; 11: 1135-43.
- Carethers JM, Jung BH. Genetics and genetic biomarkers in sporadic colorectal cancer. *Gastroenterology* 2015; 149: 1177-90.
- Nojadedh JN, Sharif SB, Sakhinia E. Microsatellite instability in colorectal cancer. *EXLI J* 2018; 17: 159-68.
- Stoffel EM, Koeppe E, Everett J, et al. Germline genetic features of young individuals with colorectal cancer. *Gastroenterology* 2018; 154: 897-905.
- Daca Alvarez M, Quintana I, Terradas M, et al. The inherited and familial component of early-onset colorectal cancer. *Cells* 2021; 10: 710-28.
- Valle L, Vilar E, Tavtigian SV, Stoffel EM. Genetic predisposition to colorectal cancer: syndromes, genes, classification of genetic variants and implications for precision medicine. *J Pathol* 2019; 247: 574-88.
- Signorile ML, Disciglio V, Di Carlo G, et al. From genetics to histomolecular characterization: an insight into colorectal carcinogenesis in Lynch syndrome. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 6767-81.
- Li X, Liu G, Wu W. Recent advances in Lynch syndrome. *Exp Hematol Oncol* 2021; 10: 37-44.
- Armaghany T, Wilson JD, Chu Q, Mills G. Genetic alterations in colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2012; 5: 19-27.
- Druliner BR, Ruan X, Scotte H, et al. Early genetic aberrations in patients with sporadic colorectal cancer. *Mol Carcinog* 2018; 57: 114-24.
- Gaiani F, Marchesi F, Negri F, et al. Heterogeneity of colorectal cancer progression: molecular gas and brakes. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 5246-74.
- Recio-Boiles A, Cabir B. Colon cancer. *StatPearls (Internet)*. Treasure Island (FL) 2021; PMID: 29262132.
- Kudryavtseva AV, Lipatova AV, Zaretsky AR, et al. Important molecular genetic markers of colorectal cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 53959-83.
- Recio-Boiles A, Kashyap S, Tsois A, Babiker HM. Colon cancer. *StatPearls (Internet)*. Treasure Island (FL) 2021; PMID: 29630254.
- WHO Classification of tumours: digestive system tumours. 5th edition; Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N (eds), 2019. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Digestive-System-Tumours-2019>.
- Gonzalez RS. Colorectal cancer: general WHO classification. *Pathology outlines* 2020. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumorwhoclassification.html>.
- MyPathologyReport.CA. Adenocarcinoma of the colon. <https://mypathologyreport.ca/adenocarcinoma-colon/>
- WebPathology. Colo-rectal adenocarcinoma. <https://www.webpathology.com/case.asp?case=222>
- Pozos-Ochoa LI, Lino-Silva LS, León-Takahashi AM, Salcedo-Hernández RA. Prognosis of signet ring cell carcinoma of the colon and rectum and their distinction of mucinous adenocarcinoma with signet ring cells. A comparative study. *Pathol Oncol Res* 2018; 24: 609-16.
- Zhu L, Ling C, Xu T, et al. Clinicopathological features and survival of signet-ring cell carcinoma and mucinous adenocarcinoma of right colon, left colon and rectum. *Pathol Oncol Res* 2021; 27: 1609800.
- MyPathologyReport.CA. Mucinous adenocarcinoma of the colon. <https://www.mypathologyreport.ca/mucinous-adenocarcinoma-colon/>
- Tajiri K, Sudo T, Ishi K, et al. Investigation of clinicopathological characters and gene expression features in colorectal signet-ring cell carcinoma utilizing CMS classification. *Mol Clin Oncol* 2021; 14: 98-108.
- An Y, Zhou J, Lin G, et al. Clinicopathological and molecular characteristics of colorectal signet ring cell carcinoma: a review. *Pathol Oncol Res* 2021; 27: 1609859.

CAPÍTULO 3

- Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, et al. Epidemiology of lung cancer. *Contemp Oncol* 2021; 25: 45-52.
- Kriegsmann M, Haag C, Weis CA, et al. Deep learning for the classification of small-cell and non-small-cell lung cancer. *Cancers* 2020; 12: 1604-19.
- Kashima J, Kitadai R, Okuma Y. Molecular and morphological profiling of lung cancer: a foundation for "next-generation" pathologists and oncologists. *Cancers* 2019; 11: 599-617.
- Aran V, Omerovic J. Current approaches in NSCLC targeting K-RAS and EGFR. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 5701-24.
- Testa U, Castelli G, Pelosi E. Lung cancers: molecular characterization, clonal heterogeneity and evolution, and cancer stem cells. *Cancers* 2018; 10: 248-329.
- Fois SS, Paliogiannis P, Zinellu A, et al. Molecular epidemiology of the main druggable genetic alterations in Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 612-30.
- Ruiz EJ, Diefenbacher ME, Nelson JK, et al. LUBAC determines chemotherapy resistance in squamous cell lung cancer. *J Exp Med* 2019; 216: 450-65.
- Semenova EA, Nagel R, Berns A. Origins, genetic landscape, and emerging therapies of small cell lung cancer. *Genes Dev* 2015; 29: 1447-62.
- Shaurova T, Zhang L, Goodrich DW, Hershberger PA. Understanding lineage plasticity as a path to targeted therapy failure in EGFR-mutant Non-small Cell Lung Cancer. *Front Genet* 2020; 11: 281-95.
- König D, Prince SS, Rothschild SI. Targeted therapy in advanced and metastatic non-small cell lung cancer. An update on treatment of the most important actionable oncogenic driver alterations. *Cancers* 2021; 13: 804-40.
- Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, 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: 1243-60.
- Osmani L, Askin F, Gabrielson E, et al. Current WHO guidelines and the critical role of immunohistochemical markers in the subclassification of non-small lung carcinoma (NSCLC). Moving from targeted therapy to immunotherapy. *Semin Cancer Biol* 2018; 52: 103-9.
- Bychkov A. Lung cancer: WHO classification. 2021; <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lungtumorWHO.html>.

14. Rodak O, Peris-diaz PD, Olbromski M, et al. Current landscape of non-small cell lung cancer: epidemiology, histological classification, targeted therapies, and immunotherapy. *Cancers* 2021; 13: 4705-4737.
15. Raso MG Bota-Rabasedas N, Wistuba II. Pathology and classification of SCLC. *Cancers* 2021; 13: 820-30.
16. Van Hal G, Garcia PD. Lung cancer screening: targeting the hard to reach – a review. *Trans Lung Cancer Res* 2021; 10: 2309-22.
17. Sung H, Ferlay J, Siebel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-49.
18. Morabito A, Rolfo C. Small cell lung cancer: a new era is beginning? *Cancers* 2021; 13: 2646-8.
19. Lantuejoul S, Fernandez-Cuesta L, Damiola F, et al. New molecular classification of large cell neuroendocrine carcinoma and small cell lung carcinoma with potential therapeutic impacts. *Transl Lung Cancer Res* 2020; 9: 2233-44.
20. Pacini L, Jenks AD, Lima NC, Huang PH. Targeting the fibroblast growth factor receptor (FGFR) family in lung cancer. *Cells* 2021; 10: 1154-75.
21. Salgia R. Fibroblast growth factor signaling and inhibition in non-small cell lung cancer and their role in squamous cell tumors. *Cancer Med* 2014; 3: 681-92.
22. Forsythe ML, Alwithenani A, Bethune D, et al. Molecular profiling of non-small cell lung cancer. *PLoS One* 2020; 15: e0236580.
23. Ogino A, Choi J, Lin M, et al. Genomic and pathological heterogeneity in clinically diagnosed small cell lung cancer in never/light smokers identifies therapeutically targetable alterations. *Mol Oncol* 2021; 15: 27-42.
24. Saltos A, Shafique M, Chiappori A. Update on the biology, management, and treatment of small cell lung cancer. *Front Oncol* 2020; 10: 1074-86.
25. Denninghoff V, Russo A, de Miguel-Pérez D, et al. Small cell lung cancer: state of the art of the molecular and genetic landscape and novel perspective. *Cancers* 2021; 13: 1723-34.
26. Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med* 2011; 32: 669-92.
27. Barrionuevo C, Dueñas D. Clasificación actual del carcinoma de pulmón: consideraciones histológicas, inmunofenotípicas, moleculares y clínicas. *Horiz Med* 2019; 19: 74-83.
28. WebPathology. Epithelial lung tumors: neuroendocrine tumors, small cell carcinoma of lung. <https://www.webpathology.com/case.asp?case=420>.
29. Radiopaedia. Small cell lung cancer histology. <https://radiopaedia.org/cases/small-cell-lung-cancer-histology>.
30. Chevallier M, Borgeaud M, Addeo A, Friedlaender A. Oncogenic driver mutations in non-small cell lung cancer: past, present and future. *World J Clin Oncol* 2021; 12: 217-37.
31. Oxnard GR, Binder A, Jänne PA. New targetable oncogenes in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1097-1104.
32. Chu QS. Targeting non-small cell lung cancer: driver mutation beyond epidermal growth factor mutation and anaplastic lymphoma kinase fusion. *Ther Adv Med Oncol* 2020; 12: 1-27.
33. Rebuzzi SE, Zullo L, Rossi G, et al. Novel emerging molecular targets in non-small cell lung cancer. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 2625-49.
34. Clark SB, Alsubait S. Non small cell lung cancer. *StatPearls (Internet) Treasure Island (FL)* 2021; PMID: 32965978.
35. Myers DJ, Wallen JM. Lung adenocarcinoma. *StatPearls (Internet) Treasure Island (FL)* 2021; PMID: 30137862.
36. Keow J, Cecchini MJ. Lepidic adenocarcinoma. *Pathology Outlines* 2021. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lungtumoradenolepidic.html>.
37. WebPathology. Epithelial lung tumors: adenocarcinoma. <https://www.webpathology.com/case.asp?case=416>.
38. WebPathology. Lung adenocarcinoma: histologic subtypes. <https://www.webpathology.com/image.asp?case=416&n=7>
39. WebPathology. Acinar adenocarcinoma. <https://www.webpathology.com/image.asp?case=416&n=37>.
40. Rassaei N. Lung: papillary adenocarcinoma. *Pathology Outlines* 2021. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lungtumorpapillaryadeno.html>.
41. WebPathology. Papillary adenocarcinoma. <https://www.webpathology.com/image.asp?case=416&n=40>
42. Sabbula BR, Anjum F. Squamous cell lung cancer. *StatPearls (Internet) Treasure Island (FL)* 2021; PMID: 33232091.
43. Socinski MA, Obasaju C, Gandara D, et al. Clinicopathologic features of advanced squamous NSCLC. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 1411-22.
44. Jain D. Lung: squamous cell carcinoma. *Pathology Outlines* 2021. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lungtumorSCC.html>.
45. WebPathology. Squamous cell adenocarcinoma. <https://www.webpathology.com/case.asp?case=415>.
46. Wu R. Large cell neuroendocrine carcinoma. *Pathology Outlines* 2021. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lungtumorlargecellNE.html>
47. Hiroshima K, Mimos-Kenudson M. Update on large cell neuroendocrine carcinoma. *Trans Lung Cancer Res* 2017; 6: 530-9.
48. WebPathology. Neuroendocrine tumors: large cell NE carcinoma. <https://www.webpathology.com/image.asp?case=420&n=30-44>.

CAPÍTULO 4:

1. De Leo A, Santini D, Ceccarelli C, et al. What is new on ovarian carcinoma: integrated morphologic and molecular analysis following the new 2020 World Health Organization classification of female genital tumors. *Diagnostics* 2021; 11: 697-712.
2. Radu MR, Pradatu A, Duica F, et al. Ovarian cancer: biomarkers and targeted therapy. *Biomedicines* 2021; 9: 693-713.
3. Testa U, Petrucci E, Pasquini L, et al. Ovarian cancers: genetic abnormalities, tumor heterogeneity and progression, clonal evolution and cancer stem cells. *Medicines* 2018; 5: 16-89.
4. Fostira F, Papadimitriou M, Papadimitriou C. Current practices on genetic testing in ovarian cancer. *Ann Transl Med* 2020; 8: 1703-16.
5. Erol A, Niemira M, Kretowski AJ. Novel approaches to ovarian cancer research against heterogeneity, late diagnosis, drug resistance, and transcoelomic metastases. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 2649-66.
6. Lapke N, Chen CH, Chang TC, et al. Genetic alterations and their therapeutic implications in epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer* 2021; 21: 499-512.
7. Khella CA, Mehta GA, Mehta RN, Gatz ML. Recent advances in integrative multi-omics research in breast and ovarian cancer. *J Pers Med* 2021; 11: 149-76.
8. López-Camarillo C, Ruiz-García E, Salinas-Vera YM, et al. Deciphering the long non-coding RNAs and microRNAs coregulation network in ovarian cancer development: an overview. *Cells* 2021; 10: 1407-26.
9. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-49.
10. Yi M, Li T, Niu M, et al. Epidemiological trends of women's cancers from 1990 to 2019 at the global, regional, and national levels: a population-based study. *Biomark Res* 2021; 9: 55-66.
11. Roberts CM, Cardenas C, Tedja R. The role of intra-tumoral heterogeneity and its clinical relevance in epithelial ovarian cancer recurrence and metastasis. *Cancers* 2019; 11: 1083-101.
12. Manasa P, Sidhanth C, Krishnapriya S, et al. Oncogenes in high grade serous adenocarcinoma of the ovary. *Genes Cancer* 2020; 11: 122-36.
13. Wei W, Dizon D, Vathipadiakal V, Birrer MJ. Ovarian cancer: genomic analysis. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 10): x7-15.
14. Flaum N, Crosbie EJ, Edmondson RJ, et al. Epithelial ovarian cancer risk: a review of the current genetic landscape. *Clin Genet* 2020; 97: 54-63.
15. Cybulska P, Da Cruz A, Tseng J, et al. Molecular profiling and molecular classification of endometrioid ovarian carcinomas. *Gynecol Oncol* 2019; 154: 516-23.
16. Santana dos Santos E, Lallemand F, Petitalot A, et al. HRness in breast and ovarian cancers. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 3850-78.
17. Hodgson A, Turashvili G. Pathology of hereditary breast and ovarian cancer. *Front Oncol* 2020; 10: 531790.
18. Hollis RA, Stanley B, Thomson JP, et al. Integrated molecular characterization of endometrioid ovarian carcinoma identifies opportunities for stratification. *NPJ Precis Oncol* 2021; 5: 47-55.
19. Oda K, Hamanishi J, Matsuo K, Hasegawa K. Genomics to immunotherapy of ovarian clear cell carcinoma: unique opportunities for management. *Gynecol Oncol* 2018; 151: 381-9.
20. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 10): x111-7.
21. Romero I, Leskalä S, Pérez Mies B, et al. Morphological and molecular heterogeneity of epithelial ovarian cancer: therapeutic implications. *EJC Suppl* 2020; 15: 1-15.
22. Lizio MA, Fu L, Goyeneche A, et al. High-grade serous ovarian cancer: basic sciences, clinical and therapeutic standpoints. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 952-84.
23. Kohn EC, Ivy SP. Whence high-grade serous ovarian cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2017; 37: 443-8.
24. Forgó E, Longacre TA. Ovary serous tumors: High grade serous carcinoma. *Pathology Outlines* 2021. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorserouscarcinomahg.html>.
25. WebPathology. High-grade serous carcinoma. <https://www.webpathology.com/image.asp?case=525&n=73-112>.
26. Gadducci A, Cosio S. Therapeutic approach to low-grade serous ovarian carcinoma: state of the art and perspectives of clinical research. *Cancers* 2020; 12: 1336-48.

27. Forgó E, Longacre TA. Ovary serous tumors: Low grade serous carcinoma. Pathology Outlines 2021. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorserouscarcinomalg.html>.
28. WebPathology. Low-grade serous carcinoma. <https://www.webpathology.com/image.asp?case=525&n=60-67>.
29. Chen S, Li Y, Qian L, et al. A review of clinical characteristics and novel molecular subtypes of endometrioid ovarian cancer. *Front Oncol* 2021; 11: 668151.
30. Samartzis EP, Labidi-Galy SI, Moschetta M, et al. Endometriosis-associated ovarian carcinomas: insights into pathogenesis, diagnostics, and therapeutic targets – a narrative review. *Ann Transl Med* 2020; 8: 1712-31.
31. Saglam O. Ovary endometrioid tumors: Endometrioid carcinoma. Pathology Outlines 2021. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorserouscarcinoma.html>.
32. WebPathology. Endometrioid carcinoma. <https://www.webpathology.com/image.asp?case=527&n=8-14>.
33. Fujiwara K, Shintani D, Nishikawa T. Clear-cell carcinoma of the ovary. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl 1): i50-5.
34. Zhu C, Xu Z, Zhang T, et al. Updates of pathogenesis, diagnostic and therapeutic perspectives for ovarian clear cell carcinoma. *J Cancer* 2021; 12: 2295-316.
35. Turashvili G. Ovary: Clear cell carcinoma. Pathology Outlines 2021. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorclearcell.html>.
36. WebPathology. Ovary: Clear cell carcinoma. <https://www.webpathology.com/image.asp?case=528&n=13-75>.

CAPÍTULO 5:

1. Fowler JR, Maani EV, Jack BW. Cervical cancer. StatPearls (Internet) Treasure Island (FL) 2021; PMID: 28613745
2. Francies FZ, Bassa S, Chatziioannou A, et al. Splicing genomics events in cervical cancer: insights for phenotypic stratification and biomarker potency. *Genes* 2021; 12: 130-45.
3. Chen L, Qiu X, Zhang NA, et al. APOBEC-mediated genomic alterations link immunity and viral infection during human papillomavirus-driven cervical carcinogenesis. *Biosci Trends* 2017; 11: 383-8.
4. Husain RSA, Ramakrishnan V. Global variation of Human Papillomavirus genotypes and selected genes involved in cervical malignancies. *Ann Glob Health* 2015; 81: 675-83.
5. Spaans WM, Trietsch MD, Peters AWA, et al. Precise classification of cervical carcinomas combined with somatic mutation profiling contributes to predicting disease outcome. *PLoS One* 2015; 10: e0133670.
6. Randall LM, Walker AJ, Jia AY, et al. Expanding our impact in cervical cancer treatment: novel immunotherapies, radiation innovations, and consideration of rare histologies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2021; 41: 252-63.
7. Christiansen IK, Sandve GK, Schmitz M, et al. Transcriptionally active regions are the preferred targets for chromosomal HPV integration in cervical carcinogenesis. *PLoS One* 2015; 10: e0119566.
8. Akeel RA. Identification on HPV integration and genomic patterns delineating the clinical landscape of cervical cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 8041-5.
9. Yan D, Yi S, Chiu WC, et al. Integrated analysis of chromosome copy number variation and gene expression in cervical carcinoma. *Oncotarget* 2017; 8: 108912-22.
10. Bowden SJ, Bodinier B, Kalliola I, et al. Genetic variation in cervical preinvasive and invasive disease: a genome-wide association study. *Lancet Oncol* 2021; 22: 548-57.
11. Brown MA, Leo PJ. Genetic susceptibility to cervical neoplasia. *Papillomavirus Res* 2019; 7: 132-4.
12. Chan CK, Aimagambetova G, Ukybassova T, et al. Human papillomavirus infection and cervical cancer: epidemiology, screening, and vaccination – Review of current perspectives. *J Oncol* 2019; 2019: 3257939.
13. Chung TKH, Doran G, Cheung TH, et al. Dissection of PIK3CA aberration for cervical adenocarcinoma outcomes. *Cancers* 2021; 13: 3218-27.
14. Xu Y, Luo H, Hu Q, Zhu H. Identification of potential driver genes based on multi-genomic data in cervical cancer. *Front Genet* 2021; 12: 598304.
15. Yi M, Li T, Niu M, et al. Epidemiological trends of women's cancers from 1990 to 2019 at the global, regional, and national levels: a population-based study. *Biomark Res* 2021; 9: 55-66.
16. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-49.
17. Stolnicu S, Park KJ, Kiyokawa T, et al. Tumor typing of endocervical adenocarcinoma: contemporary review and recommendations from the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol* 2021; 40 (Suppl 1): S75-91.
18. Hillman RT, Cardnell R, Fujimoto J, et al. Comparative genomics of high grade neuroendocrine carcinoma of the cervix. *PLoS One* 2020; 15: e0234505.
19. Takayanagi D, Hirose S, Kuno I, et al. Comparative analysis of genetic alterations, HPV-status, and PD-L1 expression in neuroendocrine carcinomas of the cervix. *Cancers* 2021; 13: 1215-28.
20. Schultheis AM, de Bruijn I, Selenica P, et al. Genomic characterization of small cell carcinomas of the uterine cervix. *Mol Oncol* 2021; doi: 10.1002/1878-0261.12962.
21. Eskander RN, Elvin J, Gay L, et al. Unique genomic landscape of high-grade neuroendocrine cervical carcinoma: implications for rethinking current treatment paradigms. *JCO Precis Oncol* 2020; 4: PO.19.00248; doi: 10.1200/PO.19.00248.
22. Wayhelova M, Mikulasova A, Smetana J, et al. Detection of oncogenic mutations in cervical carcinoma using method High Resolution Melting (HRM). *Neoplasma* 2016; 63: 779-88.
23. Litwin TR, Clarke MA, Dean M, Wentzensen N. Somatic host cell alterations in HPV carcinogenesis. *Viruses* 2017; 9: 206-27.
24. Watanabe T, Nanamiya H, Kojima M, et al. Clinical implications of oncogenic somatic mutations in early-stage cervical cancer with radical hysterectomy. *Sci Rep* 2020; 10: 18734.
25. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature* 2017; 543: 378-84.
26. Ojesina AI, Lichtenstein L, Freeman SS, et al. Landscape of genomic alterations in cervical carcinomas. *Nature* 2014; 506: 371-5.
27. Turashvili G. Cervix: Squamous cell carcinoma and variants. Pathology Outlines 2021. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cervixSCC.html>.
28. WebPathology. Squamous cell carcinoma of cervix & related lesions. <https://www.webpathology.com/case.asp?case=559&n=1-8>.
29. Female genital tract pathology. Cervix: Squamous cell carcinoma. <https://webpath.med.utah.edu/FEMHTML/FEMIDX.html#2-20>.
30. Takeuchi S. Biology and treatment of cervical adenocarcinoma. *Chin J Cancer Res* 2016; 28: 254-62.
31. Wright AA, Howitt BE, Myers AP, et al. Oncogenic mutations in cervical cancer: genomic differences between adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the cervix. *Cancer* 2013; 119: 3776-83.
32. Saida T, Sakata A, Tanaka YO, et al. Clinical and MRI characteristics of uterine cervical adenocarcinoma: its variants and mimics.
33. Turashvili G. Cervix premalignant/preinvasive lesions: Adenocarcinoma in situ. Pathology Outlines 2021. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cervixAIS.html>.
34. Parra-Herran C. Cervix adenocarcinoma: HPV related adenocarcinoma (usual type and variants). Pathology Outlines 2021. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cervixhpvadenocarcinoma.html>.
35. WebPathology. Cervix adenocarcinoma & related lesions. <https://www.webpathology.com/case.asp?case=560&n=1-13>.
36. Stolnicu S, Hoang L, Hanco-Bauer O, et al. Cervical adenosquamous carcinoma: detailed analysis of morphology, immunohistochemical profile, and clinical outcomes in 59 cases. *Modern Pathol* 2019; 32: 269-79.
37. Perunovic B, Sunassee A, Askeland RW. Cervix, other epithelial tumors: adenosquamous carcinoma. Pathology Outlines 2021. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cervixadenosquamous.html>.
38. Libre Pathology. Adenosquamous carcinoma of the uterine cervix. https://librepathology.org/wiki/Adenosquamous_carcinoma_of_the_uterine_cervix.
39. WebPathology. Cervix adenocarcinoma & related lesions: adenosquamous carcinoma of cervix. <https://www.webpathology.com/image.asp?case=560&n=3>
40. Xing D, Zheng G, Schoolmeester JK, et al. Next-generation sequencing reveals recurrent somatic mutations in small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *Am J Surg Pathol* 2018; 42: 750-60.
41. Cimic A, Vranic S, Arguello D, et al. Molecular profiling reveals limited targetable biomarkers in neuroendocrine carcinoma of the cervix. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2021; 29: 299-304.
42. Kefeli M, Usübütün A. An update on neuroendocrine tumors of the female reproductive system. *Turk Patol Derg* 2015; 31 (Suppl 1): 128-44.
43. WebPathology. Cervix neuroendocrine tumors: Small cell carcinoma. <https://www.webpathology.com/image.asp?case=420>.
44. Perunovic B, Sunassee A, Askeland RW. Cervix, other epithelial tumors: Small cell neuroendocrine carcinoma. Pathology Outlines 2021. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cervixsmallcell.html>.

BISINTEX: Cada vial contiene 440 mg de Trastuzumab. INDICACIONES: Cáncer de mama. Cáncer de mama metastásico (CMM) está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobrexpresión de HER2. En monoterapia en los que no hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico. En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico. En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes con CMM con receptores hormonales. Cáncer de mama precoz (CMP); está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) HER2-positivo; después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (sí procede). Después de la quimioterapia adyuvante con Doxorubicina y ciclofosfámido, en combinación con paclitaxel o docetaxel. En combinación con quimioterapia adyuvante con docetaxel y carboplatino. En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con trastuzumab, en el cáncer de mama localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio, o en caso de tumores > 2 cm de diámetro. Cáncer gástrico avanzado en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo y un compuesto de platino por vía intravenosa (IV) está indicado en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago o de la unión gastroesofágica her2-positivo que no han recibido previamente tratamiento antitumoral de la enfermedad metastásica. CONTRAINDICACIONES: Antecedentes de hipersensibilidad al principio activo o sus excipientes. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS: Cardiomiopatía: el trastuzumab puede causar hipersensibilidad, disfunción Cardíaca ventricular izquierda, arritmias, insuficiencia cardíaca incapacitante, cardiomiopatía y/o muerte de origen cardiogénico. También puede causar una disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Entre los pacientes que reciben trastuzumab como agente único o como terapia combinada, hay un aumento de 4-6 veces en la incidencia de disfunción miocárdica sintomática, en comparación con aquellos que no reciben trastuzumab. La incidencia absoluta más alta ocurre cuando se administra trastuzumab con una antraciclina. Suspender el trastuzumab cuando hay una disminución absoluta (mayor igual)16% de la FEVI a partir de los valores previos del tratamiento, o un valor de la FEVI por debajo de los límites considerados normales, y una disminución absoluta (mayor igual)10% de la FEVI a partir de los valores previos al Tratamiento. No se ha estudiado la seguridad de continuar o reanudar el Trastuzumab en pacientes con disfunción cardíaca ventricular izquierda inducida por trastuzumab. Los pacientes que reciben antraciclina, después de suspender el trastuzumab, tiene un mayor riesgo de disfunción cardíaca. Monitorización cardíaca: por lo anterior se recomienda llevar a cabo una evaluación cardíaca exhaustiva, incluyendo la historia, el examen físico y la determinación de la FEVI mediante ecocardiograma o escaneo con muga. Se recomienda el siguiente esquema - Medir la FEVI inicial, inmediatamente antes del inicio del trastuzumab. - medir la FEVI cada 3 meses, durante y después de la finalización de trastuzumab - repetir la medición de la fevi a intervalos de 4 semanas si se suspende el trastuzumab por disfunción cardíaca ventricular izquierda significativa. -medir la FEVI cada 6 meses, durante al menos 2 años después de finalizar el trastuzumab como componente de la terapia adyuvante. Reacciones a la infusión: se pueden manifestar como un complejo de síntomas que se caracteriza por: fiebre y escalofríos, en ocasiones náuseas, vómitos, dolor en los sitios del tumor, erifeña, hipotensión, erupción cutánea, astenia mareos y distensión. Toxicidad pulmonar: se puede presentar toxicidad pulmonar grave y fatal. La Toxicidad pulmonar incluye: disnea, neumonitis intersticial, infiltrados pulmonares, derrames pleurales, insuficiencia pulmonar e hipoxia, edema pulmonar no cardiogénico, fibrosis pulmonar y síndrome de dificultad respiratoria aguda. Toxicidad embriofetal: el trastuzumab puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. En su utilización clínica, el uso durante el embarazo se asoció con casos de oligohidramnios que se puede asociar con hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal. Toxicidad hematológica: se ha reportado exacerbación de neutropenia inducida por quimioterapia, la incidencia de neutropenia grado 3-4, y de neutropenia febril, fue mayor en pacientes que recibieron trastuzumab en combinación con quimioterapia mielosupresora, en comparación con aquellos que recibieron solo quimioterapia. Registro Sanitario: BISINTEX® INVIMA 2019MBT-000002. Almacén entre 2 y 8°C. En su envase y empaque original. Una vez reconstituido el producto, será estable por 28 días almacenado en condiciones de temperatura de 2-8°C. El producto reconstituido con agua bacteriostática para inyección y diluido en solución de cloruro de sodio 0.9%, para sistemas de infusión en bolsas de PVC y PE, será estable durante 24 horas almacenado entre 2-8°C. Mantener fuera del alcance de los niños. VENTA BAJO FÓRMULA MÉDICA. Fabricado por: BIOCON BIOLOGICS INDIA LIMITED. Importado por: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S. Cali- Colombia. Bibliografía: 1. Datos en file LAFRANCOL S.A.S.

ABXEDA: Cada vial por 4 ml, contiene 100 mg de Bevacizumab. INDICACIONES: Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto. Carcinoma pulmonar no microcítico (cpnm) avanzado, metastásico o recurrente: - Agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irrecusable. - En combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irrecusable con mutaciones activadas del GEN EGFR. Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón ALFA 2A (INF). En combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front-line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio II con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV. En asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino o carboplatino) más paclitaxel o topotecán más paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico. CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad: a Bevacizumab; a cualquier componente de la formulación; a productos de células de ovario de hamster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados. Metástasis al SNC sin tratamiento. Alergias. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS: - Perforación/fístula gastrointestinal: La perforación gastrointestinal (a veces fatal) en pacientes que reciben productos de Bevacizumab varía entre 0.3% y 3%; suspender los productos de Bevacizumab en pacientes con perforación GI. Una mayor incidencia de perforación GI se asocia con antecedentes de radiación pélvica previa. La mayoría de los casos de perforación GI ocurrieron dentro de los 50 días de la primera dosis de Bevacizumab. La perforación puede complicarse por abscesos intraabdominales, formación de fístulas y/o desviación del requerimiento de ostomía. Las fístulas serias (incluidas fístulas traqueoesofágicas, broncopleurales, biliares, vaginales, renales y vesicales) se han reportado con mayor incidencia en pacientes que reciben productos de Bevacizumab (en comparación con pacientes que reciben quimioterapia), y la mayor incidencia ocurre en pacientes con cáncer de cuello uterino. La mayoría de las fístulas ocurrieron dentro de los 6 meses posteriores a la primera dosis de Bevacizumab. Los pacientes que desarrollan fístula vaginal/gastrointestinal también pueden tener obstrucción intestinal que requiere intervención quirúrgica y desviación de la ostomía. Evite los productos de Bevacizumab en pacientes con cáncer de ovario en combinación de afectación recto-sigmoides (mediante examen pélvico) o afectación intestinal (en la tomografía computarizada) o síntomas clínicos de obstrucción intestinal. Descontinuar en pacientes que desarrollan perforación gastrointestinal, fístula traqueoesofágica, cualquier fístula de grado 4 o formación de fístulas que involucre cualquier órgano interno. - Insuficiencia cardíaca: en una declaración científica de la American Heart Association, se ha determinado que Bevacizumab es un agente que puede causar toxicidad miocárdica directa reversible o exacerbar la disfunción miocárdica subyacente (magnitud: moderado / mayor) (AHA [Página 2016]). Bevacizumab no está indicado para su uso en combinación con quimioterapia basada en antraciclina. La incidencia de disfunción ventricular izquierda grado 2-3 fue mayor en los pacientes que recibieron Bevacizumab en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola (1% frente a 0.6%). Entre los pacientes que recibieron quimioterapia previa con antraciclina, la incidencia de insuficiencia cardíaca fue más alta en los pacientes que recibieron Bevacizumab con quimioterapia, en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola (4% frente a 0.6%). En pacientes no tratados previamente con neoplasia maligna hematológica, la incidencia de insuficiencia cardíaca y la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) disminuyeron en los pacientes que recibieron Bevacizumab con quimioterapia basada en antraciclina (en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia basada en antraciclina sola). La proporción de pacientes con una disminución de FEVI (desde el inicio) de 20% o una disminución desde el inicio del 10% hasta <50% fue mayor en los pacientes que recibieron Bevacizumab con quimioterapia en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola (10% frente a 5%). El tiempo hasta el inicio de la disfunción del ventrículo izquierdo o la IC fue de 1 a 6 meses después de la primera dosis de Bevacizumab en la mayoría de los pacientes; La insuficiencia cardíaca se resolvió en casi dos tercios de los pacientes. Suspender los productos de Bevacizumab en pacientes que desarrollan insuficiencia cardíaca. - Hemorragia: La hemorragia grave o mortal, que incluye hemoptisis, hemorragia gastrointestinal, hemetesis, hemorragia del sistema nervioso central, epistaxis y hemorragia vaginal, se produce hasta 5 veces más frecuentemente en pacientes que reciben productos de Bevacizumab. No administre productos de Bevacizumab a pacientes con antecedentes recientes de hemetesis (≥2.5 ml de sangre roja). Interrumpir en pacientes que desarrollan hemorragia grado 3 a 4. Se ha informado hemorragia pulmonar grave o mortal en casi un tercio de los pacientes que recibieron Bevacizumab más quimioterapia para el cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) con histología de células escamosas (no una indicación aprobada por la FDA), así como una pequeña porción de NSCLC con histología no escamosa; mientras que no ocurrieron casos en pacientes que recibieron solo quimioterapia. Las hemorragias menores, incluida la epistaxis de grado 1, pueden ocurrir comúnmente. - Hipertensión: Bevacizumab puede causar y/o empeorar la hipertensión. La incidencia de hipertensión severa aumenta con los productos de Bevacizumab. Controle la hipertensión con terapia antihipertensiva. Monitoree la PA cada 2 a 3 semanas durante el tratamiento con Bevacizumab y regularmente después de la interrupción si ocurre o empeora la hipertensión inducida por Bevacizumab. Retener el tratamiento con Bevacizumab en pacientes con hipertensión grave que no esté controlado con el tratamiento médico (reanude Bevacizumab después de controlar la presión arterial). Interrumpa los productos de Bevacizumab en pacientes que experimenten una crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva. - Reacciones a la infusión: pueden aparecer reacciones a la infusión (p. Ej., Hipertensión, crisis hipertensiva [asociadas con signos / síntomas neurológicos], síbilancias, desaturación de oxígeno, hipersensibilidad [grado 3], dolor en el pecho, escalofríos, cefalea, diaforesis) con la primera infusión (poco frecuente); las reacciones severas fueron raras. Disminuya la velocidad de infusión para reacciones de infusión leves / clínicamente insignificantes. Interrumpa la infusión para reacciones de infusión clínicamente significativas y considere la reanimación a una velocidad más lenta después de la resolución. Suspender el Bevacizumab para la reacción de infusión severa y administrar la terapia médica apropiada (por ejemplo, epinefrina, corticosteroides, antihistamínicos intravenosos, broncodilatadores y/o oxígeno). - Mortalidad: Bevacizumab, en combinación con quimioterapia (o terapia biológica), se asocia con un mayor riesgo de mortalidad relacionada con el tratamiento; se identificó un mayor riesgo de eventos adversos fatales en un metaanálisis de 16 ensayos en el que se utilizó Bevacizumab para el tratamiento de diversos cánceres (cáncer de mama, cáncer colorrectal, NSCLC, cáncer de páncreas, cáncer de próstata y cáncer de células renales) y se comparó a la quimioterapia sola (Ranpura 2014). - Pacientes no escamosos: se han notificado casos de fascitis necrotizante, incluidas muertes, en pacientes que reciben Bevacizumab, generalmente secundarios a complicaciones de cicatrización de heridas, perforación GI o formación de fístulas. Descontinuar en pacientes que desarrollan fascitis necrotizante. - Eventos adversos oculares: se han informado infecciones oculares graves y pérdida de la visión debido a la endoftalmítis por administración intravítrea (uso / ruta sin indicación). - Osteonecrosis de la mandíbula (ONJ): según un documento de posición de la Asociación Americana de Cirujanos Maxilofaciales (AAOMS), la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con la medicación (MRONJ) se ha asociado con bifosfonatos y otros agentes antirresortivos (Denosumab) y antiangiogénicos (p. Ej., Bevacizumab, sunitinib) usados para el tratamiento de osteoporosis o malignidad. Los agentes antiangiogénicos, cuando se administran de forma concomitante con agentes antirresortivos, se asocian con un mayor riesgo de ONM. Otros factores de riesgo para MRONJ incluyen cirugía dental/vascular (por ejemplo, extracción dental, implantes dentales), enfermedad dental inflamatoria preexistente y el uso concomitante de corticosteroides. - El AAOMS sugiere que, si es médicamente permisible, el inicio de los agentes antiangiogénicos para el tratamiento del cáncer debe retrasarse hasta alcanzar la salud dental óptima (si se requieren extracciones, la terapia con antiangiogénicos debe retrasarse hasta que el sitio de extracción se haya mucosalizado o hasta después de una cicatrización ósea adecuada). Una vez que se inicia la terapia antiangiogénica para la enfermedad oncológica, se deben evitar los procedimientos que involucren lesiones óseas directas y la colocación de implantes dentales. Los pacientes que desarrollan ONM durante el tratamiento deben recibir atención de un cirujano oral (AAOMS [Ruggiero 2014]). También se han notificado casos de ONM no mandibular en pacientes pediátricos que recibieron Bevacizumab (el Bevacizumab no está aprobado para su uso en pacientes pediátricos). - Insuficiencia ovárica: en las mujeres premenopáusicas con tumores sólidos que reciben terapia adyuvante, la incidencia de insuficiencia ovárica fue del 84% para el Bevacizumab con quimioterapia versus el 2% para la quimioterapia sola. La recuperación de la función ovárica (reanudación de la menstruación, prueba de embarazo de hCG sérica positiva o nivel de FSH > 30 mIU / ml) en todos los puntos en el período posterior al tratamiento después de la interrupción del Bevacizumab se demostró en aproximadamente una quinta parte de las mujeres que recibieron Bevacizumab. Se desconocen los efectos a largo plazo del Bevacizumab sobre la fertilidad. Las mujeres con potencial reproductivo deben ser informadas del riesgo potencial de falla ovárica antes del inicio del Bevacizumab. - Síndrome de encefalopatía reversible posterior: se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES). Los síntomas (que incluyen dolor de cabeza, convulsiones, confusión, letargo, ceguera u otra visión o trastornos neurológicos) pueden ocurrir de 16 horas a 1 año después del inicio del tratamiento. PRES también puede estar asociado con hipertensión leve a severa. La resonancia magnética es necesaria para confirmar el diagnóstico de PRES. Suspender los productos de Bevacizumab en pacientes que desarrollan PRES. La resolución de los síntomas generalmente ocurre unos días después de la interrupción; sin embargo, las secuelas neurológicas pueden permanecer. La seguridad de la reinitación del tratamiento después de PRES no se conoce. - Proteinuria/síndrome nefrótico: los productos de Bevacizumab se asocian con una mayor incidencia y severidad de proteinuria. Grado 3 (tiras reactivas para la orina 4+ o ≥ 3.5 proteínas / 24 horas) y síndrome nefrótico (grado 4) (síndrome nefrótico) han ocurrido en estudios clínicos. La incidencia global de todos los grados de proteinuria en un estudio fue del 20%. La mediana de aparición de proteinuria fue de 5.6 meses (rango: 0.5 a 37 meses) después de la iniciación de Bevacizumab y el tiempo medio de resolución fue - 6 meses. La proteinuria no se resolvió en el 40% de los pacientes después de una mediana de seguimiento de 11.2 meses y requirió la interrupción del Bevacizumab en casi un tercio de los pacientes. Un análisis conjunto de 7 estudios encontró que el 5% de los pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con quimioterapia experimentaron grados 2 a 4 de proteinuria (tira reactiva de orina 2+ o ≥ 1 g de proteína / 24 horas o síndrome nefrótico), que se resolvió en casi tres cuartos de pacientes; Bevacizumab se reinitó en el 42% de los pacientes, aunque casi la mitad de los pacientes que reinitaron experimentaron proteinuria recurrente grados 2 a 4. Síndrome nefrótico ha ocurrido (raramente) en pacientes que reciben Bevacizumab, a veces con resultado fatal. En algunos casos, la biopsia renal de pacientes con proteinuria demostró hallazgos consistentes con microangiopatía trombótica. Un gran análisis retrospectivo que comparó el Bevacizumab con la quimioterapia con la quimioterapia sola encontró tasas más altas de elevaciones séricas de creatinina (1.5 a 1.9 veces el valor inicial) en pacientes que recibieron Bevacizumab; la creatinina sérica no volvió a la línea de base en aproximadamente un tercio de los pacientes que recibieron Bevacizumab. Controle la proteinuria (mediante análisis de orina en tiras en serie) para determinar el desarrollo de proteinuria o el empeoramiento de la proteinuria durante el tratamiento con Bevacizumab. Evaluar aún más con una recolección de orina de 24 horas para 2 - lecturas de la varilla de medición de la orina. Retener Bevacizumab para proteinuria 2g / 24 horas; reanudar cuando < 2 g / 24 horas. Suspender los productos de Bevacizumab en pacientes que desarrollan síndrome nefrótico. La proporción de creatinina / creatinina en la orina (UPCR) no parece correlacionarse con la proteína urinaria de 24 horas. - Tromboembolismo: los productos de Bevacizumab se asocian con una mayor incidencia de eventos tromboembólicos arteriales (ATE), que incluyen infarto cerebral, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, angina de pecho u otros ATE, cuando se usan en combinación con quimioterapia. La incidencia más alta de ATE ocurrió en pacientes con glioblastoma. La historia de ATE, diabetes o ≥ 65 años de edad puede presentar un riesgo aún mayor. Aunque los pacientes con cáncer ya están en riesgo de TEV, un metaanálisis de 15 ensayos controlados ha demostrado un mayor riesgo de TEV en pacientes que recibieron Bevacizumab (Nalluri 2008). Los pacientes que recibieron Bevacizumab más quimioterapia tuvieron una mayor incidencia de TEV de grado 3 o superior en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Suspender el Bevacizumab en pacientes con TEV grave o TEV de grado 4, incluida embolia pulmonar (se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con Bevacizumab después de un TEV). - Complicaciones de cicatrización de heridas: La incidencia de curación de heridas y complicaciones quirúrgicas, incluidas las complicaciones graves y fatales, aumenta en los pacientes que reciben productos de Bevacizumab; descontinuar en pacientes que desarrollan complicaciones de curación de heridas que requieren intervención médica. Retenga los productos de Bevacizumab por lo menos 28 días antes de la cirugía electiva. No administre productos Bevacizumab durante al menos 28 días después de la cirugía y hasta que la herida quirúrgica esté completamente cicatrizada. En un estudio controlado en el cual Bevacizumab no se administró dentro de los 28 días de procedimientos quirúrgicos mayores, la incidencia de complicaciones de curación de heridas (incluidas complicaciones graves / mortales) fue mayor en pacientes con mCRC que se sometieron a cirugía mientras recibían Bevacizumab en comparación con pacientes que no recibieron Bevacizumab. En un estudio clínico controlado en pacientes con glioblastoma recidivante o recidivante, la incidencia de eventos de curación de heridas fue mayor en los pacientes que recibieron Bevacizumab en comparación con los pacientes que no recibieron Bevacizumab. En una revisión retrospectiva de las colocaciones del dispositivo de acceso venoso central (un procedimiento menor), se observó un mayor riesgo de dehiscencia de la herida cuando la colocación del puerto y la administración de Bevacizumab se separaron en < 44 días (Erişirer 2011). Si es posible, puede ser más apropiado esperar hasta por lo menos 4 a 8 semanas después de la interrupción del Bevacizumab para procedimientos quirúrgicos mayores (Cortes 2012; Gordon 2009). Precauciones relacionadas con la enfermedad: - Insuficiencia renal: se observó un aumento en la presión arterial diastólica y sistólica en una revisión retrospectiva de pacientes con insuficiencia renal (CrCl ≤ 60 ml / minuto) que recibieron Bevacizumab para el cáncer de células renales (Gupta 2011). - Problemas concurrentes de terapia con medicamentos: Interacciones medicamentosas: pueden existir interacciones potencialmente significativas, que requieren ajuste de dosis o frecuencia, monitoreo adicional y / o selección de terapia alternativa. Consulte la base de datos de interacciones de medicamentos para obtener información más detallada. Poblaciones especiales: * Ancianos: los pacientes ≥ 65 años de edad tienen una mayor incidencia de eventos tromboembólicos arteriales. - Parámetros de monitoreo - Controle la presencia de proteinuria / síndrome nefrótico con una tira reactiva de orina; recoger orina de 24 horas en pacientes con lectura 2+ . Controle la presión arterial cada 2 a 3 semanas; más frecuentemente si la hipertensión se desarrolla durante la terapia; continúe controlando la presión arterial después de suspenderla debido a la hipertensión inducida por Bevacizumab. Controle de cerca durante la infusión los signos / síntomas de una reacción a la infusión. Monitoree signos / síntomas de perforación GI o fístula (incluyendo dolor abdominal, estreñimiento, vómitos y fiebre), hemorragia (incluyendo epistaxis, hemoptisis, G1 y / o sangrado del SNC), tromboembolismo (arterial y venoso), complicaciones de curación de heridas, e insuficiencia cardíaca. - AMD (uso no indicado en la etiqueta): monitoree la presión intraocular y la perfusión de la arteria retiniana. Monitoree los signos / síntomas de endoftalmítis infecciosa y desprendimiento de retina (AAO 2016). - Telangiectasia hemorrágica hereditaria (uso no indicado en la etiqueta): mediciones del gasto cardíaco y respuesta radiológica hepática (monitoree ecografía y exámenes de TC hepática) antes del tratamiento inicial y a los 3 y 6 meses después de la primera dosis. * Consideraciones sobre el embarazo: Con base en los hallazgos en los estudios de reproductividad animal y en el mecanismo de acción, Bevacizumab puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. La información de los informes posteriores a la comercialización después de la exposición durante el embarazo es limitada. Las mujeres con potencial reproductivo deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante 6 meses después de la última dosis de Bevacizumab. El tratamiento con Bevacizumab también puede aumentar el riesgo de insuficiencia ovárica y afectar la fertilidad; se desconocen los efectos a largo plazo sobre la fertilidad. Registro Sanitario ABXEDA® INVIMA 2020MBT-0019816. Almacén entre 2 y 8°C. En su envase y empaque original. La solución para infusión en cloruro de sodio 0.9% es estable hasta por 48 horas almacenado a temperatura entre 2°C y 30°C. Mantener fuera del alcance de los niños. VENTA BAJO FÓRMULA MÉDICA. Fabricado por: SINERGUM BIOTECH S.A. Importado por: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S. Cali - Colombia. Bibliografía: 1. Datos en file LAFRANCOL S.A.S.

GENFILGRAS PEG 6 MG. PEGFILGRASTIM (FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS HUMANO RECOMBINANTE PEGILADO 6 mg / 6 mL. Indicación: Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos). CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS: hipersensibilidad a pegfilgrastim, filgrastim, proteínas producidas en E. Coli o a sus excipientes. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS: La aparición de síntomas respiratorios, tales como tos, fiebre, disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de la función pulmonar; junto con un aumento del recuento de granulocitos neutrófilos, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). En estas circunstancias, deberá suspenderse la administración de pegfilgrastim, de acuerdo con el criterio del médico, quien indicará el tratamiento adecuado. El aumento del tamaño del bazo se ha presentado con frecuencia, pero generalmente ha sido asintomático. Los casos de ruptura del bazo han sido extraordinarios entre los donantes sanos y los pacientes, después de la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos. En algunos casos la ruptura del bazo ha tenido un desenlace fatal. Por consiguiente, el tamaño del bazo deberá ser controlado clínicamente (mediante ultrasonido). Se debe considerar la posibilidad de diagnóstico de ruptura esplénica en los donantes o pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o dolor de hombro. El tratamiento con neulastin solo no evita la trombocitopenia ni la anemia, debidas al mantenimiento de las dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda el control regular del recuento de plaquetas y del hematocrito el pegfilgrastim no se debe usar para aumentar la dosis de quimioterapia citotóxica más allá del esquema protocolario recomendado. En la literatura se ha informado que los recuentos elevados de leucocitos son un factor pronóstico desfavorable en los pacientes con anemia de células falciformes. Por lo tanto, los médicos deberán tomar precauciones cuando indiquen pegfilgrastim a pacientes con anemia de células falciformes, deberán controlar los parámetros clínicos apropiados y el resultado de los análisis de laboratorio, además deberán estar atentos a la posible asociación de pegfilgrastim con el aumento del tamaño del bazo y las crisis vaso-occlusivas. En menos del 1% de los pacientes tratados con pegfilgrastim se han observado recuentos de glóbulos blancos iguales o superiores a 100 x10⁹/L. No se ha presentado ningún informe sobre la aparición de acontecimientos adversos atribuibles directamente a este grado de leucocitosis. Esta elevación de glóbulos blancos es transitoria, normalmente ocurre entre las 24 y 48 horas posteriores a su administración y es compatible con los efectos farmacodinámicos de pegfilgrastim. En caso de edema generalizado, hinchazón (que puede estar asociada a una disminución en la frecuencia de la orina), dificultad para respirar, sensación de plenitud abdominal y cansancio, consulte con su médico tratante. Registro Sanitario INVIMA 2014M-0015317. Almacén entre 2 y 8°C. Mantener fuera del alcance de los niños. VENTA BAJO FÓRMULA MÉDICA. Fabricante: INTAS PHARMACEUTICALS LTD. India, Importado por LAFRANCOL S.A.S Cali-Colombia. Bibliografía: 1. Datos en file LAFRANCOL S.A.S. 2. American Pharmacists Association. Drug Information Handbook. Lexicomp. 23ª Edición. 2014.



MATERIAL EXCLUSIVO PARA EL CUERPO MÉDICO.

Este documento fue auspiciado por el laboratorio titular del registro sanitario y realizado por Estrategias y Eventos S.A.S., la responsabilidad de los conceptos, contenido e imagen es de los autores referenciados y de la casa editorial, y en ningún caso del laboratorio titular del registro sanitario. Mayor información, favor solicitarla a su representante de ventas o a la Dirección Médica del laboratorio titular del registro sanitario. Calle 108 # 51 - 45. Telf.: 742 2525. Bogotá, D.C.

El laboratorio titular del registro sanitario ha revisado la totalidad del contenido y verificado su contundencia con el registro sanitario aprobado.

ISSN 2011-5210

Abbott