



GETHI-Xperience.
Casos clínicos. Simposio GETHI



Grupo Español de Tumores
Huérfanos e Infrecuentes

GETHI-Xperience.
Casos clínicos. Simposio GETHI

GETHI-Xperience.

Casos clínicos. Simposio GETHI

ISBN 978-84-09-23673-2

Directores de la publicación: Ramón de las Peñas
Bataller y Carmen Beato Zambrano

Diseña y maqueta: Axioma Comunicaciones

Editado en octubre de 2020



Grupo Español de Tumores
Huérfanos e Infrecuentes



PRÓLOGO



Según la definición establecida por el Proyecto Europeo RARECARE, los Tumores Raros son aquellos que tienen una incidencia inferior a 6 nuevos casos por 100.000 habitantes y año, estimándose que existen unos 200 tipos diferentes de Tumores Raros que incluyen tanto tumores sólidos del adulto como infantiles, así como ciertas neoplasias hematológicas. Uno de cada cinco tumores que se diagnostican cada día es un tumor raro, lo que supone la importante cifra de 650000 casos anuales en la Unión Europea. Globalmente, la mortalidad de estos tumores es mayor que la de los tumores más frecuentes, con una supervivencia a 5 años del 48% frente a un 63% en el global de las neoplasias. Este peor pronóstico es debido sobre todo a la escasa experiencia de los profesionales por su rareza, así como a la dificultad de poder recibir tratamientos específicos eficaces dado que en su mayoría no disponen de fármacos aprobados con esa indicación -por ello se les denomina también tumores huérfanos-.

Desde el Grupo Español de Tumores huérfanos e Infrecuentes (GETHI) nos hemos fijado como objetivo la formación y en ese contexto, promovemos de forma activa la comunicación de casos clínicos en los que se encuentra muchas veces la escasa experiencia en ese tipo de tumores, estimulando así la participación de los Médicos internos Residentes en el Simposio Nacional de GETHI.

Esta publicación nace del compromiso adquirido con los autores de los casos presentados y premiados en el concurso anual de casos clínicos de Tumores Raros. En ella recogemos los 12 mejores casos del V Simposio GETHI, seleccionados por su interés científico y por ser experiencias que puedan ser útiles a todos los especialistas que se dedican a la asistencia de pacientes con Tumores Infrecuentes.

Gracias a todos los autores, a la coordinadora de la publicación, Dra. Carmen Beato y a todo el Comité editorial por el excelente trabajo realizado.

Dr. Ramón de las Peñas *Presidente de GETHI*

ÍNDICE

Carcinoma Tímico tratado con inmunoterapia..... <i>Ana Maria Soler Garrigós, Blanca Riesco Montes, Esther Nogueron Martínez</i>	página 6
Diagnóstico certero en sarcoma mediante NGS. Fusión genética MEIS1-NCOA2 en sarcoma de células fusiformes de masa abdominal..... <i>Alejandro José Barroso Martínez, Enrique de Álava Casado, Juan Díaz Martín, María Ángeles Vázquez López, Francisco Javier Velasco Albendea</i>	página 9
¿Es la NGS ("Next Generation Sequencing") un método infalible en el que basar nuestras decisiones clínicas?..... <i>Ana Cardeña Gutiérrez, Alicia Hurtado Nuño, Verónica Sotelo Peña, M^a Virginia Sánchez Becerra, Juan Carlos Cámara Vicario, Susana Hernando Polo, Clara Olier Garate, Diana Moreno Muñoz, Ruth Martinez Cabañes, Andrea González López, Mónica Esteban García, Xabier Mielgo Rubio</i>	página 12
Nada es lo que parece <i>Blanca Riesco Montes, Ana Maria Soler Garrigós, Neus Cuadra Català, Esther Noguerón</i>	página 16
Adenocarcinoma de uraco invasivo con afectación ósea <i>Martín-Abreu Carla M, Cano-De Arnaiz Lourdes M, Hernández-Mejía Henry, García-Marrero Rosa</i>	página 19
Sarcoma de Kaposi endémico de larga evolución <i>Carmen Pantín González, Diego Malón, Beatriz Antón, Beatriz Losada Vila, Manuela Martín, Nadia Sánchez</i>	página 22
Tumor de Frantz metastásico <i>Clara García Grove, Isabel Miras Rodríguez, Gala Martínez Bernal</i>	página 25
La inmunoterapia como nueva aproximación al tratamiento del carcinoma epidermoide cutáneo del sinus pilonidal..... <i>Elena María Vida Navas, Lucía Sanz Gómez, Juan José Soto Castillo, Javier Torres Jiménez, Ainara Soria Rivas</i>	página 28

ROS-1 en paciente con cáncer de mama: una mutación infrecuente	página 31
<i>Isabel Miras Rodríguez, Clara García Grove, Alejandro Falcón González</i>	
Transformación maligna de melanocitoma: ¿Qué hacemos cuando el diagnóstico diferencial no es posible?	página 34
<i>Jorge Esteban Villarrubia, Javier Torres Jiménez, Lucía Sanz Gómez, Ainara Soria Rivas</i>	
Sarcoma intimal: debut clínico inesperado, enfermedad reseccable y descripción de la evolución oncológica	página 37
<i>Juan José Soto Castillo, Patricia García Abellás, Amparo Benito Berlinches, Almudena Santón Roldán, Amparo Esteban Peris, Lucía Sanz Gómez, Elena María Vida Navas, Javier Torres Jiménez, Jorge Esteban Villarrubia, María Ángeles Vaz Salgado</i>	
Inmunoterapia y trasplante	página 41
<i>Lucía Sanz Gómez, Elena Vida Navas, Juan José Soto Castillo, Javier Torres Jiménez, Federico Longo Muñoz</i>	
PEComa maligno metastásico: un ejemplo de beneficio de terapia dirigida con inhibidores de mTOR.....	página 44
<i>Macías Rodríguez P, Pérez Velasco R, Barroso Martínez AJ, Hindi Muñoz N</i>	
Estesioneuroblastoma: una nueva esperanza. Ensayo Fase II Nivo-rare.....	página 47
<i>M^a Virginia Sánchez Becerra, Verónica Sotelo Peña, Andrea María Gonzalez Lopez, Ana Cardeña Gutiérrez, Xabier Mielgo Rubio</i>	

CARCITOMA TÍMICO TRATADO CON INMUNOTERAPIA

Ana María Soler Garrigós (autora principal)¹, Blanca Riesco Montes²,
Esther Nogueron Martínez²

¹Hospital Universitari i Politènic La Fe de Valencia

²Hospital General de Albacete

Correo electrónico: anasoler115@hotmail.com

Los tumores epiteliales tímicos representan un grupo heterogéneo de cánceres torácicos raros subdividiéndose a su vez, en timomas y carcinomas tímicos.

CASO CLÍNICO

A continuación se describe el caso de una paciente de 47 años sin alergias medicamentosas, exfumadora con colelitiasis múltiple con exploración física normal que debuta en enero 2017 con un taponamiento cardíaco, realizándose una pericardiocentesis con citología negativa para células tumorales malignas.

Se realiza un TAC torácico con visualización de grandes adenopatías mediastínicas, formando conglomerados, en cadenas mamarias, prevascular, paratraqueal derecha y en celda tímica. El conglomerado mayor de 5 cm, de localización prevascular. Engrosamiento nodular del pericardio con un derrame pericárdico denso (hemático?) Múltiples nodulos pulmonares intraparenquimatoso y subpleurales, así como focos de engrosamiento pleural difuso.

Se realiza una biopsia con aguja gruesa por TAC de adenopatías mediastínicas en región prevascular con resultado anatomopatológico: carcinoma pobremente diferenciado. Como resultado inmunohistoquímico destaca la positividad de la células a los anticuerpos CD117 y CD5 lo que apoya el diagnóstico de carcinoma tímico pobremente diferenciado.

Se solicita PET/TC en el que existe captación con SUV máx.10.4 a nivel de la en celda tímica, nódulos pulmonares bilaterales y pleurales derechos.

Inicia quimioterapia con esquema CAP (Cisplatino, Doxorubicina y Ciclofosfamida)-21

días. Tras 3 ciclos de quimioterapia se solicita TAC con importante disminución de la masa prevascular mediastínica y de las adenopatías.

En la reevaluación tras 6 ciclos de tratamiento en PET julio-17 existe una respuesta completa metabólica.

Ante enfermedad residual no captante en PET/TAC se decide en Comité Tumores Torácicos abordaje con cirugía de rescate, realizándose una resección incompleta (R2).

Tras resultado de la cirugía se oferta quimio-radioterapia adyuvante, con esquema cisplatino-vp16.

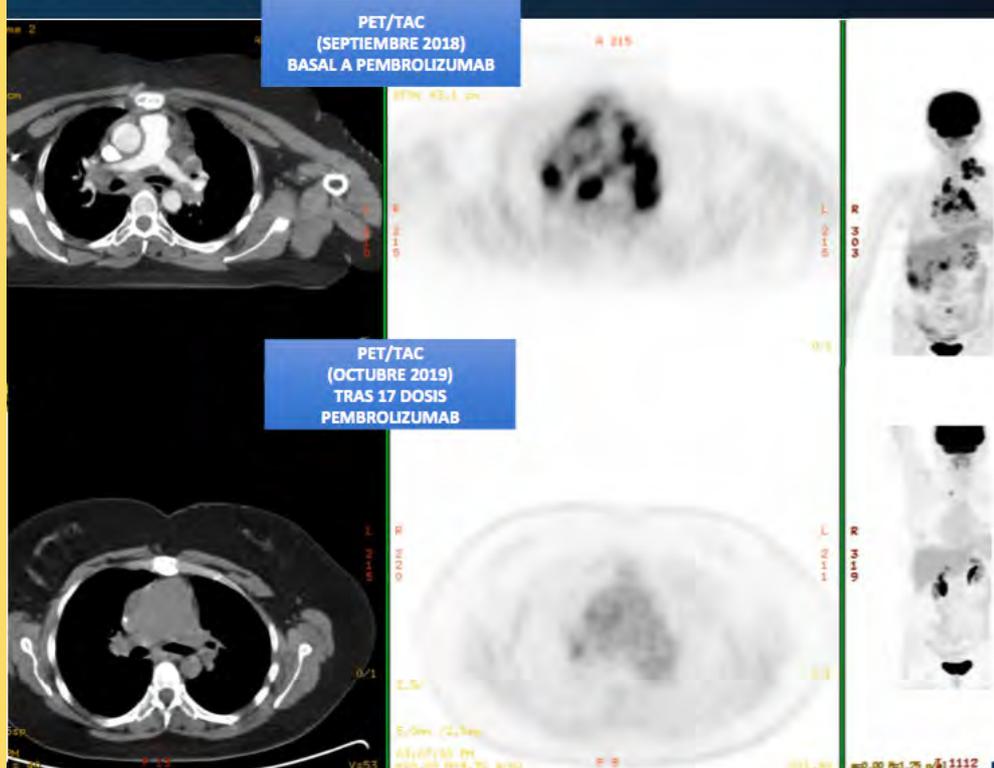
En reevaluación posterior con PET/TAC se evidencia progresión de enfermedad con aparición de nuevas adenopatías supra e infradiafragmáticas, una metástasis hepática única y lesión ósea en L5.

Se propone inicio de nueva línea con carbo-paclitaxel. En la reevaluación por TAC tras 3 ciclos, disminución de tamaño de los conglomerados adenopáticos a nivel mediastínico e hilar bilateral.

Se solicitaron mutaciones EGFR, ALK, ROS 1 siendo negativo el resultado y obteniéndose una expresión de PD-L1 + del 100%. Sin detectarse genes de fusión NTRK 1,2,3.

Tras nueva reevaluación con TAC en septiembre-18 aparece crecimiento de las adenopatías previamente visibles con aumento de las metástasis pulmonares, con probable linfangitis y aparición de múltiples lesiones hipodensas hepáticas secundarias a metástasis.

Imágenes comparativas del TC de septiembre de 2018 y TC de octubre de 2019, tras 17 ciclos de pembrolizumab. Respuesta parcial de las metástasis hepáticas (con disminución del número y del tamaño de las mismas) y del conglomerado supraclavicular izquierdo.



Múltiples lesiones de aspecto lítico sobre todo y de mayor tamaño en columna lumbar, compatible con metástasis.

Recibe RT antiálgica sobre mazacote adenopático supraclavicular izquierdo.

Tras progresión de enfermedad tras 5 con Carbo-Paclitaxel y dado que no disponíamos de opciones terapéuticas con nivel de evidencia, tras tres líneas de esquemas con platino y siendo un tumor con expresión de PD-L1 + 100%, se solicitó autorización para iniciar tratamiento con inmunoterapia (Pembrolizumab) como uso en situaciones especiales, con indicación distinta a la ficha técnica.

La paciente inicia tratamiento con Pembrolizumab en octubre de 2018 y ya en el primer TAC se objetiva mejoría de las metástasis hepáticas (con disminución del número y del tamaño de las mismas) y del conglomerado supraclavicular izquierdo.

En la actualidad la paciente sigue con tratamiento con Pembrolizumab (27º ciclos) y con enfermedad estable, realizando vida activa con PS1. Como toxicidad al tratamiento recibido destacar neumonitis leve que se resolvió con la toma de inhaladores sin necesidad de corticoides sistémicos.

DISCUSIÓN

Los tumores epiteliales tímicos representan un grupo heterogéneo de cánceres torácicos raros, con una incidencia anual que varía de

1.3 a 3.2 por millón. Estos se clasifican según la clasificación histopatológica de la OMS, que distingue los timomas de los carcinomas tímicos.

La edad media en el momento del diagnóstico es de 50 a 60 años, pero los tumores tímicos se pueden diagnosticar en niños y en pacientes ancianos. Un tercio de los pacientes con timoma se presenta con trastornos autoinmunes, principalmente miastenia gravis, que es particularmente común en los timomas tipo AB, B1 y B2 y casi siempre se asocia con anticuerpos contra el receptor de acetilcolina

La prueba de imagen diagnóstica suele ser la tomografía computarizada (TC) con contraste del tórax.

La necesidad de realizar una biopsia antes del tratamiento depende de la resecabilidad¹ del tumor por lo que se recomienda discutir las opciones de tratamiento en un Comité de Tumores de forma multidisciplinar puesto que la resecabilidad se basa principalmente en la experiencia del cirujano.

La inmunohistoquímica con anticuerpos anti-CD117 / KIT y anti-CD5 ayuda a establecer el origen tímico en aproximadamente el 80% de los carcinomas mediastínicos.

No se ha reconocido un sistema de clasificación clínica, y la estrategia de tratamiento para los tumores epiteliales tímicos (TET) se basa principalmente en si el tumor puede researse por adelantado o no, ya que la resección completa se ha identificado como el pronóstico

más consistente y significativo factor de supervivencia libre de enfermedad y SG.

Dado que los carcinomas tímicos se presentan con recurrencias locorregionales y sistémicas tempranas después de una cirugía incompleta, la quimioterapia postoperatoria puede considerarse una opción en los carcinomas tímicos en estadio II / III / IV.

Se deben administrar regímenes combinados con cisplatino. La quimioradioterapia con platino y etopósido es una opción, especialmente para los carcinomas tímicos. Se administran de dos a cuatro ciclos antes de la reevaluación.

La quimioterapia postoperatoria podría plantearse después de la reducción de masa /con resultado R2.

En los TET avanzados, no reseables, no irradiables o metastásicos (estadio IVB) la única opción es la quimioterapia con el objetivo de aliviar los síntomas relacionados con el tumor.

La recurrencia en estos tumores es habitual por lo que ante recidivas reseables se intentará abordaje quirúrgico y en las no reseables, valorar varias líneas consecutivas de quimioterapia en función del ECOG del paciente. La re-administración de un régimen previamente efectivo debe considerarse, especialmente en caso de respuesta previa, recurrencia tardía...

Como novedad la reciente identificación de alteraciones moleculares que ocurren en KIT, VEGFR y mTOR puede llevar a considerar el uso de agentes dirigidos para el tratamiento de neoplasias tímicas refractarias.

Mientras que el KIT está sobreexpresado en el 80% de los carcinomas tímicos, las mutaciones en el gen KIT se encuentran solo en el 9% de los casos; las respuestas se informaron con el uso de TKIs como Imatinib, Sunitinib² o Sorafenib. También Everolimus³ podría representar una opción fuera de ficha técnica para tumores refractarios.

Estudios recientes⁴ han informado que PD-L1 se expresa en hasta el 70% de los pacientes con TET, pero el efecto de la expresión de PD-L1 en los resultados clínicos no está claro. La alta expresión de PD-L1 en TET sugiere que el anti PD-1 / PD-L1 los agentes podrían ser una opción de tratamiento alternativa prometedora para estos tumores.

Con base a esta hipótesis, existe un ensayo clínico fase II⁵ para evaluar la eficacia y la seguridad de Pembrolizumab en pacientes con TET que habían progresado después de al menos una

línea de tratamiento sistémico con quimioterapia basada en platino. En el mismo la alta expresión de inmunohistoquímica de PD-L1 se asoció significativamente con una mejor respuesta al pembrolizumab en pacientes con TET.

En resumen, este caso es especial porque nos acerca a un tumor poco frecuente como es el carcinoma tímico en el que el tratamiento de quimioterapia no ha cambiado en las últimas décadas. La inmunoterapia ha demostrado ser eficaz pero con una toxicidad inmunorrelacionada mayor que en otras neoplasias debido a la alta frecuencia de enfermedades autoinmunes pre-existentes en estos pacientes lo que obliga a realizar una exhaustiva evaluación autoinmune previa al inicio de cualquier terapia y una monitorización muy cercana

BIBLIOGRAFÍA

¹Safieddine N, Liu G, Cuningham K, et al. Prognostic factors for cure, recurrence and long-term survival after surgical resection of thymoma. J Thorac Oncol 2014; 9:1018.

²Thomas A, Rajan A, Berman A, et al: Sunitinib in patients with chemotherapy-refractory thymoma and thymic carcinoma: An open-label phase 2 trial. Lancet Oncol 16:177-186, 2015

³Zucali PA, De Pas T, Palmieri G, et al: Phase II study of everolimus in patients with thymoma and thymic carcinoma previously treated with cisplatin- based chemotherapy. J Clin Oncol 36:342-349, 2018

⁴Weissferdt A, Fujimoto J, Kalhor N, et al: Expression of PD-1 and PD-L1 in thymic epithelial neoplasms. Mod Pathol 30:826-833, 2017

⁵Jinhyun Cho, Hae Su Kim, Bo Mi Ku, Yoon-La Choi, Razvan Cristescu, JoungHo Han, Jong-Mu Sun, Se-Hoon Lee, Jin Seok Ahn, Keunchil Park, and Myung-Ju Ahn : Pembrolizumab for Patients With Refractory or Relapsed Thymic Epithelial Tumor: An Open-Label Phase II Trial Clin Oncol NCT02607631, 2018

DIAGNÓSTICO CERTERO EN SARCOMA MEDIANTE NGS. FUSIÓN GENÉTICA MEIS-1-NCOA2 EN SARCOMA DE CÉLULAS FUSIFORMES DE MASA ABDOMINAL

Alejandro José Barroso Martínez (autor principal)¹, Enrique Álava Casado¹, Juan Díaz Martín¹, María Ángeles Vázquez López², Francisco Javier Velasco Albendea²

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío

²Hospital Torrecardenas

Correo electrónico: alejandrobarrsosomartinez@gmail.com

Gracias a la técnica NGS cada vez se avanza más en el conocimiento y en diagnóstico de los sarcomas. Exponemos un caso donde gracias a NGS se ha encontrado un nuevo reordenamiento genético.

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de tejidos blandos son tumores poco frecuentes, con una incidencia estimada de 4-5 casos por cada 100.000 habitantes al año en Europa (unos 2.000 al año en España) y representando una variedad muy heterogénea con más de 50 subtipos histológicos según la clasificación de la OMS.

Para el diagnóstico del subtipo específico los estudios anatomopatológicos a veces no son suficientes si no que se necesita averiguar el reordenamiento genético para el diagnóstico.

Gracias a la técnica NGS cada vez se avanza más en el conocimiento y en diagnóstico de los sarcomas. Exponemos un caso donde gracias a NGS se ha encontrado un nuevo reordenamiento genético.

CASO CLÍNICO

ANAMNESIS. Varón de 4 años, sin antecedentes familiares ni personales de interés, que ingresa el 19/02/18 para estudio de dolor abdominal generalizado de 12 horas de evolución resistente a analgesia oral, junto a disminución del apetito, no vómitos y deposiciones líquidas sin restos patológicos. Se realiza ecografía abdominal donde se objetiva masa en hemiabdomen inferior. Se decide laparotomía (27/02/18) donde

se extirpa masa abdominal remitiéndose pieza quirúrgica a estudio anatomopatológico.

EXPLORACIÓN FÍSICA.

- Peso: 16.3 Kg Talla: 104 cm. Buen estado general. Bien hidratado y nutrido. Buena coloración de piel y mucosas. No signos de distress respiratorio ni signos de irritabilidad patológicos.
- Auscultación cardiorrespiratoria: Ventilación simétrica sin ruidos patológicos. Tonos rítmicos sin soplos ni extratonos.
- Abdomen: defensa abdominal generalizada. No hepatomegalia.
- Examen neurológico acorde a edad.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

Analítica

- Hemograma: Hemoglobina 11,8 g/dl, hematocrito 33,9%, leucocitos 11.980/mm³ (polimorfonucleares 69,69%, linfocitos 20,61%), plaquetas 355.000 /mm³
- Bioquímica: glucosa 122 mg/dl, urea 23 mg/dl, creatinina 0,4 mg/dl, iones en rango y perfil hepático normal, PCR 1,95 mg/dl
- Coagulación normal

Ecografía abdominal (19/02/18): En hemiabdomen inferior se aprecia lesión nodular bien delimitada, con áreas quísticas y flujo en su interior, de unos 6,6 cm. de eje mayor.

TC toracoabdominal (22/02/18): Masa abdominal 7,5 x 7,5 x 5,4 cm, con bordes bien definidos, de

Arriba a la izquierda podemos apreciar una visión al microscopio de biopsia en hematoxilina-eosina donde destaca patrón fusiforme monótono con modularidad vaga.

Arriba a la derecha destaca inmunohistoquímica tinción difusa para desmina

Abajo podemos apreciar una representación del reordenamiento MEIS1-NCOA2

estructura heterogénea con áreas quísticas, sin adenopatías.

Gammagrafía ósea (14/03/18): estudio de extensión negativo.

ANATOMÍA PATOLÓGICA. Estudio microscópico: Neoplasia mesenquimal de célula fusiforme monótona y uniforme de crecimiento sólido-expansivo, vagamente nodular y con áreas de patrón fascicular y "hemagiopericitomatoso", integrada por celularidad fusiforme de núcleos ovoides y escasamente citoplasma con necrosis tumoral y hemorragia (<50% del tumor) y heterogeneidad en la actividad proliferativa.

Diagnóstico anatomopatológico: Mesenterio (resección tumoral): Sarcoma con hallazgos histológicos e inmunofenotípicos concordantes con sarcoma sinovial monofásico de células fusiformes, grado 3 de la FNCLCC (Fig 1)

- Diferenciación tumoral: 3
- Número de mitosis: 12-15/10cga. Puntuación 2
- Necrosis tumoral: 15-20% (<50%). Puntuación 1

IHQ:

- CD56, vimentina, BCL2 y CD99: positivos
- E-cadherina, D2-40, calretinina, WT1, CD31, sinaptofisina, ENE, ALK, CKAE1/AE3,
- S-100, CD34, c-KIT: Negativos
- EMA y Actina inmunexpresión positiva débil y heterogénea

- Miogenina positiva en ocasionales núcleos
- Ciclina D1 positivo en células sueltas
- Beta-Catenina: Negativo en núcleos
- P16: Positivo débil heterogéneo en citoplasmas y núcleos.
- TLE-1 positivo nuclear difuso
- MYO-D1 positivo nuclear difuso
- CD57, GFAP, neurofilamentos negativos.

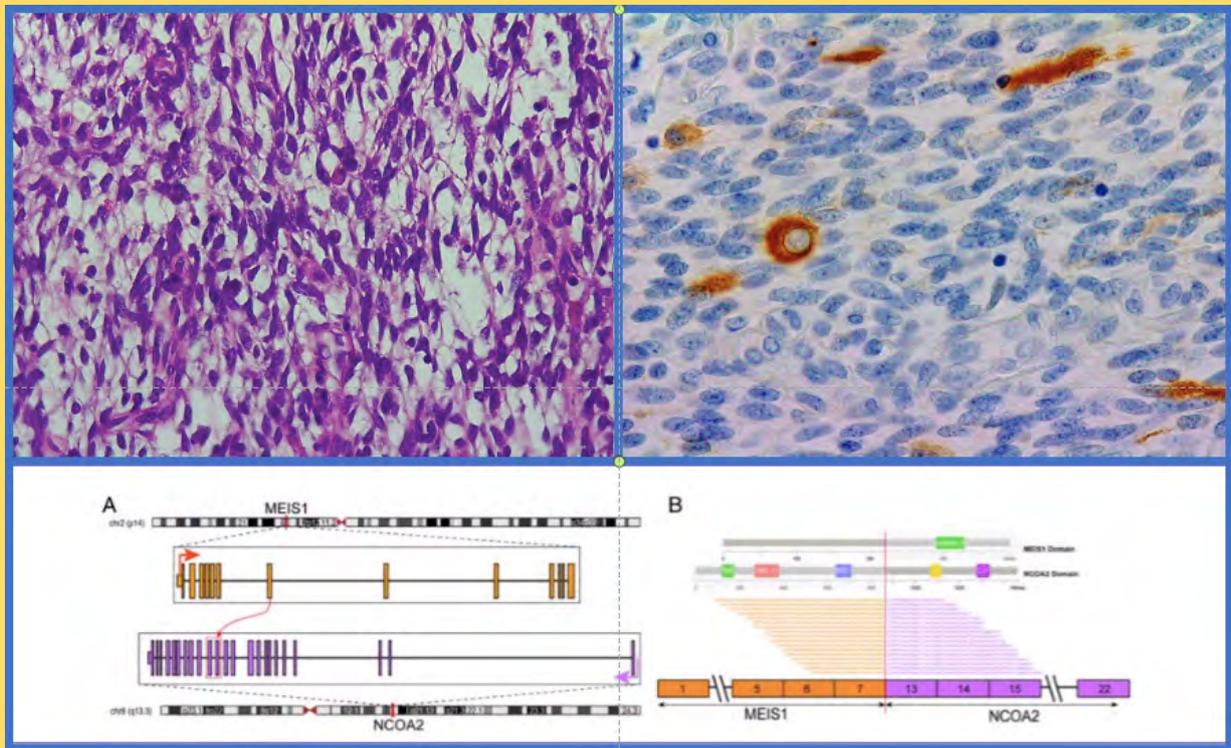
FISH:

- Tumor negativo para la traslocación del locus del gen SYT (18q11.2)
- Tumor negativo para la traslocación del locus del gen EXSR1 (22q12.2)

Ante la discordancia morfológica, inmunohistoquímica y molecular A) Diferenciación muscular esquelética con MYO-D1 (raro en sarcomas sinoviales) B) CD56, Vimentina, BCL2, CD99 y TLE-1 positivos, usuales en sarcoma sinovial se decide ampliación de estudio a NGS.

DIAGNÓSTICO. Se realiza NGS donde se detectan dos variantes de transcrito de fusión entre los genes **MEIS1** y **NCOA2**, entre los exones 7-12 y 6-11 respectivamente (Fig 1) llegando al diagnóstico de **rabdomiosarcoma embrionario**.

TRATAMIENTO. Ante el diagnóstico en un primer momento de sarcoma sinovial se realiza protocolo SIOP de tratamiento para el grupo III de sarcoma de partes blandas no



rabdomiosarcomas con ifosfamida a dosis altas, 5 ciclos.

EVOLUCIÓN. El paciente finalizó el tratamiento con neutropenia y anemia como principal toxicidad. Actualmente está en remisión completa en seguimiento en su hospital de referencia.

DISCUSIÓN

Revisando la bibliografía sobre el reordenamiento MEIS1-NCOA2 se comprueba que nos encontramos ante un nuevo reordenamiento genético involucrado en la formación de sarcomas.

Pedram Argani et al¹ describen por primera vez en 2018 dos casos de sarcoma de células fusiformes de riñón con este reordenamiento, que cumple además con las características anatómicas de nuestro caso.

Agaram et al² describen en 2019 otros dos nuevos casos con reordenamiento MEIS1-NCOA2 pero esta vez en tumores intraóseos y, una vez más, con las mismas características al microscopio.

Este nuevo subtipo de sarcoma solo ha sido descrito en los casos anteriormente descritos sin poder encontrar un caso como este de masa abdominal libre que no depende de forma clara de un órgano determinado.

Por lo tanto nos encontramos ante un nuevo subtipo molecular de sarcoma donde aún no queda claro cuales son las localizaciones principales pero si que tiene una celularidad fusiforme, con un vago patrón nodular y con positividad difusa para desmina. .

Gracias a la secuenciación mediante NGS cada vez se describen más reordenamientos que hasta ahora desconocíamos, lo cual acrecienta el número de subtipos descritos. Aún queda nuevos subtipos por descubrir y si los distintos subtipos tienen diferencias clínicas, terapéuticas y pronósticas.

BIBLIOGRAFÍA

¹Argani P, Reuter V, Kapur P, Brown J, Sung Y, Zhang L et al. Novel MEIS1-NCOA2 Gene Fusions Define a Distinct Primitive Spindle Cell Sarcoma of the Kidney. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2018;42(11):1562-1570

²Agaram N, Zhang L, Sung Y, Cavalcanti M, Torrence D, Wexler L et al. Expanding the Spectrum of Intraosseous Rhabdomyosarcoma. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2019;43(5):695-702.

¿ES LA NGS (“NEXT GENERATION SEQUENCING”) UN MÉTODO INFALIBLE EN EL QUE BASAR NUESTRAS DECISIONES CLÍNICAS?

Ana Cardena Gutiérrez (autora principal), Alicia Hurtado Nuño, Verónica Sotelo Peña, M^a Virginia Sánchez Becerra, Juan Carlos Cámara Vicario, Susana Hernando Polo, Clara Olier Garate, Diana Moreno Muñoz, Ruth Martinez Cabañes, Andrea González López, Mónica Esteban García, Xabier Mielgo Rubio

Hospital Universitario Fundación Alcorcón
Correo electrónico: a.cardenma@gmail.com

Los tratamientos dirigidos han supuesto un cambio de paradigma en la oncología, especialmente en cáncer de pulmón. Presentamos el caso de una paciente con traslocación ALK tratada con tres generaciones de TKI y planteamos el valor de las diferentes técnicas disponibles para detectar estas mutaciones a la hora de tomar decisiones en la práctica clínica habitual.

CASO CLÍNICO

Mujer de 67 años, nunca fumadora y sin antecedentes salvo carcinoma ductal infiltrante de mama luminal B (Ki 20%, HER-2 negativo) estadio IA diagnosticado a los 56 años, tratado con tumorectomía y ganglio centinela (negativo). Recibió adyuvancia con 6 ciclos de FEC, radioterapia sobre mama izquierda (50 Gy) y hormonoterapia con anastrozol hasta May-13. En Dic-16 eleva CEA hasta 13 ng/ml en una consulta rutinaria en Ginecología, aumentando hasta 18 en control en Ene-17. Solicitan TAC, sin hallazgos salvo opacidad pseudonodular en lóbulo medio. Se decide control en Jun-17 y además de aumentar el CEA >20, la lesión pulmonar aumenta hasta 30x14mm, confirmándose malignidad en PET-TAC de Ago-18 (SUVMax 3.21 en estudio tardío) sin captación a otro nivel.

Ante la sospecha de un tumor de pulmón estadio IB se remite a cirugía torácica en Sep-17. Durante la resección del nódulo visualizan implantes pleurales y pulmonares múltiples de pequeño tamaño, compatibles con metástasis. Se extirpó el nódulo

principal para conseguir diagnóstico histológico y el resultado fue de un adenocarcinoma. IHQ: Estrógenos-, Progesterona-, Mamaglobina-, TTF1-, Napsina+focal. Además, traslocación ALK positiva por FISH. Ante el diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón estadio IV, iniciamos en Oct-17 tratamiento paliativo con TKI de primera generación, Crizotinib 250 mg/12h, con buena tolerancia salvo diarrea y esofagitis grado 1 y sin evidencia de recidiva hasta Feb-18, cuando eleva de nuevo el CEA. En PET-TAC se confirma hipermetabolismo en un engrosamiento pleural derecho en relación a posible progresión (ILP 5m). Se decide biopsiar para intentar analizar vías de resistencia pero no se consigue muestra valorable y finalmente, ante progresiva elevación del marcador, aunque la paciente continuaba asintomática, se decide cambiar de TKI a Alectinib 600 mg/12h en Abr-18, con respuesta parcial pleural, manteniéndose asintomática hasta Nov-18.

En este momento presenta un deterioro clínico marcado con disnea progresiva hasta hacerse de mínimos esfuerzos. Ingresa, y en TACAR objetivamos infiltrado compatible con linfangitis carcinomatosa (ver foto 1) y por tanto, progresión

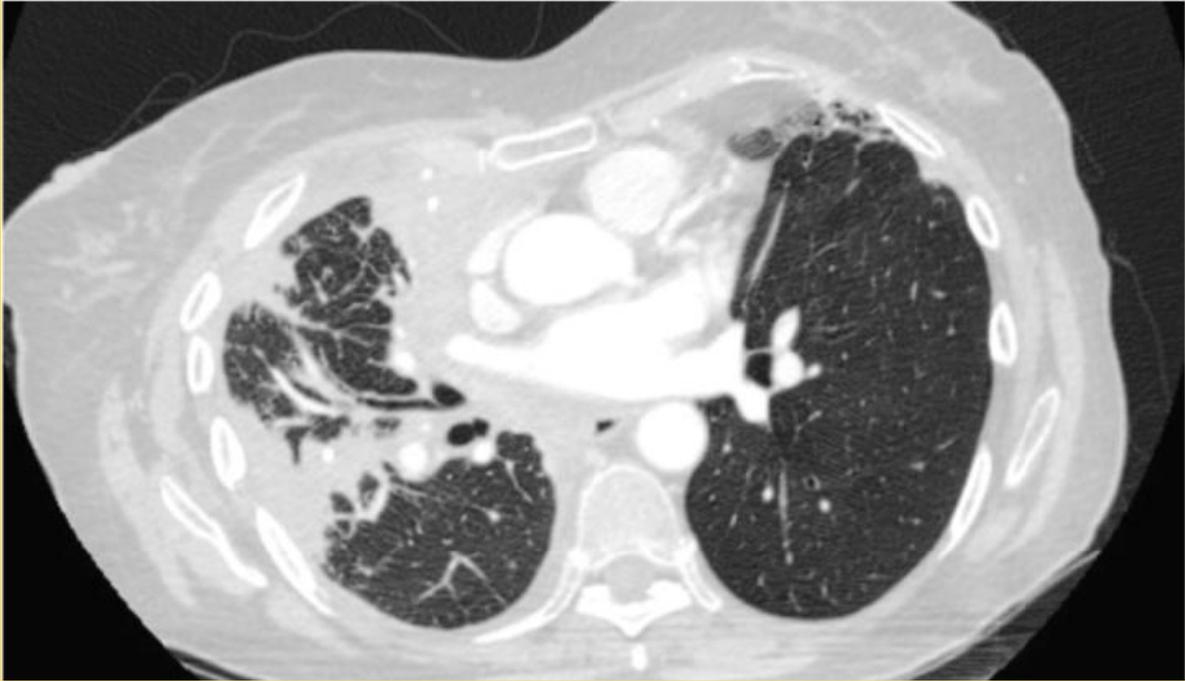


Foto 1. Nov-18. TACAR. Progresión tumoral a TKI 2ª generación (Alectinib).



Foto 2. Feb-19. TAC. Respuesta parcial tras haber recibido 2 meses de tratamiento con 3ª generación de TKI (Lorlatinib).

(ILP 6m). Se realiza biopsia de implante torácico para estudio mutacional y de posibles mecanismos de resistencia y se envía muestra para NGS con plataforma "Archer @FusionPlex @ Solid Tumor Kit" dentro del estudio GETHI XX16. Iniciamos tratamiento corticoideo a altas dosis y vamos solicitando Lorlatinib 100 mg/24h por uso compasivo. Ante empeoramiento clínico franco rápido a pesar del tratamiento pautado e incluso siembra tumoral a través del orificio de la biopsia, no podemos esperar a su aprobación e iniciamos quimioterapia (QT) paliativa con carboplatino+pemetrexed. Recibe 2 ciclos con RPminor aunque mantiene PS3 por disnea de pequeños esfuerzos y descondicionamiento físico. En Dic-18 recibimos aprobación e iniciamos Lorlatinib con mejoría respiratoria progresiva y con RP en TAC de Feb-19 (ver foto 2), sobre todo a nivel del implante de la pared torácica.

No obstante, en Feb-19 recibimos el resultado de la NGS y no se encontró la translocación ALK. Repetimos NGS y de nuevo, no localizamos la translocación, a pesar de haberla evidenciado al diagnóstico y de haber respondido a tratamiento anti-diana específico. Remitimos para estudio de NGS en biopsia líquida ante la sospecha de un error en los resultados previos y mientras tanto, continuamos con Lorlatinib ante el gran beneficio clínico obtenido, pendientes de nuevo TAC en Mar-19 pero ya con una paciente con PS 1 y vida activa.

DISCUSIÓN

La traslocación ALK se caracteriza por una inversión que afecta al brazo corto del cromosoma 2, uniendo, habitualmente, los exones 1-13 de EML4 con los exones 20-29 del gen ALK¹. Se detecta en un 4-6% de los CNMP² y el tratamiento aprobado en primera línea para los pacientes ALK+ estadio IV a día de hoy es Alectinib³ o Brigatinib⁴, que mejoran la supervivencia libre de progresión (SLP) si comparamos con Crizotinib (TKI de primera generación). Sin embargo, cuando la paciente fue diagnosticada, Crizotinib era considerado el mejor tratamiento para una primera línea, mejorando SLP al comparar con primera línea de quimioterapia⁵.

Solo una minoría de los pacientes no responde y en este caso, se recomienda rebiopsiar buscando posibles mecanismos de resistencia, siendo L1196M y G1269A las mutaciones más frecuentes, que afectan a la afinidad de crizotinib con el sitio de unión⁶.

En nuestra paciente no fue posible pero iniciamos segunda línea con Alectinib por haber demostrado efectividad en pacientes con resistencia a Crizotinib, en concreto, contra las mutaciones más frecuentemente descritas⁷. Alectinib tiene una mayor capacidad de penetrar la barrera hematoencefálica y además, una mejor tolerancia en comparación con otros TKI de segunda generación como Ceritinib⁸.

Tras una buena respuesta inicial presentó una progresión rápida, lo que nos vuelve a plantear la posibilidad de encontrarnos ante un tumor con una rápida capacidad de adaptación que haya desarrollado resistencia también a un TKI más potente. La mutación de resistencia a Alectinib más frecuente es la G1202R, que aparece en el 29% de los casos, y ante esto, TKIs de tercera generación han demostrado beneficio, en concreto, Lorlatinib, activo frente a ALK y ROS-1⁸, por lo que, a la espera de los resultados de la NGS decidimos empezar TKI de tercera generación, con beneficio clínico evidente. El resultado negativo para la traslocación ALK nos plantea ahora varias preguntas: ¿Fue correcto el diagnóstico de ALK+ con FISH? El FISH se considera gold-standard para la detección de la traslocación ALK pero está limitado a centros con microscopía de fluorescencia, y además, los resultados son lábiles en el tiempo y no podríamos repetir el test al diagnóstico, añadiendo además un coste excesivo. Existen varios estudios que validan la IHQ como test diagnóstico más accesible y con un nivel de correlación elevado con FISH por lo que en 2015 la FDA aprueba el test "ventana ALK (D5F3)" demostrando mayor sensibilidad y especificidad comparando con FISH y otros test IHQ. Existen estudios comparando discordancias entre IHQ y FISH donde describen que los falsos positivos detectados con FISH se deben bien a problemas técnicos o a patrones complejos de reorganización genética (delecciones, amplificaciones/ polisomías)². En nuestro caso, ¿podríamos encontrarnos ante un falso positivo del FISH cuando la paciente ha respondido a tratamientos anti-diana específicos?

El beneficio clínico en la paciente tras iniciar Lorlatinib fue evidente, y la respuesta previa a los TKI también, aunque fuera de corta duración en comparación con el beneficio que demuestran estos tratamientos en los ensayos clínicos que llevaron a su aprobación. Además, los estudios publicados sugieren que el beneficio de lorlatinib no se encontrará en los pacientes que no demuestren una mutación de resistencia a TKI de segunda generación porque esto indicará

que han perdido dependencia para ALK y por tanto, también serán resistentes a lorlatinib⁶. Por todo esto parece poco probable que el FISH de nuestra paciente mostrara un falso positivo para traslocación ALK y actualmente estamos pendientes de la NGS sobre biopsia líquida, que pueda demostrar estas mutaciones de resistencia que estamos sospechando.

Entonces, ¿cómo podemos explicar la ausencia de la translocación en la NGS? Los tumores pulmonares son unos de los más heterogéneos a nivel celular y tisular. La heterogeneidad genética intratumoral podría jugar un papel importante en las diferentes respuestas obtenidas con los tratamientos anti-diana, no solo la selección clonal y el desarrollo de mutaciones antes comentadas⁹. Otro factor a tener en cuenta a la hora de tomar complejas decisiones en nuestra práctica clínica diaria.

Este caso refleja la complejidad creciente de la toma de decisiones terapéuticas en nuestro día a día, donde herramientas como la NGS pueden no siempre darnos la respuesta definitiva. La paciente mantiene una respuesta parcial tras 10 meses de tratamiento con Lorlatinib y por tanto, parece poco probable que sus células tumorales hayan perdido la traslocación ALK. La negatividad de la NGS puede explicarse si tenemos en cuenta la heterogeneidad tumoral, muy elevada en los tumores de pulmón

⁴Camidge et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018(379);2027-2039

⁵Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer, *N Engl J Med.* 2014(371); 2167-77.

⁶Gainor et al. Molecular mechanism of resistance to first-and second- generation ALK inhibitors in ALK –rearranged lung cancer, *Cancer discovery.* 2016(10); 1118-33.

⁷Khan M, Lin J, et al. ALK Inhibitors in the Treatment of ALK Positive NSCLC. *Front. Oncol.* 2019(8); 557.

⁸Shaw et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncology* 2017(18); 1590-1599.

9. Leitão de Sousa, Carvalho et al. Heterogeneity in Lung Cancer. *Pathobiology.* 2018(85); 96-107.

BIBLIOGRAFÍA

¹Khan M, Lin J, Liao G, et al. ALK Inhibitors in the Treatment of ALK Positive NSCLC, *Front. Oncol.* 2019; (8):557.

²Scattone et al. Discordance between FISH, IHC and NGS. Analysis of ALK status in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a brief report of 7 cases, *Transational Oncology.* 2019(12); 389-385.

³Solange et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017(377); 829-838.

NADA ES LO QUE PARECE

Blanca Riesco Montes (autor principal), Ana Maria Soler Garrigós, Neus Cuadra Català, Esther Noguerón Martínez

Hospital General de Albacete
Correo electrónico: blancariesmon@gmail.com

El cáncer de pulmón supone la principal causa de muerte relacionada con el cáncer en todo el mundo (18,4% del total de muertes por cáncer), siendo el adenocarcinoma el subtipo más frecuente

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón supone la principal causa de muerte relacionada con el cáncer en todo el mundo (18,4% del total de muertes por cáncer), siendo el adenocarcinoma el subtipo más frecuente¹.

El tabaco constituye la principal causa de cáncer de pulmón y se estima que el 90% de estos cánceres están relacionados directamente con el humo del tabaco². Sin embargo, alrededor de 500.000 muertes anuales se atribuyen a cáncer de pulmón en no fumadores³, sobre todo en países asiáticos⁴. Los nuevos datos epidemiológicos de este tipo de población han dado como resultado que el cáncer de pulmón en no fumadores se considere una entidad distinta, donde se han identificado características genéticas y moleculares específicas⁵.

A pesar de los avances establecidos los últimos años en el tratamiento de esta patología, continúa siendo una gran causa de mortalidad debido en gran medida a que un elevado porcentaje de pacientes se diagnostica en estadios avanzados.

CASO CLÍNICO

Mujer de 53 años de origen caucásico, alérgica a Ibuprofeno, nunca fumadora y sin toma de medicación habitual. Entre sus antecedentes

familiares destaca un tío materno con Linfoma de Hodgkin.

Comienza estudio en Medicina Interna, a finales de Mayo de 2017, por autopalpación de adenopatías laterocervicales así como sudoración nocturna, astenia, anorexia y pérdida de peso de unos 3 kg de un mes de evolución.

En la exploración física se palpan adenopatías laterocervicales derechas duras, no dolorosas y en hueco supraclavicular derecho. Dudosas en región axilar derecha. Resto de exploración anodina.

Al ingreso, la analítica muestra bioquímica y hemograma normales. Entre los marcadores tumorales se encuentran elevados el antígeno carcinoembrionario(CEA) de 17,3 y el antígeno de carcinoma de células escamosas (SCC) de 9.

Entre las pruebas de imagen realizadas, la ecografía cervical y axilar derecha informa de múltiples adenopatías laterocervicales bilaterales y supraclaviculares, más numerosas y mayores en lado derecho y ganglios axilares derechos no patológicos.

Se realiza TAC de cuello, tórax y abdomen que muestra discreto componente adenopático laterocervical de predominio derecho. Regiones axilares con discreto componente adenoideo bilateral de predominio derecho. Moderado componente adenopático hilar derecho y mediastino izquierdo en cadena prevascular. Nódulo pulmonar sólido redondeado de bordes

espiculados de 2cm en segmento lateral de lóbulo inferior izquierdo(LII).

Posteriormente, estudio broncoscópico sin hallazgos y PET-TAC con nódulo pulmonar izquierdo hipermetabólico en segmento posterolateral LII de 25 mm y SUVmáx 5.5. Masa hipermetabólica hilar pulmonar derecha debida a conglomerado adenopático con SUVmáx 7.5. Adenopatías hipermetabólicas en hilio izquierdo, mediastínicas, supraclavicular derecha, cervicales posteriores y submandibulares derechas.

Se decide para el diagnóstico histológico biopsia de la adenopatía laterocervical derecha con resultado de neoplasia maligna sugestiva de carcinoma epidermoide. Mutación EGFR, ALK y ROS1 negativas. PDL-1 +95%.

Por tanto, con el diagnóstico final de carcinoma epidermoide pulmonar estadio IV se decide inicio de 1ª línea de tratamiento con quimioterapia con el esquema Cisplatino-Gemcitabina. Tras 2 ciclos presenta aumento de edemas en miembros inferiores con Eco-Doppler compatible con trombosis venosa profunda en territorio femoropoplíteo de miembro inferior derecho y en vena poplítea de miembro inferior izquierdo.

Tras completar 4 ciclos el PET de reevaluación informa de disminución de conglomerado hilar derecho, adenopatías laterocervicales y región supraclavicular pero aumento de la actividad y tamaño de las adenopatías axilares derechas.

Se biopsia ganglio linfático axilar derecho compatible con metástasis de carcinoma epidermoide.

Por lo que, se inicia segunda línea de tratamiento con inmunoterapia (Pembrolizumab).

En Julio de 2018 tras 10 dosis progresión a nivel pulmonar. Se propone tercera línea de tratamiento de nuevo con quimioterapia (Carboplatino-Vinorelbina) con enfermedad estable con 6 ciclos y tras Navelbine de mantenimiento se suspende a los 2 ciclos por ausencia de beneficio clínico.

En enero de 2019, en TC de reevaluación aumento de tamaño ganglionar laterocervical y mediastino. Se solicita autorización para estudio de screening de mutaciones NTRK 1.2.3, (ESTUDIO GETHI) con detección fusión genes CD784-ROS1.

Inicia en Febrero de 2019 Crizotinib con buena tolerancia al mismo, con reducción de dosis por transaminitis grado 2.

Actualmente, tras 14 meses de tratamiento, respuesta completa metabólica por PET, TAC craneal sin hallazgos y marcadores tumorales negativos.

DISCUSIÓN

Los reordenamientos del gen ROS1 ocurren entre el 1-2% del cáncer de pulmón no microcítico. Las características histológicas y clínicas asociadas incluyen histología de adenocarcinoma, mujeres, jóvenes y nunca fumadores. Las translocaciones de ROS1 se identifican, clásicamente, mediante sondas dobles de hibridación in situ (FISH)⁶.

Recientemente, se ha desarrollado una nueva técnica para la identificación de la secuencia de ADN anormal creada por el evento de reordenación, mediante NGS o secuenciación paralela masiva. Esta técnica permite el análisis cuantitativo de alelos poco frecuentes y la evaluación simultánea de múltiples genes o incluso genomas completos.

El tratamiento dirigido con Crizotinib, un inhibidor tirosin quinasa efectivo contra ALK y MET, fue también aprobado por la EMA para el reordenamiento de ROS1⁷. Este fármaco fue aprobado en base a los datos del estudio PROFILE 1001 donde se demostró una mediana de supervivencia libre de progresión de 19.3 meses y tasas de respuesta del 72%⁸.

En nuestro caso, la sospecha clínico-histológica en una mujer joven no fumadora con carcinoma epidermoide de pulmón, con progresión a múltiples líneas de tratamiento y con regular tolerancia a los mismos, nos llevó a replantearnos el análisis inicial mutacional del tumor.

Gracias a la aplicación de NGS, se detectó la mutación ROS1 pudiéndose beneficiar la paciente de tratamiento dirigido con una respuesta clínica más duradera y con menores efectos tóxicos que con los tratamientos convencionales de quimioterapia⁹. a clínica diaria.

En aquellos pacientes con un perfil clínico sugestivo de mutaciones valorar siempre rebiopsia o ampliar estudio de identificación de las mismas.

Recordar la existencia de plataformas NGS que pueden ayudarnos a la identificación de mutaciones y por tanto, tener la posibilidad de cambiar el pronóstico de nuestros pacientes.

Gran avance de la medicina personalizada en cáncer de pulmón con el uso de terapia dirigida que permite un tratamiento óptimo y con ello reducir la toxicidad de otros tratamientos ineficaces.

Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv192-iv237.

⁸A T Shaw , G J Riely , Y-J Bang , D-W Kim , D R Camidge , B J Solomon , M Varela-Garcia , A J Iafrate , G I Shapiro , T Usari , S C Wang , K D Wilner , J W Clark , S-H I Ou. Crizotinib in ROS1-rearranged Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): Updated Results, Including Overall Survival, From PROFILE 1001. *Ann Oncol*. 2019 Jul 1;30(7):1121-1126. doi: 10.1093/annonc/mdz131.

⁹Alice T Shaw , Sai-Hong I Ou, Yung-Jue Bang, D Ross Camidge et al. Crizotinib in ROS1-rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2014 Nov 20;371(21):1963-71

BIBLIOGRAFÍA

¹Kentaro Inamura. Clinicopathological Characteristics and Mutations Driving Development of Early Lung Adenocarcinoma: Tumor Initiation and Progression. Division of Pathology, The Cancer Institute, Japanese Foundation for Cancer Research, 3-8-31 Ariake, Koto-ku, Tokyo 135-8550, Japan. *Int. J. Mol. Sci*. 2018, 19(4), 1259; <https://doi.org/10.3390/ijms19041259>

²Mackay J, Eriksen MP, Ross H. El atlas del tabaco: la sociedad americana del cáncer; 2012

³IARC. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide .GLOBOCAN 2012. <http://gco.iarc.fr/>

⁴Toh CK, Gao F, Lim WT et al. Never-smokers with lung cancer: epidemiologic evidence of a distinct disease entity. *J Clin Oncol* 2006; 24:2245–2251.

⁵Couraud S, Souquet PJ, Paris C et al. BioCAST/IFCT-1002: epidemiological and molecular features of lung cancer in never-smokers. *Eur Respir J* 2015; 45: 1403–1414.

⁶Lecia V Sequist, MD, MPH Joel W Neal, MD, PhD. Personalized, genotype-directed therapy for advanced non-small cell lung cancer. *UpToDate*

⁷D Planchard , S Popat , K Kerr , S Novello , E F Smit , C Faivre-Finn , T S Mok , M Reck , P E Van Schil , M D Hellmann , S Peters , ESMO Guidelines Committee. Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for

ADENOCARCINOMA DE URACO INVASIVO CON AFECCIÓN ÓSEA

Martín-Abreu Carla M (autor principal), Cano-De Arnaiz Lourdes M,
Hernández-Mejía Henry, García-Marrero Rosa

Servicio de Oncología del Hospital Universitario de Canarias
Correo electrónico: carla.martin.abreu@gmail.com

El adenocarcinoma de uraco comprende el 0,5% del total de los tumores primarios de vejiga¹ y entre el 20-40% de los adenocarcinomas primarios de vejiga². Suelen ser asintomáticos por lo que diagnóstico es tardío y en la mayoría de los casos con enfermedad invasiva^{3,4}

CASO CLÍNICO

ANAMNESIS. Varón de 36 años con antecedentes personales de retraso mental no especificado con trastornos leve de la conducta y diabetes mellitus tipo 2. Lo derivan a las consultas del Servicio de Urología tras varios episodios de hematuria macroscópica monosintomática (abril 2018).

EXPLORACIÓN FÍSICA. Masa fija palpable en hipogastrio. ECOG 0. Resto anodino.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS. Inicialmente se le realizó una ecografía abdomino-pélvica en la que se objetivó una lesión sólido-quística de 9.3 x 7.1 x 10 cm que improntaba la cúpula vesical. Tras este hallazgo se solicitó una tomografía computarizada (TC) en la que describen una "masa supravesical sólido-quística extravésical anterior que sugiere un proceso neofornativo uracal, foco nodular único en región omental anterosuperior al ángulo hepático de 1.6cm y esclerosis del cuerpo vertebral D10 con ligero componente de partes blandas perivertebral izquierdo, altamente sospechoso de malignidad lo que sugiere afectación metastásica ósea". Se completa el estudio con una resonancia magnética nuclear (RMN) en la que se observa una "lesión que en su conjunto alcanzan 11 x 7 x 8 cm y el componente sólido en contacto con pared de vejiga presenta diámetros máximos de

4,7 x 3,3 x 2,5 cm. Los hallazgos son sugestivos de carcinoma del uraco. Lesión intraósea de 3,3 cm en hueso ilíaco derecho [...] lesión intraósea en la vertiente izquierda del cuerpo vertebral L5, también sugestiva de metástasis."

Estas lesiones óseas fueron caracterizadas con una gammagrafía ósea en la que describen "una captación patológica focal de elevada intensidad en el hemicuerpo vertebral izquierdo de L5, indicativo de metástasis ósea. [...] dos captaciones patológicas focales de elevada intensidad indicativas de metástasis óseas localizadas en D10 y en la vertiente iliaca del tercio superior de la sacroiliaca derecha". En julio de 2018 realiza una biopsia por vía transuretral con el resultado anatomopatológico que se expone a continuación.

Resultado anatomopatológico inicial y primer diagnóstico: Resultado compatible con adenocarcinoma invasivo mucosecretor pobremente diferenciado con componente de célula en anillo de sello de probable origen uracal. Infiltra pared vesical (estadio IIIa -Sheldon-). Inmunohistoquímicamente las células tumorales expresan CEA, CKAE1/AE3, focalmente CK- 20 y son negativas para GATA 3 y CK-7.

TRATAMIENTO. Se interviene el día 16/08/2018 de una cistectomía parcial, umbilectomía, linfadenectomía iliobturatriz bilateral

laparoscópica y reimplante ureteral izquierdo abierto. El resultado anatomopatológico definitivo es de cistadenocarcinoma mucinoso tipo intestinal de uraco de 11.2 x 9 x 7 cm moderadamente diferenciado. Estadificación de Sheldon: estadio IIIa. Los marcadores neuroendocrinos (cromogranina y sinaptofisina) sólo ponen de manifiesto positividad en células aisladas. Determinación de K-ras: wild type (nativo).

Es valorado en Oncología médica y se decide comenzar tratamiento quimioterápico con Gemcitabina-Cisplatino junto con bifosfonatos. Tras cuatro ciclos (último el 10/01/2019) permanece con enfermedad estable.

EVOLUCIÓN. En marzo 2019 comienza con dolor lumbar que no cede con analgesia por lo que se programa ingreso para estudio y se solicita una RMN urgente. Se objetivan metástasis múltiples vertebrales con masa de partes blandas y compresión medular en D10. Se solicita valoración urgente por el Servicio de Oncología Radioterápica y por Neurocirugía. Se administraron 20 Gy en 5 sesiones y se realizó una laminectomía descompresiva sin mejoría. Es reevaluado por Oncología Médica tras la cirugía y se decide tratamiento sintomático por el momento debido al deterioro del estado general y funcional, institucionalización y ECOG 3. Finalmente, el paciente fallece en noviembre de 2019

DISCUSIÓN

Los adenocarcinomas de uraco se desarrollan a partir de un remanente embriológico que involuciona tras el nacimiento^{1,5}. Se corresponden con el 0,5% del total de los tumores primarios de vejiga¹ y entre el 20-40% de los adenocarcinomas primarios de vejiga². Suelen ser asintomáticos, aunque en ocasiones se presentan con hematuria, dolor abdominal, masa palpable entre otros síntomas^{3,4}. El pilar fundamental del tratamiento se basa en una resección quirúrgica en bloque que incluya del ligamento uracal, el ombligo y una cistectomía completa o parcial². En cuanto al tratamiento quimioterápico adyuvante, está indicado en aquellos tumores metastásicos o con enfermedad residual³, pero la excepcionalidad de esta neoplasia ocasiona que sean pocos los ensayos clínicos que se llevan a cabo, por lo que no hay un protocolo de tratamiento establecido. Algunos autores recomiendan la determinación de K-RAS y del EGFR^{6,7} debido a que su similitud

histológica con los adenocarcinomas de colon, los hace subsidiarios de recibir el esquema FOLFIRI +/- antiangiogénicos⁸ u otros basados en combinaciones con 5-fluorouracilo o cisplatino^{3,4}. La supervivencia a los 5 años para tumores localmente avanzados suele ser menor al 50% y con enfermedad metastásica el pronóstico se empobrece considerablemente^{2,9}.

Las neoplasias uracales son tremendamente infrecuentes representando el 0,5% del total de los tumores primarios de vejiga y entre el 20-40% de los adenocarcinomas primarios de vejiga. Es importante destacar a su vez, que los adenocarcinomas de origen vesical sólo suponen el 2% de los tumores primarios de vejiga.

Su baja incidencia hace que estén considerados dentro del grupo de tumores huérfanos e infrecuentes.

La excepcionalidad de esta neoplasia ocasiona que sean pocos los ensayos clínicos que se llevan a cabo, por lo que no hay un protocolo de estudio ni de tratamiento establecido.

BIBLIOGRAFÍA

¹Paschke L, Juszczak M, Slupski M. Surgical treatment of recurrent urachal carcinoma with liver metastasis: a case report and literature review. *Journal of Surgical Oncology*. 2016 14: 296

²Elser C, Sweet J, Cheran SK, Haider MA, Jewett M, Sridhar S. A case of metastatic urachal adenocarcinoma treated with several different chemotherapeutic regimens. *Can Urol Assoc J*. 2012 Feb;6(1)

³Arlene Siefker-Radtke. Urachal Adenocarcinoma: A Clinician's Guide for Treatment. *Seminars in Oncology*, 2012. Vol 39, No 5, pp 619-624

⁴Masato Yasui, Ryosuke Jikuya, Tomoyuki Tatenuma, Kentaro Muraoka, Susumu Umemoto, Masaki Kawai, Tsutomu Kouno, and Takeshi Kishida. Urachal Carcinoma with Peritoneal

*Figura 1 y 2:
Adenocarcinoma
invasivo
mucosecretor
pobremente
diferenciado con
componente
de célula en
anillo de sello de
probable origen
uracal. Infiltra
pared vesical
(estadio IIIa
Sheldon).*

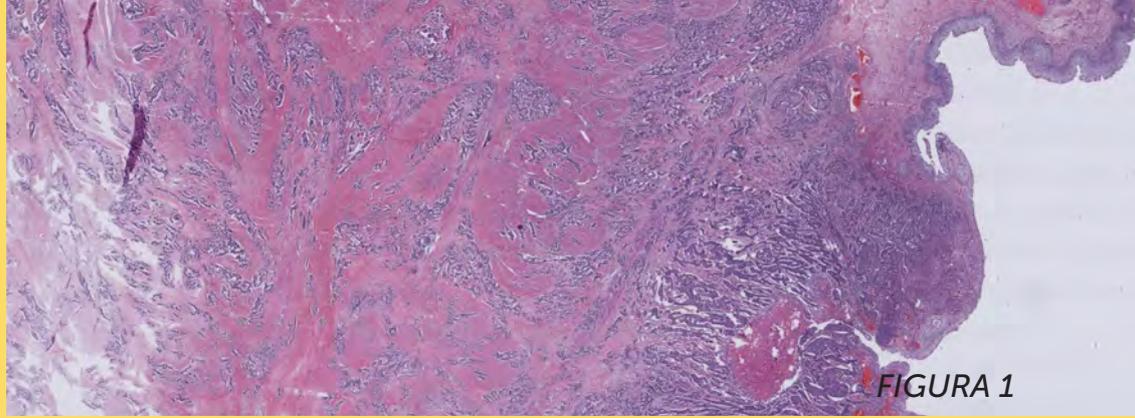


FIGURA 1

*Figuras 3 y 4:
Lesión sugestiva
de proceso
neofornativo
uracal.*

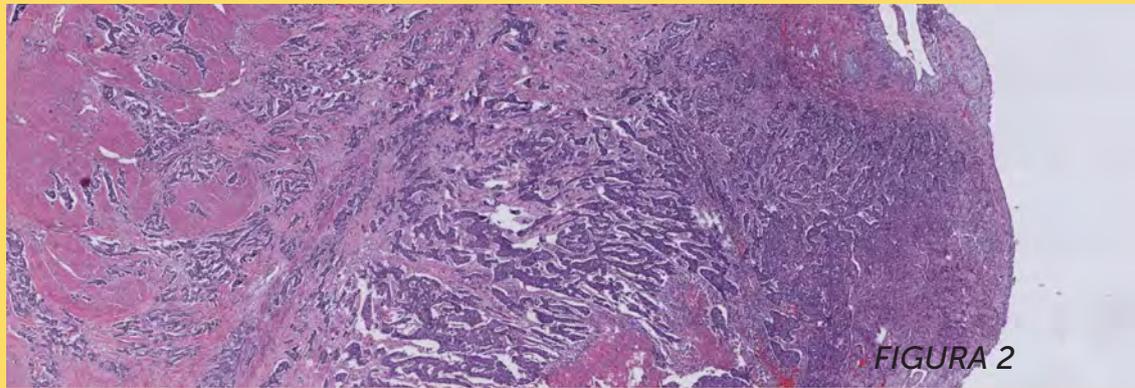


FIGURA 2



FIGURA 3



FIGURA 4

Dissemination Treated with Chemotherapy and Surgical Resection Leading to Prolonged Survival with No Recurrence. 2018. Case Reports in Urology. Pag 5.

⁵Arlene O. Siefker-Radtke. Urachal Cancer. NORD's Rare Disease Database. 2018.

⁶Collins DC, Velázquez-Kennedy K, Deady S, Brady AP, Sweeney P, Power DG. National incidence, management and survival of urachal carcinoma. 2016. Rare Tumors 8:97–101.

⁷A. Collazo-Lorduy, M. Castillo-Martin, L. Wang et al., "Urachal carcinoma shares genomic alterations with colorectal carcinoma and may respond

to epidermal growth factor inhibition," 2016 European Urology, vol. 70, no. 5, pp. 771–775

⁸T. Kanamaru, T. Iguchi, N. Yukimatsu et al., "A case of metastatic urachal carcinoma treated with FOLFIRI (irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin) plus bevacizumab," 2015. Urology Case Reports, vol. 3, no. 2, pp. 9–11,

⁹Szarvas T, Módos O, Niedworok C, Reis H, Szendrői A, Szász AM, Nyirády P. Clinical, prognostic and therapeutic aspects of urachal carcinoma - a comprehensive review with meta-analysis of 1010 cases. Urol Oncol. 2016; 34: 388-98.

SARCOMA DE KAPOSI ENDÉMICO DE LARGA DURACIÓN

Carmen Patín González (autora principal), Diego Malón, Beatriz Antón, Beatriz Losada Vila, Manuela Martín, Nadia Sánchez

Servicio oncología médica. Hospital Universitario Fuenlabrada. Madrid
Correo electrónico: carmenpantin1991@gmail.com

El sarcoma de Kaposi es un tipo de cáncer que se caracteriza por la aparición de tumores en piel, en mucosas, ganglios linfáticos y otros órganos. En estos tumores se encuentra el virus VHH-8. En su forma endémica (africana), presenta nódulos que pueden ulcerarse y mostrar afectación de los ganglios

CASO CLÍNICO

ANAMNESIS. Paciente de 41 años de edad natural del Congo y en seguimiento en nuestro centro por sarcoma de Kaposi endémico africano tipo nodular. Sin antecedentes personales de interés.

Consulta en febrero 2019 por nueva aparición de lesiones cutáneas distribuidas en ambos miembros inferiores y de 4 cm la mayor de ellas. No otras lesiones cutáneas, niega autopalpación de adenopatías, no pérdida de peso ni ninguna otra sintomatología

EXPLORACIÓN FÍSICA. Lesión cutánea pretibial anterior inferior derecha de 3 cm de diámetro mayor sin descamación ni eritema perilesional, tumoración en hueco poplíteo izquierdo de unos 4 cm de diámetro sin estigmas de sangrado ni escoriación. Acompañadas de múltiples lesiones de las mismas características, pero menor diámetro y de distribución en región anterior de ambas piernas. No adenopatías laterocervicales, supraclaviculares ni axilares. Adenopatía inguinal derecha no adherida, dura, de 4 cm de diámetro.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

- Analítica con bioquímica, hemograma y coagulación sin alteraciones.

- Placa de tórax sin derrame ni consolidaciones.
- TAC toraco-abdominopélvico sin hallazgos relevantes.
- Ecografía de partes blandas que evidencia una lesión hipo ecogénica en ingle derecha de 12x 4,6x 7,7 mm de localización hipodérmica. (figura1).

DIAGNÓSTICO. Sarcoma de Kaposi endémico africano tipo nodular no asociado a virus de la inmunodeficiencia humana de años de evolución (1994) con múltiples lesiones actuales en ambos miembros inferiores.

TRATAMIENTO. Al diagnóstico en 1994, se extirpan seis lesiones cutáneas en miembro inferior izquierdo y se administra vinblastina semanal durante 9 meses.

En 2005 dos nuevas lesiones maleolares en miembro inferior derecho radiadas y sin evidencia de recidiva hasta 2010. En mayo 2010 recidiva histológicamente confirmada y reseca a nivel de tercio medio lateral miembro inferior derecho y dorso de pie izquierdo.

SITUACIÓN ACTUAL. En el momento actual, lesión cutánea pretibial anterior inferior derecha y tumoración en hueco poplíteo izquierdo de unos 4 cm de diámetro. Ambas reseca y con



FIGURA 1: lesión hipoeecogénica en ingle derecha de 12x 4,6x 7,7 mm de localización hipodérmica

histología que confirma sarcoma de Kaposi. Recibe seis ciclos de doxorubicina liposomal entre 20.3.19-3.7.19 con estudio de reevaluación tras fin de tratamiento sin evidencia de recidiva,

DISCUSIÓN

El sarcoma de Kaposi es un trastorno angioproliferativo que requiere infección con el virus del herpes humano 8 (HHV-8), también conocido como virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi (KSHV), para su desarrollo.

El sarcoma de Kaposi se clasifica en cuatro tipos según las circunstancias clínicas en las que se desarrolla: *clásico* (el tipo descrito originalmente por Kaposi, que generalmente se presenta en la edad media o avanzada), *endémico* (varias formas descritas en los africanos indígenas subsaharianos antes del SIDA), *iatrogénico* (un tipo asociado con la terapia inmunosupresora y el asociado al VIH SIDA (*epidemia KS*)).

El sarcoma de Kaposi clásico (CKS) afecta a los hombres con más frecuencia que a las mujeres.

Aunque se han descrito casos en todo el mundo, incluso en América del Sur y Asia, la

enfermedad se diagnostica con mayor frecuencia en individuos de la cuenca mediterránea. El proyecto RARECARE ("Vigilancia del cáncer raro en Europa") estimó aproximadamente 10.500 personas vivas en Europa con un diagnóstico de sarcoma de Kaposi a principios de 2008.

CKS generalmente se presenta con mayor proporción en varones que en mujeres. La edad media son los 60-70 años. Solo del 4 al 8 por ciento de los casos se desarrollan en individuos menores de 50 años.

El sarcoma de Kaposi variante endémica, como el caso descrito, se caracteriza por la aparición de máculas, placas y nódulos de color púrpura, azul rojizo o marrón oscuro / negro en la piel. Las lesiones nodulares pueden ulcerarse y sangrar fácilmente. Las lesiones de la piel varían en tamaño desde muy pequeñas hasta varios centímetros de diámetro, y pueden permanecer sin cambios durante meses o años, o crecer rápidamente en unas pocas semanas y diseminarse.

Durante la evolución de la enfermedad (rara vez al inicio del diagnóstico) se pueden afectar todas

las mucosas, tracto gastrointestinal y los ganglios linfáticos.

Hay varias opciones para el control local. No hay consenso sobre la terapia óptima (escisión sola o seguida de la aplicación tópica de peróxido de hidrógeno, radioterapia, crioterapia...).

Varios citotóxicos se han aprobado para el tratamiento de dicho sarcoma. Éstos incluyen PLD, vinblastina (solo o en combinación con bleomicina), paclitaxel, etopósido oral, antraciclinas liposomales, vinorelbina y gemcitabina.

La daunorrubicina-doxorrubicina liposomal es una opción muy eficaz en pacientes con múltiples lesiones de piel y mucosas como se demuestra en nuestro caso sin constatar evidencia de recidiva tras recibir 6 ciclos de la misma.

Considero que todo cáncer cuya incidencia sea baja es objeto de interés y estudio, ya que, su conocimiento nos permitirá avanzar en nuevos tratamientos y mejoras para estos pacientes.

La incidencia en España del sarcoma de Kaposi según el Observatorio del Cáncer de la AECC en 2018 ha sido de 300 casos y la mortalidad 26 casos.

BIBLIOGRAFÍA

Soft Tissue Sarcomas. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, Amin, MB (Eds). Donato V, Guarnaccia R, Dognini J, et al. Radiation therapy in the treatment of HIV-related Kaposi's sarcoma. *Anticancer Res* 2013; 33:2153. Hosseinipour MC, Kang M, Krown SE, et al. As-Needed Vs Immediate Etoposide Chemotherapy in Combination With Antiretroviral Therapy for Mild-to-Moderate AIDS-Associated Kaposi Sarcoma in Resource-Limited Settings: A5264/AMC-067 Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis* 2018; 67:251.

TUMOR DE FRANTZ METASTÁSICO

Clara García Grove (autora principal), Isabel Miras Rodríguez, Gala Martínez Bernal

Hospital Universitario Virgen del Rocío
Correo electrónico: claragrv@gmail.com

El tumor de Guber-Frantz, tumor de Hamoudi o tumor pseudopapilar de páncreas es un tumor raro por su baja frecuencia y de cuyo tratamiento sistémico sabemos muy poco

CASO CLÍNICO

ANAMNESIS. Varón de 24 años, sin ningún antecedente importante a destacar, que en abril de 2016 sufre un politraumatismo por accidente automovilístico. Como parte del estudio del politrauma se realiza un body-TAC. En dicho estudio destaca el hallazgo de un incidentaloma en la cola pancreática de 8 x 6 centímetros, sin otras lesiones acompañantes.

El paciente no había presentado hasta el momento ninguna sintomatología en relación a dicho hallazgo.

EXPLORACIÓN FÍSICA. El día del politrauma, el paciente se mantenía estable hemodinámicamente y presentaba una exploración abdominal anodina, no se palpaban masas ni megalias. Su ECOG era de 0.

DIAGNÓSTICO.

- Diagnóstico inicial: LOE pancreática sugestiva de cistoadenoma o cistoadenocarcinoma mucinoso-seroso.
- Diagnóstico definitivo: tumor pseudopapilar de páncreas o tumor de Frantz.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN. Decide entonces completar estudio e iniciar tratamiento en una clínica privada, donde se toma la decisión de someter al paciente a intervención quirúrgica para extirpación de la masa pancreática. Se realiza una pancreatectomía distal con esplenectomía y resección parcial del colon. En el análisis postquirúrgico de la pieza se obtuvo

un resultado anatomopatológico concordante con un tumor pseudopapilar de páncreas. A los seis meses de la cirugía se tuvo que someter a reintervención por eventración, colocándose una malla de Gore supraaponeurótica.

Tras la cirugía pasa a seguimiento estrecho con controles por parte de cirugía, con pruebas de imagen siempre normales y sin elevación de marcadores tumorales en las analíticas durante más de dos años.

En febrero de 2019 se objetivan por primera vez en un TAC de revisión múltiples lesiones a nivel hepático. Se amplía estudio con resonancia magnética para mejor caracterización de dichas imágenes y se decide biopsiar una de ellas. El resultado anatomopatológico fue de metástasis de tumor sólido-quístico pancreático.

Ante la recaída tumoral se decide comentar el caso en comité multidisciplinar de tumores, consensuándose realizar la extirpación de las lesiones hepáticas.

Es en julio de 2019 cuando se somete a hepatectomía derecha y tumorectomía izquierda, con termoablación de las metástasis izquierdas irresecables y hernioplastia incisional, dejando un remanente de parénquima hepático del 25-30%.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

- TAC tórax-abdomen-cráneo-columna sin contraste (abril 2016): sin lesiones a nivel craneal intra ni extraaxiales sugerentes de lesión traumática ni LOEs. A nivel cervical sin lesiones de estructuras óseas ni partes

blandas. A nivel torácico, parénquima bronquial y estructuras cardiovasculares sin alteraciones destacables. A nivel abdominal hígado, vesícula, vía biliar, bazo, riñones, mesenterio y vísceras huecas de características normales, destacando sólo distensión gástrica post-traumática con contenido líquido. En cola de páncreas se objetiva una lesión sólida, heterogénea, de contornos bien definidos, con un diámetro aproximado de 8 x 6 cm en probable relación a cistoadenoma o cistoadenocarcinoma mucinoso-seroso, recomendándose RM para una adecuada valoración. En torno a la lesión pancreática destacan varias adenopatías mesentéricas de unos 12 mm la mayor, sospechosas de ser patológicas.

- *RM julio 2019*: Aparición de numerosas LOEs compatibles con metástasis, distribuidas por ambos lóbulos hepáticos, de localización predominante subcapsular, identificándose varias lesiones milimétricas de localización más profunda.
 - Segmento I: una lesión de 8.5 mm
 - Lóbulo izquierdo:
 - Segmento II: lesión de 9.5 mm y de 34.5 mm subcapsular.
 - Segmento IV: lesión de 27.5 mm y de 8 mm subcapsular.
 - Lóbulo derecho:
 - Segmento V: lesión de 34 mm y de 28.5 mm, ambas subcapsulares.
 - Segmento VI: lesión de 11,5 mm subcapsular y de 4 mm.
 - Segmento VII: Cinco lesiones de 5, 6, 7, 11.5 y 28 mm.
 - Segmento VIII: subcapsulares de 39.5 y 15 mm, en superficie hepática de 43 mm.

En páncreas se objetivan secuelas de pancreatomectomía parcial de cuerpo y cola, con parénquima restante de intensidad de señal normal, en margen posterior del cuerpo pancreático imagen nodular quística de 8 mm sin comunicación con el conducto pancreático.

- *TAC toraco-abdominal (18/05/2020)*: tórax sin alteraciones, sin ganglios patológicos axilares, mediastínicos ni broncopulmonares; no lesiones sugestivas de metástasis. En abdomen cambios postquirúrgicos por hepatectomía derecha y metastesectomías, así como pancreatomectomía distal, esplenectomía y colectomía parcial, sin signos de recidiva local ni LOEs hepáticas. Ganglios retroperitoneales numerosos subcentimétricos con hilio graso, estables respecto a TAC previos..

SITUACIÓN CLÍNICA ACTUAL DEL PACIENTE.

Tras la última cirugía de julio de 2019 el paciente decide pedir una segunda opinión en nuestro centro. Tras evaluar el caso se decide retomar de nuevo seguimiento radiológico y con marcadores tumorales, esta vez por Cirugía y por Oncología Médica, sin iniciarse ningún tipo de tratamiento adyuvante.

Hasta la fecha actual el paciente no ha vuelto a presentar recaídas del tumor. La última prueba de imagen realizada ha sido un TAC de tórax y abdomen en mayo de 2020, sin evidencia tumoral, y analítica con marcadores, siempre en rango normal. Actualmente el paciente se encuentra totalmente asintomático y realizando vida normal.

DISCUSIÓN

El tumor de Guber-Frantz, tumor de Hamoudi o tumor pseudopapilar de páncreas se trata de un tumor raro por su baja frecuencia, que supone el 3% del total de los tumores pancreáticos diagnosticados. Predomina en el sexo femenino y se diagnostica habitualmente en la 2^o-3^o décadas de la vida.

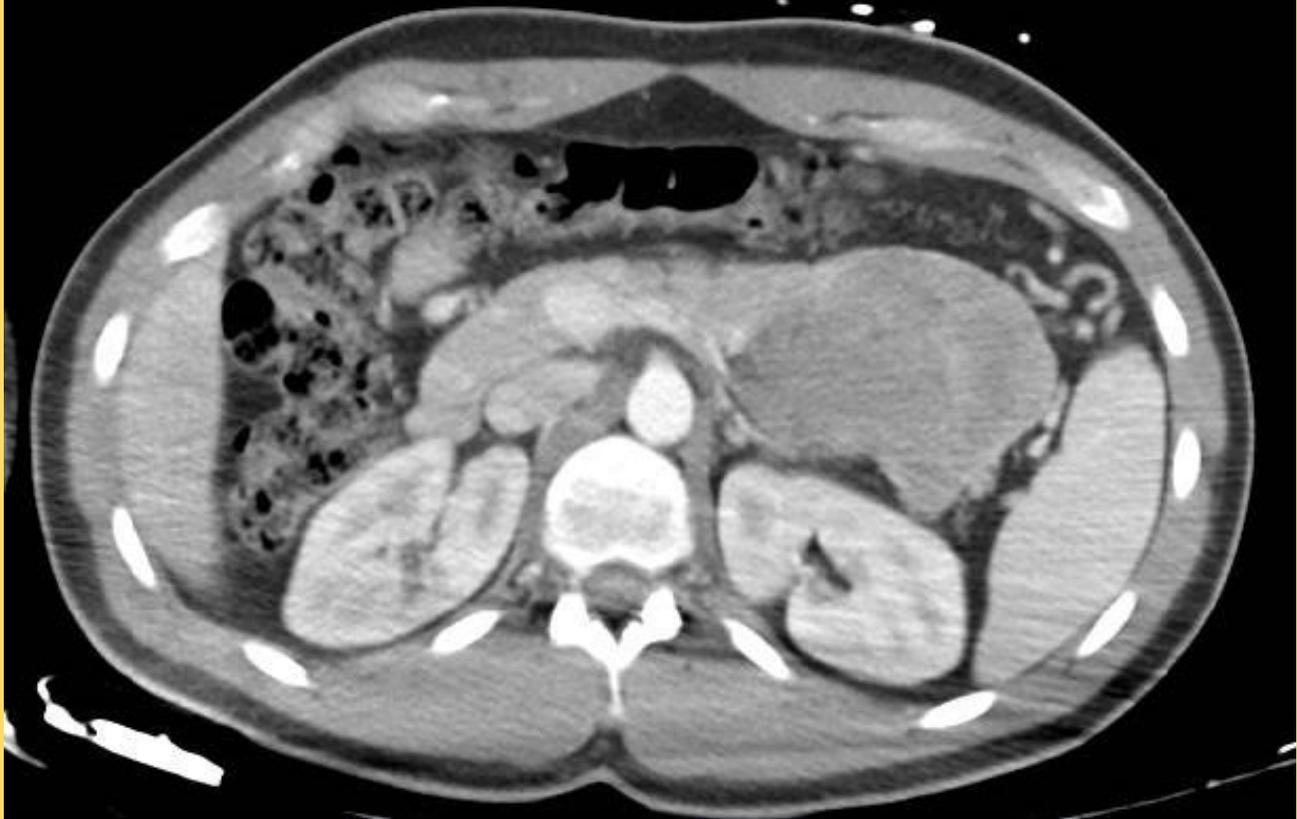
El diagnóstico suele ser incidental, en pruebas de imagen (ecografías, TAC o RM) realizadas como parte de estudio de otros motivos médicos, siendo la localización más frecuente encontrada el cuerpo y cola pancreáticas. Es rara la presentación de clínica abdominal como dolor, distensión o aumento del perímetro abdominal, por lo que hace muy difícil su diagnóstico precoz.

El diagnóstico se complica más aún por la ausencia de marcadores tumorales detectables en la analítica; no es típica la elevación de los mismos, pero de elevarse alguno suele ser el CEA.

A nivel anatomopatológico, el inmunofenotipo típico es positivo para vimentina, alfa-1-antritipsina, CD-10, enolasa neuronal específica, CD-56, receptores de progesterona y ciclina D1.

Son tumores con un bajo potencial de malignidad y por lo tanto buen pronóstico, aunque en un 10-15% van a presentar lesiones metastásicas al diagnóstico o van a recurrir durante el seguimiento, principalmente en hígado y peritoneo, lo que obliga a mantener un seguimiento estrecho de los pacientes.

El tratamiento de elección es la pancreatomectomía. En cuanto a la adyuvancia, no existe actualmente



Tac diagnóstico (abril 2016).

consenso por el que se indique su administración de manera universal, sin recomendaciones quimioterápicas establecidas.

En cuanto a las metástasis tampoco está establecido ni protocolarizado el tratamiento ideal, pero sí que está descrito en la literatura el tratamiento de las mismas con la exeresis, algunos casos tratados con radioterapia o incluso el trasplante hepático..

Se trata de un tumor poco frecuente y poco conocido en oncología médica.

Requiere un manejo distinto al habitual, sin necesidad de tratamiento quimioterápico como suele ser frecuente en oncología..

BIBLIOGRAFÍA

1. Llatas J, Palomino A, Frisancho O. Frantz tumor: a pancreatic Pseudopapillary solid neoplasia. Rev Gastroenterol Peru. 2011; 31 (1): 56-60
2. Stowik-Moczydlowska Z, Gogolewski M, Yagoub S, Piotrowska A, Kaminski A. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas (Frantz's tumores). Two case reports and a review of the literatura. J Med Case Rep. 2015; 9: 268
3. Tijaden C, Hassenpflug M, Hinz U, Klaiber U, Klauss M, Büchler MW, Hackert T. Outcome and prognosis after pancreatectomy in patients with solid pseudopapillary neoplasms. Pancreatology. 2019; 19 (5): 699-709
4. Wu H, Huang YF, Liu XH, Xu MH. (2017). Extrapancreatic solid pseudopapillary neoplasm followed by multiple metastases: Case report. World J Gastrointest Oncol. 2017; 9 (12): 497-501

LA INMUNOTERAPIA COMO NUEVA APROXIMACIÓN AL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA EPIDERMÓIDE CUTÁNEO DEL SINUS PILONIDAL

Elena María Vida Navas (autora principal), Lucía Sanz Gómez, Juan José Soto Castillo, Javier Torres Jiménez, Ainara Soria Rivas

Hospital Universitario Ramón y Cajal
Correo electrónico: elevida35@gmail.com

El carcinoma epidermoide cutáneo es el segundo tumor cutáneo más frecuente, desarrollando sólo un 3% metástasis a lo largo de su evolución

INTRODUCCIÓN

El carcinoma epidermoide cutáneo es el segundo tumor cutáneo más frecuente, aunque habitualmente se diagnostica en estadios localizados, desarrollando sólo un 3% metástasis a lo largo de su evolución¹. Se ha descrito su origen a partir de infecciones recurrentes, siendo extremadamente inusual su presentación como malignización de sinus pilonidal.

Clásicamente, se ha tratado con radioterapia² o quimioterapia basada en platino³, basándose en el tratamiento de carcinomas epidermoides originarios de otras localizaciones, debido a la ausencia de grandes estudios prospectivos. Sin embargo, en los últimos años han aparecido nuevos fármacos como el cetuximab⁴ o distintas opciones de inmunoterapia^{5,6}.

Queremos presentar un caso que ejemplifica la evolución que ha sufrido el manejo de esta enfermedad, mostrando un paciente que se ha beneficiado de varios de estos tratamientos, con especial interés en los inhibidores de check-point.

CASO CLÍNICO

ANAMNESIS. Paciente varón de 72 años que consulta por lesión verrucosa en glúteo izquierdo. Como antecedentes presenta hipertensión arterial y tabaquismo (índice

paquetes-año 49). Diagnosticado de sinus pilonidal a los 20 años.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS. Es valorado por Dermatología, objetivándose lesión verrucosa sobre el sinus pilonidal, por lo que se realiza una biopsia en abril de 2010 con resultado altamente sospechoso de carcinoma epidermoide bien diferenciado. Se remite a Cirugía Plástica, quienes realizan biopsia excisional en julio de 2010.

DIAGNÓSTICO. La anatomía patológica confirma el diagnóstico de **carcinoma epidermoide bien diferenciado infiltrante**.

EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO. Se realiza estudio de extensión con TC, que evidencia adenopatías inguinales (que tras biopsiarlas son negativas para malignidad), sin enfermedad a otros niveles; y RM en la que se observa lesión glútea izquierda con extensión hacia pliegue interglúteo de 8x2x8 cm.

Inicia tratamiento en agosto de 2018 con **quimiorradioterapia** con cisplatino 40 mg/m² semanal, del que recibe siete ciclos, obteniendo una respuesta completa.

En 2016, es diagnosticado de carcinoma urotelial vesical sólido estadio pT2G3, que se trata con quimioterapia seguida de cistectomía radical con derivación de Bricker.

Desde el tratamiento con quimiorradioterapia, la lesión sacra presenta una evolución tórpida, con múltiples fístulas y ulceraciones. En enero de 2018, tras cirugía de desbridamiento, se confirma

la recaída del carcinoma epidermoide. El PET-TC objetiva adenopatías inguinales y un implante junto a tuberosidad isquiática, que se confirman histológicamente.

Comienza tratamiento con **cisplatino** 100 mg/m² iv trisemanal en septiembre de 2018, presentando respuesta parcial. Sin embargo, tras el tercer ciclo, presenta progresión local con crecimiento de múltiples mamelones y fistulización de adenopatía inguinal.

Inicia 2ª línea en noviembre de 2018 con **cetuximab** 500 mg/m² iv bisemanal, recibiendo ocho ciclos. En ese momento, presenta progresión local y ganglionar y mal control analgésico.

Se plantea la necesidad de una 3ª línea de tratamiento y, dado que el antecedente reciente de carcinoma urotelial imposibilita su participación en ensayos clínicos, se decide solicitar **cemiplimab** como uso compasivo, tratamiento que inicia en abril de 2019. Hasta ahora ha recibido 6 ciclos, con respuesta radiológica parcial y completa local (imágenes 1 y 2), sin toxicidades relevantes.

DISCUSIÓN

El carcinoma epidermoide del sinus pilonidal es un tumor huérfano que se ha tratado hasta ahora por analogía con otros carcinomas epidermoides, sin fármacos aprobados para su tratamiento.

Sin embargo, existen ya estudios, aunque no específicos para los derivados del sinus pilonidal, con inhibidores de check-point como el cemiplimab, siendo este último el único fármaco con indicación aprobada, gracias a un estudio fase 2 con tasas de respuesta del 50%⁵ y una toxicidad aceptable, similar a la observada en otros estudios con fármacos inhibidores de PD1 y PDL1.

Nuestro paciente es un ejemplo de cómo los nuevos tratamientos pueden impactar en el tratamiento de estos tumores, obteniendo una excelente respuesta tras el fracaso a otras opciones terapéuticas, como la quimioterapia y los inhibidores de EGFR.



Imagen 1. Marzo de 2019, antes del tratamiento con cemiplimab.

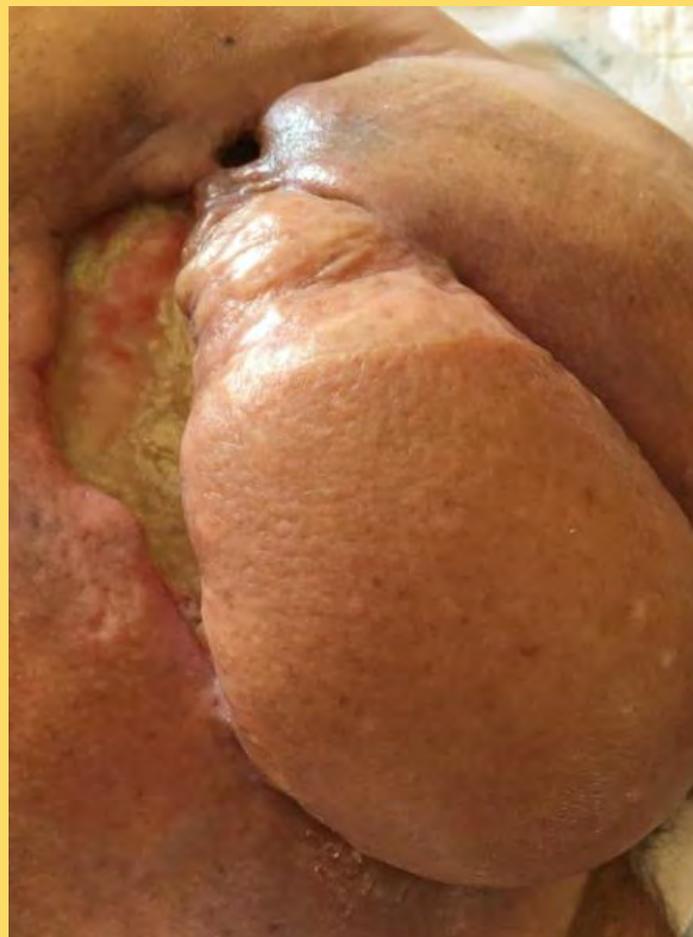


Imagen 2. Respuesta completa local en julio de 2019, tras tres ciclos de cemiplimab.

En este caso clínico se expone la evolución de un tumor extremadamente poco frecuente, del cual existen pocas publicaciones en la literatura científica.

No se dispone de grandes ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados que evalúen las distintas opciones terapéuticas con las que tratar el carcinoma epidermoide del sinus pilonidal, mostrándose en este caso clínico la evolución con tres de estas opciones: quimioterapia, inhibidores de EGFR e inmunoterapia.

La inmunoterapia es un tratamiento que está mostrando resultados muy prometedores en otros tumores, siendo una opción útil en esta enfermedad..

BIBLIOGRAFÍA

- ¹Karia PS et al. Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Jun;68(6):957-66.
- ²Nottage MK et al. Prospective study of definitive chemoradiation in locally or regionally advanced squamous cell carcinoma of the skin. *Head Neck.* 2017 Apr;39(4):679-683.
- ³Trodello et al. Cisplatin and Cetuximab Treatment for Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review. *Dermatol Surg.* 2017 Jan;43(1):40-49.
- ⁴Dereure O et al. Efficacy and Tolerance of Cetuximab Alone or Combined with Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: An Open Study of 14 Patients. *Dermatology* 2016;232:721–730.
- ⁵Migden MR et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379:341-351.
- ⁶Stevenson ML et al. Expression of Programmed Cell Death Ligand in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma and Treatment of Locally Advanced Disease With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol.* 2017 Apr 1;153(4):299-303.

ROS-1 EN PACIENTE CON CÁNCER DE MAMA: UNA MUTACIÓN INFRECUENTE

Isabel Miras Rodríguez (autora principal), Clara García Grove,
Alejandro Falcón Fernández

Unidad de Gestión Clínica de Oncología Médica, Radioterapia y Radiofísica. Hospital Universitario Virgen del Rocío (Avenida Manuel Siurot s/n, 41013. Sevilla; Telf.: 955 012 000)
Correo electrónico: isabelmiras92@gmail.com

El tumor de mama con inmunohistoquímica denominada tradicionalmente como triple negativo (receptores de estrógenos y progestágenos así como her2 negativos) conforman un subtipo agresivo.

INTRODUCCIÓN

El tumor de mama con inmunohistoquímica denominada tradicionalmente como triple negativo (receptores de estrógenos y progestágenos así como her2 negativos) conforman un subtipo agresivo. El estándar de tratamiento en neoadyuvancia incluye el esquema con epirrubicina y ciclofosfamida con taxanos posteriormente, si bien, en el análisis histológico de la pieza quirúrgica no es infrecuente hallar restos de enfermedad (iniciando tratamiento con capecitabina) o recaídas precoces. Estas últimas suelen tener un ritmo de progresión elevado, mostrando un patrón de quimiorresistencia, lo cual hace imprescindible la inclusión de estas pacientes en ensayo clínico para recibir fármacos alternativos a los estándares actuales. De esta forma, podemos aspirar a mejorar la supervivencia global de las pacientes con este diagnóstico.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 44 años que acude a consultas de Oncología Médica de nuestro centro diagnosticada de carcinoma ductal infiltrante de mama triple negativo, en estadio metastásico. El estadio inicial era IIIA optándose por realizar neoadyuvancia con quimioterapia (carboplatino-taxol junto a epirrubicina-ciclofosfamida a dosis densas). Posteriormente, se optó por realizar una resección quirúrgica

tumoral mediante mastectomía radical izquierda con linfadenectomía. En el estudio de imagen realizado tras la cirugía, se objetivó progresión de la enfermedad a nivel hepático y cutáneo, comenzando tratamiento con cisplatino-gemcitabina (completó tres ciclos), con posterior progresión en las localizaciones citadas. Ante estos hallazgos, se consensuó cambiar el tratamiento oncológico, iniciando capecitabina en monoterapia sin objetivarse respuesta a este tratamiento. Dada la refractariedad a los tratamientos realizados, se derivó a nuestro centro para valoración de líneas posteriores.

En la exploración física de la paciente, destacaba la infiltración cutánea con hallazgo de una ulceración central de 3x4cm sobre pectoral izquierdo, no observándose otros hallazgos patológicos añadidos. La paciente mantenía buen estado general, así como vida activa.

Dada la situación de la enfermedad y escasas posibilidades de tratamiento, se realizó un test de Foundation Medicine con detección de mutación ROS-1 en intrón 34 y mutación PI3K. Ante los hallazgos de dos mutaciones driver, se realizó estudio basal con TC completo donde se describe enfermedad neoplásica en el lecho de mastectomía junto a implantes pleurales y metástasis hepáticas múltiples (referenciado como "BASAL" en imagen 1). La gammagrafía ósea no tuvo hallazgos patológicos y la ecocardiografía transtorácica obtuvo una fracción de eyección del 64%.

Se procedió a la revisión de la muestra de la pieza quirúrgica en nuestro centro, la cual concluyó los mismos resultados, es decir, IDC grado II de la clasificación de Nottingham con perfil inmunohistoquímico con receptores de estrógenos, receptores de progesterona y her-2 negativos con citoqueratina-19 y E-cadherina positivas y un ki-67 del 80%.

Tras todas las pruebas realizadas, la paciente se diagnosticó de carcinoma ductal infiltrante de mama, triple negativo, con enfermedad hepática, pleural y cutánea, destacando las mutaciones en ROS-1 y PI3K.

Se propone inclusión de ensayo clínico fase I (CO40151) con Ipatasertib combinado con Atezolizumab y Paclitaxel, entrando en el mismo tras la confirmación de la paciente de su deseo de participar, en la cohorte 2 (sin Paclitaxel). Inicialmente, la paciente presentó una buena respuesta clínica y mejoría de zona de infiltración cutánea, permitiendo la cicatrización de la misma.

En la consulta previa a la administración del cuarto ciclo de tratamiento, se objetivó un aumento más marcado de las transaminasas (aspartato aminotransferasa 290 U/L y alanina aminotransferasa 417 U/L), suspendiéndose el tratamiento e indicándose ingreso hospitalario para mejor filiación del cuadro. Ante la sospecha de toxicidad asociada al tratamiento, se administraron corticoides a dosis altas, sin respuesta a nivel analítico y con empeoramiento progresivo del estado general de la paciente. En TC completo realizado destacaba una franca progresión de la enfermedad a nivel hepático (causante del empeoramiento de la paciente) y a nivel mamario contralateral (referenciado como "TRAS C3" en imagen 1).

Finalmente, la paciente falleció debido a un fallo hepático fulminante de etiología neoplásica ante la ausencia de respuesta a los tratamientos instaurados.

DISCUSIÓN

ROS1 codifica una proteína transmembrana (tirosín-quinasa) con actividad como oncogén. *Eom et al* analizan en su estudio la expresión de ROS1 en pacientes con carcinoma ductal infiltrante de mama, observándose en pacientes con ki-67 y grado histológico bajos y receptores de estrógeno positivos, asociándose a mejor pronóstico. Sin embargo, también se relacionó

con presencia de ganglios afectos, lo cual confronta con lo antes expuesto.

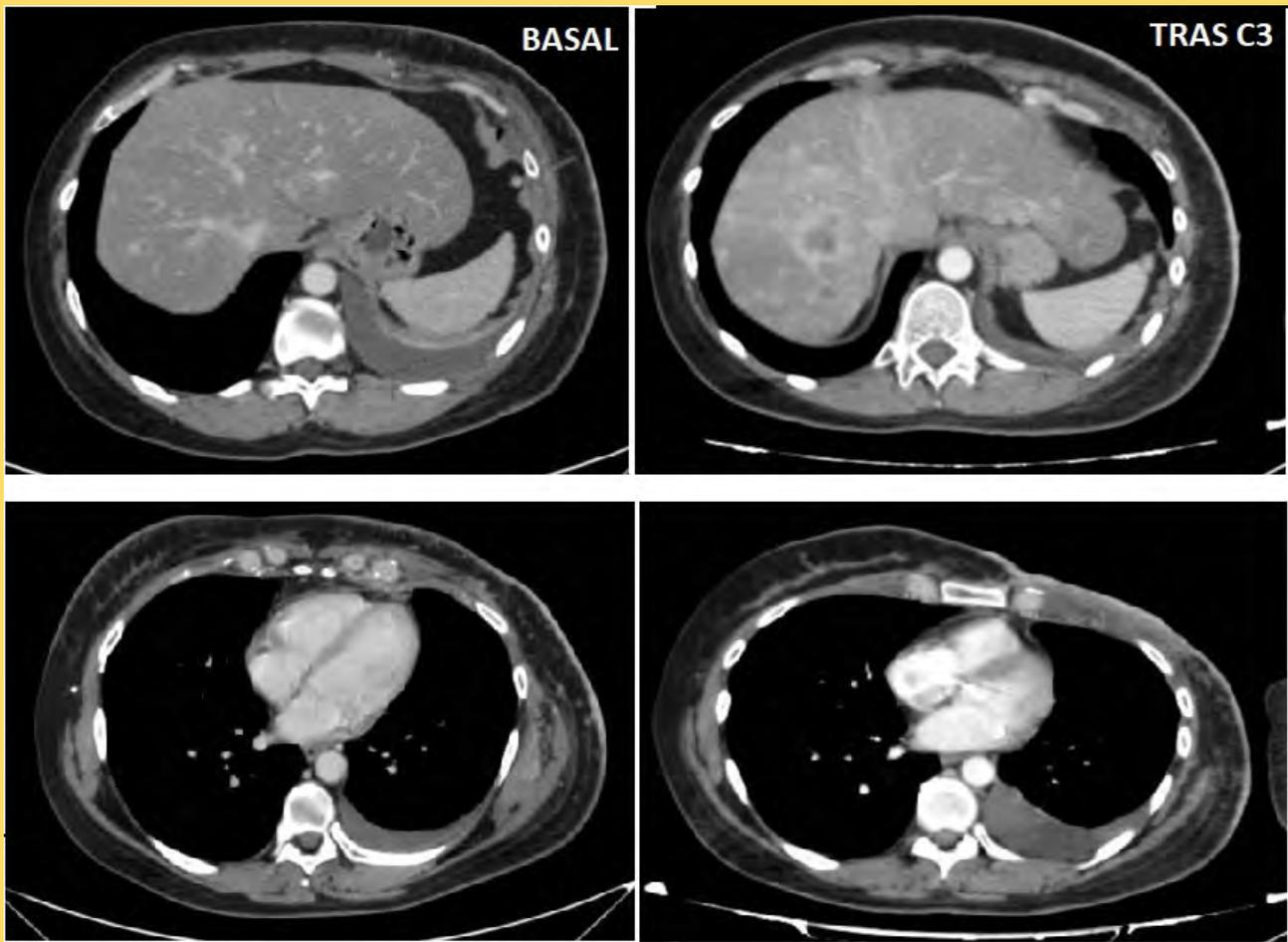
Por otra parte, PI3Ks forman parte de la activación del crecimiento celular tumoral (proteína tirosín-quinasa) dentro de la vía PI3K/AKT/mTOR. Su relación con el cáncer de mama triple negativo se estableció en el estudio realizado por *Costa et al*. Ensayos clínicos como LOTUS, donde se administran fármacos que bloquean esta vía (Ipatasertib), han mostrado resultados favorables en cáncer de mama triple negativo con un perfil de toxicidad admisible.

En conclusión, la presencia de ambas mutaciones en pacientes con cáncer de mama triple negativo y carcinoma ductal infiltrante conlleva la posibilidad de utilizar terapias diana (aún en fase de ensayo clínico), que mejoren su pronóstico.

Las pacientes con TNBC tienen un peor pronóstico en comparación con otras histologías debido a la elevada tasa de recurrencias.

Realizar plataformas genómicas en pacientes con cáncer facilita la administración de terapias diana y conocer mejor la historia natural de su enfermedad.

La inclusión de pacientes en ensayo clínico nos permite continuar tratamiento oncológico cuando las líneas tradicionales son insuficientes.



Cortes de TC completo basal y tras C3 donde se evidencian las metástasis hepáticas y los implantes pleurales en progresión al comparar ambas imágenes

BIBLIOGRAFÍA

Costa RLB, Han HS, Gradishar WJ. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in triple-negative breast cancer: a review. *Breast Cancer Res. Treat.* (2018) 169:397–406

Morgillo F, Della Corte CM, Diana A, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K α)/AKT axis blockade with taselisib or ipatasertib enhances the efficacy of anti-microtubule drugs in human breast cancer cells. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, (No. 44), pp: 76479-76491

Eom M, Lkhanagvadorj S, Soo Oh S, et al. ROS1 Expression in Invasive Ductal Carcinoma of the

Breast Related to Proliferation Activity. *Yonsei Med J* 54(3):650-657, 2013

Kim C, Gao R, Sei E, et al. Chemoresistance Evolution in Triple-Negative Breast Cancer Delineated by Single-Cell Sequencing. 2018, *Cell* 173, 879–893

TRANSFORMACIÓN MALIGNA DE MELANOCITOMA: ¿QUÉ HACEMOS CUANDO EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL NO ES POSIBLE?

Jorge Esteban Villarrubia (autor principal), Javier Torres Jiménez,
Lucia Sanz Gómez, Ainara Soria Rivas

Hospital Universitario Ramón y Cajal
Correo electrónico: elementjorge00@hotmail.com

Presentamos el caso de un paciente con un tumor melanocítico primario a nivel cervical, que sirve para ejemplificar el complejo manejo de los tumores raros y cómo la localización de estos tumores puede provocar consecuencias devastadoras para el paciente.

CASO CLÍNICO

Mujer de 35 años, diagnosticada de un melanocitoma cervical a los 19 años a raíz de cuadro de cervicalgia irradiada hacia miembro superior izquierdo (MSI). En la intervención, se describe masa con componente intra y extradural a nivel de agujeros de conjunción C6-C7 izquierdos. En resonancia de control (RMN) no se objetivaron restos de enfermedad y pasó a seguimiento.

A los 13 años de la cirugía, presenta recidiva de la clínica. Se realiza RMN que objetiva una lesión paravertebral izquierda en C5-C6 con compromiso radicular asociado. Es intervenida pero no se consigue una resección completa por lo que se realiza radioterapia (50 Gy) sobre las dos lesiones tumorales residuales. En este momento, la anatomía patológica informa de melanocitoma de grado intermedio.

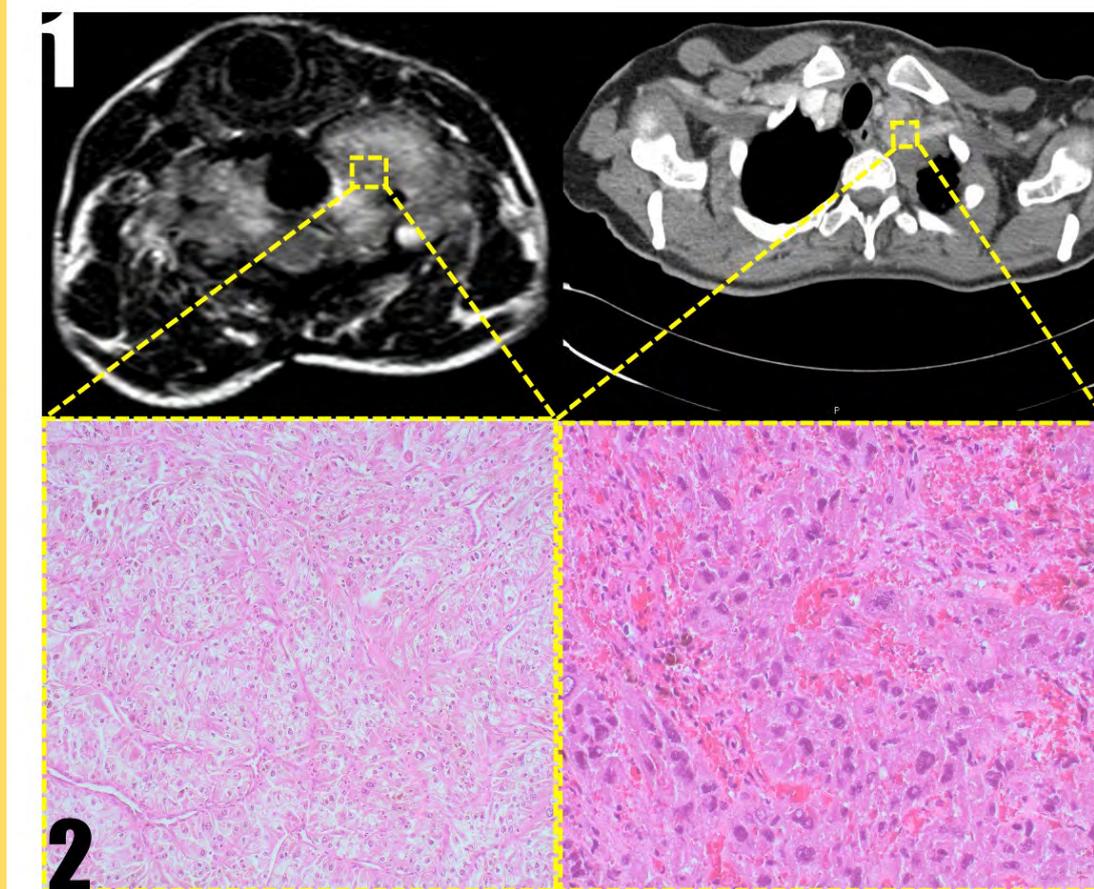
Permanece asintomática 3 años, hasta que a raíz de reaparición de la clínica se objetiva en RMN crecimiento de focos tumorales con afectación ósea C5-C7 y del canal medular. También se objetiva un segundo foco tumoral a nivel prevertebral izquierdo en T1-T2. Esta masa infiltra y engloba el plexo braquial y la arteria subclavia

sin llegar a estenosarla. Por último, se objetiva un tercer foco tumoral a nivel de C1, prevertebral, sin afectar estructuras óseas, en el trayecto de la raíz nerviosa. C1. Se realiza cirugía descompresiva y citorrreductora de la masa a nivel del plexo braquial.

A las tres semanas de la cirugía, acude a consultas refiriendo cervicalgia no controlada, con aparición de dolor cervical a nivel derecho, irradiado hacia ambos miembros superiores. Refiere también importante pérdida de fuerza en MSI, no presentando dicha clínica en el contralateral. Como datos relevantes a la exploración, destacaba disminución de fuerza a nivel de ambos miembros superiores. En MSI la pérdida de fuerza era muy marcada de forma global mientras que a nivel derecho el déficit se localizaba a nivel proximal. A nivel sensitivo, llamaba la atención una hipoestesia de 3º, 4º y 5º dedos de MSI. No se objetivaron alteraciones en miembros inferiores.

Se realizó un TC-body y RMN cervical en las que se objetivaron importante crecimiento de la masa tumoral con mayor invasión del canal epidural (hasta un 25%) e invasión de la arteria subclavia sin clara estenosis de la misma. A la altura de C4, se observaba afectación ósea, invasión de canal y extensión a nivel derecho de la enfermedad,

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Pellentesque maximus urna a nulla venenatis pretium. Nam imperdiet lectus ut neque auctor bibendum. Fusce non porttitor turpis. Vestibulum rhoncus orci nec purus interdum mattis. Vivamus non sodales massa.



no presentes previamente. En conjunto, la masa tumoral mide en diámetro craneocaudal unos 8 cm (de C4 a T1). La afectación del plexo braquial, es de 180° (Imagen 1).

La anatomía patológica de la cirugía informaba de infiltración por una tumoración de células de citoplasma eosinófilo, pleomórficas, con atipia nuclear y pigmento melánico, así como mitosis atípicas (Ki67 del 10%) compatible con melanoma, negativo para la mutación de *BRAF* y *NRAS*.

En fragmentos de las lesiones resecaadas más craneales, se describe una tumoración parcialmente encapsulada, con crecimiento lobulado, células claras vacuoladas, predominio de células epitelioides, tinción de laminina y de colágeno con patrón lobulado; características histológicas tanto del melanoma como del Schwannoma melanocítico maligno. El servicio de Anatomía Patológica de nuestro centro no pudo establecer un diagnóstico claro entre las dos. (Imagen 2)

Se decidió entonces solicitar NGS en búsqueda de dianas moleculares potenciales y para estudio del gen *GNAQ* (muy específica de melanoma primario del sistema nervioso central). Si *GNAQ* se encontrara mutado, la paciente hubiera sido candidata a tratamiento con Ipilimumab.

Pero, dado la rápida progresión, se inició tratamiento de 1º línea con Dacarbazina a dosis de 1000mg/m² hasta conocer los resultados de la NGS y plantear entonces una segunda línea con inmunoterapia. Paralelamente se inició radioterapia a dosis paliativas. La evolución fue muy desfavorable, realizándose nuevas pruebas de imagen con hallazgos como invasión vertebral de C4 y T2 e invasión mediastínica superior. Se realizó PET-TC que mostró adenopatías supraclaviculares bilaterales, dos nódulos pulmonares sospechosos, y lesión en hueso ilíaco derecho, todo compatible con metástasis.

Paralelamente, se obtuvo el resultado de la determinación de *GNAQ*, objetivándose mutación en *GNAQ* c643A>G, en el exón 5, en baja frecuencia; sin otros target accionables. Desgraciadamente la compresión medular evolucionó rápidamente hasta la tetraplejía por lo que se decidió suspender el tratamiento activo y cursar traslado a un centro de cuidados paliativos en su comunidad de origen, falleciendo la paciente al poco tiempo del traslado.

DISCUSIÓN

Los tumores melanocíticos del sistema nervioso central (SNC) son un grupo de tumores raros, con una incidencia aproximada de 1 cada 10-

20 millones de personas. El origen de esta patología se cree que son los melanoblastos de la cresta neural. Estos melanocitos (del SNC) se encuentran más frecuentemente en la superficie ventral del bulbo raquídeo y en segmentos superiores de la médula espinal.

La clasificación de 2007 de la OMS divide a estos tumores en circunscritos o difusos, y a su vez en benignos y malignos. En el caso de los tumores circunscritos, el melanocitoma representaría el espectro benigno de la patología mientras que el melanoma representaría el espectro maligno. Entre ellos se encontraría el melanocitoma de grado intermedio. La malignización a partir de un precursor benigno está descrita en la bibliografía, como sucede en nuestro caso.

En el caso de los melanocitomas y melanomas primarios del SNC, hasta un 37% de los melanocitomas presentan mutaciones en GNAQ y un 17% en GNA11, mientras en los melanomas estos porcentajes son del 17 y 29%, respectivamente. Las mutaciones de BRAF y NRAS, típicas de melanomas cutáneos, son mayoritariamente negativas en el caso de los primarios de SNC. Esta mutación tampoco está presente en el resto de tumores pigmentados del SNC. Esto es relevante para nuestro caso porque la mutación en GNAQ fue clave para el diagnóstico diferencial con otras neoplasias pigmentadas del SNC como es el schwannoma melanocítico, cuyo aspecto y tinción inmunohistoquímica puede ser similar en muchas ocasiones a la del melanoma.

Todo esto a su vez tiene implicaciones en el tratamiento de elección, que en el caso del melanoma es la inmunoterapia, con mayor supervivencia que la quimioterapia, aunque la evidencia en este sentido es pobre. El uso de NGS en tumores raros posibilita la búsqueda de dianas terapéuticas, así como la inclusión de los pacientes en ensayos clínicos o el uso compasivo de algunas terapias.

Ilustra la complejidad de manejo de los tumores raros.

Ejemplifica la incertidumbre que se vive cuando la situación de los pacientes es crítica y la evidencia escasa.

Muestra que el uso de NGS puede facilitar el enfoque diagnóstico y terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Küsters-Vandeveldde HV, Küsters B, van Engen-van Grunsven AC, Groenen PJ, Wesseling P, Blokx WA. Primary melanocytic tumors of the central nervous system: a review with focus on molecular aspects. *Brain Pathol.* 2015 Mar;25(2):209-26.
2. Li CB, Song LR, Li D, Weng JC, Zhang LW, Zhang JT, Wu Z. Primary intracranial malignant melanoma: proposed treatment protocol and overall survival in a single-institution series of 15 cases combined with 100 cases from the literature. *J Neurosurg.* 2019 Mar 1:1-12.
3. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bielack S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice

SARCOMA INTIMAL: DEBUT CLÍNICO INESPERADO, ENFERMEDAD RESECABLE Y DESCRIPCIÓN DE LA EVOLUCIÓN ONCOLÓGICA

Juan José Soto Castillo (autor principal), Patricia García Abellás, Amparo Benito Berlinches, Almudena Santón Roldán, Amparo Esteban Peris, Lucía Sanz Gómez, Elena María Vida Navas, Javier Torres Jiménez, Jorge Esteban Villarrubia, María Ángeles Vaz Salgado

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid
Correo electrónico: jj27sc@gmail.com

Presentamos el caso de un varón de 38 años cuya enfermedad debuta con disnea nocturna y astenia de varias semanas de evolución.

CASO CLÍNICO

ANAMNESIS. Varón de 38 años natural de Ecuador. Entre sus antecedentes, destaca asma bronquial extrínseco y hepatitis B aguda a los 17 años, con seroconversión mantenida. Sin hábitos tóxicos conocidos ni antecedentes quirúrgicos.

Acude a Urgencias por ortopnea y disnea paroxística nocturna de dos semanas de evolución. Asimismo, añade dolor torácico en ápex derecho de características somáticas, que relaciona con el cambio de decúbito supino a sedestación, y astenia mayor de la habitual del mismo tiempo de evolución.

No otros síntomas en la anamnesis dirigida..

EXPLORACIÓN FÍSICA.

- Constantes: Normales.
- General: Aparente buen estado general. Karnofsky 90. Normocoloreado, normoperfundido y normohidratado. Neurol.: Consciente y orientado en tres esferas. Glasgow 15/15. Habla fluente, respuestas coherentes a preguntas sencillas. Pares craneales normales. Sin signos de déficit cerebeloso ni cerebral.
- Cabeza/cuello: Mucosas hidratadas. No alteraciones cutáneas, bultomas ni lesiones orolabiales a la inspección. No adenopatías localregionales patológicas palpables. Faringe normal.
- Cardiovascular: Chasquido de apertura con desdoblamiento del 2º ruido y soplo

diastólico en foco mitral. Pulso radial rítmico y simétrico.

- Respiratorio: Hipoventilación en ambas bases. No estertores.
- Abdominal: Blando y depresible. Indoloro. No signos de irritación peritoneal. No masas ni megalias. Ruidos hidroaéreos conservados en duración y timbre.
- Extremidades: Leve edema en ambos maléolos. Relleno capilar < 2 seg. No signos de trombosis venosa profunda..

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS. En Urgencias, **radiografía tórax PA y lateral:** Masa en hilio derecho que contacta con las estructuras vasculares hiliares inferiores. Derrame pleural bilateral (DPB) moderado. No cardiomegalia. Marco óseo sin alteraciones.

Con juicio clínico de masa en hilio derecho y DPB a estudio, ingresa en planta de hospitalización.

En planta:

- Ecocardiograma transtorácico: Masa hiperecogénica en AI que alcanza la válvula mitral, sin sobrepasarla. Produce una estenosis mitral muy severa, aunque mantiene el gasto cardíaco. Dilatación de AI y VD, con signos de hipertensión pulmonar (HP). Insuficiencia tricúspide. Derrame pericárdico ligero sin compromiso hemodinámico.
- TC tórax-abdomen-pelvis: Masa pulmonar heterogénea de contornos policíclicos, de unos 8.9,5 cm de diámetro en el segmento superior

del LID, que infiltra el árbol bronquial y la AI masivamente, a través de la vena pulmonar inferior derecha (VPID). Signos de HP postcapilar y DPB moderado. Adenopatías hiliares de tamaño normal. Resto sin alteraciones.

- Fibrobroncoscopia: Desde la bifurcación del bronquio segmentario del LSD extendiéndose hacia distal se observa una marcada vascularización de la mucosa. Se observa masa endobronquial en bronquio segmentario medial del LID, con infiltración mucosa grado III. No se toma biopsia por alto riesgo de sangrado.
- Toracocentesis diagnóstica: Derrame pleural compatible con trasudado. Citología negativa para malignidad.
- RM cardiaca: Masa de unos 10 cm de diámetro máximo que ensancha y ocupa completamente la VPID, de la que parece depender. Se extiende e infiltra la pared posterior de la AI en la zona de su desembocadura, invadiendo casi por completo la cavidad. Existe dilatación del VD y jet de insuficiencia tricúspide. Abundante vascularización de la masa, irrigada fundamentalmente a través de ramas de la arteria bronquial derecha (Imagen 1A, 1B). **CONCLUSIÓN:** Hallazgos sugerentes de sarcoma de origen vascular (VPID) con extensión hacia AI y ramas pulmonares venosas del LID.

DIAGNÓSTICO. Masa en LID de probable dependencia vascular, localmente avanzada (sarcoma vascular localmente avanzado [T3N0M0] vs carcinoma broncogénico de LID estadio IIIA [T4N0M0]).

TRATAMIENTO. El caso es presentado en Comité de Tumores Torácicos para valoración de resecabilidad y posibilidad de cirugía diagnóstico-terapéutica, ya que persiste la duda entre tumores de diferente estirpe (sarcoma vs carcinoma). Dada la dificultad para tomar biopsia, la edad y condiciones generales del paciente, y la factible resecabilidad pese a tratarse de una resección altamente cruenta, se decide cirugía y valoración posterior de tratamiento adyuvante.

El paciente es intervenido mediante bilobectomía derecha, linfadenectomía, resección de la masa intracardiaca, de la VPID (de la que depende) y de parte de la AI, reconstruyendo después con parche de pericardio.

El análisis histopatológico confirma la existencia de un sarcoma intimal (SI) de VPID de 10·5·5 cm, que contacta con AI pero no la infiltra. Bordes quirúrgicos respetados. Ganglios linfáticos libres.

Asimismo, se realiza estudio de amplificación del gen MDM2 (12q15) y reordenamiento del gen SS18/SYT (18q11.2) por FISH, que son negativos.

EVOLUCIÓN. Se desestima tratamiento adyuvante y el paciente pasa a seguimiento, quedando con secuelas que limitan su calidad de vida (HP y estenosis e insuficiencia mitral moderadas).

Tras un intervalo libre de enfermedad (ILE) de 7.6 meses, se identifican varios nódulos peritoneales sugerentes de metástasis. La biopsia de uno de ellos confirma la metástasis de SI.

Se realiza estudio genético mediante secuenciación masiva (Next Generation Sequencing) en dicha muestra, que no detecta alteraciones moleculares susceptibles de tratamiento anti-diana.

Inicia 1ª línea de tratamiento sistémico: Doxorrubicina 75 mg/m² (día 1) + Olaratumab 15 mg/kg (días 1 y 8) cada 21 días. Recibe tres ciclos y progresa la enfermedad peritoneal.

Inicia 2ª línea: Pazopanib 800 mg/día. Presenta respuesta parcial mantenida, pero requiere descenso de dosis (400 mg) por hipertransaminasemia grado 3, diarrea grado 3 e HTA grado 2. Tras 8.2 meses de supervivencia libre de progresión (SLP), se identifica crecimiento de nódulos peritoneales y aparición de metástasis pulmonares bilaterales.

Inicia 3ª línea: Gemcitabina 1800 mg/m² + Dacarbazina 500 mg/m² cada 14 días. Recibe tres ciclos, pero las lesiones pulmonares y peritoneales crecen en la primera evaluación, junto con aparición de lesiones en cuerpos vertebrales y cabeza de páncreas.

Finalmente, tras una supervivencia global de 13.3 meses en enfermedad avanzada, el paciente fallece.

DISCUSIÓN

El SI engloba un conjunto de neoplasias malignas de estirpe mesenquimal y alto grado, con características histológicas similares a los sarcomas pleomórficos indiferenciados (SPI)^{1,2}, pero que crecen en grandes vasos de la circulación sistémica y pulmonar, siendo la arteria pulmonar la localización más frecuente³. Se considera el sarcoma más frecuente del árbol vascular^{4,5}, si bien constituye una denominación que depende más de la localización tumoral que de la diferenciación celular^{1,4,6}.

Imagen 1: A, cortes sagital y axial de TC, que muestra la masa tumoral en hilio pulmonar, infiltrando la aurícula izquierda (flechas verdes); B, reconstrucción 3D del estudio cardio-aórtico y de la vasculatura tumoral.

IMAGEN 1A

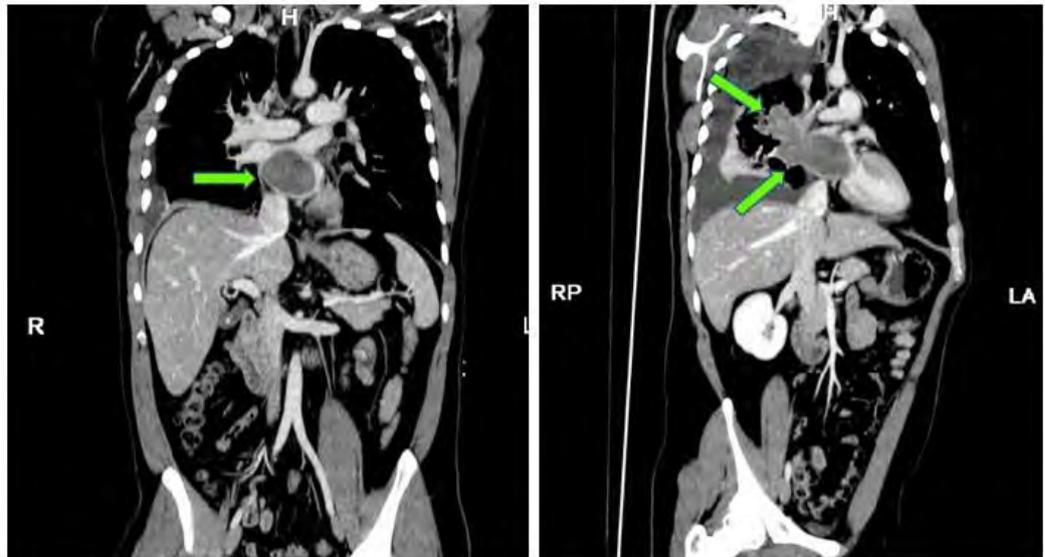


IMAGEN 1B



Los SI son tumores extremadamente raros y presentan un pobre pronóstico^{4,6,7}. Destacan por un crecimiento endoluminal (> 60% de casos) a partir de la capa íntima vascular, aparecen en personas de 35-50 años y no tienen predilección por ningún género¹. El síntoma principal es la disnea de esfuerzos, aunque habitualmente el diagnóstico se demora por la baja sospecha clínica, y esto retrasa el inicio de un tratamiento con intención curativa^{5,6,8}.

La tinción inmunohistoquímica depende de la subdiferenciación celular (indiferenciado, angiosarcoma, osteosarcoma, leiomiomasarcoma...)². El subtipo más frecuente es el de los SPI, que expresan vimentina y actina (focalmente). A nivel molecular, destaca la amplificación de MDM2 (70-100%), que no es específica de SI, y la positividad para CDK4 (70%). Las mutaciones de PDGFR alfa y EGFR se han descrito en proporciones variables^{3-7,9}, pero destacables desde un punto de las opciones terapéuticas.

La cirugía con resección R0 confiere las mayores posibilidades de éxito terapéutico, pero esto sólo es posible en el 50% de los casos^{2,4,10}. La utilidad de la quimioterapia o la radioterapia como terapias adyuvantes es desconocida. El tratamiento de la enfermedad avanzada es similar al de los sarcomas de partes blandas⁷, incluyendo una primera línea basada en doxorubicina, como en nuestro caso (si bien actualmente no se recomienda la combinación con olaratumab dado el resultado negativo del ensayo ANNOUNCE)¹¹. A la progresión, pazopanib es una opción disponible, que demostró aumentar la SLP en el ensayo PALETTE¹², además de constituir una terapia dirigida para este tumor al tratarse de un inhibidor de múltiples tirosina-kinasas, entre ellas la de PDGFR. Por último, es altamente recomendable realizar, desde un principio, una secuenciación génica masiva para caracterizar el perfil molecular de estos tumores raros y poder, en última instancia, identificar una diana terapéutica o facilitar la participación en ensayos clínicos¹⁰.

Por lo inusual del tumor y su agresividad, que dificultan un diagnóstico y tratamiento óptimos.

Por la presencia de alteraciones genéticas susceptibles de bloqueo terapéutico, siendo recomendable la caracterización por secuenciación molecular.

Por la supervivencia del paciente, mayor que la reportada en la literatura.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹Ladich E, Virmani R. (2015). Tumors of the Cardiovascular System: Heart and Blood Vessels. En Maximilian Buja, Jagdish Butany (ed.), Cardiovascular Pathology. Tumors of the Cardiovascular System: Heart and Blood Vessels (chapter 19, pp 735-772). London: Elsevier.
- ²Ibrahim A, Luk A, Singhal P, Wan B, Zavodni A, Cusimano R, et al. Primary intimal (spindle cell) sarcoma of the heart: a case report and review of the literature. *Case Rep Med.* 2013;2013:461815.
- ³Jimbo N, Komatsu M, Itoh T, Hirose T. MDM2 dual-color in situ hybridization (DISH) aids the diagnosis of intimal sarcomas. *Cardiovasc Pathol.* 2019;43:107142.
- ⁴Neuville A, Collin F, Bruneval P, Parrens M, Thivolet F, Gomez-Brouchet A, et al. Intimal sarcoma is the most frequent primary cardiac sarcoma: clinicopathologic and molecular retrospective analysis of 100 primary cardiac sarcomas. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(4):461-469.
- ⁵Kobayashi H, Kobayashi Y, Yuasa S, Okabe M, Yamada Y, Oda Y, et al. A Case of Undifferentiated Sarcoma in the Superior Vena Cava and Bilateral Cervical Veins. *Am J Case Rep.* 2018;19:1507-1514.
- ⁶Kano M, Nishisho T, Miyagi R, Chikugo F, Kudo E, Takao S, et al. Intimal sarcoma arising from the common iliac artery presenting with artery occlusion: a case report and literature review. *J Med Invest.* 2019;66(1.2):205-208.
- ⁷Frezza AM, Assi T, Lo Vullo S, Ben-Ami E, Dufresne A, Yonemori K, et al. Systemic treatments in MDM2 positive intimal sarcoma: A multicentre experience with anthracycline, gemcitabine, and pazopanib within the World Sarcoma Network. *Cancer.* 2020;126(1):98-104.
- ⁸Barmpas A, Giannakidis D, Fyntanidou V, Koulouris C, Mantalobas S, Pavlidis E, et al. Intimal sarcoma of the pulmonary artery, a diagnostic enigma. *AME Case Rep.* 2019;3:32.
- ⁹Unique aberrations in intimal sarcoma...
- ¹⁰Li Z, Hsieh T, Salehi A. Recurrent cardiac intimal (spindle cell) sarcoma of the left atrium. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;27(1):103-107.
- ¹¹Tap WD, Wagner AJ, Schöffski P, Martin-Broto J, Krarup-Hansen A, Ganjoo K, et al. Effect of Doxorubicin Plus Olaratumab vs Doxorubicin Plus Placebo on Survival in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcomas: The ANNOUNCE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;323(13):1266-1276.
- ¹²van der Graaf W, Blay JY, Chawla S, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali P, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;379(9829):1879-1886.

INMUNOTERAPIA Y TRANSPLANTE

Lucía Sanz Gómez (autor principal), Elena Vida Navas, Juan José Soto Castillo, Javier Torres Jiménez, Federico Longo Muñoz

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal
Correo electrónico: lucia1491@hotmail.com, lsanzgomez20@gmail.com

Presentamos el caso de un varón de 53 años con antecedentes de alcoholismo y adicción a drogas por vía parenteral, trasplantado hepático en 2009 por hepatopatía por VHC y enólica. A raíz de un síndrome constitucional con pérdida involuntaria de peso, febrícula, dolor en hipocondrio derecho y elevación de CEA comienza el estudio.

CASO CLÍNICO

Al inicio del estudio destaca en la exploración física su situación de caquexia tras haber perdido más de 10 kg, febrícula de 37,5°C y un abdomen doloroso a la palpación de hipocondrio derecho, sin signos de irritación peritoneal. Presentaba también importante dolor en región subescapular y apofisalgia en T7.

Se realizan las siguientes pruebas complementarias:

- Analítica sanguínea normal. Marcadores tumorales con CEA elevado (23).
- Se realiza un TAC body en julio de 2016 con adenopatías sospechosas en mediastino posterior y dudosas periportales, masas sólidas paravertebrales derechas con resorción ósea y diseminación pleural en hemitórax derecho. En el abdomen presenta una lesión hepática de 6 mm que no permite descartar metástasis, esplenomegalia, datos de hepatopatía crónica con hipertensión portal y una estenosis en el origen de la arteria mesentérica superior de en torno al 50 %.
- Se realiza una biopsia de la masa paravertebral informada como adenocarcinoma mucosecretor

moderadamente diferenciado con positividad para CK7, negativo para CK20, CDX2 y TTF1. PSA negativo. Positividad para marcadores hepatocitarios.

Con el diagnóstico de adenocarcinoma de origen desconocido con masa paravertebral en D7-10, metástasis óseas, pleurales, dudosa hepática y adenopatías mediastínicas, se deriva a nuestras consultas para iniciar un tratamiento.

TRATAMIENTO. Inicialmente, recibe tratamiento radioterápico sobre la masa paravertebral que engloba desde D7-D10. Tras finalizar dicho tratamiento, en octubre de 2016, inicia primera línea de tratamiento con carboplatino-paclitaxel. Recibe 6 ciclos, alcanzado enfermedad estable como mejor respuesta y, posteriormente, paclitaxel semanal de mantenimiento.

Presenta regular tolerancia clínica y hematológica al tratamiento, teniendo que ingresar durante aproximadamente un mes por una neumonía en lóbulo inferior derecho con complicaciones asociadas.

En el TAC realizado en mayo de 2017 destaca el aumento del tamaño del componente de partes blandas asociado a la lesión ósea del hemicuerpo vertebral derecho y costilla adyacente en T7-8 y T10-11, introduciéndose por el canal raquídeo

con disminución de su calibre. También hay una mayor infiltración de las costillas adyacentes y probable afectación pleural.

Dadas las escasas opciones terapéuticas, se decide realizar un FOUNDATION ONE (figura 1) donde destaca una alta carga tumoral mutacional de 40 mutaciones somáticas/Mb (TMB-high). Sin embargo, al tratarse de un paciente trasplantado hepático se decide iniciar segunda línea con capecitabina, en lugar de un tratamiento con inmunoterapia.

En el TAC de reevaluación de julio de 2017, progresa de nuevo a nivel óseo y, dado que el paciente en ese momento se encuentra con un importante deterioro del estado general y ECOG 3, se decide continuar únicamente con cuidados de soporte. El paciente falleció a las pocas semanas.

DISCUSIÓN

A raíz de este caso, hemos realizado una breve revisión de la literatura acerca de la inmunoterapia en pacientes trasplantados. La inmunoterapia ha supuesto una revolución en el tratamiento del cáncer, destacando inicialmente en melanoma y, posteriormente, demostrando su beneficio en cáncer renal, de pulmón y urotelial, entre otros¹. Uno de los biomarcadores que ha demostrado predecir el beneficio de estos tratamientos en diferentes tumores es el TMB-high (tumor mutational burden), como el del paciente del caso que presentamos².

La inmunosupresión crónica supone un aumento del riesgo de desarrollar una enfermedad oncológica en comparación con la población general, habiéndose descrito una probabilidad entre 65 y 250 veces mayor de desarrollar carcinomas epidermoides y hasta 10 veces mayor de desarrollar carcinomas basocelulares¹. Sin embargo, los pacientes con infecciones crónicas por VIH, VHB y/o VHC, los pacientes trasplantados y aquellos con enfermedades autoinmunes no han sido incluidos en los ensayos clínicos con anti-PD-1 y anti-PD-L1. Por este motivo, los únicos datos de eficacia y seguridad de los que disponemos en esta población vienen de algunas series de casos publicadas.

Según la información que arrojan los datos publicados, los pacientes trasplantados tienen un riesgo significativo de rechazo de órgano,

pese a realizar un adecuado tratamiento inmunosupresor. En el caso del trasplante renal se estima que el rechazo se produzca en el 50% de los pacientes, mientras que cuando se trata de trasplante hepático es de en torno al 36%. Esto contrasta con los datos aportados acerca de las infecciones crónicas, donde la respuesta al tratamiento de inmunoterapia parece ser similar al de los pacientes sin dichas infecciones y no se ha observado un aumento de toxicidad³.

Según lo publicado, parece que los fármacos anti-CTLA-4 tienen un perfil de seguridad más favorable que los anti-PD-1/PD-L1, pese a ser habitualmente peor tolerados¹. Se han descrito casos de pacientes con trasplante renal o hepático y melanoma avanzado tratados con ipilimumab (anti-CTLA-4) que alcanzaron respuesta parcial, sin presentar rechazo de órgano. En cualquier caso, habría que considerar también el papel que pueda tener el sesgo de publicación en estos datos.

Estas diferencias en cuanto al riesgo de rechazo del trasplante se deben a los diferentes mecanismos de acción. En el caso del trasplante renal, se ha sugerido que los niveles aumentados de PD-L1 en los túbulos renales del órgano trasplantado podría tener un papel protector frente al rechazo, y por ello gran parte de los casos descritos de rechazo agudo en la literatura están relacionados con trasplantes renales⁴.

Por otra parte, se han propuesto combinaciones prometedoras de anti-PD-1/PD-L1 con inhibidores de mTOR (sirolimus o everolimus), de BRAF/MEK, de BTK (como ibrutinib) y con dosis bajas de corticoides, para intentar potenciar el beneficio terapéutico antitumoral y minimizar el riesgo de rechazo¹. Por el momento, no hay evidencia suficiente para llevarlas a cabo ya que se trata únicamente de opiniones de expertos.

El caso que presentamos nos plantea la posibilidad de iniciar un tratamiento de inmunoterapia en un paciente con trasplante de órgano sólido. Como se ha comentado previamente, dada la escasa evidencia al respecto, habrá que considerar de forma individualizada los riesgos y beneficios, considerando lo que supondría el rechazo del órgano en cada paciente.

Foundation One Results

Tumour Type: Pancreatobiliary Carcinoma NOS

Genomic Alterations Identified

- *ARID1A* A112fs*2
- *ASXL1* R77
- *CCND3* amplification
- *FAM1238* D307fs*16
- *KEAP1* E138*
- *MLL3* P801fs*53
- *PBRM1* splice site 139-2A>T
- *TP53* splice site 560-1G>T

Additional Findings

Tumor mutation Burden TMB-High; 40mut/Mb

Figura 1. Resultado del Foundation One

Nos plantea la cuestión de si debemos tratar con inmunoterapia a pacientes trasplantados y pretende destacar la importancia de incluir estos pacientes en los ensayos clínicos.

Invita a realizar un estudio más profundo acerca del mecanismo de acción de los fármacos anti-PD-1/PD-L1 y su papel en los rechazos de órganos.

Pone de manifiesto la importancia de realizar estudios como el Foundation One en busca de nuevas opciones de tratamiento para nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

¹Chae YK, Galvez C, Anker JF, Iams WT, Bhave M. Cancer immunotherapy in a neglected population: The current use and future of T-cell-mediated checkpoint inhibitors in organ transplant patients. *Cancer Treat Rev.* 2018;63:116–21.

²Samstein RM, Lee C-H, Shoushtari AN, Hellmann MD, Shen R, Janjigian YY, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet.* 2019 Feb;51(2):202–206.

³Tio M, Rai R, Ezeoke OM, McQuade JL, Zimmer L, Khoo C, et al. Anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in patients with solid organ transplant, HIV or hepatitis B/C infection. *Eur J Cancer.* 2018;104(October 2018):137–44.

⁴Starke A, Lindenmeyer MT, Segerer S, Neusser MA, Rüsi B, Schmid DM, et al. Renal tubular PD-L1 (CD274) suppresses alloreactive human T-cell responses. *Kidney Int.* 2010;78(1):38–47.

PECOMA MALIGNO METASTÁSICO: UN EJEMPLO DE BENEFICIO DE TERAPIA DIRIGIDA CON INHIBIDORES DE mTOR

Paula Macías Rodríguez (autor principal), Rocío Pérez Velasco, Alejandro Barroso Martínez, Nadia Hindi Muñiz

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla
Correo electrónico: paulamaciasrguez7@gmail.com

Varón en estudio, en su Hospital de referencia, por rectorragias intermitentes que durante el desarrollo de éste sufre como complicación obstrucción mecánica intestinal y es intervenido de urgencia. Tras el desarrollo de ésta es remitido a Oncología Médica del HUVR, ante resultados obtenidos en AP.

CASO CLÍNICO

ANAMNESIS. Varón de 50 años, sin antecedentes de interés, que inicia estudio por rectorragias intermitentes. Debido a cuadro de obstrucción intestinal mecánica con distensión colónica precisa cirugía de urgencia en otro centro, con realización de colostomía.

En el postoperatorio, a la vista de los hallazgos anatomopatológicos, es remitido a nuestro centro donde es valorado para tratamiento. A la anamnesis refiere molestias con la sedestación y pérdidas por muñón rectal de contenido serohemático. Niega fiebre, en contexto de toma de paracetamol nocturno diario. Mantiene apetito. No refiere astenia relevante.

EXPLORACIÓN FÍSICA. Peso 67 Kg; Talla 169 cm; ECOG 1 (discretas molestias en zona anal en relación con la sedestación)
ACR: MVC; tonos rítmicos.
Sonda vesical con orina clara; colostomía funcionando.
ABD: B y D sin apreciarse masas ni megalias. HQ sin signos de infección.

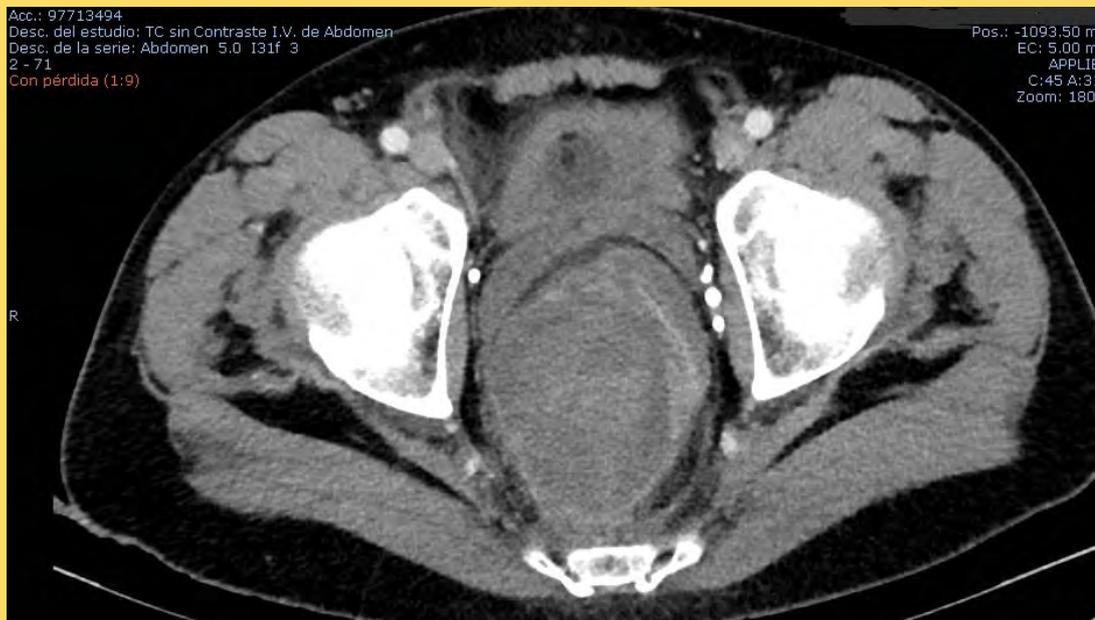
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

Colonoscopia: Desde el margen anal interno extendiéndose hacia el recto, se aprecia una lesión de aspecto polipoideo de al menos 3cm y amplia base de implantación. Consistencia blanda a la toma de biopsias. AP: PROLIFERACIÓN CELULAR ALTAMENTE SUGESTIVA DE PECOMA VERSUS MELANOMA.

TC TORAX: Dos micronódulos de unos 3 mm en segmento posterior del LSD y de unos 4 mm subpleural en segmento posterobasal del LII, de características inespecíficas. Múltiples imágenes quísticas en parénquimas pulmonares milimétricas de entre 5 y 11 mm bilaterales afectando tanto a lóbulos superiores como inferiores aunque en mayor medida en regiones inferiores. Si bien estos quistes son inespecíficos, se ha descrito asociación de linfangioleiomiomatosis con PECOMAS, a valorar esta posibilidad diagnóstica.

TC ABDOMEN: Engrosamiento parietal en margen posterolateral izquierdo de recto inferior, en relación con la lesión referida. Conglomerado adenopático de unos 56 x 42 mm, localizado en el margen posterior y derecho de la grasa mesorrectal. Adenopatía sospechosa de 7 mm en margen lateral izquierdo.

Engrosamiento parietal en margen posterolateral izquierdo de recto inferior. Conglomerado adenopático de unos 56 x 42 mm, localizado en el margen posterior y derecho de la grasa mesorrectal. Adenopatía sospechosa de 7 mm en margen lateral izquierdo.



RMN PELVIS: Lesión en recto inferior (T2) con signos sugestivos de afectación del esfínter interno, adenopatías perirrectales, con presencia de conglomerado adenopático (N2) y afectación del MRC.

RM Dinámica con Contraste I.V. de Hígado: En segmento VII se identifica una lesión focal de 9 mm de diámetro hiperintensa en secuencias T1-FFE así como en el basal del estudio dinámico, también hiperintensa en T2 y Stir, restringe marcadamente la difusión. Tras contraste tiende a disminuir de tamaño y a hacerse isointensa respecto al parénquima adyacente. Las características no son típicas de hemangioma, por lo que habría que valorar la posibilidad de metástasis.

GA de Esqueleto: Rastreo (Tc99m.Difosfonato): No se identifican depósitos focales sugestivos de afectación ósea metastásica en pelvis ni en otras localizaciones óseas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA.

- TUMOR DE CÉLULAS EPITELIOIDES PERIVASCULARES (PECOMA) MALIGNO.
- Las células tumorales muestran marcada atipia nuclear y pleomorfismo, pero no muestran mitosis. No fue valorable la presencia de necrosis.
- Las células tumorales expresan HMB45, Melan-A, caldesmón, y actina. Carecen de expresión de desmina.

DIAGNÓSTICO. PECOMA RECTAL/CANAL ANAL CON AFECTACIÓN MESORECTAL (conglomerado 5.6 x 4.2 cm); dudosa afectación micronodular pulmonar bilateral.

TRATAMIENTO.

- Q de urgencia: colostomía de descarga.
- °L Rapamicina (Sirolimus) a dosis de 5 mg/día, niveles plasmáticos rango entre 10 y 20 ng/ml.
- Pendiente de presentación en Comité multidisciplinar para valorar resecabilidad.

EVOLUCIÓN. Evolución favorable desde inicio de tratamiento con respuesta parcial de la masa rectal, disminución de las molestias en sacro y mejoría en control de esfínteres.

Buena tolerancia al tratamiento sistémico salvo discreta astenia y disgeusia. En noviembre de 2019 PE a nivel locorregional, pulmonar y hepática.

SITUACIÓN CLÍNICA ACTUAL. Tras progresión de enfermedad a nivel locorregional, pulmonar y hepática se le inicia Pazopanib 800 mg al día. En seguimiento por hospitalización domiciliar de su hospital de referencia. Actualmente se encuentra con importante astenia que ha ido progresivamente empeorando y ha precisado de ingreso por dolor epigástrico y sangrado rectal con repercusión analítica, a pesar de RT hemostática previa en la zona. Ha precisado de 4 transfusiones previas al alta para normalización de Hb.

DISCUSIÓN

Los PEComas son sarcomas muy infrecuentes, que se asocian frecuentemente a mutaciones en la vía de mTOR. Los PEComas se caracterizan por células epitelioides con citoplasma eosinófilo claro, una relación íntima con los vasos sanguíneos, y demuestran inmunotinción positiva

para marcadores tanto de melanocítico (HMB45, Melan-A, tirosinasa, factor de transcripción de microftalmia) como mioide (desmina, músculo liso, diferenciación de actina, actina muscular específica, caldesmón, calponina). Aunque el lugar de localización más común es el útero, el tracto gastrointestinal también es una localización frecuente. Clínicamente suelen ser benignos; sin embargo, cada vez se notifican más casos con curso maligno. A pesar de que no hay unos criterios firmes establecidos para malignidad Folpe et al. sugieren los siguientes: un tamaño >8 cm, >1/50 mitosis/campo de alta potencia (HPF) y necrosis, y según éstos establecieron categorías malignas basadas en la presencia de ninguno, 1 o ≥ 2 de estos tres criterios, respectivamente. El crecimiento infiltrativo o los bordes, la marcada hiper celularidad y el marcado pleomorfismo nuclear / atipia pueden ser características secundarias que sugieren un comportamiento agresivo o malignidad.

El tratamiento óptimo para PEComas no está aún bien establecido. Actualmente, la cirugía es el estándar del tratamiento para el PEComa primario en la presentación, así como para recurrencias y metástasis locales, con objetivo de obtener márgenes de resección sin afectación. El papel de la terapia adyuvante sigue sin estar claro. La escisión primaria suele ser curativa, ya que la mayoría de los PEComas son benignos. Sin embargo, la enfermedad localmente avanzada o metastásica suele tener mal pronóstico y se han informado estrategias de tratamiento que incorporan cirugía, RT y QT. Dada la incertidumbre de la biología del tumor PEComa, se podrían considerar terapias adyuvantes, que incluyen QT e inmunoterapia, para pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica.

El caso de este paciente se trata de un caso paradigmático de beneficio a inhibidores de mTOR, en este caso sirolimus, los cuales abren una nueva ventana terapéutica esperanzadora.

Los PEComas son cánceres infrecuentes pero tienen una repercusión importante con tendencia a afectar a personas jóvenes, con una edad media al diagnóstico de 45 años.

El seguimiento de los pacientes plantea una problemática ya que del desconocimiento del verdadero

comportamiento biológico de estos tumores, se deriva una ausencia de protocolos y criterios firmes establecidos para identificar aquellos potencialmente malignos.

Los inhibidores de mTOR son un camino terapéutico aún en desarrollo para tumores de éste tipo o similares con mutaciones en la vía de mTOR.

BIBLIOGRAFÍA

Sánchez Pérez B, Suárez Muñoz MA, Aranda Narváez JM, Fernández Aguilar JL, Santoyo Santoyo J. Perivascular epithelioid cell tumour (PEComa) of the liver. *ELSEVIER*. 85 N°3 (2009), pp. 184-186. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulo-tumor-celulas-epitelioides-perivasculares-pecoma--S0009739X0900044X>

G. Zamboni, M. Pea, G. Martignoni, et al. Clear cell "sugar" tumor of the pancreas. A novel member of the family of lesions characterized by the presence of perivascular epithelioid cells. *Am J Surg Pathol*, 20 (1996), pp. 722-730. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8651352/>

H.B. Armah, A. Parwani. Malignant perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterus with late renal and pulmonary metastasis: a case report with review of the literature. *Diagn Pathol*, 2 (2007), pp. 1596

J.L. Hornick, M. Fletcher. PEComa: what do we know so far?. *Histopathology*, 48 (2006), pp. 75-82

H.B. Armah, A. Parwani. Malignant perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterus with late renal and pulmonary metastasis: a case report with review of the literature. *Diagn Pathol*, 2 (2007), pp. 1596

J.R. Parfitt, A.J. Bella, J.I. Izawa, et al. Malignant neoplasm of perivascular epithelioid cells of the liver. *Arch Pathol Lab Med*, 130 (2006), pp. 1219-1222.

Folpe AL. Neoplasms with perivascular epithelioid cell differentiation (PEComa). En: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, editores. *World Health Organization Classification of tumores: Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone*. Lyon: IARC Press; 2002. p. 221-2..

ESTESIONEUROBLASTOMA: UNA NUEVA ESPERANZA. ENSAYO FASE II NIVO-RARE

M^a Virginia Sánchez Becerra (autora principal), Verónica Sotelo Peña, Andrea María Gonzalez Lopez, Ana Cardeña Gutiérrez, Xabier Mielgo Rubio

Hospital Universitario Fundación Alcorcón
Correo electrónico: mvsanchez@fhacorcon.es

Los estesioneuroblastomas son tumores neuroectodérmicos infrecuentes que crecen a partir del neuroepitelio olfatorio

INTRODUCCIÓN

Los estesioneuroblastomas son tumores neuroectodérmicos infrecuentes que crecen a partir del neuroepitelio olfatorio. Suponen el 3% de las neoplasias intranasales y es el tumor de cavidad nasal más frecuente en edad pediátrica, teniendo un comportamiento más agresivo en pacientes jóvenes.

Los retos en esta neoplasia radican en la falta de un sistema uniforme de estadificación, la escasez de opciones terapéuticas, y la necesidad de seguimiento prolongado por recidivas tardías.

Requieren un manejo multidisciplinar, donde la cirugía y radioterapia postoperatoria son pilares fundamentales; quedando la quimioterapia relegada a enfermedad recurrente o metastásica. La escasez de opciones terapéuticas en éste último grupo de pacientes, hace que sea necesaria la búsqueda de ensayos clínicos. En este contexto, el ensayo clínico fase II nivo-rare (GETHI 021) ha supuesto un impacto en el pronóstico de pacientes adultos con tumores de edad pediátrica.

CASO CLÍNICO

Mujer 75 años hipertensa y dislipémica, presenta clínica de meses de evolución de ptosis y hemiparesia facial izquierda con síndrome constitucional. Se realiza estudio:

- Resonancia magnética (RM) craneal 27/10/2016: tumoración lobulada 16x24x20mm en celdillas etmoidales posteriores izquierdas con extensión a seno esfenoidal, espacio extraconal medial ipsilateral, fosa pterigopalatina, seno cavernoso, englobando carótida interna. (Imagen 1)
- Tomografía axial computerizada (TAC) abdominopélvico 22/11/2016: descarta diseminación
- Biopsia intraoperatoria 21/11/2016: tumor neuroectodérmico (estesioneuroblastoma) alto grado (3 según clasificación de Hyams), Ki67>70%, reordenamiento EWSRI (22q12), bordes macroscópicamente afectos.

La paciente es diagnosticada de estesioneuroblastoma de alto grado de etmoides izquierdo estadio C (Kadish), grado 3 (Hyams).

En el postoperatorio de la biopsia quirúrgica presenta hemorragia digestiva alta por úlcera duodenal, que desestima la cirugía.

Comienza quimioterapia con carboplatino + etopósido, recibiendo 4 ciclos entre el 16/1/2017 y 21/3/2017. Valoración respuesta:

- RM 7/4/2017: recidiva local, afectación de celdas etmoidales posteriores izquierdas, apófisis clinoides anterior, fosa pterigopalatina y segunda rama del trigémino hasta seno cavernoso, englobando carótida interna, extendiéndose por las cubiertas del fascículo óptico.
- PET-TAC 21/4/2017 adenopatías laterocervicales patológicas (estación III y II bilaterales).

Recibe radioterapia radical (18/05/2017-29/06/2017): 60 Gy sobre tumor primario, 66Gy en cadenas ganglionares bilaterales, 54 Gy en cadenas retrofaringeas (nivel IB- IV bilaterales).

En TC 29/8/2017: metástasis pulmonar de 15 mm en región medial basal de llingula y múltiples metástasis hepáticas, la mayor entre los segmentos 8 y 5, de 25mm (Estadio IV).

Al haber progresado a tratamiento local con intención radical, y una línea de quimioterapia estándar, se incluye en el ensayo clínico fase II Nivo-rare (GETHI 021).

Comienza nivolumab (3mg/kg/2 semanas) e ipilimumab (1mg/kg/6 semanas) el 25/9/2017.

Recibe 2 dosis de nivolumab y una de ipilimumab hasta el 23/10/2017, presentando deterioro de función renal progresivo a pesar de interrupción de tratamiento e hidratación. Se realiza biopsia renal confirmando nefritis tubulointerstitial aguda inmunomediada. Se administran 3 bolos de 125mg metilprednisolona, y posterior pauta descendente de prednisona (1mg/ kg) hasta el 6/12/2017 con normalización de función renal.

En TC control 15/11/2017: respuesta parcial con reducción del 52% (RECISTv1.1) con desaparición de la metástasis pulmonar y reducción de las metástasis hepáticas. Se mantiene suspendida inmunoterapia por evento adverso grado III inmunomediado.

A pesar de mantener suspendida la inmunoterapia, mantiene la respuesta completa pulmonar, y continúa la reducción progresiva de las metástasis hepáticas hasta alcanzar también una respuesta completa a nivel hepático.

Sin embargo, a partir de febrero 2018, cursa con comportamiento atípico de adenopatías abdominales con aumento y disminución alternante de las mismas, sobre todo de 2 adenopatías en región gastrohepática. Por otra parte, presenta nódulo pararenal izquierdo de aparición en julio 2018, que inicialmente fue aumentando de tamaño, y posteriormente reduciendo hasta su desaparición (Tabla1 y gráfica1)

A nivel de PET-TC del 13/9/2018, se confirma captación patológica de las adenopatías gastrohepáticas.

A pesar de estos crecimientos ganglionares con captación patológica y del nódulo pararenal izquierdo, la metástasis pulmonar y las metástasis hepáticas han continuado en respuesta completa,

y la paciente está completamente asintomática, por lo que se ha mantenido actitud expectante sin reinicio del tratamiento dentro de estudio.

Ante este comportamiento atípico, nos planteamos que las adenopatías abdominales puedan ser reactivas a actividad linfocitaria desencadenada por la inmunoterapia con aumento y disminución de las mismas, o bien una pseudoprogresión tardía y cíclica, y que por otra parte el nódulo pararenal izquierdo haya correspondido a una pseudoprogresión tardía.

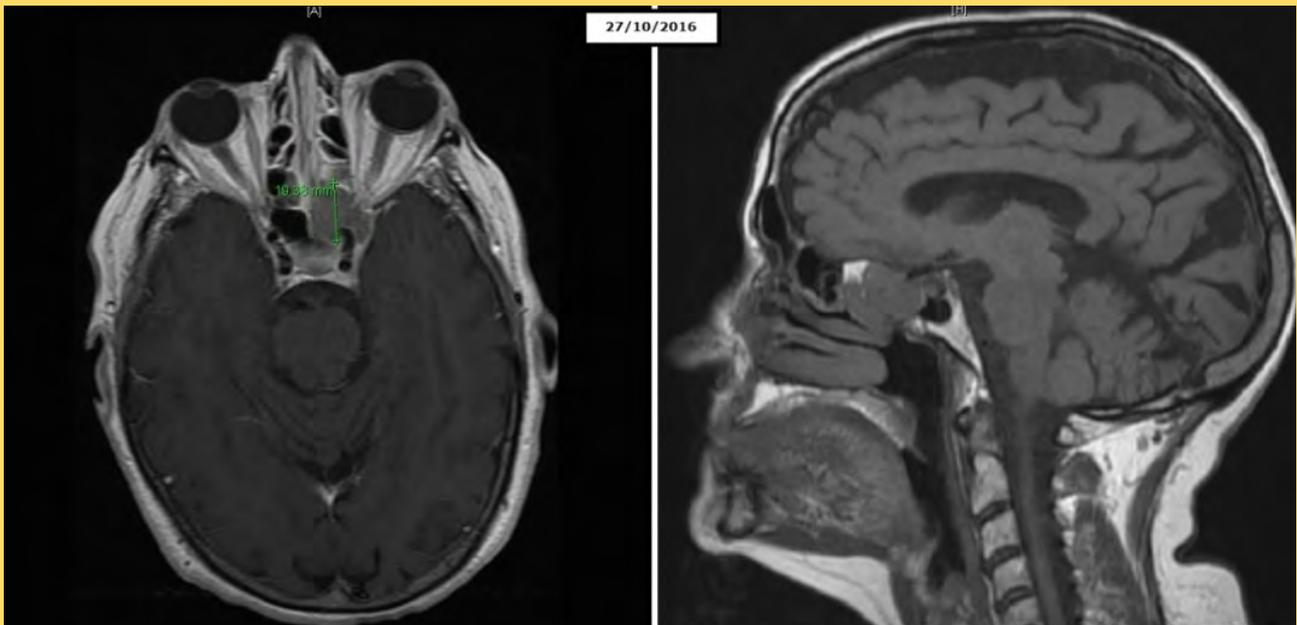
DISCUSIÓN

La inmunoterapia ha obligado a la actualización de los criterios RECIST para incorporar patrones de respuesta previamente desconocidos como la pseudoprogresión e hiperprogresión. Aún así, siguen quedando puntos pendientes de aclarar sobre las respuestas tumorales a inmunoterapia como escenifica nuestro caso clínico.

De este caso, cabe destacar la espectacular respuesta pulmonar y hepática con una dosis de ipilimumab y 2 de nivolumab, el comportamiento paradójico ganglionar, y la importancia de la clínica para guiarnos en el manejo terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

- Gutiérrez Bayard et al. Esthesioneuroblastoma. Revisión de la literatura a propósito de dos casos. Oncología. 2005; 28 (7): 351-361.
- Howel MC et al. Patterns of regional spread for esthesioneuroblastoma. AJNR Am J Neuroradiol.2011; 32: 929-33
- Van Gompel et al. Long-term outcome of esthesioneuroblastoma: Hyams grade predicts patient survival. J.Neurol. Surg. B Skull Base. 2012; 73: 331-6
- Edith Borcoman et al. Patterns of Response and Progression to Immunotherapy.ASCO Educational Book. 2018; 169-178
- Aline et al. Esthesioneuroblastoma. Radiol Bras. 2017 Sept; 50: 338-348
- Alotaibi HA et al. Esthesioneuroblastoma: summary of a single-center experiences with focus on adjuvantTherapy and overall survival. Cureus. 2019; 11(6): e4897



Evolución de la respuesta.



	19/9/17	15/11/17	25/9/17	7/2/18	22/3/18	21/5/18	16/7/18	14/11/18	14/1/19	9/4/19	11/6/19	16/8/19
Tumor	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~
Adenopatías cervicales	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~
Nódulo-pulmonar	15mm	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅
Metástasis-hepáticas	Múltiples	∇	~	~	∇	∇	~	∅	∅	∅	∅	∅
Adenopatía-ligamento-gastrohepático		9mm	13mm	18mm	26mm	39mm	44,5mm	48mm	35mm	26mm	37mm	50mm
Adenopatía-vena cava inferior			7mm	7mm	10mm	21mm	31,2mm	39mm	37mm	34mm	47mm	52mm
Adenopatías-gastrohepáticas			múltiples	~	∇	∇	~	~	∇	∅	∅	∅
Nódulo-pararrenal							9,8mm	14mm	9mm	4mm	∅	∅



Grupo Español de Tumores

Huérfanos e Infrecuentes