



**GETTHI**

Grupo Español de Oncología Transversal  
y Tumores Huérfanos e Infrecuentes

**GETHI-Xperience-2**  
*Casos clínicos. Simposio GETHI*

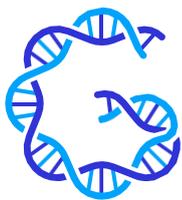
**GETHI-Xperience-2**  
*Casos clínicos. Simposio GETHI*

**GETHI-Xperience 2.**  
*Casos clínicos. Simposio GETHI*

ISBN 978-84-09-31586-4

Directores de la publicación: Pau Frias Ruiz y  
Carmen Beato Zambrano  
Diseña y maqueta: Axioma Comunicaciones

Editado en julio de 2021



**GETHI**

Grupo Español de Oncología Transversal  
y Tumores Huérfanos e Infrecuentes

Patrocinado por



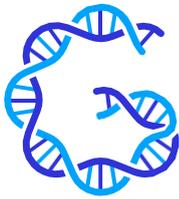
# PRÓLOGO

Vivimos sin duda unos momentos apasionantes y cruciales para la medicina. El desarrollo exponencial de nuevas herramientas tecnológicas está haciendo cada vez más compleja la práctica asistencial, a la que no solo llegan incesantes novedades terapéuticas, sino que el número plataformas diagnósticas crece a un ritmo similar.



Así, la figura del médico ha empezado a transformarse, debiendo enfrentarse a un ambiente cada vez más competitivo donde resulta imposible abarcar todo el conocimiento que se está generando.

Quizá uno de los puntos más interesantes de esta transformación se encuentre en el “duelo” que la inteligencia humana deberá librar contra la inteligencia artificial para no ser reemplazada. Y en esta disyuntiva, los casos singulares, resultan ser su mayor baza.



Son incuestionables las aportaciones que la inteligencia artificial puede hacer gracias a su capacidad para integrar cantidades masivas de datos sin embargo, es en el caso concreto (y especialmente en los tumores raros) donde el médico seguirá teniendo la última palabra.

Esa mezcla tan humana de experiencia e intuición, es la única que puede permitir orientar, con mayor o menor acierto, un caso excepcional hacia una modalidad terapéutica.

**GETTHI**

Grupo Español de Oncología Transversal  
y Tumores Huérfanos e Infrecuentes

Una forma de mejorar las posibilidades de éxito cuando se requiere una aproximación “empírica” a un paciente que, por sus características, no queda reflejado en la población oncológica habitual, es sin duda la comunicación de obras como la que nos ocupa.

Hacer accesibles a la comunidad científica colecciones de situaciones especialmente complejas puede ser, en muchos casos, la única fuente de “inspiración” para el profesional que debe tomar decisiones extremadamente relevantes sin poder apoyarse en las guías y protocolos habituales.

En este sentido, el grupo GETTHI lleva tiempo poniendo en valor la importancia de esta forma de conocimiento. Iniciativas como Xperience no solo se consolidan en el tiempo sino que crecen en volumen y calidad, siendo además la primera oportunidad para muchos médicos de acercarse como autores al mundo de la publicación científica.

Confiamos, por tanto, que el lector encuentre tan interesante como útil este trabajo en el que sus coordinadores han volcado trabajo e ilusión a partes iguales.

**Dr. Jesús García-Donas Jiménez**  
*Presidente de GETTHI*



## NOTA BIOGRÁFICA



Oncólogo Médico desde el año 2010. Especialista en tumores urológicos, cáncer infrecuente y cáncer de origen desconocido en el Hospital Universitario Virgen Macarena. Secretaria en GECOD (Grupo Español de Cáncer de Origen Desconocido) y en GETTHI (Grupo Español Transversal de Tumores Huérfanos e Infrecuentes). Directora del Máster Universitario en Tumores Infrecuentes y Cáncer de origen Desconocido en Universidad Cardenal Herrera. Actualmente coordinadora del grupo de trabajo de Telemedicina de SEOM y vocal de las Secciones de Cuidados Continuos y Prevención y Diagnóstico Precoz de dicha sociedad. Miembro de MASCC. Mis líneas de investigación se centran en la oncología urológica, el cáncer infrecuente y su diagnóstico molecular y en los cuidados de soporte. Actualmente, también en la implementación de la Teleoncología en España

**Carmen Beato Zambrano**

## NOTA BIOGRÁFICA



Desde el inicio de mi formación adopté un compromiso firme con la oncología, los tumores infrecuentes y la constitución de equipos multi e interdisciplinarios que aporten valor al conjunto de nuestros pacientes y de nuestra sociedad.

Soy Licenciado en Farmacia por la Universidad de Valencia, realicé la especialidad en Farmacia Hospitalaria en el Hospital Universitario Doctor Peset, donde de la mano de los Dres. Jimenez Torres y Almenar Cubells descubrí mi pasión por la oncología y el valor añadido del tándem Farmacia-Oncología.



**GETTHI**

Grupo Español de Oncología Transversal  
y Tumores Huérfanos e Infrecuentes

Durante mis años de formación, he cursado diferentes másteres de postgrado, orientados a oncología (“Oncología Básica y Oncología Clínica”. Universidad del País Vasco y “Oncología farmacéutica”. Universidad de Valencia), a seguridad y calidad (“Calidad Farmacoterapéutica y Seguridad del paciente”. Universidad de Valencia) e investigación y estadística (“Investigación y Uso Racional del Medicamento”. Universidad de Valencia y “Metodología de la investigación: Diseño y Estadística en Ciencias de la Salud”. Universidad Autónoma de Barcelona). También tengo formación en TICs (Tecnologías de la información y comunicación).

Desde junio de 2018 trabajo en los centros oncológicos Genesiscare, localizado físicamente en las clínicas de Jerez y Algeciras, aunque gestionamos también el resto de los centros nacionales (Madrid y Barcelona).

Pertenezco a la junta directiva de GETTHI como vocal desde diciembre de 2020 y soy socio de la SEFH y del Grupo Español de Farmacia Oncológica, además de ser profesor del “Máster de cáncer de origen desconocido e infrecuente” de la Universidad Cardenal Herrera.

Tengo un especial interés por los tumores poco frecuentes por su complejidad, por el crecimiento en la investigación asociada y por otorgarles la visibilidad que les corresponde y contribuir con el grupo a generar una red colaborativa de calidad que genere conocimiento y aumente la experiencia de los equipos.

**Pau Frias Ruiz**

# ÍNDICE

Impacto del tratamiento anti FGFR en glioma de bajo grado pediátrico recurrente..... <i>Omar Saavedra, Elena Garralda, María Vieito</i>	página 8
Caso clínico de un cáncer metastásico del canal anal escamoso con beneficio de Nivolumab tras antiEGFR ..... <i>Beatriz Losada Vila, Beatriz Anton Pascual, Carmen Pantín Gonzalez, Nadia Sanchez Baños, Ana Manuela Martin de Soignie</i>	página 11
Melanoma BRAF Mutado. Artralgia y astenia como toxicidad para los inhibidores de BRAF. Progresión a nivel de sistema nervioso central..... <i>Beatriz Losada Vila, Diego Malon, Carmen Pantin, Manuel Martin</i>	página 14
Cuando todo se complica: tumor raro en localización atípica en un trasplantado renal ..... <i>Blanca Riesco Montes, José Lorenzo Gomez-Aldaraví Gutiérrez, Neus Cuadra Català</i>	página 16
Cáncer de mama HER2 positivo de larga evolución con excelente respuesta a Tucatinib..... <i>Manuela Martín Fernández de Soignie, Diego Malon Giménez, Nadia Sánchez Baños, Carmen Pantín González, Irene Solana López, Beatriz Losada Vila, David Gutiérrez Abad</i>	página 19
Carcinoma adenoide quístico. Papel del next generation sequencing en tumores poco sensibles a la quimioterapia..... <i>Jorge Esteban Villarrubia, Javier Torres Jiménez, Lucía Sanz Gómez, Ainara Soria Rivas</i>	página 23
Radioterapia sobre hemangioblastoma de fosa posterior. Un tumor infrecuente, benigno, pero clínicamente agresivo ..... <i>Marta Izquierdo Merchán, Raquel Ciérvide Jurio, Ana Belén del Barrio Agdagalán, Emilio Sánchez Saugar, M<sup>a</sup> Carmen Rubio Rodríguez</i>	página 26
Condrosarcoma laríngeo desde una nueva perspectiva. Reporte de caso.... <i>Karla Daniela Rossi Coronado, María de la O García-Aranda Pez, Ángel Mon-tero Luis, Lisardo Ugidos, María del Carmen Rubio</i>	página 30

Uso de plataformas moleculares para la elección del tratamiento en un caso de cáncer de cérvix .....	página 35
<i>Roberto Vicario Martín, Mónica Yagüe Fernández, Arantzazu Barquín, Elena Sevillano, Juan Francisco Rodríguez y Jesús García-Donas</i>	
Carcinoma epidermoide en respuesta completa tras ocho ciclos de Cemiplimab .....	página 38
<i>Mónica Yagüe Fernández, Juan Francisco Rodríguez Moreno</i>	
Respuesta parcial con Avelumab tras recaída temprana en carcinoma de células de Merkel.....	página 40
<i>Mónica Yagüe Fernández, Juan Francisco Rodríguez Moreno, Jesús García-Donas</i>	
Carcinoma linfoepitelioma-like de origen traqueal a propósito de un caso .	página 42
<i>Nadia Sánchez Baños, Beatriz Losada Vila, Manuela Martín Fernández de Soignie, Carmen Pantín González, Irene Solana López, David Gutiérrez Abad</i>	
Ependimoma tanicítico: una variante rara de un tumor infrecuente .....	página 45
<i>Clara Puerto Francés, Silvia Rubio Novella, Ángela Montes Albuixech, Esther Roselló, Ramón de las Peñas</i>	
Metástasis tiroidea de carcinoma de mama: un ejemplo de metástasis infrecuente en un tumor frecuente .....	página 49
<i>Silvia Rubio Novella , María José Esteve Gimeno, Ángela Montes Albuixech, David Lorente Estellés, Pilar Mut, Irene Paredero, Carmen Herrero, Esther Roselló Sastre, M<sup>ª</sup> Carmen Martínez Lahuerta, Carla Bellido Ribes y Ramón de las Peñas</i>	
Carcinoma microcítico traqueal metastásico. A propósito de un caso de supervivencia inesperada .....	página 53
<i>María Luisa Calvo Castillo, Marta Santos Peña, Alberto Varas Pérez, Carmen Beato Zambranos</i>	

# IMPACTO DEL TRATAMIENTO ANTI FGFR EN GLIOMA DE BAJO GRADO PEDRIÁTRICO RECURRENTE

Omar Saavedra<sup>1</sup>, Elena Garralda<sup>1</sup>, María Vieito<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Vall d' Hebron Institute of Oncology  
Correo electrónico: osaavedra@vhio.net

## INTRODUCCIÓN

Los tumores cerebrales y los sarcomas, son los tumores sólidos más frecuentes en la infancia.

La incidencia de los tumores cerebrales tiene un primer pico alrededor de los 5 años de edad, disminuyendo progresivamente hasta los 15 años, para luego aumentar progresivamente con la edad, llegando a una meseta a partir de los 75 años<sup>1</sup>.

Los gliomas de bajo grado abarcan el 25-30% de todos los tumores del sistema nervioso central en la infancia. El tumor más frecuente es el astrocitoma pilocítico, seguido de ganglioglioma, los tumores neuroepiteliales disembrionarios y los gliomas difusos. Tradicionalmente, el tratamiento de los mismos se ha basado en técnicas convencionales como cirugía, radioterapia y quimioterapia<sup>2</sup>.

Recientes trabajos de caracterización molecular han descubierto una alta prevalencia de mutaciones "targeteables", abriendo la puerta a la medicina personalizada<sup>3,4</sup>.

## CASO CLÍNICO

**ANAMNESIS.** Presentamos el caso de una paciente diagnosticada en 1994 (a los 3 años de edad) de una lesión temporal sugestiva de glioma de bajo grado, tras presentar crisis comiciales de 4 meses de evolución.

Fue sometida a una lobectomía de la punta temporal derecha, con resección parcial y recibió radioterapia post-operatoria (41Gy). El diagnóstico anatomopatológico fue de astrocitoma pilocítico.

En el seguimiento, se objetiva la primera recidiva de enfermedad en 1997, pero se decidió manejo conservador. En el año 2000 la paciente es

reintervenida, realizándose una segunda resección parcial.

Recibió quimioterapia complementaria con esquema vincristina-carboplatino durante 9 ciclos hasta abril 2001, alcanzando estabilidad de enfermedad como mejor respuesta.

Se detectó la segunda recidiva de enfermedad en junio 2002. Se realizó abordaje quirúrgico, logrando una resección completa.

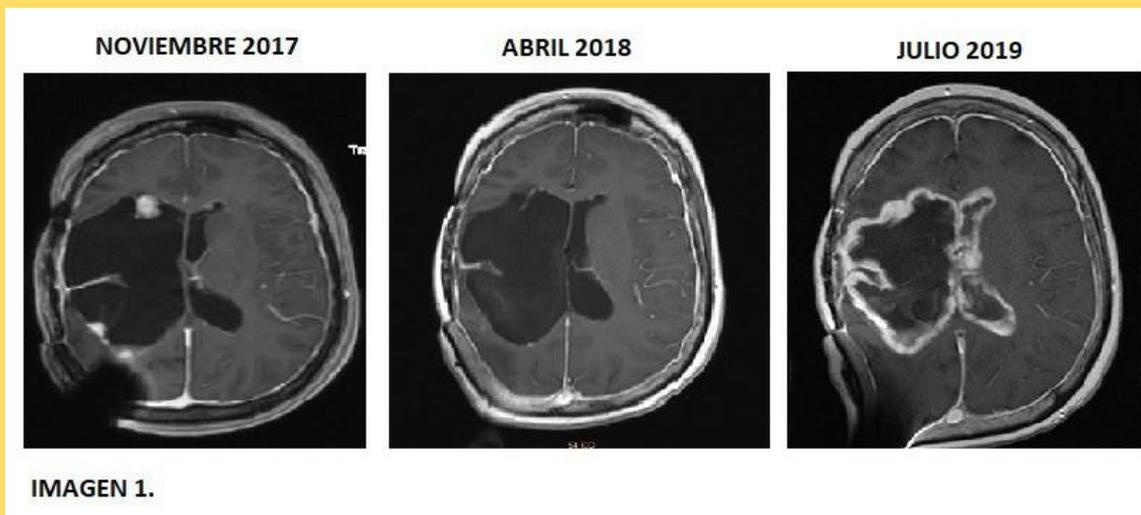
La paciente presentó recaída de enfermedad por tercera vez en noviembre 2015. Se reintervino por cuarta vez en diciembre 2015. La RMN de control evidenció restos tumorales.

Comparado con muestras previas, el patólogo objetivó un cambio morfológico por lo que en diciembre de 2015 se llega al diagnóstico diferencial entre un tumor neuroglial de bajo grado (G1-2) o un xantastrocitoma pleomórfico G2 de la OMS.

La paciente fue derivada a una unidad especializada en fármacos en desarrollo (VHIO-UITM) donde se realizó un prescreening molecular en el que destacó la presencia de una translocación FGFR1 E17-TACC1 E7.

El postoperatorio fue complejo y la paciente presentó un cuadro de hemiparesia que llevó al desarrollo, en febrero 2016, de trombosis venosa profunda de miembro inferior derecho por lo que inició tratamiento con heparina de bajo peso molecular.

En abril 2016 se valoró inclusión en ensayo clínico con inhibidor específico de FGFR pero fue declarada fallo de screening por hipertransaminasemia encima de los límites permitidos. La única etiología probable que se pensó en aquel momento fue esteatosis hepática.



En mayo 2016 se colocó válvula ventrículo peritoneal por hidrocefalia.

Inició quimioterapia con temozolamida en junio 2016 hasta enero 2017 completando 6 ciclos con estabilidad de enfermedad. La RMN de octubre 2017 evidenció signos de progresión.

Se suspendió anticoagulación, llegando a obtener función hepática dentro del rango permitido para ensayo clínico con inhibidor específico de FGFR.

A fecha del 28 noviembre 2017, con 28 años de edad, inició tratamiento personalizado (Imagen 1).

**EXPLORACIÓN FÍSICA.** En el momento de la inclusión en el ensayo clínico, la paciente presentaba un ECOG 0 y una exploración neurológica que mostraba secuelas de las cirugías y tratamientos previos: hemianopsia homónima izquierda, hemiparesia espástica izquierda con hiperreflexia y Romberg con lateralización izquierda. Usaba 1 muleta como soporte.

Resto de exploración física sin hallazgos patológicos.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** En las pruebas complementarias destacaba una ALT: 61 UI/L G1 en probable relación con anticoagulante y esteatosis hepática, sin embargo, estaba dentro de los límites permitidos para ser incluida en el ensayo clínico.

Pre screening molecular (hecho sobre material tumoral obtenido en cirugía de diciembre 2015): Ausencia sobreexpresión p53, IDH1 wild type, ATRX wild type, Ki67%<1%, panel de fusión: FGFR1 E17-TACC1 E7 translocación.

**DIAGNÓSTICO.** Diagnóstico inicial en cirugía de 1994: Astrocitoma pilocítico.

Diagnóstico de recidiva operada en diciembre 2015: Tumor neuroglial de bajo grado (G1-2) vs Xantastrocitoma pleomórfico G2 de la OMS.

**TRATAMIENTO.** Inhibidor FGFR dentro de ensayo clínico fase 1 en expansión con dosis inicial según la dosis recomendada para la fase 2.

**EVOLUCIÓN.** El 28 noviembre 2017 inició tratamiento con inhibidor FGFR, alcanzando respuesta parcial muy importante con reducción del 83% en la lesión diana (imagen 1). Completó 11 ciclos hasta el 25 julio 2018. Presentó como toxicidad más relevante onicodistrofia G1, paroniquia G2, alopecia G1 e hiperfosfatemia G3. Tratamiento suspendido por progresión radiológica.

Posteriormente recibió tratamiento con esquema PCV (Procarbazina, Lomustina, Vincristina). Llegó a completar 3 ciclos y lo suspendió por mala tolerancia clínica, neutropenia G3 y progresión radiológica evidenciada el 15 diciembre 2018.

A fecha del 30 enero 2019 inició bevacizumab y tras nueva progresión, a fecha del 26 abril 2019 inició ensayo clínico con nivolumab + ipilimumab llegando a completar 3 ciclos hasta el 7 agosto 2019. Se suspendió tratamiento por progresión clínica y radiológica (Imagen 1).

Falleció el 17 agosto 2019 debido a progresión de su enfermedad.

## DISCUSIÓN

El manejo diagnóstico y terapéutico de los tumores cerebrales tiene cuatro pilares fundamentales: la resonancia magnética, cirugía, radioterapia y quimioterapia<sup>2</sup>.

A pesar de los avances en la oncología pediátrica en las últimas décadas, no es poco habitual que los

gliomas de bajo grado pediátrico puedan recaer en la edad adulta, lo cual obliga a los oncólogos médicos dedicados a la neuroncología a conocer las particularidades de estos tumores.

A diferencia de los gliomas de bajo grado en el adulto, en los que predomina la presencia de alteraciones en IDH, los tumores de bajo grado pediátricos suelen tener alteraciones a nivel de BRAF, FGFR, NTRK y NF1<sup>5,6</sup>.

Se debe tener en cuenta que la edad y la localización dentro del sistema nervioso central también pueden afectar a la probabilidad de presentar determinadas alteraciones moleculares.

Dentro de los gliomas de bajo grado de la infancia, la alteración molecular más frecuente en los tumores pilocíticos, es la traslocación de BRAF y los xantastrocitomas suelen presentar la mutación BRAF V600E.

La prevalencia de fusiones de FGFR llega al 7% y la localización más frecuente de gliomas de bajo grado que albergan esta alteración molecular es a nivel hemisférico/cortical<sup>2,7</sup>.

Recientemente se ha propuesto la existencia de un nuevo subtipo de tumor neuroglial de bajo grado, conocido como neurocitoma extraventricular que se caracteriza por la presencia de la translocación FGFR1-TACC1<sup>8</sup>.

A diferencia de lo que sucede en otros tumores sólidos, en los gliomas, la mayoría de las traslocaciones ocurren entre miembros de la familia de FGFR y TACC<sup>9,10</sup>.

A pesar de que se han descrito respuestas clínicas con la inhibición de FGFR en otros gliomas del adulto<sup>10</sup>, este es el primer caso descrito de un tumor de origen pediátrico, lo que demuestra que estos fármacos podrían ser de utilidad para una población de pacientes que muchas veces carece de opciones de tratamiento personalizado.

**Es un tumor pediátrico que presenta una recaída en la edad adulta. El enfoque diagnóstico y terapéutico en este tipo de población requiere un conocimiento de las alteraciones moleculares típicas de la infancia.**

**Las técnicas moleculares no solo pueden aclarar el diagnóstico, sino que pueden aportar estrategias de tratamiento personalizado.**

**Es el primer caso reportado de un tumor cerebral de origen pediátrico que ha tenido respuesta a una terapia personalizada con inhibidor específico FGFR. A pesar de ello, en la actualidad no existen ensayos clínicos específicos**

## BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup>Patel AP, Fisher JL, Nichols E, Abd-Allah F, Abdela J, Abdelalim A, et al. Global, regional, and national burden of brain and other CNS cancer, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18(4):376–93.

<sup>2</sup>Sturm D, Pfister SM, Jones DTW. Pediatric Gliomas: Current Concepts on Diagnosis, Biology, and Clinical Management. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 2370-2377.

<sup>3</sup>Gröbner SN, Worst BC, Weischenfeldt J, Buchhalter I, Kleinheinz K, Rudneva VA, et al. The landscape of genomic alterations across childhood cancers. *Nature.* 2018; 555(7696):321–7.

<sup>4</sup>Jones DTW, Hutter B, Jäger N, Korshunov A, Kool M, Warnatz H-J, et al. Recurrent somatic alterations of FGFR1 and NTRK2 in pilocytic astrocytoma. *Nat Genet.* 2013; 45(8):927–32.

<sup>5</sup>Zhang J, Wu G, Miller CP, Tatevossian RG, Dalton JD, Tang B, et al. Whole-genome sequencing identifies genetic alterations in pediatric low-grade gliomas. *Nat Genet.* 2013; 45(6):602–12.

<sup>6</sup>Pathak P, Kumar A, Jha P, Purkait S, Faruq M, Suri A, et al. Genetic alterations related to BRAF-FGFR genes and dysregulated MAPK/ERK/mTOR signaling in adult pilocytic astrocytoma. *Brain Pathol.* 2017; 27(5):580–9.

<sup>7</sup>Costa R, Carneiro BA, Taxter T, Tavora FA, Kalyan A, Pai SA, et al. FGFR3-TACC3 fusion in solid tumors: mini review. *Oncotarget.* 2016; 7(34):55924–38.

<sup>8</sup>Sievers P, Stichel D, Schrimpf D, Sahn F, Koelsche C, Reuss DE, et al. FGFR1:TACC1 fusion is a frequent event in molecularly defined extraventricular neurocytoma. *Acta Neuropathol.* 2018; 136(2):293–302.

<sup>9</sup>Lasorella A, Sanson M, Iavarone A. FGFR-TACC gene fusions in human glioma. *Neuro Oncol.* 2017; 19(4):475–83.

<sup>10</sup>Di Stefano AL, Fucci A, Frattini V, Labussiere M, Mokhtari K, Zoppoli P, et al. Detection, characterization, and inhibition of FGFR-TACC fusions in IDH wild-type glioma. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(14):3307–17.

# CASO CLÍNICO DE UN CÁNCER METASTÁSICO DEL CANAL ANAL ESCAMOSO CON BENEFICIO DE NIVOLUMAB TRAS ANTI EGFR

Beatriz Losada Vila, Beatriz Anton Pascual, Carmen Pantin Gonzalez, Nadia Sanchez Baños, Ana Manuela Martin de Soignie<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid  
Correo electrónico: Beatriz.losada@salud.madrid.org

## INTRODUCCIÓN

Varios estudios han demostrado la expresión universal de EGFR en carcinomas de células escamosas anales y varios estudios de casos mostraron clínica eficacia de los inhibidores de EGFR en pacientes con cáncer anal metastásico [1]. Sin embargo, estos éxitos con el objetivo de EGFR siguen siendo anecdóticos debido al número limitado de pacientes en cada estudio de caso. Presentamos el caso de una mujer de 55 años diagnosticada de un carcinoma epidermoide de canal estadio IV y progresión rápida a cisplatino y 5FU que presentó estabilidad tumoral y mejoría clínica con nivolumab después de un régimen de cetuximab.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 55 años diagnosticada de un carcinoma de mama localmente avanzado en 2006 tratado con tumorectomía, linfadenectomía y quimioterapia adyuvante (antraciclinas, paclitaxel y ciclofosfamida).

En octubre de 2017 le diagnostican un adenocarcinoma de recto inferior uT3N0M0. Después de discutir en el Comité Multidisciplinario, se decide tratamiento perioperatorio con quimioterapia (capecitabina) + Radioterapia. Buena respuesta al tratamiento, así que finalmente cirugía (amputación abdominoperineal) programada para febrero de 2018.

Las pruebas patológicas muestran que el carcinoma de células escamosas es deficiente diferenciado a 0,8 cm del borde de la resección distal. Resección de mesorrecto incompleto, invasión de linfáticos y vasculares y vasos perineurales Metástasis en

4 de 11 ganglios linfáticos aislados (pN2a), con extensión extracapsular.

Después de revisar la biopsia previa, los patólogos confirman que es un carcinoma escamoso mal diferenciado y no adenocarcinoma como se diagnosticó originalmente. Durante este tiempo, la paciente fue ingresada en cirugía general debido a la fiebre y se realizó una tomografía computarizada (TC) donde se aprecia una colección posquirúrgica a nivel de sacro no susceptible de drenaje. Permaneció ingresada hasta abril de 2018 cuando se realizó un nuevo TC con nuevas metástasis hepáticas (segmento V y VI) como arteria ilíaca interna derecha. Se inicia quimioterapia con cisplatino + 5FU durante 3 ciclos.

En junio de 2018, una nueva TC muestra respuesta hepática pero ganglios linfáticos en progresión. Revisado nuevamente en el Comité Multidisciplinario, se decide PET-TC dado el comportamiento atípico con respuesta hepática y progresión de los ganglios linfáticos. No es posible realizar una biopsia debido a que no es accesible.

PET-TC el 18 de julio describe actividad en hígado, región ilíaca derecha, ya conocido pero con nueva adenopatía femoral izquierda y lesión lítica en la escápula derecha sugestiva de malignidad. Además, tromboembolismo pulmonar bilateral agudo. Con estos hallazgos se suspendió cisplatino+ 5FU (4º ciclo junio), y ante la progresión ( además aumento de dolor inguinal) se decidió cambiar a Irinotecan + Cetuximab en agosto de 2018. Fue remitida a Oncología Radioterápica para valorar tratamiento paliativo a nivel inguinal (5 sesiones en región inguinal derecha del 24 al 30 de septiembre, con buena tolerancia). Ella reinicia la quimioterapia en septiembre y recibe hasta noviembre otros 3 ciclos con mejoría clínica y sin dolor. Después de 6 ciclos de quimioterapia,

la TC muestra una enfermedad estable (hepática y ganglios linfáticos).

Seguimos en Irinotecan + Cetuximab pero en noviembre 2018 nuevamente progresión ganglionar con más dolor, por lo que iniciamos Nivolumab que mantiene 6 meses después, con beneficio clínico.

## DISCUSIÓN

El carcinoma de células escamosas del canal anal (SCCA) es un raro tumor gastrointestinal. Sin embargo, la incidencia ha ido en aumento. En las últimas 3 décadas con 8,080 casos nuevos y 1,080 muertes predichas en los EE. UU [1]. El tratamiento con quimiorradioterapia concurrente con fluorouracilo y mitomicina C es una estrategia eficaz para preservar el esfínter

para SCCA localizado con aproximadamente 60% de tasas de curación<sup>2</sup>. El fracaso local de la quimiorradioterapia se ha informado hasta el 30,7%<sup>3</sup>. Aunque la resección abdominoperineal radical es una opción para pacientes con fracaso de la enfermedad, hay limitadas opciones de tratamiento disponibles para los pacientes que no son elegibles para la cirugía, bien por tener una recaída después de la cirugía, o desarrollar enfermedad metastásica.

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se sobreexpresa en muchos cánceres epiteliales, y la activación de EGFR está asociada con células crecimiento, proliferación y progresión tumoral<sup>4</sup>. Varios estudios retrospectivos muestran evidencia al respecto<sup>5,7</sup>. El más grande es el Moffitt Cancer Tumor Registry ( enero de 2009 a enero de 2014) en el que un total de 13 pacientes tenían



*Afectación retroperitoneal en TC.*



diagnóstico de carcinoma anal epidermoide avanzado y recibieron un inhibidor de EGFR como parte de su tratamiento. Todos recibieron quimiorradiación concurrente como tratamiento inicial y posteriormente tuvo recurrencia. Cinco pacientes recibieron agente único cetuximab o panitumumab, y los demás recibieron cetuximab o panitumumab con irinotecan o FOLFIRI. La tasa de respuesta objetiva fue del 30.8% incluyendo 1 respuesta completa, y la tasa de control de la enfermedad fue del 46,2%. Con una mediana de seguimiento de 9.6 meses, la mediana de supervivencia libre de progresión y la supervivencia global media fueron de 4,4 meses y 11,4 meses, respectivamente<sup>8</sup>.

En conclusión, el tratamiento con EGFR solo o en combinación con la quimioterapia es una forma de tratamiento en estos tumores sin respuesta, esperando los resultados de la inmunoterapia. En nuestro caso, después de 4 meses de tratamiento, el paciente continúa con Cetuximab con beneficio clínico, mejora de la calidad de vida y sin toxicidad debido a quimioterapia.

Este caso es importante por la eficacia de inmunoterapia en tumor con escasas opciones terapéuticas, la eficacia de tratamiento antiEGFR en tumores epidermoides anales y la importancia de PET-TC y biopsia para determinar el mejor tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup>Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, Pedersen J, Benson AB 3rd, et al. (2008) Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy versus fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA* 299: 1914-1921.

<sup>2</sup>Renehan AG, Saunders MP, Schofield PF, O'Dwyer ST (2005) Patterns of local disease failure and outcome after salvage surgery in patients with anal cancer. *Br J Surg* 92: 605-614.

<sup>3</sup>Faivre C, Rougier P, Ducreux M, Mitry E, Lusinchi A, et al. (1999) 5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer. *Bull Cancer* 86: 861-865.

<sup>4</sup>Moscatoello DK, Holgado-Madruga M, Godwin AK, Ramirez G, Gunn G, et al. (1995) Frequent expression of a mutant epidermal growth factor receptor in multiple human tumors. *Cancer Res* 55: 5536-5539.

<sup>5</sup>Saif MW, Kontny E, Syrigos KN, Shahrokni A (2011) The role of EGFR inhibitors in the treatment of metastatic anal canal carcinoma: A case series. *J Oncol* 2011: 125467.

<sup>6</sup>Barmettler H, Komminoth P, Schmid M, Duerr D (2012) Efficacy of Cetuximab in combination with FOLFIRI in a patient with KRAS wild-type metastatic anal cancer. *Case Rep Oncol* 5: 428-433.

<sup>7</sup>Klimant E, Markman M (2013) Management of two cases of recurrent anal carcinoma. *Case Rep Oncol* 6: 456-461.

<sup>8</sup>Kim DW, Byer J, Kothari N, Mahipal A, Chang YD, et al. (2017) EGFR inhibitors in patients with advanced squamous cell anal carcinomas: A single-institution experience. *Oncology* 92: 190-196.

# MELANOMA BRAF MUTADO. ARTRALGIA Y ASTENIA COMO TOXICIDAD PARA LOS INHIBIDORES DE BRAF. PROGRESIÓN A NIVEL DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Beatriz Losada Vila, Diego Malon, Carmen Pantin, Manuela Martin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid  
Correo electrónico: Beatriz.losada@salud.madrid.org

## INTRODUCCIÓN

Destacamos un caso que presenta un caso metastásico de melanoma con una supervivencia de 18 meses, destacando la expresividad de la progresión en forma de pulmonar objetivada con PET-TC y no TC. Buena respuesta al tratamiento pero mala tolerabilidad en forma de astenia y artralgia que requieren de ajuste de dosis, esteroides y monitorización muy cercana, progresando finalmente a nivel central.

## CASO CLÍNICO

**ANAMNESIS.** Mujer de 65 años con antecedentes personales de hiperglucemia. e hipotiroidismo bajo tratamiento antitiroideo.

**EXPLORACIÓN FÍSICA.** En mayo de 2014 presentó lesión pigmentada en la espalda confirmándose un melanoma nodular de nivel III de Clark.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** Se realiza biopsia selectiva del ganglio centinela que objetiva un ganglio linfático por lo que se realiza linfadenectomía axilar y cervical izquierda, con estudio de extensión negativo.

**DIAGNÓSTICO.** Melanoma pT3aN1aM0, BRAF mutado.

**TRATAMIENTO.** No recibió adyuvancia.

**EVOLUCIÓN.** 2 años y medio después (diciembre 2016) presentó neumonía con hemoptisis que no mejoró radiológicamente, por lo que fue derivada a neumología. TC: bronquiectasias. Fibrobroncoscopia objetiva lesión que ocluye parcialmente luz bronquial positiva para melanoma. PET-TC con discreta captación de



*Lesion cerebral en TC.*

FDG en pirámide basal derecha. Analíticamente LDH en rango y paciente asintomática.

Inicia Nivolumab a una dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas con buena tolerancia pero en febrero de 2018 ( 14 meses desde inicio Inmunoterapia), progresión pulmonar y ósea . Inicia Dabrafenib 150 mg cada 12 horas + Trametinib 2 mg cada 24 horas de forma continua.

Un mes después de comenzar el tratamiento, astenia grado 3 que requirió reducción de la dosis de dabrafenib a 100 mg al día cada 12 horas y suspensión de Trametinib.

A nivel analítico destacaba un perfil hormonal sin alteraciones pero mantiene astenia por lo que se decidió cambiar a Vemurafenib (960 mg cada 12 horas), otro inhibidor de BRAF caracterizado por menos astenia pero a las 2 semanas nueva suspensión y se decide valoración por Reumatología, que no muestra ninguna patología ni alteración analítica por lo que se inicia corticoterapia a dosis de 10 mg de prednisona y nuevo descenso de dosis de 720 mg cada 12 horas.

Mejoría de astenia y pudo continuar tratamiento, con nuevo TC con enfermedad estable pero al mes presentó crisis comicial tras haber suspendido el tratamiento la semana previa por astenia progresiva y fue exitus.

## DISCUSIÓN

Ante un melanoma estadio IV BRAF mutado tanto la inmunoterapia como la terapia dirigida con fármacos antiBRAF está aprobada y la decisión se basa en parámetros analíticos como LDH, sintomatología y la propia decisión de la paciente. Se busca la mejor secuencia para el tratamiento y en este caso se prefirió el tratamiento antiBRAF a la progresión.

La toxicidad del tratamiento anti BRAF en forma de astenia necesita seguimiento estrecho con necesidad de ajuste de dosis y corticoterapia. Dabrafenib y Trametinib han demostrado astenia en los ensayos clínicos, por lo que la sustitución por la monoterapia con Vemurafenib está contemplada.

La astenia es una forma de toxicidad muy inespecífica y se ha de relacionar con el fármaco cuando se hayan descartado otras causas autoinmunes o sistémicas, valoradas por especialistas como Reumatología.

El seguimiento del melanoma en forma de PET-TC y seguimiento a nivel cerebral no aparece recogido en las guías clínicas y necesita por tanto de un manejo muy individualizado por parte de cada oncólogo.

En Oncología es fundamental el seguimiento estrecho para ajuste de dosis, con objetivo de mantener eficacia pero sobre todo calidad de vida. Igualmente el manejo multidisciplinar con la colaboración de otros especialistas aporta un mejor conocimiento (aspectos que el oncólogo puede no llegar), con un enfoque global.

El seguimiento con PET-TC en el melanoma no está validado, sin embargo al igual que en otras patologías puede dar información sobre recaídas localizadas subsidiarias de tratamiento específico.

La progresión cerebral del melanoma es un hecho común y por ello se debería realizar un despistaje más estrecho de las lesiones cerebrales aunque el paciente esté asintomático.

# CUANDO TODO SE COMPLICA: TUMOR RARO EN LOCALIZACIÓN ATÍPICA EN UN TRASPLANTADO RENAL

---

Blanca Riesco Montes (autor principal), José Lorenzo Gomez-Aldaraví Gutiérrez, Neus Cuadra Català

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

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células de Merkel es un tumor cutáneo poco frecuente, aunque no exclusivo de ella, de tipo neuroendocrino. Se caracteriza por su mal pronóstico con una evolución agresiva con una alta recurrencia locorregional y aparición de metástasis a distancia<sup>1</sup>.

Existen factores de riesgo como exposición prolongada a radiación UV, personas de edad avanzada, asociación con poliomavirus y pacientes inmunodeprimidos (receptores de trasplante de órgano, pacientes con VIH y con enfermedad maligna de células B). Se confiere un riesgo más alto a pacientes en tratamiento con inhibidores de mTOR y azatioprina o ciclosporina<sup>2</sup>.

## CASO CLÍNICO

Varón de 77 años con antecedentes personales de hipertensión arterial de larga evolución e insuficiencia renal crónica de etiología no filiada por probable nefroangioesclerosis y/o nefritis túbulointersticial crónica. Estuvo en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis iniciada en marzo de 2018 y se realizó trasplante renal en febrero de 2019. En su tratamiento habitual destacan inmunosupresores y antihipertensivos.

Presenta en junio de 2020 una masa indolora con crecimiento progresivo en ángulo mandibular derecho de un mes de evolución.

En la exploración física se palpa una tumoración de consistencia dura no completamente adherida a planos profundos en ángulo mandibular y mastoides sin adenopatías acompañantes. Abombamiento parafaríngeo derecho pulsátil.

Se realiza un TAC cuello-tórax-abdomen-pelvis que informa de una masa en el ángulo de la mandíbula derecha de 2.7x3.2x3.3 cm sin que se pueda descartar origen en la parótida. Asocia dos adenopatías de aspecto patológico, una craneal y posterior a la lesión de 1cm de diámetro y la segunda en el espacio cervical profundo de 1.1 cm. Resto del estudio a distancia sin hallazgos (Imagen 1).

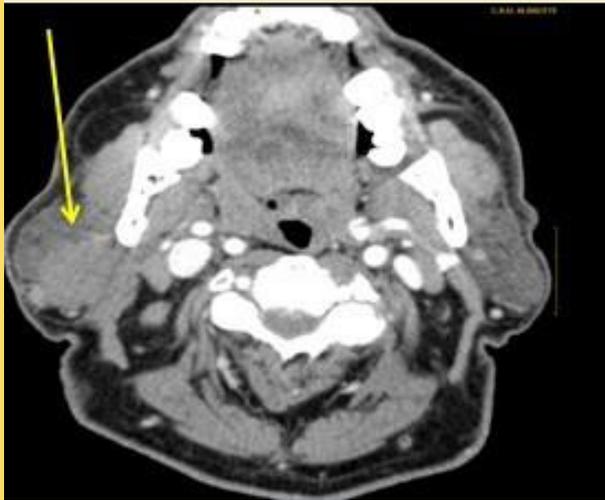
Ante estos hallazgos, se realiza BAG de la lesión en julio 2020 con resultado de carcinoma neuroendocrino de alto grado.

Posteriormente, se interviene quirúrgicamente mediante parotidectomía radical con vaciamiento radical modificado de lado derecho. El resultado anatomopatológico es de gran lesión tumoral que afecta extensamente la glándula parótida compuesta por sábanas de células de mediano tamaño, basófilas, con núcleos ovales con cromatina levemente densa. 21 mitosis en 10 campos de gran aumento. Bordes de resección afectos. Invasión linfovascular presente. Se evalúan 35 ganglios de los cuales 10 están afectos. Ki67 70%. En la inmunohistoquímica: CK20+, Ck7 ogranina, neurofilamentos y CD117. Negativo para S100, CDX2 y TTF1. Ki67 70%.

Compatible todo ello con carcinoma neuroendocrino tipo células de Merkel de parótida derecha.

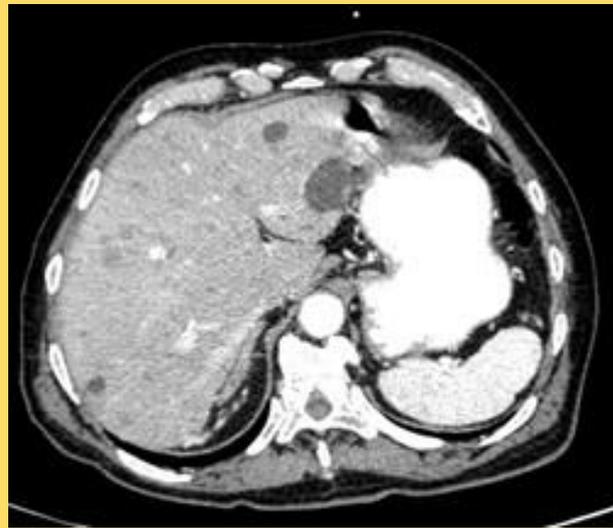
Se presenta en comité de tumores para valorar conducta terapéutica solicitándose estudio de extensión postquirúrgico. En el TAC informan de múltiples lesiones nodulares hipodensas hepáticas de nueva aparición en relación con lesiones metastásicas (Imagen 2)

Ante tumor Merkel T3/4N2bM1 parótida derecha, se decide tras revisión en la literatura y en conjunto



*Imagen 1 (izquierda). Masa en el ángulo de la mandíbula derecha de 2.7x3.2x3.3 cm sin que se pueda descartar origen en la parótida.*

*Imagen 2 (derecha). Múltiples metástasis hepáticas en TAC posquirúrgico.*



con el servicio de Nefrología tratamiento de primera línea con inmunoterapia (Avelumab) con monitorización estrecha de función renal y niveles de tacrolimus. Recibe sólo un ciclo de Avelumab y presenta empeoramiento clínico rápidamente progresivo falleciendo en domicilio a consecuencia de enfermedad.

## DISCUSIÓN

El carcinoma de células de Merkel se caracteriza por su alta agresividad con crecimiento rápido y diseminación local y a distancia frecuentes.

Hasta el momento el tratamiento de elección en enfermedad metastásica era la quimioterapia basada en platinos con bajas respuestas y toxicidad elevada. Sin embargo, gracias al

ensayo Javelin 200 se ha aprobado el primer fármaco de inmunoterapia con Avelumab con respuestas duraderas y toxicidad aceptable<sup>3</sup>, donde se excluyeron pacientes trasplantados o en tratamiento con inmunosupresores.

Lesouhaitier y col. informó de un análisis retrospectivo de siete pacientes con trasplante renal que fueron tratados con inmunoterapia ,incluído un paciente con Avelumab junto con esteroides e inhibidores de mTOR en el que no se produjo rechazo del injerto<sup>4</sup>.

Las guías ESMO sobre manejo de toxicidades de inmunoterapia han reportado casos de rechazo agudo de aloinjerto después de terapia anti-PD1<sup>5</sup>. El bloqueo de los puntos de control es incierto en los receptores de trasplantes de órganos sólidos, por lo que debe utilizarse con precaución en esta

población y debe ser controlado conjuntamente por los especialistas en trasplantes<sup>6</sup>.

Queremos destacar la particularidad de nuestro caso con un tumor raro en una localización infrecuente. Además, destacar la importancia de un manejo multidisciplinar estos casos complejos; dada la escasa evidencia de tratamiento con inmunoterapia en trasplantados que normalmente se excluyen de los ensayos clínicos.

En los últimos años aumento de la incidencia del carcinoma de Merkel por el envejecimiento poblacional, mejores técnicas diagnósticas y aumento de supervivencia de inmunodeprimidos

Importancia de la anatomía patológica y amplio estudio de marcadores neuroendocrinos dado que se trata de un tumor infrecuente y presenta similitud con otras neoplasias

Uso de Avelumab como terapia de primera elección en esta patología con mayor incidencia en pacientes trasplantados donde existen pocos datos del uso de inmunoterapia en esta población

## BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup>González CE, Valderrama JL, López F, Stock F, Plata JL. Carcinoma de células de Merkel. Presentación de un caso y revisión de la literatura. RevMedExten Port. 2008;2:63-9.

<sup>2</sup>Barón JM, Sánchez C, García P. Carcinoma de células de Merkel en un paciente con trasplante renal. RevClinEsp 2001 Apr; 201: 223

<sup>3</sup>Informe seom de evaluación de fármacos avelumab en el tratamiento del carcinoma de merkelmetastásico

<sup>4</sup>Lesouhaitier M, Dudreuilh C, Tamain M, et al. Checkpoint blockade after kidney transplantation. European Journal of Cancer 2018;96:111-4.

<sup>5</sup>Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2017;28:iv119-iv42.

# CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO DE LARGA EVOLUCIÓN CON EXCELENTE RESPUESTA A TUCATINIB

---

Manuela Martín Fernández de Soignie, Diego Malon Giménez, Nadia Sánchez Baños, Carmen Pantín González, Irene Solana López, Beatriz Losada Vila, David Gutiérrez Abad

Hospital Universitario Fuenlabrada  
Correo electrónico: mmartin.fs@hotmail.com

## CASO CLÍNICO

**ANAMNESIS.** Mujer de 38 años acude a consulta de Oncología Médica en Agosto de 2009 remitida por Ginecología por autopalpación de nódulo mamario. No refiere síndrome constitucional. No dolor óseo ni disnea. ECOG 0.

**EXPLORACIÓN FÍSICA.** Buen estado general. Se palpa aumento de densidad en cuadrante superoexterno de mama derecha de 4 x 5 cm, sin palpase nódulo claramente. No presenta alteraciones en complejo areola-pezones. Presenta dos adenopatías axilares derechas de 1 cm de consistencia elástica y móviles. No adenopatías supraclaviculares.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** Se realiza mamografía de mama derecha en la que se aprecia densidad focal situada en cuadrantes externos en la que se identifican dos densidades nodulares irregulares (BI-RADS 5). Se completa estudio con ecografía y resonancia magnética que confirman lesión y adenopatías axilares derechas.

Se realiza además estudio de extensión con radiografía de tórax, rastreo óseo y ecografía abdominal que resultan sin hallazgos.

**ANATOMÍA PATOLÓGICA.** En PAAF de mama derecha se describe carcinoma ductal infiltrante grado II y se confirma metástasis ganglionar en PAAF axilar. Expresa receptor de estrógenos (RE) en un 60%, receptor de progesterona (RP) en menos de un 5%, sobreexpresa p53 (5%), presenta una tasa proliferativa Ki-67 de 25% y no presenta amplificación de HER2.

**DIAGNÓSTICO.** Se diagnostica por tanto un Carcinoma ductal infiltrante de mama derecha T2-3 N1 M0 luminal A.

**TRATAMIENTO.** Se inicia quimioterapia neoadyuvante. Se administran cuatro ciclos de Doxorubicina y Ciclofosfamida, seguidos de 11 ciclos de Paclitaxel. En enero 2010 se repiten pruebas de imagen que muestran respuesta completa radiológica. Se procede a tumorectomía con linfadenectomía derecha y en la pieza quirúrgica persiste carcinoma intraductal de grado intermedio con frecuentes imágenes de infiltración vasculolinfática (pT1a, V0, L1, N0).

En Febrero 2010 inicia bloqueo hormonal con Tamoxifeno y radioterapia sobre mama y axila derechas.

**EVOLUCIÓN.** Continúa revisiones periódicas libres de enfermedad hasta que en Junio de 2014 presenta fibrosis pericatricial con retracción cutánea progresiva, por lo que se adelanta mamografía en la que se aprecia de nuevo nódulo BI-RADS 5 que se biopsia confirmando carcinoma infiltrante grado I (RE 20%, RP menor de 1%, no sobreexpresa p53 y se confirma amplificación de HER2). Se realiza PET-TC que describe afectación ósea y adenopática axilar izquierda.

Se inicia doble bloqueo Her2 con Trastuzumab-Pertuzumab y se administran 12 ciclos de Paclitaxel (por neutropenia crónica tras quimioterapia previa y excelente tolerancia) que finaliza en Noviembre 2014, tras lo que se realiza mastectomía derecha.

Presenta respuesta metabólica completa en PET-TC en Abril de 2015 y recidiva única ósea en L3 en Septiembre 2015 que se trata con radioterapia. En abril 2016 se objetiva aparición primario contralateral con afectación ganglionar (T1 N1 M0), que se biopsia y se trata de forma radical estando la patología oncológica previa de base estabilizada mediante mastectomía y linfadenectomía izquierda mpT1b L1 V0 N3a (RE

30%, RP >1% y Her2 negativo) y radioterapia en ambos lechos.

Se mantiene Trastuzumab-Pertuzumab por patología oncológica Her 2 que permanece estable y tras nuevo diagnóstico carcinoma luminal contralateral intervenido se rota Tamoxifeno a Letrozol.

En marzo de 2017 Presenta nueva progresión ósea en L3 y séptimo arco costal que se tratan con radioterapia manteniendo mismo tratamiento sistémico.

Se mantiene estable la enfermedad hasta Septiembre de 2018 que reinicia progresión lenta de lesión lítica en L3 que condiciona aplastamiento vertebral y leve estenosis del canal lumbar. Descartada cirugía traumatológica se solicita biopsia con aguja gruesa para decidir actitud en cuanto a tratamiento oncológico. Confirma metástasis de carcinoma de mama (RE 60%, RP 0% y HER2 positivo).

Tras los resultados previos, en Febrero 2019 se rota bloqueo hormonal a Fulvestrant y tras 73 ciclos de Trastuzumab-Pertuzumab se suspende, iniciando Trastuzumab-Emtansina (TDM-1) que recibe durante seis ciclos hasta Junio 2019. Presenta entonces adenopatía laterocervical palpable y se confirma infiltración dérmica en forma de coraza y subcutánea metastásica HER2 positiva con receptores hormonales negativos por lo que inicia Lapatinib-Capecitabina durante 9 ciclos, hasta febrero 2020.

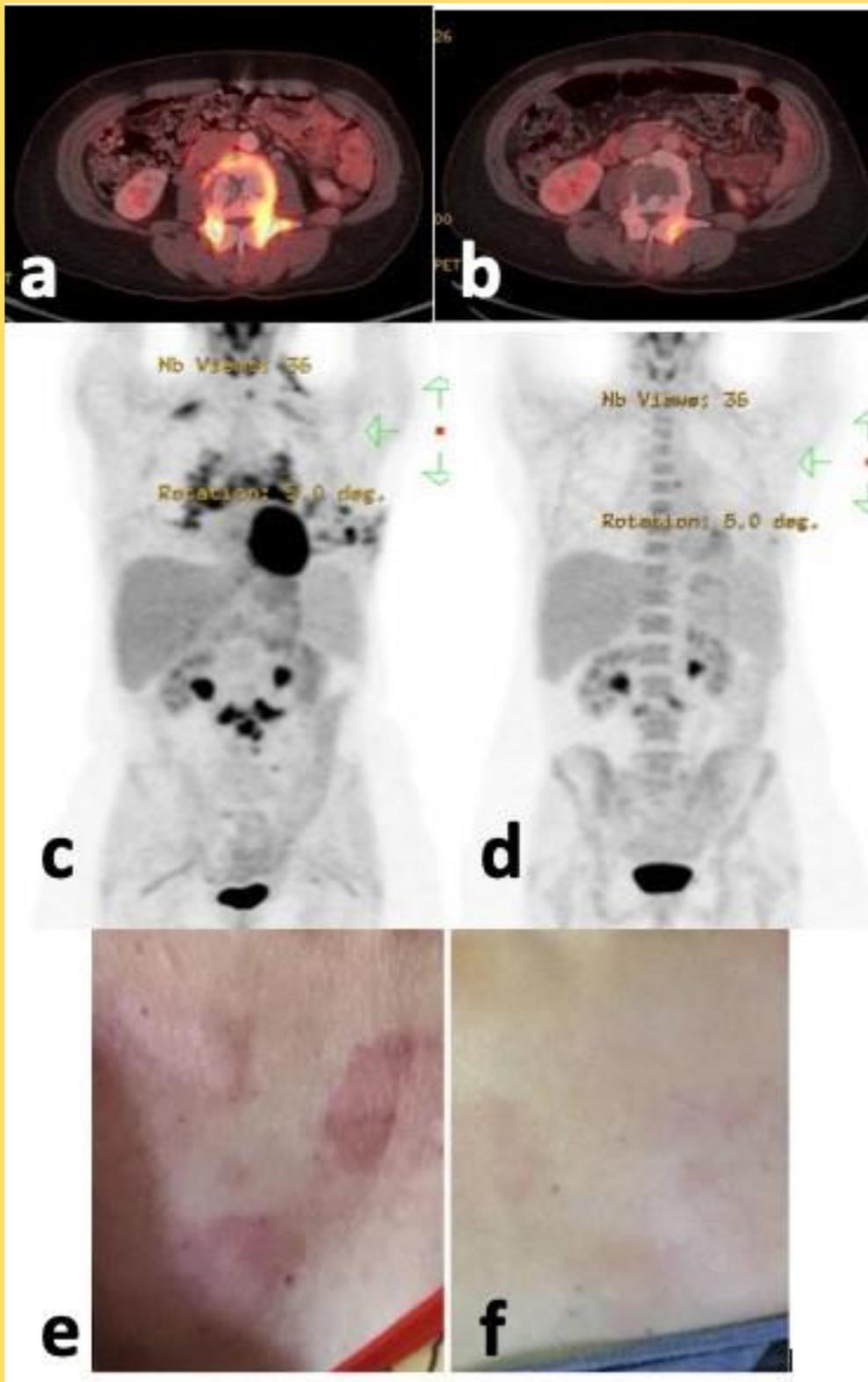
Presenta respuesta parcial inicial hasta que en Marzo 2020 presenta progresión pulmonar y ósea que condiciona cambio de tratamiento a Vinorelbina-Trastuzumab que se mantiene cuatro ciclos hasta progresión cutánea, ósea y ganglionar supra e infradiafragmática (Imagen a, c y e) tras lo cual se inicia Eribulina-Trastuzumab con toxicidad hematológica grado 3 durante dos ciclos pudiendo acceder en ese momento a tratamiento con Tucatinib en esta indicación que inicia en Agosto de 2020 junto con capecitabina y trastuzumab con rápida respuesta clínica con práctica desaparición completa de coraza dérmica (Imagen f). Mantiene respuesta clínicoradiológica con desaparición de nódulos pulmonares, gran parte de los implantes tumorales en lecho de la mastectomía izquierda y reducción de las adenopatías supra e infradiafragmáticas en PET-TC de Noviembre 2020 (Imagen b y d).

## DISCUSIÓN

La amplificación de HER2 aparece en el 20% de los cánceres de mama e implica mayor agresividad y peor pronóstico, hasta la aparición de terapias dirigidas que han cambiado el curso de la enfermedad<sup>1</sup>. HER2 es un receptor transmembrana del grupo de receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), la homo o heterodimerización de estos receptores implica el inicio de una serie de vías de señalización involucradas en la proliferación celular, angiogénesis e inhibición de la apoptosis<sup>1,2</sup>.

Hay varios fármacos aprobados para el tratamiento de estos tumores dirigidos a bloquear HER2, con diferentes mecanismos de acción. Están aprobados anticuerpos monoclonales que se unen a un dominio extracelular del receptor como Trastuzumab (bloquea la dimerización, induce a la degradación del HER2 y aumenta la citotoxicidad mediada por anticuerpos), Pertuzumab (bloquea su dimerización, especialmente con HER3) y T-DM1 (es Trastuzumab unido a emtansina, un agente antimicrotúbulo de manera que de forma selectiva entra en las células produciendo su apoptosis). Además se han aprobado más recientemente inhibidores de tirosin-kinasa que se unen a un dominio intracelular de HER2 como Lapatinib (se une tanto al EGFR como al HER2 bloqueando reversiblemente su fosforilación y activación) y Tucatinib (se une selectivamente a HER2 y se ha demostrado que puede cruzar la barrera hematoencefálica)<sup>1,3</sup>.

En los últimos años se han identificado varios mecanismos de resistencia a estos fármacos (tanto primarios como adquiridos). Algunos de los más estudiados son la alteración de la unión del fármaco al HER2 por mutación del receptor (como p95HER2 en el caso del dominio extracelular o mutaciones en el dominio intracelular tirosin-kinasa), la sobreexpresión de receptores capaces de heterodimerizarse con HER2 (HER3, IGFR, c-MET...) o de sus ligandos (Heregulina o Neuregulina-1) o la activación de vías de señalización paralelas o posteriores en la propia vía de HER2 (niveles bajos o pérdida de PTEN<sup>4</sup>, mutaciones en la subunidad catalítica PI3K (PIK3CA) que aparece en el 20% de los tumores o activación de la vía de CDK4/6 dependiente de ciclina implicada en el ciclo celular)<sup>2,5</sup>. También la resistencia puede estar mediada por la reducción de la activación del sistema inmunológico (ausencia de receptor CD16A al que se une la porción Fc de Trastuzumab)<sup>4</sup>. En el caso de T-DM1 se han identificado alteraciones en lisosomas o endosomas implicados en su transporte o



- a. Corte axial de PET-TC. Lesión hipermetabólica en L3 compatible con metástasis (Junio 2020).
- b. Corte axial de PET-TC. Lesión hipermetabólica en L3 compatible con metástasis (Noviembre 2020)
- c. Scout PET-TC. Junio 2020. Previo a inicio de Tucatinib.
- d. Scout PET-TC. Noviembre 2020. En tratamiento con Tucatinib.
- e. Infiltración dérmica de carcinoma de mama Her2 positivo.
- f. Práctica desaparición de lesiones cutáneas tras inicio de Tucatinib.

degradación del complejo de manera que impiden su liberación en el interior celular<sup>6</sup>.

Los mecanismos de resistencia principales que afectarían al tratamiento con Tucatinib son alteraciones en el receptor intracelular de tirosin-kinasa y la activación de vías de señalización (tanto paralelas al HER2 como posteriores al punto de unión del inhibidor). Por otra parte, se está estudiando la posibilidad de asociar fármacos a estos anti-HER2 que eviten el mecanismo de resistencia para potenciar su eficacia<sup>7</sup>.

Muestra una paciente de larga evolución y múltiples líneas con evolución favorable a Tucatinib, recientemente aprobado fuera de ensayo clínico.

Es un ejemplo de la importancia de continuar la investigación de los diferentes mecanismos de resistencia a los anti-HER2 y su implicación terapéutica.

Revisa la actualidad y futuro novedoso de una patología frecuente.

## BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup>Kreutzfeldt J, Rozeboom B, Dey D, De P. The trastuzumab era: current and upcoming targeted HER2+ breast cancer therapies. *Am J Cancer Res* 2020;10(4):1045-1067.

<sup>2</sup>Veeraraghavan et al. De-escalation of treatment in HER2-positive breast cancer: Determinants of response and mechanisms of resistance. *Breast*. 2017; 34(1):19–26.

<sup>3</sup>Bredin P, Walshe JM, Denduluri N. Systemic therapy for metastatic HER2-positive breast cancer. *Semin Oncol*. 2020;47(5):259-269.

<sup>4</sup>Vernieri C. Resistance mechanisms to anti-HER2 therapies in HER2-positive breast T cancer: Current knowledge, new research directions and therapeutic perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;139:53-66.

<sup>5</sup>Cesca MG, Viana L, Cristóvão-Ferreira S, Pondéa N, de Azambujab E. HER2-positive advanced breast cancer treatment in 2020. *Cancer Treat Rev*.2020;88:102033.

<sup>6</sup>Ocaña A, Amir E, Pandiella A. HER2 heterogeneity and resistance to anti-HER2 antibody-drug conjugates. *Breast Cancer Res*. 2020;22(1):15,

<sup>7</sup>Yang L, Li Y, Bhattacharya A, Zhang Y. A recombinant human protein targeting HER2 overcomes drug resistance in HER2-positive breast cancer. *Sci. Transl. Med*. 2019;11(476):eaav1620

# CARCINOMA ADENOIDE QUÍSTICO. PAPEL DEL NEXT GENERATION sEQUENCING EN TUMOREs POCO sENSIBLEs A LA QUIMIOTERAPIA

---

Jorge Esteban Villarrubia, Javier Torres Jiménez, Lucía sanz Gómez, Aínara Soria Rivas

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma adenoide quístico es un tumor maligno infrecuente. El tratamiento de primera línea se basa en combinaciones de quimioterapia para intentar maximizar las tasas de respuesta, que a pesar de ello son bajas, y con un beneficio limitado dada la elevada toxicidad. Por tanto, el uso de plataformas de NGS posibilita la búsqueda de un tratamiento dirigido y la inclusión del paciente en ensayos clínicos que amplían.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 55 años con antecedentes de carcinoma adenoide quístico de alto grado de seno maxilar derecho, diagnosticado en otro centro en febrero de 2018 y tratado inicialmente con maxilectomía derecha incluyendo apófisis pterigoides y exenteración orbitaria completa, con márgenes quirúrgicos afectos. Debido a ello, se decide tratar el lecho facial con radioterapia (54Gy) adyuvante posterior. Continúa revisiones hasta que en abril de 2020 precisa ingreso en su hospital de referencia por aparición de edema facial derecho, supuración serosa por orificio auditivo externo derecho, dolor neuropático ipsilateral y proptosis del mismo ojo. Se realiza RM craneal en la que se objetivó importante progresión del tumor con infiltración de fisura orbitaria superior derecha, foramen oval, seno esfenoidal derecho englobando arteria carótida interna, clivus y diseminación leptomeníngea a lo largo del nervio trigémino derecho, así como un implante subpial con edema a nivel de lóbulo temporal derecho. Se realizó también un estudio de extensión que mostró aparición de varios nódulos pulmonares derechos, compatibles todos ellos con metástasis. Al alta es derivada a nuestro centro para segunda opinión.

Se revisó la anatomía patológica del tumor en nuestro centro, siendo concordante con el diagnóstico de carcinoma adenoide quístico con extensas áreas de alto grado histológico, HER2 negativo, sin expresión de receptores hormonales para andrógenos y estrógenos y expresión positiva para CD117 en el componente ductal de la neoplasia. Se ofreció a la paciente la posibilidad de realización de NGS (Foundation One) del tumor, demostrándose mutaciones en NOTCH1 (S2467), PI3KCA (H1047L), KDM6A (splice site 225 + 1G>A) y ARID1A (Q268) y EP300 (R1312). También se informó de un tumor mutational burden (TMB) de 3,78 y estabilidad de microsatélites. En vista de estos resultados, se propone a la paciente participación en ensayo clínico con un inhibidor de la vía de NOTCH, que comienza en junio de 2020. Es también valorada por ORL, siendo diagnosticada de fístula de LCR por secundaria a la infiltración tumoral (Imagen 1).

La paciente presenta buena tolerancia al tratamiento no precisando ajustes de dosis. En TC de reevaluación de agosto de 2020 presenta enfermedad estable, por lo que continúa tratamiento hasta septiembre. En este momento ingresa en el hospital por astenia grado 3, anemia grado 2, mal control del dolor a nivel facial y deterioro del estado general. Durante el ingreso se realiza TC de reevaluación que objetiva un mayor crecimiento de la lesión por extensión perineural afectando a la rama mandibular derecha, por lo que la paciente sale del estudio.

En este punto, se decide solicitar Lenvatinib por uso compasivo, que comienza en ese mismo mes. Se solicita también Alpelisib por uso compasivo al presentar la paciente mutación patogénica en PI3KCA, para un eventual tratamiento de tercera línea. La paciente presenta hipertensión grado 2, astenia y mucositis grado 1 al inicio del tratamiento,



*Imagen 1.  
Invasión tumoral  
del hueso  
esfenoides, causa  
de fístula de LCR.*

con respuesta clínica inicial con mejoría del dolor y menor hinchazón facial. Mantiene este tratamiento hasta noviembre en el que ingresa en otro centro por anemia grado 3 y fiebre sin claro foco. La paciente evoluciona desfavorablemente, falleciendo en diciembre de 2020.

## DISCUSIÓN

Los tumores malignos de glándula salival son un grupo de tumores raros, representando del 6-8% de las neoplasias de cabeza y cuello, con una incidencia en torno a 0,05 a 2/100000 habitantes<sup>1</sup>. Incluyen un grupo heterogéneo de tipos histológicos, entre los que se encuentra el carcinoma mucoepidermoide y el carcinoma adenoide quístico. El adenoide quístico puede aparecer en las glándulas salivares mayores y menores, siendo localmente agresivo con recaídas locales frecuentes y pudiendo desarrollar metástasis en otros órganos, preferentemente los pulmones. No obstante, estos pacientes pueden permanecer asintomáticos durante largos periodos de tiempo ya que el comportamiento

biológico es variable<sup>2</sup>. Histológicamente, se pueden diferenciar tres patrones de crecimiento: tubular, cribiforme y sólido. La gradación histológica integra esta variedad de componentes, siendo los tumores de alto grado los que presentan un crecimiento sólido superior al 30%. La presencia y extensión de este patrón sólido es uno de los factores pronósticos más importantes de estas neoplasias<sup>3</sup>. La inmunohistoquímica es útil para confirmar el diagnóstico de este tipo de tumores, siendo el componente luminal de la neoplasia frecuentemente positivo para c-kit y MYB independientemente del grado. Otros receptores de membrana expresados son VEGFR, FGFR1, EGFR y HER2, pero su papel en la patogenia no está claro<sup>4</sup>. A nivel genómico, la alteración más frecuente (60-80% de los adenoides quísticos) es la translocación entre los cromosomas 6q y 9q, dando como resultado el oncogén de fusión MYB-NFIB. No obstante, existen evidencias dispares acerca del papel de esta translocación a nivel pronóstico y su papel como target se encuentra todavía por dilucidar<sup>5</sup>. También se han descrito mutaciones en NOTCH1, que confiere un patrón más agresivo en el 11-29% de los casos, lo que

implica un peor pronóstico. Otra vía mutada en hasta un 30% de casos es la vía de PI3K/Akt/mTOR<sup>5</sup>. Por otro lado, el carcinoma adenoide quístico exhibe una baja carga mutacional y baja expresión de PD-L1. La NGS realizada en nuestra paciente, por tanto, es acorde con el comportamiento clínico exhibido.

Teniendo en cuenta el comportamiento variable de esta patología, el tratamiento sistémico se suele reservar para los pacientes sintomáticos o que experimenten una progresión rápida de la enfermedad, como es el caso de nuestra paciente. La quimioterapia con Ciclofosfamida, Adriamicina y Cisplatino (CAP) ofrece una tasa de respuestas del 27%, con una mediana de duración de la respuesta de 7 meses y toxicidad importante<sup>6</sup>. Otro esquema activo es el Cisplatino con Vinorelbina, con tasa de respuestas del 21%<sup>7</sup>. Teniendo en cuenta estos datos y las mutaciones descritas previamente, utilizar una plataforma de NGS en estos pacientes posibilita la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas. Existen datos de que la vía de NOTCH pueda ser accionable, con resultados provisionales de un fase 1 con una tasa de control de la enfermedad (DCR) del 73%; así como resultados con amcasertib, un stemness kinase inhibitor, con resultados prometedores con DCR del 86% y control de la enfermedad a 6 meses del 57%. Estos datos son prometedores dado que uno de los criterios de inclusión del estudio es presencia de progresión en los últimos 6 meses, indicativo por tanto de una enfermedad agresiva<sup>8</sup>. En nuestro caso, dados los pobres resultados de la quimioterapia, se decidió priorizar el tratamiento dentro de ensayo para la primera línea.

Por otro lado, existen estudios positivos para el uso de inhibidores multikinasa como Sorafenib, Sunitinib y Lenvatinib. Éste último tiene 2 fases II publicados para pacientes pretratados en progresión en los últimos 6 meses, con unas tasas de respuesta del 12-16% y una media de SLP entre 9 y 16,4 meses<sup>9,10</sup>. Estos resultados hicieron inclinar la balanza por el Lenvatinib en nuestro caso en vez de iniciar quimioterapia para la segunda línea. Otra opción terapéutica, la inmunoterapia, sólo tiene datos del estudio KEYNOTE-028, aunque sólo se incluyeron 2 pacientes con esta histología<sup>11</sup>. Dado el bajo TMB y la baja expresión de PD-L1, el carcinoma adenoide quístico puede no ser el mejor candidato para este tratamiento. No obstante, existe algún ensayo clínico con inmunoterapia en marcha (NCT03087019). Por último, el tratamiento con trastuzumab, lapatinib, imatinib y dasatinib no han mostrado actividad a pesar de la expresión de sus receptores target<sup>4</sup>.

Representa el espectro más agresivo del comportamiento biológico del carcinoma adenoide quístico.

Ilustra las alteraciones moleculares más frecuentes en este tipo de tumores.

Muestra cómo la realización de plataformas de secuenciación puede ampliar el abanico terapéutico de los tumores raros.

## BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup>Guzzo M, Locati LD, Prott FJ, Gatta G, McGurk M, Licitra L. Major and minor salivary gland tumors. *Crit Rev Oncol Hematol*. mayo de 2010;74(2):134-48.

<sup>2</sup>Spiro RH. Distant metastasis in adenoid cystic carcinoma of salivary origin. *Am J Surg*. noviembre de 1997;174(5):495-8.

<sup>3</sup>da Cruz Perez DE, de Abreu Alves F, Nobuko Nishimoto I, de Almeida OP, Kowalski LP. Prognostic factors in head and neck adenoid cystic carcinoma. *Oral Oncol*. febrero de 2006;42(2):139-46.

<sup>4</sup>Dillon PM, Chakraborty S, Moskaluk CA, Joshi PJ, Thomas CY. Adenoid cystic carcinoma: A review of recent advances, molecular targets, and clinical trials: Adenoid cystic carcinoma review and clinical trials. *Head Neck*. abril de 2016;38(4):620-7.

<sup>5</sup>Schvartsman G, Pinto NA, Bell D, Ferrarotto R. Salivary gland tumors: Molecular characterization and therapeutic advances for metastatic disease. *Head Neck*. enero de 2019;41(1):239-47.

<sup>6</sup>Licitra L, Cavina R, Grandi C, Palma SD, Guzzo M, Demicheli R, et al. Cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide in advanced salivary gland carcinoma. A phase II trial of 22 patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. agosto de 1996;7(6):640-2.

<sup>7</sup>Airolidi M, Garzaro M, Pedani F, Ostellino O, Succo G, Riva G, et al. Cisplatin+Vinorelbine Treatment of Recurrent or Metastatic Salivary Gland Malignancies (RMSGM): A Final Report on 60 Cases. *Am J Clin Oncol*. febrero de 2017;40(1):86-90.

<sup>8</sup>Cote G, Edenfield W, Laurie S, Chau N, Becerra C, Spira A, et al. A phase 1b/2 study of amcasertib, a first-in-class cancer stemness kinase inhibitor, in advanced adenoid cystic carcinoma. *J Clin Oncol*. mayo de 2017;35 (suppl 15):6036.

<sup>9</sup>Locati L, Galbiati D, Calareso G, Alfieri S, Granata R, Bossi P, et al. Phase II study on lenvatinib (LEN) in recurrent and/or metastatic (R/M) adenoid cystic carcinomas (ACC) of the salivary glands (SG) of the upper aerodigestive tract (NCT02860936). *J Clin Oncol*. 20 de mayo de 2018;36(15\_suppl):6086-6086.

<sup>10</sup>Tchekmedyan V, Sherman EJ, Dunn L, Tran C, Katabi N, Ni A, et al. A phase II study of lenvatinib in patients with progressive, recurrent/metastatic adenoid cystic carcinoma. *J Clin Oncol*. 20 de mayo de 2018;36(15\_suppl):6022-6022.

<sup>11</sup>Cohen RB, Delord J-P, Doi T, Piha-Paul SA, Liu SV, Gilbert J, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Salivary Gland Carcinoma: Findings of the Phase 1b KEYNOTE-028 Study. *Am J Clin Oncol*. noviembre de 2018;41(11):1083-8.

# RADIOTERAPIA SOBRE HEMANGIOBLASTOMA DE FOSA POSTERIOR. UN TUMOR INFRECUENTE, BENIGNO, PERO CLÍNICAMENTE AGRESIVO

Marta Izquierdo Merchán<sup>1</sup>, Raquel Ciérvide Jurio<sup>1</sup>, Ana Belén del Barrio Agdagalán<sup>1</sup>, Emilio Sánchez Saugar<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Carmen Rubio Rodríguez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario HM Sanchinarro - Centro Integral Oncológico Clara Campal  
Correo electrónico: mizquierdo@hmhospitales.com

## CASO CLÍNICO

Paciente con los antecedentes mencionados, que debuta en octubre, 2014, con cervicalgia, paresia braquial izquierda, náuseas, marcha inestable y diplopia, compatibles con síndrome de hipertensión intracraneal.

Se realizó RM cerebral (noviembre, 2014) con lesión sólida extraaxial en fosa posterior izquierda, edema vasogénico, efecto de masa con obliteración de cisternas basales, herniación de amígdalas cerebelosas a través del foramen magno e hidrocefalia activa.

El estudio de extensión, mediante TC TAP CIV, no mostró hallazgos sugestivos de patología.

Se realizó craniectomía retrosigmoidea izquierda el 28.11.2014. Durante la cirugía, se visualizó una tumoración altamente vascularizada, adherida al tentorio, de bordes mal delimitados. El análisis anatomopatológico intraoperatorio sugería meningioma o hemangiopericitoma. Se procedió a resección de la tumoración, cuya histología definitiva fue de hemangioblastoma.

En febrero, 2015, la RM cerebral de control muestra cambios postquirúrgicos en fosa posterior y disminución significativa del efecto de masa de la tumoración, persistiendo tejido tumoral. Ante estos hallazgos, el paciente es remitido a la consulta de Oncología Radioterápica, para valoración de tratamiento.

Con diagnóstico de hemangioblastoma de fosa posterior izquierda, intervenido quirúrgicamente, con remanente de tejido tumoral, a los tres meses de la cirugía, existe indicación de RTEF.

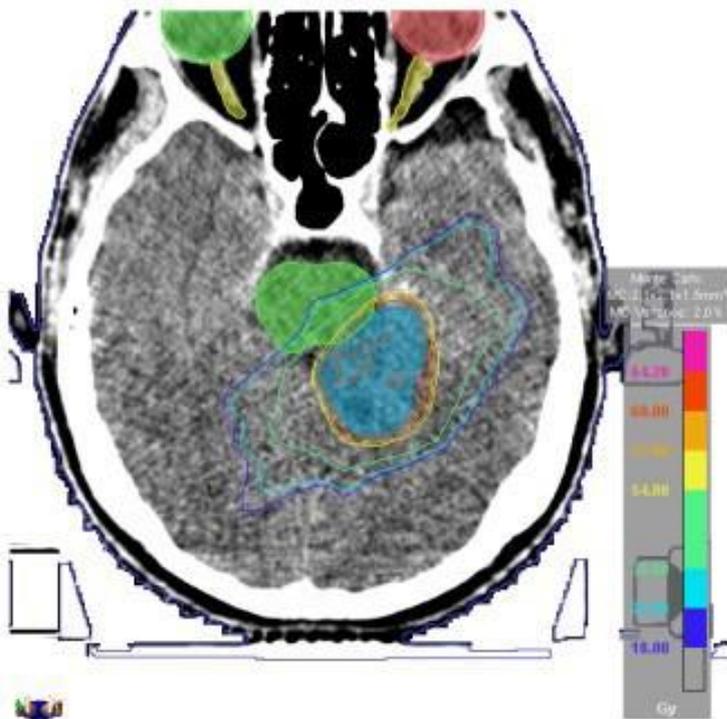
Entre los días 16.3.2015 y 4.5.2015 se administró la RTEF, en un acelerador lineal de fotones, sobre un volumen de tratamiento (PTV) que incluyó el lecho quirúrgico con remanente tumoral, más margen de seguridad; dicho volumen recibió una dosis física total de 60 Gy con un fraccionamiento de 2 Gy diarios. Previo al tratamiento se realizó TC de simulación e inmovilización con máscara craneal, especial para RTEF. Se fusionó la imagen de dicho TC con RM cerebral para el diseño del PTV. La "Figura 1" representa la distribución dosimétrica del tratamiento.

El paciente mejora progresivamente. Refiere disminución de diplopia con persistencia de paresia braquial izquierda a los 12 meses tras RTEF. No presentaba, respecto al diagnóstico, otra focalidad neurológica. Durante ese periodo, el paciente, en seguimiento por Oftalmología, recibió tratamiento con toxina botulínica y gafas correctoras. Tras 24 meses, desaparición de diplopia y disminución significativa de paresia braquial izquierda. En la última reevaluación de octubre, 2020, continúa sin diplopia con resolución casi completa de paresia braquial izquierda, presentando únicamente déficit para motricidad fina en dicha extremidad.

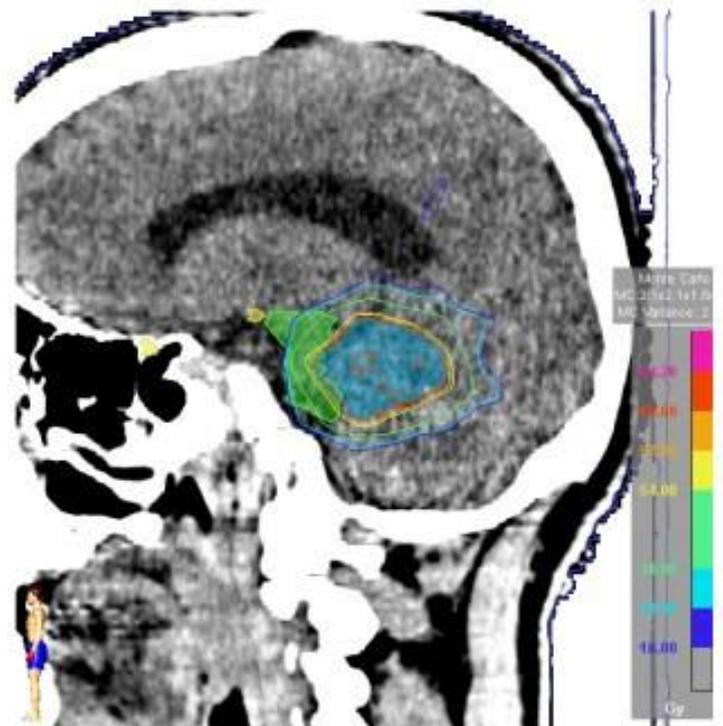
Se han realizado RM cerebrales de seguimiento, con disminución progresiva del tamaño lesional. Mostramos los estudios más representativos en "Figuras 2-4". En el último estudio: enero, 2020, (Fig. 4) se aprecia reducción de tamaño lesional del 50%, respecto al estudio de planificación de Radioterapia, de marzo, 2015 (Fig. 2).

Finalmente, las pruebas complementarias, desde el diagnóstico hasta el momento actual: TC TAP, catecolaminas en orina, revisiones oftalmológicas; no muestran criterios diagnósticos para la enfermedad de Von Hippel-Lindau.

## Dose Distribution



Overview Axial: PTV hemangioblastoma



Overview Sagittal: PTV hemangioblastoma

Figura 1. Distribución dosimétrica del tratamiento.

## DISCUSIÓN

Los hemangioblastomas cerebrales son neoplasias vasculares benignas<sup>1-3</sup>, infrecuentes<sup>2,3,5</sup>: 1-3% de los tumores de SNC. Presentan predominio masculino, con un pico de incidencia entre la tercera y la quinta décadas de la vida<sup>2</sup>.

Sus localizaciones más habituales, en orden decreciente, son: cerebelo, troncoencéfalo y médula espinal<sup>1-3</sup>. Los hemangioblastomas suponen cerca del 8% de los tumores de la fosa posterior<sup>2,5</sup>.

Si bien la mayoría de estos tumores aparecen esporádicamente, el 25-30% de casos se asocia a la enfermedad de Von Hippel-Lindau<sup>1,2</sup>, síndrome neoplásico multisistémico, autosómico dominante, debido a la mutación del gen supresor de tumores VHL, en el brazo corto del cromosoma

3<sup>2,7</sup>. Los diferentes tumores incluidos en esta enfermedad son el hemangioblastoma, carcinoma renal de células claras, feocromocitoma, tumores neuroendocrinos pancreáticos, cistoadenomas papilares del epidídimo o del ligamento ancho del útero, o tumores del saco endolinfático<sup>4,7</sup>.

Por esta variabilidad y su repercusión en términos de morbimortalidad, se requiere un estudio de extensión completo, tras un diagnóstico de hemangioblastoma en SNC, para descartar su asociación con dicha enfermedad<sup>4</sup>, pues en este contexto, los hemangioblastomas tienden a presentarse a edades más tempranas, localizaciones múltiples, con leve predominio femenino<sup>5</sup>.

El primer escalón terapéutico del hemangioblastoma es la resección quirúrgica, con buenos resultados clínicos: control local 90-100%<sup>2</sup> y supervivencia global en torno al 90% a 5

años<sup>1-3,5</sup>, con mortalidad postoperatoria en algunos estudios del 10,3%<sup>5</sup>. En tumores asintomáticos, esporádicos, de pequeño tamaño, el seguimiento periódico es una alternativa terapéutica válida<sup>1-3</sup>.

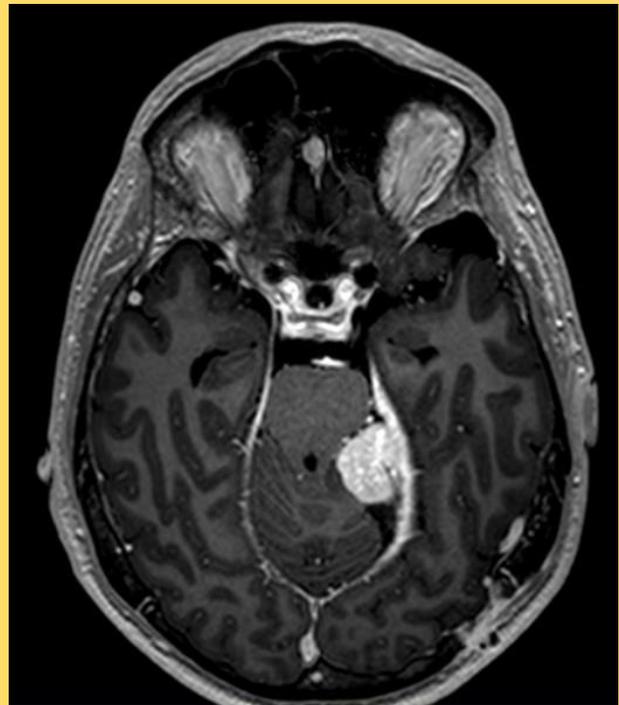
La Radioterapia puede plantearse como tratamiento primario, adyuvante o de rescate<sup>1-8</sup>, con un creciente interés en las últimas décadas por la Radiocirugía (RC) o RTEF, como tratamiento primario<sup>1-3,5-8</sup>, relevante en pacientes no candidatos a cirugía, con varios tumores en SNC, o localizaciones quirúrgicas inaccesibles, al ofrecer un enfoque no invasivo<sup>1-8</sup>.

Esta modalidad de tratamiento presenta buenos resultados en cuanto a control local: 90% a 3 años<sup>2</sup>, 85% a 5 años<sup>2</sup>, 80% a 10 años<sup>6</sup>, y supervivencia global: 87% a 5 años<sup>1</sup>, en algunas series; 95% a 5 años<sup>3</sup>, en otras. El componente sólido del tumor y su asociación con la enfermedad de Von Hippel-Lindau parecen asociados a un mayor control local<sup>2,6,8</sup>. Atendiendo a lo anterior, posibles perspectivas de futuro incluyan una indicación más amplia de estos abordajes no invasivos, como tratamiento primario, en casos seleccionados.

El hemangioblastoma de SNC, por su infrecuencia, supone un reto diagnóstico-terapéutico.

A pesar de ser una tumoración benigna, su comportamiento clínico en este caso era agresivo, potencialmente amenazante para la vida, debutando como hipertensión intracraneal, con persistencia tumoral pese al tratamiento quirúrgico, motivo por el que se administró la RTEF, con respuesta local: reducción del 50%

*Figura 2*



*Figura 2. RM cerebral de planificación de Radioterapia (marzo, 2015).*

*Figura 3. RM cerebral a los 28 meses de RTEF (septiembre, 2017).*

*Figura 4. RM cerebral a los 56 meses de RTEF (enero, 2020).*

del remanente tumoral y, respuesta clínica prácticamente completa en la evolución posterior, a 5 años del diagnóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup>Huang Y, Chan L, Bai HX, Li X, Zhang Z, Wang Y et al. Assessment of care pattern and outcome in hemangioblastoma. *Sci Rep* 2018 [2020]; 8(1):11144. Disponible en: 10.1038/s41598-018-29047-9.

<sup>2</sup>Silva D, Grabowski MM, Juthani R, Sharma M, Angelov L, Vogelbaum MA et al. Gamma Knife radiosurgery for intracranial hemangioblastoma. *J Clin Neurosci* 2016[2020]; 31:147-51. Disponible en: 10.1016/j.jocn.2016.03.008.

<sup>3</sup>Kano H, Shuto T, Iwai Y, Sheehan J, Yamamoto M, McBride HI et al. Stereotactic radiosurgery for intracranial hemangioblastomas: a retrospective international outcome study. *J Neurosurg* 2015 [2020]; 122(6):1469-78. Disponible en: 10.3171/2014.10.JNS131602.

<sup>4</sup>Hodgson TS, Nielsen SM, Lesniak MS and Lukas RV. Neurological Management of Von Hippel-Lindau Disease.

*Neurologist* 2016 [2020]; 21:73–78. Disponible en: 10.1097/NRL.0000000000000085.

<sup>5</sup>Kuharic M, Jankovic D, Splavski B, Boop FA and Arnautovic KI. Hemangioblastomas of the Posterior Cranial Fossa in Adults: Demographics, Clinical, Morphologic, Pathologic, Surgical Features, and Outcomes. A Systematic Review. *World Neurosurg* 2018 [2020];110: 1049-1062. Disponible en: 10.1016/j.wneu.2017.11.173.

<sup>6</sup>Hanakita S, Koga T, Shin M, Takayanagi S, Mukasa A, Tago M et al. The long-term outcomes of radiosurgery for intracranial hemangioblastomas. *Neuro Oncol* 2014 [2020]; 16(3):429-33. Disponible en: 10.1093/neuonc/not201

<sup>7</sup>Pan J, Jabarkheel R, Huang Y, Ho A and Chang SD. Stereotactic radiosurgery for central nervous system hemangioblastoma: systematic review and meta-analysis. *Neurooncol* 2018 [2020]; 137(1):11-22. Disponible en: 10.1007/s11060-017-2697-0

<sup>8</sup>Puataweepong P, Dhanachai M, Hansasuta A, Dangprasert S, Sitathane C, Puddhikarant P et al. The clinical outcome of intracranial hemangioblastomas treated with linac-based stereotactic radiosurgery and radiotherapy. *J Radiat Res* 2014 [2020]; 55(4):761-8. Disponible en: 10.1093/jrr/rrt235.

Figura 3

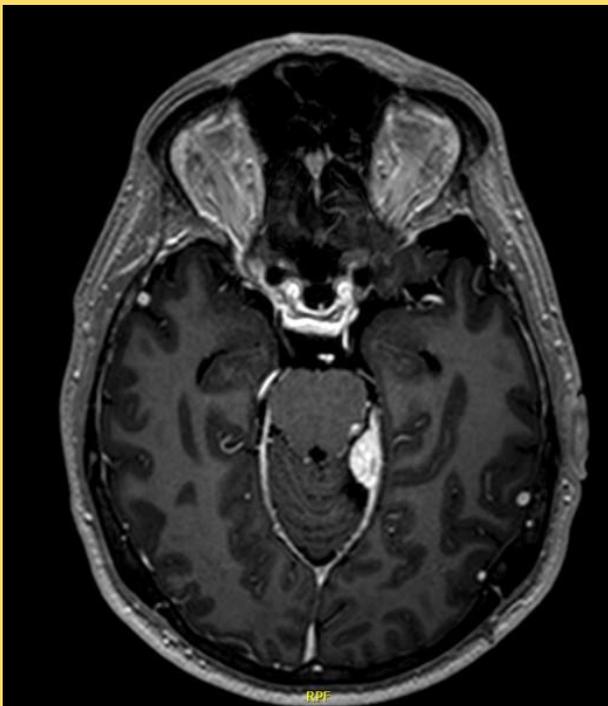
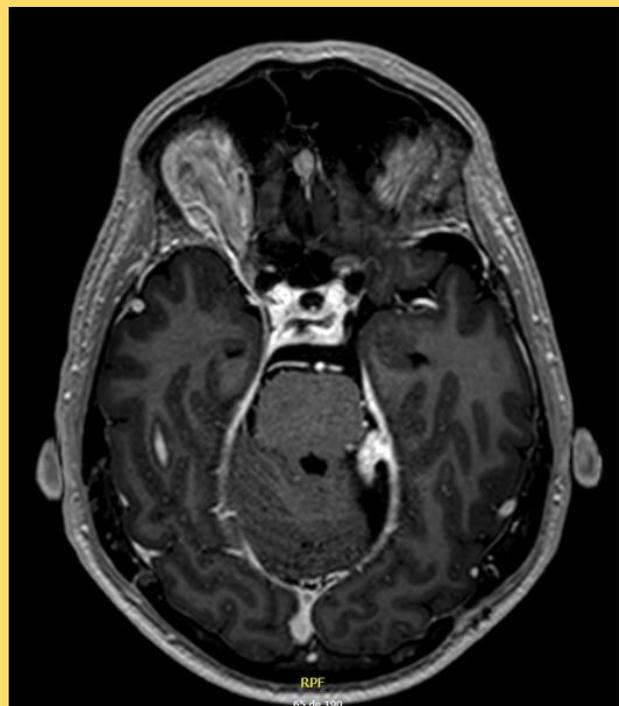


Figura 4



# CONDROSARCOMA LARINGEO DESDE UNA NUEVA PERSPECTIVA. REPORTE DE CASO

---

Karla Daniela Rossi Coronado<sup>1</sup>, María de la O García-Aranda Pez<sup>1</sup>,  
Ángel Montero Luis<sup>1</sup>, Lisardo Ugidos<sup>1</sup>, María del Carmen Rubio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Oncología Radioterápica Hospitales Madrid Sanchinarro, Centro Integral Clara Campal. HMS-CIOCC  
Correo electrónico: karlarossicoronado@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

El condrosarcoma de laringe es un tumor raro, representa 0,2% de todas las neoplasias malignas de cabeza y cuello y aproximadamente 1% de los tumores malignos de laringe. En tumores localizados para el tratamiento curativo se debería considerar radioterapia versus cirugía.

Presentaremos un caso clínico de un paciente diagnosticado de condrosarcoma de cricoides de bajo grado, que se trató con radioterapia con intención curativa en hospital HM Sanchinarro.

## CASO CLÍNICO

Varón de 66 años, ex fumador, hipercolesterolemia, sin otros antecedentes relevantes.

Comienza estudio por disfonía y sensación de cuerpo extraño, de larga evolución, motivo por el que fue valorado por otras especialidades: Gastroenterología y Otorrinolaringología y diagnosticado de esofagitis y laringitis crónica por reflujo gastroesofágico para ello recibió tratamiento, sin alcanzar control sintomático, a pesar de tratamiento óptimo. Ante persistencia de síntomas continúa estudios, alcanzando finalmente diagnóstico de condrosarcoma laríngeo.

La exploración física es anodina.

Pruebas complementarias:

1. Fibrolaringoscopia evidencia una masa por debajo de la cuerda vocal izquierda subglótica a nivel de cartílago cricoides, rodeada de mucosa intacta, con cuerdas vocales conservadas.

2. Tomografía computarizada (TC) de cabeza y cuello muestra a nivel de cartílago cricoides, "proceso expansivo subglótico de predominio izquierdo" deformado y expandido. Se aprecian calcificaciones irregulares de distribución periférica compatibles con matriz condroide. Asocia componente de partes blandas que realza tras administración de contraste de forma irregular, y que cranealmente desplaza el aritenoides y alcanza la cuerda verdadera y el espacio paraglótico. Muestra eje máximo de 3 cm" (Fig. 1).

3. PET TC: Se evidencia una lesión subglótica izquierda, en cartílago cricoides, con un SUV máx. de 2.79 que podría estar en relación con patología tumoral, pero de bajo grado. No se aprecian otros depósitos patológicos del radiotrazador FDG que hagan suponer patología tumoral maligna en el momento actual (Fig. 2).

4. Se realiza microlaringoscopia directa con toma de biopsia, con resultado final de condrosarcoma bien diferenciado de la laringe. Grado 1 (Fig. 3).

Por tanto, con diagnóstico final de condrosarcoma de cricoides izquierdo, se le ofrece cirugía radical (laringectomía total), que es rechazada por el paciente.

Acude a nuestro servicio para una segunda opinión y finalmente recibe radioterapia exclusiva con intención curativa.

Inicia radioterapia en Junio 2016 y finaliza Julio 2016; previa simulación con máscara termoplástica de inmovilización, se realiza radioterapia de intención modulada (IMRT) step and shoot, y se administra 66 Gy con un fraccionamiento de 2,2 Gy/sesión, en un total de 30 sesiones, sobre los volúmenes que incluyen la zona tumoral (Fig. 4).

Figura 1. TAC al diagnóstico.

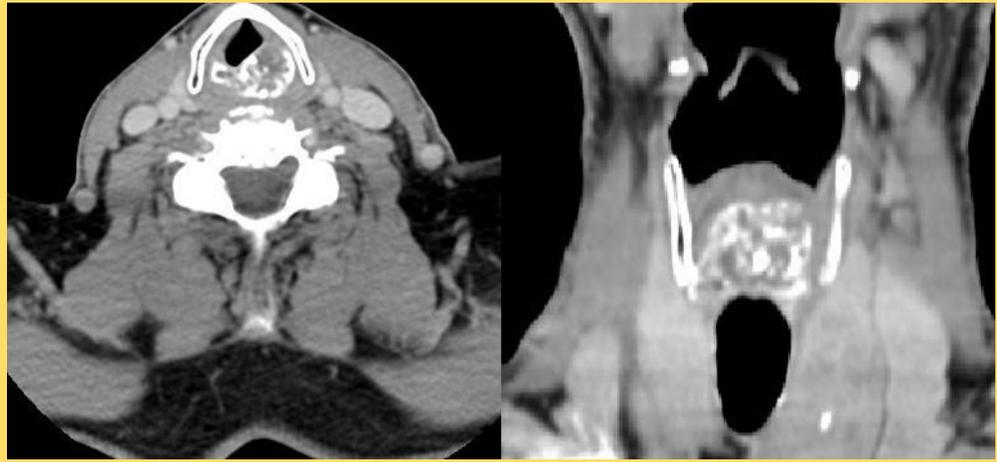


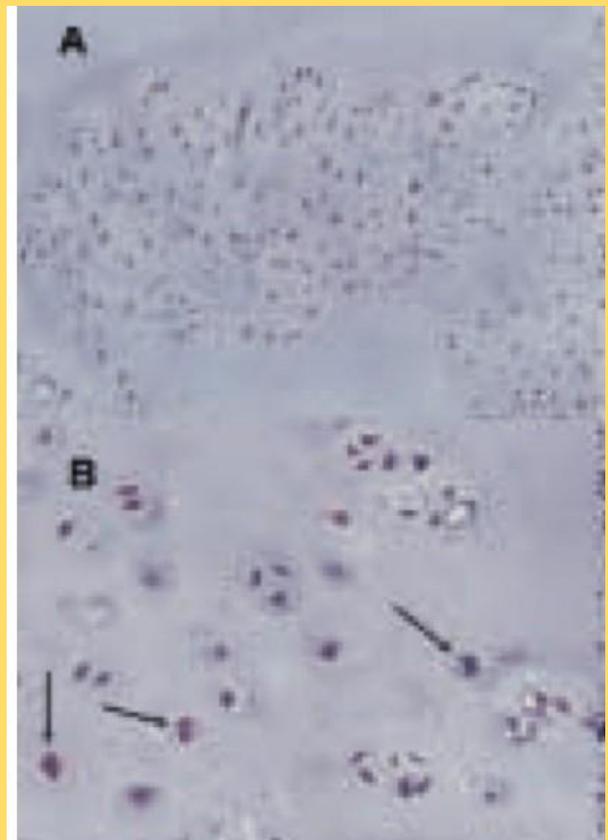
Figura 2. PET TC al diagnóstico.



Figura 3 anatomía patológica.

A) y B) Condrosarcoma grado 1. (A) Microfotografía a mediano aumento, se aprecia una celularidad superior frente a un encondroma.

B) A mayor aumento, muestra abundantes células binucleadas (flechas).



Durante la radioterapia presento cuadro de mucositis grado II y epitelitis grado II, que requirieron tratamiento médico pero sin interrupción de radioterapia.

Durante el periodo comprendido entre 2016 (tras completar radioterapia) y 2020 (última revisión) las pruebas de imagen de reevaluación no evidenciaron progresión de la enfermedad, manteniéndose la lesión estable según criterios RECIST (EE) (Fig. 5, 6, 7 y 8).

Actualmente, tras fin de tratamiento, permanece asintomático, sin hallazgos relevantes en pruebas de otorrinolaringología y con enfermedad estable.

## DISCUSIÓN

Los condrosarcomas representan un 10 % de todos los tumores malignos óseos<sup>1</sup>, tienen como característica común la producción de cartílago. El condrosarcoma es el sarcoma más común de laringe, representa alrededor del 0,2% de todas

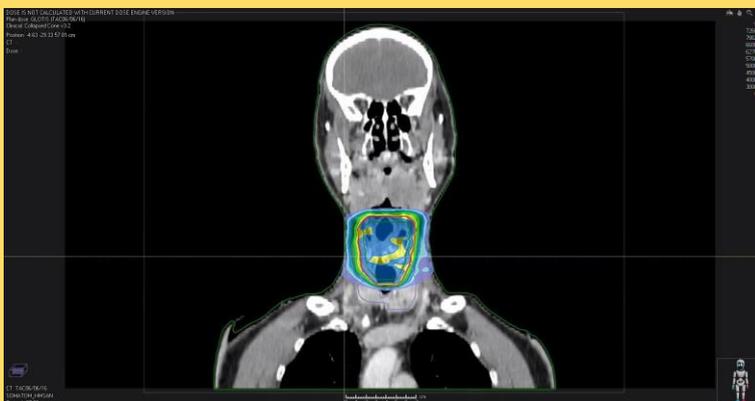
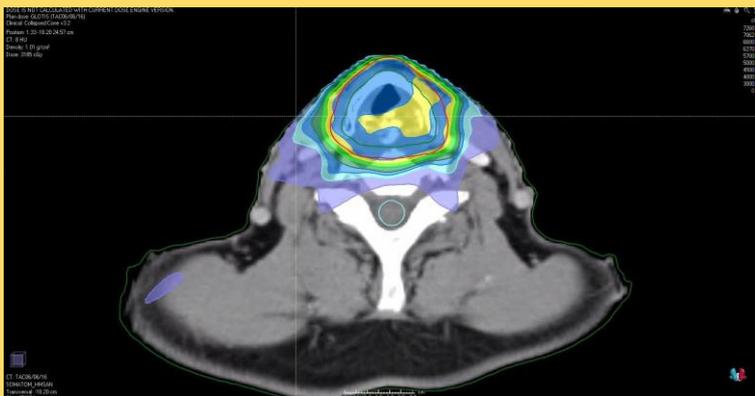
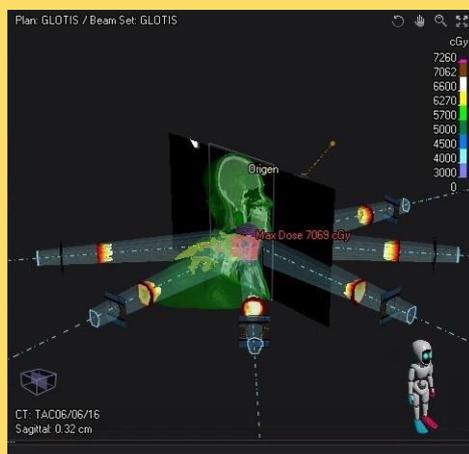
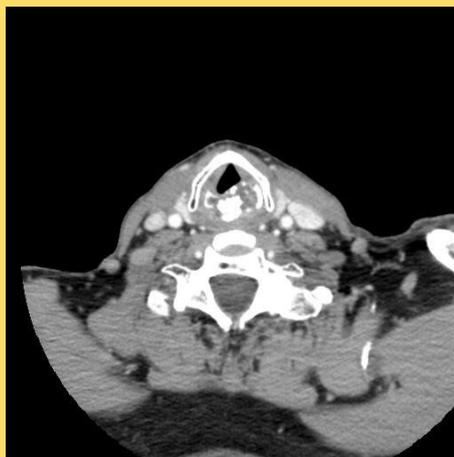


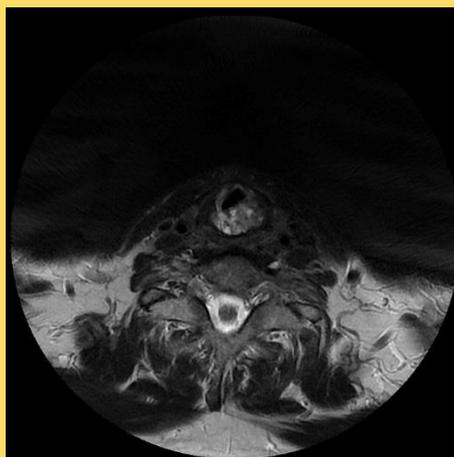
Figura 4. Volúmenes de tratamiento.



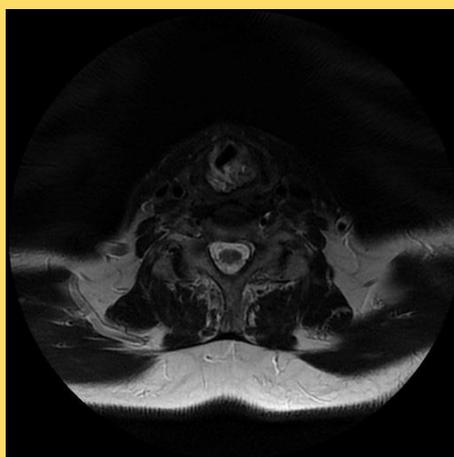
*Figura 5. TAC de control 2017.*



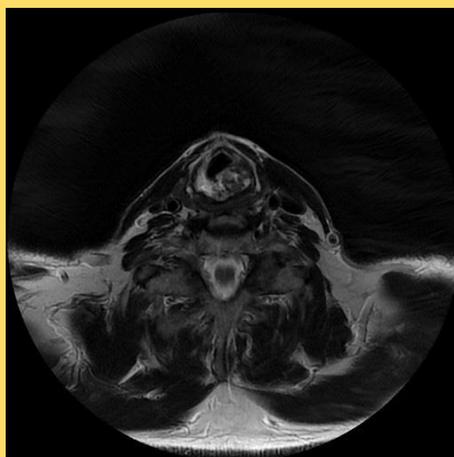
*Figura 6. RMN de control 2018.*



*Figura 7. RMN de control 2019.*



*Figura 8. RMN de control 2019.*



las neoplasias malignas de cabeza y cuello. El cricoides es la localización más afectada (75%)<sup>3</sup>, otros lugares en orden de frecuencia son tiroides, aritenoides, y epiglotis<sup>4</sup>. Generalmente ocurre entre sesenta y setenta años<sup>1</sup>.

El diagnóstico definitivo es histológico, la técnica de análisis debe ser rigurosa y precisa, respetando, la morfología celular y nuclear, que son elementos fundamentales para el diagnóstico<sup>5</sup>.

El aspecto histológico de este cáncer fue clasificado por Evans et al. (1977)<sup>5</sup> en diferentes grados de malignidad y comportamiento clínico: la forma con malignidad de bajo grado (1er grado) se caracteriza por su alta densidad celular con una matriz de cartílago hialina insignificante, algunas células están binucleadas o presentan anomalías nucleares y mitosis; con un avance no agresivo y una baja tendencia a generar metástasis.

La forma intermedia (2º grado) y la forma de alto grado de malignidad (3º grado), presentan mayores anomalías celulares y nucleares y un alto índice mitótico, ambas tienen peor pronóstico<sup>5,6</sup>.

Las técnicas quirúrgicas conservadoras pueden considerarse el pilar de tratamiento, pero deben ser estrictamente aplicadas para asegurar que el tumor se extirpe radicalmente con un amplio margen de tejido normal y que el pericondrio externo se reseque a nivel de la lesión. Cuando la neoplasia se origina en el cricoides se vuelve más complejo, porque este cartílago se considera la piedra angular para mantener una adecuada vía aérea laríngea<sup>7</sup>. En esta situación la radioterapia juega un papel fundamental, recientemente presentaron resultados positivos con radioterapia exclusiva (60-70Gy), también en casos de baja malignidad<sup>7,8</sup>. McNaney et al., obtuvo un buen control local de la patología, a los tres años, con una combinación de neutrones y fotones<sup>9</sup>.

En la última década, varios estudios retrospectivos han establecido la sensibilidad del condrosarcoma a la radiación. La mayor parte de la experiencia se ha relacionado con tumores de cabeza y el cuello, debido a restricciones anatómicas que limitan los márgenes quirúrgicos. En el Hospital Princess Margaret de Toronto, iniciaron estudios sobre RT radical en el tratamiento del condrosarcoma esquelético el 50% logró una remisión completa, con una tasa de supervivencia a 5 años del 48% (comparable a la de las series quirúrgicas). La respuesta favorable del condrosarcoma de bajo grado a la RT fue confirmada por la experiencia de UCLA. Una vez más, el grado resultó ser el factor pronóstico más importante<sup>7</sup>.

Consideramos que estos tumores infrecuentes y a propósito del caso clínico, son objeto de interés y estudio, ya que, su conocimiento nos permite mejorar y avanzar en el tratamiento de la enfermedad, pudiendo considerar la radioterapia con intención curativa una opción válida frente a la laringuectomía total, puesto que, esta es capaz de ofrecer beneficios en control local, siendo lo más conservador posible y con menos efectos secundarios. Sin olvidar que existe la posibilidad de realizar una cirugía de rescate.

## BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup>Chondrosarcoma of the larynx. Case report and literature review Luis Pa-checo O1, Patricia Pontón V2, Tatiana Borja H2, Andrés Ayala O3.

<sup>2</sup>A Clinicopathologic Study of 111 Cases With a Review of the Literature Lester D. R. Thompson, M.D., and Francis H. Gannon, M.D.

<sup>3</sup>Rinaggio J, Duffey DD, McGuff HS. Dedifferentiated chondrosarcoma of the larynx. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97:369-75.

<sup>4</sup>Ferlito A, Nicolai P, Montaguti A, Cecchetto A, Pennelli N. Chondrosarcoma of the larynx: review of the literature and report of three cases. *Am J Otolaryngol* 1984;5:350-9.

<sup>5</sup>Evans HL, Ayala AG, Romsdahl MM. Prognostic factors in chondrosarcoma of bone. *Cancer* 1977;40:818-31.

<sup>6</sup>Neel HB, Unni KK. Cartilaginous tumours of the larynx: a series of 33 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1982;90:201-7.

<sup>7</sup>Gripp S, Pape H, Schmitt G. Chondrosarcoma of the larynx. The role of radio-therapy revisited – A case report and review of the literature. *Cáncer* 1998;82:108-15.

<sup>8</sup>Harwood AR, Krajbich JI, Fornasier VL. Radiotherapy of chondrosarcoma of bone. *Cancer* 1980;45:2769-77.

<sup>9</sup>McNaney D, Lindberg RD, Ayala AG, Barkley HT Jr, Hussey DH. Fifteen year radiotherapy experience with chondrosarcoma of bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:187-90.

# USO DE PLATAFORMAS MOLECULARES PARA LA ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO EN UN CASO DE CÁNCER DE CÉRVIX

Roberto Vicario Martín, Mónica Yagüe Fernández, Arantzazu Barquín, Elena Sevillano, Juan Francisco Rodríguez y Jesús García-Donas

Centro Integral Oncológico Clara Campal  
Correo electrónico: r.vicario.martin@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

Paciente que, a raíz de cuadro de trombosis venosa profunda (TVP) en miembro inferior derecho completó estudio identificándose una adenopatía supraclavicular izquierda patológica. Tras biopsia-escisión quirúrgica se demostró infiltración por metástasis de adenocarcinoma de origen ginecológico.

## CASO CLÍNICO

**ANAMNESIS.** Se trata de una mujer de 62 años con antecedentes de HTA, DM y DLP, que en diciembre de 2013 fue intervenida por un adenocarcinoma de cérvix grado II estadio Ib, con posterior tratamiento de braquiterapia.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** Tras los hallazgos de la biopsia ya comentada se realizaron las siguientes pruebas complementarias:

- **TC toracoabdominopélvico:** nódulos pulmonares bilaterales, alguno cavitado, sugestivo de metástasis (Figura 1a); adenopatía mediastínica patológica en espacio paratraqueal derecho (11\*17 mm), en retroperitoneo bajo, adenopatía paraaórtica izquierda (7\*9 mm) y otro ganglio ligeramente aumentado en cadena ilíaca común izquierda (8 mm)
- **PET-TC:** evidencias de nódulos pulmonares bilaterales, un número de 12, compatibles con metástasis. Se observa adenopatías con incremento metabólico a nivel supraclavicular izquierda y múltiples abdominales paraaórticas bilaterales y en ambas ilíacas, evidenciadas en pelvis en forma de conglomerados bilaterales (SUV 10.02).

**DIAGNÓSTICO.** Paciente de 62 años con recidiva pulmonar y ganglionar de adenocarcinoma cervical.

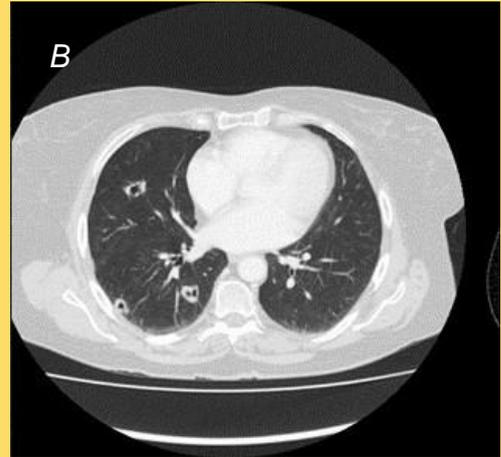
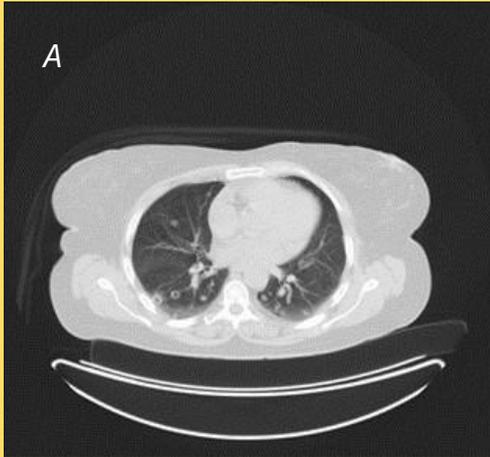
**TRATAMIENTO.** Tras el diagnóstico de la recidiva (29/05/2017), la paciente recibió 6 ciclos con la combinación **carboplatino, paclitaxel y bevacizuma** alcanzando una respuesta completa (RC). En junio de 2018 se evidenció en TC de control una lesión en el mesocolon derecho (17 mm), así como implantes (7 mm) anteriores a la arteria ilíaca común compatibles con recidiva de la enfermedad.

La paciente recibió tratamiento con **tisotumab vedotine por uso compasivo**, llegando a alcanzar una respuesta parcial (RP) de la enfermedad. Tras completar 22 ciclos, en noviembre de 2019, se objetivó progresión a nivel pulmonar, suspendiéndose el tratamiento.

En febrero de 2020, se realizó un estudio mediante secuenciación masiva con la plataforma **FOUNDATION ONE** sobre la muestra supraclavicular que demostró alteraciones patogénicas en los genes ERBB2 (E545K) y PIK3CA (S310F). Dada la presencia de la mencionada mutación en ERBB2, se decidió iniciar tratamiento con neratinib<sup>1</sup>.

**EVOLUCIÓN.** Tras alcanzar un RP inicial, la paciente presentó progresión incipiente de los nódulos pulmonares (Figura 1b); y las adenopatías íleo-cólicas (Figura 1c). Sin embargo, se decidió seguir con el tratamiento con neratinib, por considerarse que el caso estaba obteniendo un beneficio clínico.

En noviembre de 2020 se realizó test de secuenciación masiva de DNA tumoral circulante (GUARDANT). Los resultados mostraron una frecuencia alélica superior para la mutación en el



gen PI3KCA (S310F) que en ERBB2 (E545K) (0.4% frente a un 0.09% respectivamente). Debido a esto se propuso añadir al tratamiento con neratinib, alpelisib (2), fármaco inhibidor del dominio tirosin kinasa de la subunidad alfa de PI3K, mediante uso compasivo. La paciente inició tratamiento el 15 de diciembre de 2020 con dosis reducidas de alpelisib (100 mg cada 24 horas).

**SITUACIÓN ACTUAL.** El 21 de diciembre se aumentó la dosis de alpelisib a 200 mg cada 24 horas requiriendo ser discontinuado una semana después por toxicidad cutánea G2 y mucositis G1. La paciente reanudó tratamiento el 29 de enero de 2021 con la dosis inicial. Desarrolló de nuevo toxicidad en forma de rash cutáneo e hiperglucemia G3, suspendiéndose definitivamente tanto alpelisib como neratinib en situación de enfermedad estable según criterios RECIST. Tras esto, continuó su tratamiento en otro centro.

## DISCUSIÓN

El carcinoma de cérvix tiene una incidencia anual en España de 11 casos por 100.000 habitantes, siendo la 11ª neoplasia más frecuente en mujeres. En el caso de las pacientes diagnosticadas en estadios tempranos son sometidas a resección quirúrgica mientras que los localmente avanzados son subsidiarias de quimio y radioterapia<sup>4,5</sup>.

Finalmente, en un escenario de enfermedad diseminada o en recaída, el estándar de tratamiento

se basa en la combinación de cisplatino o carboplatino, paclitaxel y bevacizumab.

Estas pacientes tienen pocas alternativas de tratamiento, y aunque hoy en día se están realizando números ensayos clínicos todavía queda mucho por investigar en el cáncer de cérvix.

En este caso, gracias a las plataformas de secuenciación, fuimos capaces de identificar dos dianas moleculares y poder ofrecer a la una paciente un tratamiento dirigido para su enfermedad.



*Figura 1.A: Metástasis pulmonares en TC toracoabdominopélvico de 13 de marzo 2017; B: Nodulos cavitados en TC toracoabdominopélvico de octubre 2020; C: Adenopatías de tipo ileocólicas en PET-TC.*

Gracias a las nuevas plataformas moleculares pudimos proponer nuevas opciones terapéuticas a una paciente con pocas alternativas.

Se demuestra la relevancia de las distintas herramientas de secuenciación, Foundation One (sobre muestra de tejido) y GUARDANT (en DNA circulante), en el manejo del cáncer hoy en día. En este caso, las dos alternativas utilizadas aportan distinta información y ambas son clave para la selección del tratamiento de la paciente.

Ponemos de manifiesto la importancia de la medicina personalizada. En este caso,

aportamos un beneficio clínico a la paciente y una mayor esperanza de vida, ya que su enfermedad se mantuvo estable durante un periodo de tiempo considerable teniendo en cuenta que se trataba de una apaciente en tercera línea de tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup>AEMPS. Ficha Técnica Neratinib. 2018.

<sup>2</sup>AEMPS. Ficha Técnica Alpelisib. 2018.

<sup>3</sup>SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. Cáncer de cervix: Epidemiología [Internet]. 2019 [cited 2021 Apr 13]. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cervix?start=1>

<sup>4</sup>European Society of Gynecological Oncology. Cáncer de cervix GUÍA CLÍNICA. 2018;

<sup>5</sup>SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. Cáncer de cervix: Tratamiento [Internet]. 2019 [cited 2021 Apr 13]. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cervix?start=9>

# CARCINOMA EPIDERMOIDE EN RESPUESTA COMPLETA TRAS OCHO CICLOS DE CEMLIPIIMAB

---

Mónica Yagüe Fernández, Juan Francisco Rodríguez Moreno

Hospital HM Sanchinarro, Centro Integral oncológico Clara Campal (CIOCC)  
Correo electrónico: myaguefernandez@mail.hmhospitales.com

## INTRODUCCIÓN

La paciente es remitida por la unidad de cirugía maxilofacial por objetivarse lesiones mandibulares sospechosas que tras ser biopsiadas se diagnosticaron como carcinoma epidermoide.

## CASO CLÍNICO

**ANAMNESIS.** Se trata de una paciente de 95 años de edad con antecedentes de Hipertensión (HTA) y degeneración macular. Es intervenida en septiembre de 2018 de una lesión en labio inferior derecho que resultó ser un carcinoma epidermoide grado I con invasión perineural y un margen en contacto con la vaina nerviosa. Recibió tratamiento radioterápico sobre lecho quirúrgico, administrándose una dosis de 36 Gy en 6 fracciones de 6 Gy que finaliza el 26/10/18.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** En agosto de 2019, comenzó estudio de extensión por lesiones faciales de unos 4 meses de evolución y aunque tanto en TC como en RM no se diferenciaban claras masas tumorales, se decidió biopsiar las lesiones sospechosas.

**DIAGNÓSTICO.** Los resultados de anatomía patológica concluyeron que se trataba de un carcinoma escamocelular bien diferenciado.

**TRATAMIENTO.** Por ser una recidiva no resecable, en octubre de 2019 se decidió administrar cemiplimab mediante uso expandido. Este fármaco es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor de muerte celular programada (PD-1) y bloquea la interacción con sus ligandos. Actualmente, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma cutáneo

de células escamosas metastásico o localmente avanzado<sup>1</sup>.

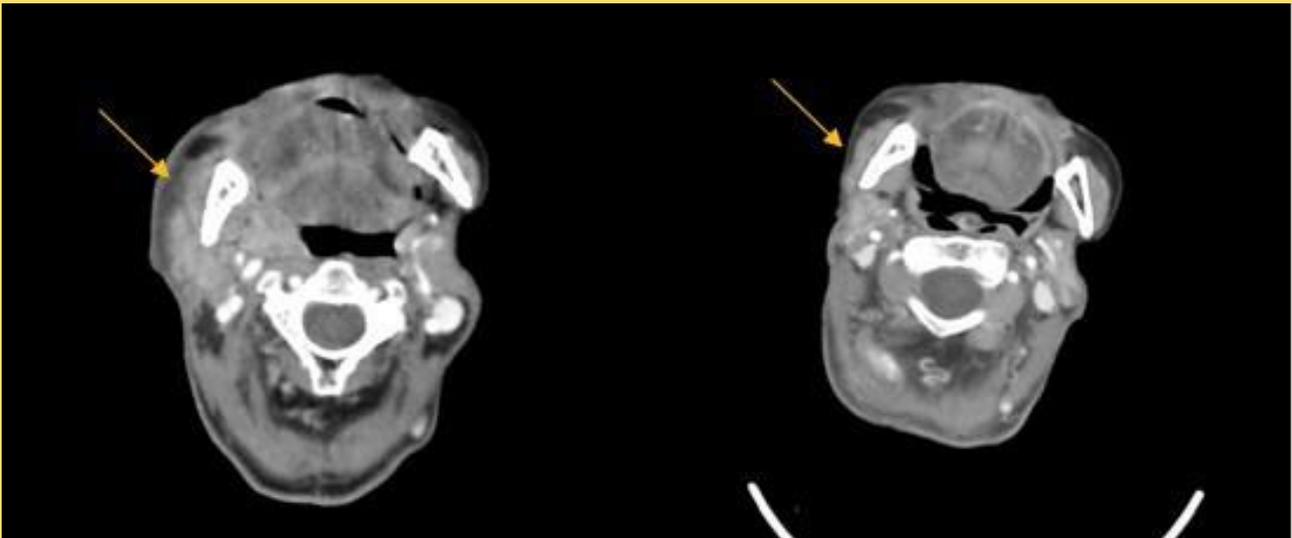
**EVOLUCIÓN.** La paciente presentó buena tolerancia al tratamiento y en el primer TC de reevaluación, en noviembre de 2019, la enfermedad permanecía estable.

TC (11/11/2019): Masa en tejido celular subcutáneo del borde inferior del cuerpo de la hemimandíbula derecha con intensa captación y márgenes mal definidos en relación con su diagnóstico de recidiva de carcinoma epidermoide, con dimensiones aproximadas de 53 x 28 x 24 mm de diámetros anteroposterior, tórax y craneocaudal respectivamente, que infiltra ampliamente la musculatura del suelo de la boca derecha con probable extensión a la superficie de la base de la hemilengua derecha, pliegue glosopalatino y amígdala palatina ipsilaterales. No se visualizan adenopatías laterocervicales que por su tamaño o morfología sean sospechosas de malignidad.

Tras 8 ciclos de tratamiento, en febrero de 2020, se le realizó otro TC de reevaluación que evidenciaba una respuesta completa de la enfermedad en base a criterios RECIST.

TC (07/02/2020): Mejoría radiológica respecto a estudio previo, con desaparición de la masa descrita en estudio previo en grasa subcutánea del borde inferior de la hemimandíbula derecha. No se visualizan adenopatías laterocervicales que por su tamaño o morfología sean sospechosas de malignidad.

**SITUACIÓN ACTUAL.** La paciente dejó de acudir a consulta en abril de 2020. Fue pérdida de seguimiento por parte de nuestro centro. En su último tratamiento se encontraba asintomática y en respuesta completa de la enfermedad.



*Figura 1. PET-TC 11/11/2019 Enfermedad estable vs PET-TC 07/02/2020 Respuesta completa a nivel de la masa en hemimandibula derecha.*

## DISCUSIÓN

El carcinoma de células escamosas es el segundo cáncer de piel más frecuente, pero únicamente un 5% de estos tumores llegan a estadios avanzados o metastásicos. En fases tempranas el tratamiento estándar consiste en la extirpación de la lesión y en algunas ocasiones radioterapia, normalmente cuando existe invasión linfovascular. Cuando se trata de enfermedad diseminada, se sabe que estos tumores no responden bien a los tratamientos con quimioterapia<sup>2</sup>.

Cemiplimab (fármaco anti PD-1) es la única inmunoterapia aprobada para el tratamiento de los carcinomas epidermoides avanzados o irresecables. En este caso vemos que la paciente llega a alcanzar una respuesta completa tras 8 ciclos de tratamiento y que, además, no presenta ninguna toxicidad relevante asociada a este.

Vemos la aplicación de cemiplimab en la práctica clínica habitual mediante uso expandido.

El carcinoma de células escamosas de la piel avanzado es un tumor infrecuente. La aprobación de cemiplimab supone una alternativa terapéutica para pacientes que no tienen opción a otro tratamiento, ya que son tumores que presentan respuestas pobres a las quimioterapias clásicas.

En este caso, el perfil de toxicidad de cemiplimab es tolerable para una paciente de avanzada edad.

## BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup>AEMPS. Ficha técnica cemiplimab. 2019

<sup>2</sup>Cancerdepiel.org/cancer-de-piel/carcinoma-de-celulas-escamosas [Internet].2020.

# RESPUESTA PARCIAL CON AVELUMAB TRAS RECAÍDA TEMPRANA EN CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL

Mónica Yagüe Fernández, Juan Francisco Rodríguez Moreno, Jesús García-Donas

Hospital HM Sanchinarro, Centro Integral oncológico Clara Campal (CIOCC)  
Correo electrónico: myaguefernandez@mail.hmhospitales.com

## INTRODUCCIÓN

El paciente es remitido por el servicio de dermatología tras aparición de una lesión en cuero cabelludo que tras biopsia se diagnostica como carcinoma de células de Merkel.

## CASO CLÍNICO

**ANAMNESIS.** Se trata de un paciente de 77 años, ex-fumador desde 2012, con antecedentes de hipertensión (HTA), Diabetes Melitus tipo 2 (DM2), dislipemia, asma bronquial y enfermedad coronaria severa. Como antecedentes oncológicos destacan la extirpación de un carcinoma basocelular en la región frontotemporal en julio de 2013 y de otras tres lesiones de la misma histología en nariz y cuero cabelludo en diciembre de 2017.

En julio de 2020 aparece una nueva lesión cutánea frontal de la que se realiza una biopsia y que resulta ser un carcinoma de células de Merkel.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** En base a los hallazgos se solicita estudio de extensión mediante PET TC y RM:

- **RM cervical** (26/08/2020): Nódulo preauricular de aproximadamente 15 mm del que se recomienda exéresis y estudio histológico.
- **PET-TC** (08/09/2020): lesión cutánea frontal izquierda con afectación secundaria laterocervical izquierda. No se aprecian otros depósitos patológicos.

**DIAGNÓSTICO.** Tras la confirmación por imagen, el día 13/10/2020 el paciente fue intervenido del tumor primario y del ganglio preauricular. Los resultados por parte de anatomía patológica

confirmaron que la lesión era un carcinoma de células de Merkel, que no alcanzaba márgenes de resección y con invasión linfovascular y el ganglio como metástasis de carcinoma con extensa necrosis.

**TRATAMIENTO.** Se decidió tratamiento adyuvante con radioterapia sobre el lecho quirúrgico, pero en diciembre de 2020 en PET-TC se objetivó afectación secundaria laterocervical izquierda de nueva aparición.

Tras esta rápida progresión de la enfermedad, el 18/12/2020 se decidió empezar tratamiento con avelumab junto con radioterapia sobre las cadenas ganglionares afectas. Este fármaco es un anticuerpo monoclonal dirigido, que se une al ligando de muerte programada (PD-L1) bloqueando la interacción con sus receptores, está indicado para el tratamiento de adultos con carcinoma de Merkel metastásico<sup>1</sup>.

**EVOLUCIÓN.** El paciente terminó radioterapia el 29/01/2021, presentó buena tolerancia. Tras 8 ciclos de avelumab, se realizó PET-TC de reevaluación, que mostró respuesta parcial de las adenopatías cervicales, así como ninguna evidencia de enfermedad a otro nivel. El paciente se mostró atóxico tras 9 ciclos de tratamiento, pero en abril de 2021 presentó patrón de hipotiroidismo leve como efecto secundario.

Como procedimiento adicional, se realizó un Foundation One sobre la muestra de la cirugía. Se encontraron alteraciones patogénicas en numerosos genes: amplificaciones en FGF14, CUL4A y IRS2, así como mutaciones en SAMR1, ATR, NOTCH1, BTG1, MAP3K1, RB1 y TP53. Llamaba la atención el número de variantes de significado incierto que también se encontraron en la secuenciación, hasta un número de 41

alteraciones, y el número de mutaciones por megabase (TMB) de 65.56, considerándose este bastante alto.

**SITUACIÓN ACTUAL.** El paciente sigue acudiendo a consulta sin cambios en la administración de su tratamiento. El hipotiroidismo está controlado por parte del endocrino. En su última revisión, tras 5 meses con avelumab, se encontraba en respuesta parcial a su enfermedad según criterios RECIST, así como sin ningún efecto secundario más relevante.

## DISCUSIÓN

El carcinoma de células de Merkel es un cáncer de piel agresivo y poco frecuente con alto riesgo de recidiva y propagación. Son tumores normalmente curables si se detectan y tratan en las primeras fases de su desarrollo. El tratamiento de estos tumores se basa en extirpación quirúrgica de las lesiones, radioterapia y quimioterapia<sup>2</sup>.

En 2017, se aprobó avelumab como primer agente inmunoterápico (Anti PD-L1) para el carcinoma de células de Merkel avanzado o metastásico. En el ensayo para su aprobación, las respuestas duraron más de 6 meses en el 86% de los pacientes y más de 12 meses en el 45% de los casos que respondieron. En este caso, el paciente tras 5 meses de tratamiento presenta respuesta parcial a este fármaco, así como beneficio clínico en cuanto al perfil de toxicidad. Se consigue alargar la supervivencia de un paciente con pocas opciones terapéuticas.

El carcinoma de células de Merkel es un tumor con una alta incidencia de mortalidad. En este caso, se ofrece una alternativa terapéutica a un paciente con pocas opciones.

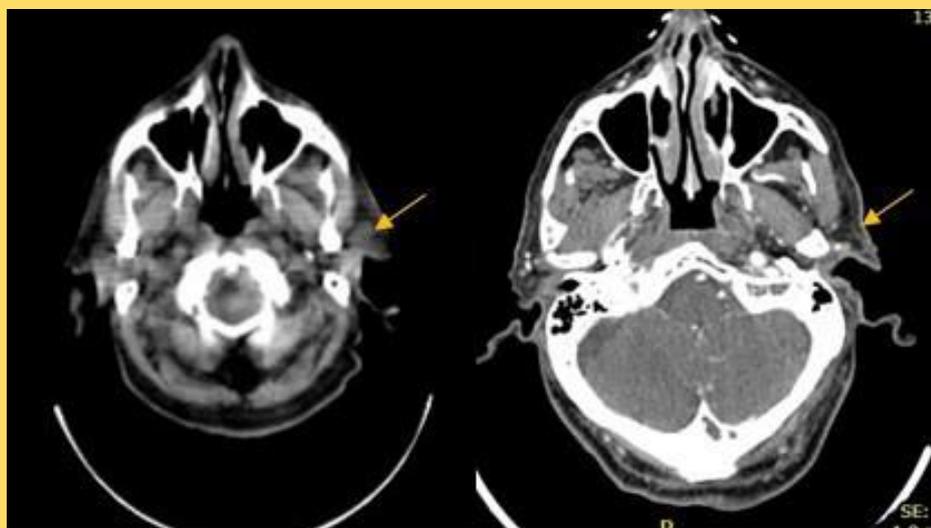
Se alcanza una respuesta parcial de la enfermedad en un caso que presentó una recaída muy temprana tras la cirugía.

En este caso, se puede correlacionar la buena respuesta a la inmunoterapia (Anti PD-L1) en pacientes con un TMB alto. Gracias a la secuenciación mediante paneles genéticos, podemos conocer estos datos.

## BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup>AEMPS. Ficha técnica Avelumab. 2020

<sup>2</sup>Cancerdepiel.org/cancer-de-piel/carcinoma-de-celulas-de-merkel [Internet]. 2020.



*Figura 1. Respuesta parcial de las adenopatías cervicales (PET-TC 09/2020 vs PET-TC 01/2021).*

# CARCINOMA LINFOEPITELIOMA-LIKE DE ORIGEN TRAQUEAL A PROPÓSITO DE UN CASO

---

Nadia Sánchez Baños, Beatriz Losada Vila, Manuela Martín Fernández de Soignie, Carmen Pantín González, Irene Solana López, David Gutiérrez Abad

Hospital Universitario de Fuenlabrada  
Correo electrónico: nadia.sanchez@salud.madrid.org

## INTRODUCCIÓN

A continuación presentamos el caso de un paciente que consulta por disnea, tos, expectoración y disfagia con sensación de cuerpo extraño que es diagnosticado de un carcinoma linfopitelioma-like de origen traqueal, un tumor infrecuente para el que la evidencia científica es muy limitada.

## CASO CLÍNICO

**ANAMNESIS.** Paciente de 54 años, fumador desde los 14 años de 10 cigarrillos diarios (IPA 20) y sin otros antecedentes médicos de interés, que acude a consultas de oncología derivado desde neumología. Presenta cuadro clínico consistente en disnea de 3 meses de evolución para moderados esfuerzos con accesos de tos y expectoración verdosa. Refiere además sibilancias ocasionales. En el último mes y medio presenta aumento de la disnea, que además se asocia a disfagia con sensación de cuerpo extraño al tragar y opresión torácica. Niega fiebre, síndrome constitucional u otra sintomatología.

**EXPLORACIÓN FÍSICA.** En el momento de la valoración en consultas el paciente presenta un ECOG 1. Peso 73 kg. Talla 172 cm.

- **Cabeza y cuello:** no se palpan adenopatías.
- **Auscultación cardíaca:** rítmico sin soplos
- **Pulmonar:** murmullo vesicular conservado sin ruidos sobreañadidos.
- **Abdomen:** blando, depresible, no doloroso a la palpación. RHA presentes.
- **MMII:** sin edema ni signos de trombosis

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

- **Radiografía de tórax:** ensanchamiento mediastínico con ensanchamiento de la línea paratraqueal derecha.
- **TC de tórax:** masa mediastínica homogénea que afecta prácticamente a toda la tráquea y datos que sugieren invasión de la misma por contigüidad o incluso tumor primario a dicho nivel.
- **PET-TC:** se confirma masa mediastínica marcadamente hipermetabólica de gran tamaño y con infiltración traqueal. Se aprecian además adenopatías hipermetabólicas en región prevascular mediastínica, retropectoral izquierda y axilar profunda izquierda. Además, presenta afectación de suprarrenal derecha y ósea a nivel de ala sacra izquierda.
- **Fibrobroncoscopia:** infiltración traqueal por tejido neoplásico necrosado que estenosa la luz en un 50%. La infiltración se extiende por la pared posterior hasta casi la carina traqueal donde forma otra tumoración.

**ANATOMÍA PATOLÓGICA.** Biopsia broncoscópica de masa traqueal: compatible con carcinoma linfopitelioma-like. El estudio histológico muestra parénquima traqueal con una lesión proliferativa, compuesta por células infiltrantes en regueros, las cuales muestran escaso citoplasma, y focalmente presentan un núcleo vesiculoso con nucleolo prominente. Estas células están rodeadas por un componente linfocitario muy exuberante. Se identifica también abundante necrosis.

Se realizó estudio inmunohistoquímico dirigido, con los siguientes resultados:

- **Células tumorales:** CKAE1/AE3 +, EBER +, CD5 + (focal), CD99 -, CD 20 -.
- **Componente linfocitario:** CKAE1/AE3 -, EBER -, CD5 + (focal), CD99 +, CD 20 +.

**DIAGNÓSTICO.** Carcinoma linfoepitelioma-like de origen traqueal estadio IV (cT4 N3 M1c).

**TRATAMIENTO.** Se inicia primera línea de tratamiento sistémico según esquema Carboplatino + Etopósido.

**EVOLUCIÓN.** El paciente es derivado a consultas de oncología médica tras diagnóstico de carcinoma linfoepitelioma-like de origen traqueal estadio IV, iniciando primera línea de tratamiento sistémico según esquema Carboplatino + Etoposido.

Al tratarse de un tumor con escasa incidencia y relacionado en países asiáticos con virus epstein barr (EBV), se solicitan además serologías, que resultan ser positivas para infección pasada.

Tras 4 ciclos, en PET-TC de reevaluación, se objetiva respuesta parcial. El paciente además presenta mejoría clínica de la sensación de opresión torácica, la disnea y la disfagia. Como única toxicidad, precisó retraso del 2º ciclo por neutropenia grado III afebril, realizándose posteriormente profilaxis con 3 dosis de factores estimulantes de colonias la semana previa a los ciclos.

Valorado por oncología radioterápica, ante la mejoría clínica y dado el alto riesgo toxicidad, se decide replantear tratamiento con radioterapia torácica tras 5-6 ciclos. Se realiza entonces PET-TC de reevaluación en el que se mantiene con

enfermedad estable, pero no siendo abarcable la enfermedad residual en campo de radioterapia, por lo que finalmente se desestima.

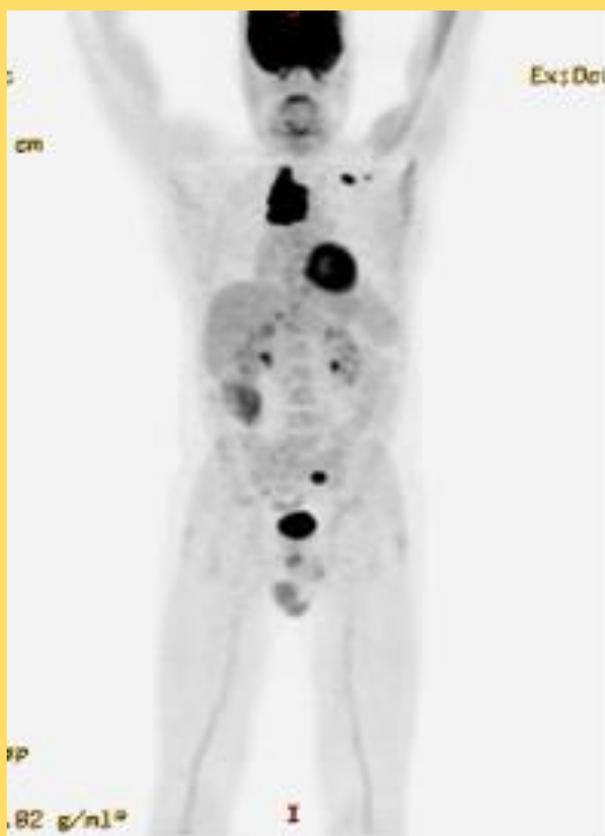
Ante la ausencia de nueva sintomatología y pandemia COVID, se decide seguimiento estrecho del paciente. Se realiza en ese momento estudio de otros biomarcadores por valorar posibles dianas terapéuticas para futuras líneas de tratamiento. Los resultados fueron de ausencia de mutación en ALK y expresión de PDL1 del 0%.

Dos meses después, en PET-TC de control, se objetiva progresión tumoral, iniciando segunda línea de tratamiento según esquema Irinotecan + Gemcitabina.

En PET-TC de control 3 meses después, nuevamente progresión tumoral, con crecimiento de la masa mediastínica y aparición de nuevas adenopatías y lesiones óseas. Se decide inicio de tercera línea con Paclitaxel semanal, encontrándose actualmente pendiente de nueva reevaluación.

## DISCUSIÓN

El término linfoepitelioma es utilizado para denominar a determinados tumores malignos indiferenciados, o pobremente diferenciados, de tipo epitelial que afectan a la nasofaringe, y que se caracterizan histológicamente por un abundante infiltrado inflamatorio. Aquellos tumores que, desde el punto de vista histológico recuerdan a éste, se denominan carcinomas linfoepitelioma-like (LELC) o carcinomas linfoepiteliales. Se ha



*Imágenes al diagnóstico en TC y PET-TC.*



descrito dicha histología en localizaciones tan dispares como las glándulas salivales, la úvula, el paladar blando, el timo, el cuello uterino, la piel, la tráquea, el pulmón, el estómago y toda la vía urinaria, incluyendo riñón, uréter y vejiga. Estas neoplasias se asocian habitualmente a infección por virus del Epstein Barr (VEB)<sup>1</sup>.

Presentamos un caso de localización traqueal, donde la evidencia científica es muy limitada. Como en todos los tumores infrecuentes y con escasa evidencia de tratamiento, lo primero que tenemos que valorar es la inclusión del paciente dentro de ensayo clínico. Por desgracia no había ninguno disponible. Tras esto pasamos a revisar las series descritas, gran parte extrapoladas de linfopitelioma de pulmón, podemos concluir que los esquemas más validados en la primera línea de tratamiento para esta neoplasia tan infrecuente son aquellos basados en platino, etoposido, vinorelbina, gemcitabina y docetaxel<sup>2,3</sup>. Al tratarse en este caso de un tumor indiferenciado, se decide inicio de tratamiento con Carboplatino + Etoposido.

A la progresión, revisamos nuevamente la bibliografía disponible, esta vez en el escenario de la segunda línea de tratamiento, donde está basada principalmente en series de casos de menos de 100 pacientes siendo la mayoría de ellos extrapolados de series de nasofaringe. Los esquemas que mas evidencia tienen son aquellos basados en taxanos, capecitabina, gemcitabina e irinotecan<sup>4</sup>. Además, en ellos el beneficio de la inmunoterapia se describe principalmente en aquellos pacientes con alta expresión de PDL1<sup>5,6</sup>, siendo del 0% en el caso de nuestro paciente. Dado el comportamiento del tumor de nuestro paciente se decidió realizar tratamiento según esquema Irinotecan + Gemcitabina.

Añadir por último la posibilidad de realizar técnicas de secuenciación que están cobrando importancia en los últimos años, como la next generation sequencing (NGS), que podían detectar mutaciones que nos diesen la posibilidad de realizar una terapia dirigida.

Revisa la evidencia disponible para el tratamiento del carcinoma linfopitelioma-like de origen traqueal, un tumor muy infrecuente. Resalta la relevancia de crear registros de pacientes y guías de

consenso que sirvan de ayuda a los profesionales para saber qué hacer ante un paciente con un tumor de muy baja incidencia.

Evidencia que no se debería exigir lo mismo a un ensayo clínico en este tipo de tumores que a estudios en tumores mucho más frecuentes, así como el papel que pueden tener las técnicas de secuenciación genómica.

## BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup>Bueno Serrano Gonzalo, Arias Fúnez Fernando, González López Raquel, Varona Crespo Constantino, Díez Nicolás Víctor, Díaz Naranjo Sara et al. Carcinoma vesical linfopitelioma-like: revisión de la literatura y aportación de un nuevo caso. Arch. Esp. Urol. [Internet]. 2008 Ago [citado 2021 Mayo 04] ; 61( 6 ): 723-729. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-06142008000600010&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06142008000600010&lng=es).

<sup>2</sup>Hu Y, Ren S, Liu Y, Han W, Liu W. Pulmonary Lymphoepithelioma-Like Carcinoma: A Mini-Review. Onco Targets Ther. 2020 May 11;13:3921-3929. doi: 10.2147/OTT.S241337. PMID: 32494151; PMCID: PMC7227818.

<sup>3</sup>Poon D, Chowbay B, Cheung YB, Leong SS, Tan EH. Phase II study of irinotecan (CPT-11) as salvage therapy for advanced nasopharyngeal carcinoma. Cancer. 2005 Feb 1;103(3):576-81. doi: 10.1002/cncr.20802. PMID: 15612023.

<sup>4</sup>Ma BB, Chan AT. Recent perspectives in the role of chemotherapy in the management of advanced nasopharyngeal carcinoma. Cancer. 2005 Jan 1;103(1):22-31. doi: 10.1002/cncr.20768. PMID: 15565580.

<sup>5</sup>Jiang L, Wang L, Li PF, Zhang XK, Chen JW, Qiu HJ, Wu XD, Zhang B. Positive expression of programmed death ligand-1 correlates with superior outcomes and might be a therapeutic target in primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma. Onco Targets Ther. 2015 Jun 15;8:1451-7. doi: 10.2147/OTT.S84234. PMID: 26109869; PMCID: PMC4474388.

<sup>6</sup>Qiu ZX, Zhou P, Wang K. Primary Pulmonary Lymphoepithelioma-Like Carcinoma Response Favorably To Nivolumab: A Case Report. Onco Targets Ther. 2019 Oct 17;12:8595-8600. doi: 10.2147/OTT.S219512. PMID: 31802895; PMCID: PMC6802557.

# EPENDIMOMA TANICÍTICO: UNA VARIANTE RARA DE UN TUMOR INFRECUENTE

---

Clara Puerto Francés<sup>1</sup>, Silvia Rubio Novella<sup>2</sup>, Ángela Montes Albuixech<sup>2</sup>,  
Esther Roselló<sup>3</sup>, Ramón de las Peñas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Oncología radioterápica, Hospital Provincial de Castellón

<sup>2</sup>Servicio de Oncología médica, Hospital Provincial de Castellón.

<sup>3</sup>Servicio de Anatomía patológica, Hospital General de Castellón.

## INTRODUCCIÓN

Presentamos el caso de un tumor medular recidivante de larga evolución, con un diagnóstico inicial establecido, pero que finalmente, en una de las recidivas más reciente plantea el diagnóstico diferencial con otro tipo de neoplasia, motivo por lo que se revisa la histología tras resultados poco concluyentes con las técnicas de imagen disponibles. La revisión patológica concluye con el diagnóstico de una variante infrecuente de un tumor raro, que explica la discordancia clínica actual y plantea nuevas interrogantes sobre un posible caso de enfermedad de estirpe hereditaria.

## CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 28 años, sin alergias medicamentosas conocidas, hábitos tóxicos, antecedentes medico-quirúrgicos ni familiares de interés que consulta por primera por lumbalgia irradiada a zona glútea izquierda de predominio nocturno, con exploración neurológica anodina. La RMN de neuroeje objetiva múltiples lesiones en el interior del canal espinal: una de 20 x15 mm a nivel de T10-T11, y otras a nivel lumbar -la de mayor tamaño en L1 de 20 x18 mm-. A nivel cervical hay tres lesiones menores de 10 mm de localización intradural extramedular y no hay alteraciones en parénquima cerebral. Estas lesiones son hiperintensas en T2 y discretamente hipointensas en T1. Se realiza biopsia de la lesión L1, con posterior laminectomía y exéresis de la lesión: compatible con endimoma con Ki-67 moderado y focalmente alto.

Se comenta el caso en comité multidisciplinario decidiéndose exéresis de las lesiones de mayor tamaño-T10-11-12-, confirmando en todas ellas el diagnóstico de endimomas múltiples, con

actividad proliferativa focalmente alta, EMA+/GAFP+/Ki-67+, S-100 y sinaptofisina negativas. Se completa tratamiento adyuvante: 30 Gy sobre las lesiones cervicales y 36 Gy sobre lesiones de T10 a T12.

Tras intervalo libre de 85 meses se objetiva recidiva a nivel de T10 de 16x14x10 mm. Se realiza exéresis completa de la lesión. Biopsia: endimoma.

Tras intervalo libre de 11 meses hay 2ª recaída radiológica en T10, realizándose nueva exéresis de la lesión. Biopsia: endimoma. Reirradiación hasta 45Gy.

Tras intervalo libre de 84 meses hay crecimiento tumoral en ángulo ponto-cerebeloso derecho de 11 x 8 mm en región de VIII par, que no capta contraste, con características radiológicas compatibles con neurinoma. Dado que presenta lento crecimiento a los 3 meses se realizan PET/TAC-glucosa y PET/TAC-dopamina: lesión con bajo metabolismo, no concluyentes.

Dada la incertidumbre diagnóstica se revisa la anatomía patológica: tinción positiva para EMA de forma puntual dot-like, así como positividad para S100 y ATRX (*ATP-dependent helicase ATRX, X-linked helicase II*), Ki-67 del 4% en los "hot-spots": **endimoma tanicítico** (Figura 1 y 2).

Hasta la fecha actual la paciente se encuentra asintomática. Se ha decidido control clínico-radiológico con tratamiento local en función de su evolución. Asimismo se hará estudio de probable relación con neurofibromatosis.

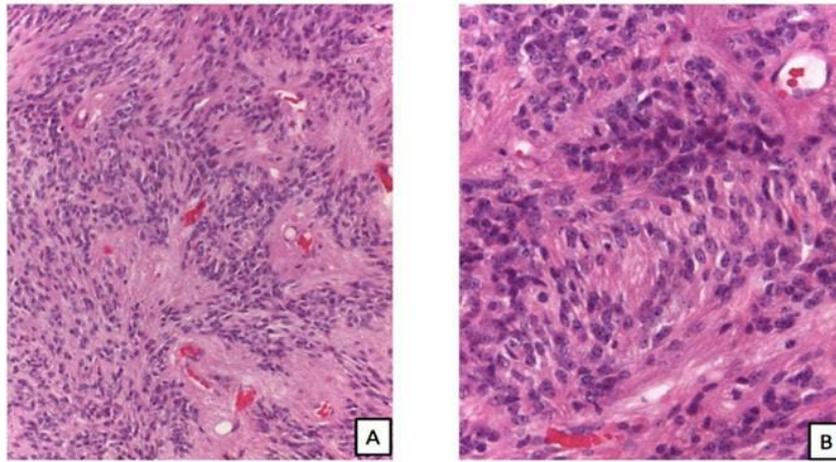


Figura 1: tumoración fusocelular, con patrón arremolinado (A HE-10x), constituida por células de núcleo ovoide, en «sal y pimienta», inmersas en una trama fibrilar (B, HE-20X). No hay necrosis ni se identifican figuras mitóticas.

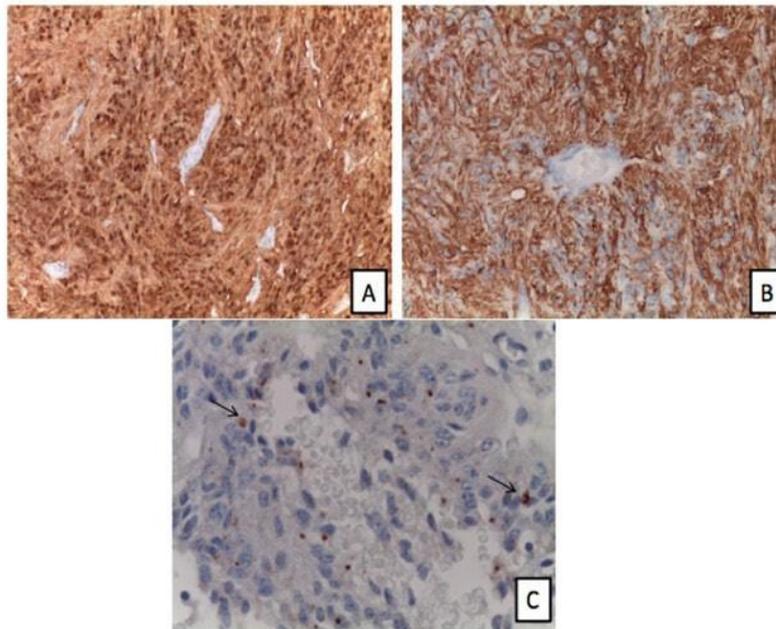


Figura 2: Las células expresan S-100 tanto en citoplasma como en núcleo (A), y también intensamente GFAP (B). Hay positividad focal para EMA, de tipo «dot-like» perinuclear (flecha) (C).

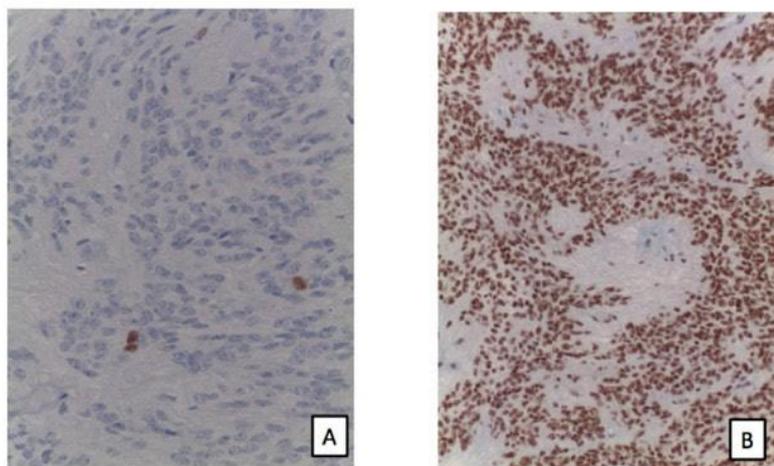


Figura 3: La actividad proliferativa de la neoplasia es baja, menor del 2% (A, Ki-67) y hay expresión nuclear difusa de ATRX, lo que indica que no hay mutación en el gen (B, ATRX).

*Figuras 1 y 2. Diagnóstico histológico e inmunohistoquímico de endimoma tanicítico ampliando estudio de la lesión de T10.*

## DISCUSIÓN

Los ependimomas son un subgrupo de tumores del sistema nervioso central originados a partir de las células epéndimo-gliales que recubren la pared del sistema ventricular y del conducto ependimario a lo largo de todo el neuroeje<sup>1, 3</sup> y representan un 40 a 60% de los tumores espinales y el 3-5% de los tumores cerebrales del adulto. Su incidencia en Europa es de 0.2 casos /100.000 habitantes y año. La supervivencia a los 5 años se sitúa en torno al 74.2%. Respecto a su posible etiología, se ha descrito relación con el poliomavirus SV40 así como un aumento de su incidencia en pacientes con neurofibromatosis tipo 2<sup>3</sup>.

En general los ependimomas presentan una inmunohistoquímica con tinción positiva para la

proteína ácida fibrilar glial (GFAP), vimentina, S100 y para el antígeno epilelial-membranoso (EMA)<sup>2,3</sup>.

Según la clasificación de la *World Health Organization* del 2016, se subdividen en subependimomas mixopapilares (Grado 1), ependimomas clásicos (Grado 2-3) y anaplásicos (Grado 3). Dentro de los ependimomas clásicos, se distinguen<sup>3,4</sup>:

- **Ependimoma papilar:** con células agrandadas, bajo grado de malignidad.
- **Ependimoma de células claras:** con citoplasma amplio y un halo claro perinuclear. Debe realizarse el diagnóstico diferencial con oligodendrogliomas, metástasis y hemangioblastoma.
- **Ependimoma tunicático:** de localización típica en la región torácica de la médula espinal.

*Tabla 1. Recomendaciones de manejo de ependimomas intracraneales en adultos de grado II y III (Obtenida de Ruda R et al., 2018).*

Table 1 Key recommendations for the treatment of newly diagnosed intracranial WHO grades II and III ependymomas in adults		
	Class of Evidence	Level of Recommendation
Resection is recommended to obtain a histological diagnosis and should be a gross total resection whenever feasible. As the morbidity can be significant, detailed informed pre-operative counseling by a surgeon experienced in performing such surgery is important.	II	B
Postoperative MRI should be performed to evaluate the extent of resection.	n.a.	Good Practice Point
A second-look surgery should be considered when the result of the first resection has not been satisfactory.	III	C
Because a risk of CSF dissemination exists for all patients with newly diagnosed ependymoma, disease staging, including both craniospinal MRI and CSF cytology, is mandatory following surgery (not earlier than 2–3 wk).	n.a.	Good Practice Point
Postoperative conformal radiotherapy with doses up to 60 Gy is recommended for patients with WHO grade III (anaplastic) ependymomas regardless of the extent of resection.	II	B
Postoperative conformal radiotherapy with doses of 54–59.4 Gy is recommended for patients with WHO grade II ependymomas following incomplete resection.	III	C
Craniospinal irradiation (CSI) of 36 Gy is recommended in case of CSF or spinal dissemination with a boost up to 45–54 Gy on focal lesions.	IV	Good Practice Point
Because of the risk of asymptomatic and/or late relapses, patients should be followed long term with contrast-enhanced MRI.	n.a.	Good Practice Point

Con células alargadas, bipolares, con un polo apical localizado en la superficie en contacto con el líquido cefalorraquídeo y con un polo basal que llega hasta las paredes vasculares y las neuronas con las que hacen contacto. Los tancitos presentan similitudes a los astrocitos pero con un núcleo característico en *sal y pimienta*; comparten características con los *schwannomas* al no formar rosetas endimarias, aunque pueden formar pseudorosetas perivasculares.

El ependimoma tancítico se considera por tanto un raro subtipo de ependimoma y fue descrito por primera vez con Friede y Pollack en 1978<sup>2</sup>. Actualmente, continúa siendo una entidad tumoral poco conocida, existiendo controversia sobre su comportamiento biológico y una falta de consenso en cuanto al manejo terapéutico. Desde el punto de vista histológico resulta complicado establecer un diagnóstico diferencial con astrocitomas pilocíticos o con *schwannomas*.

Una técnica diagnóstica adecuada es la RMN, con lesiones hiperintensas en T2 e hipointensas en T1. La citología del LCR permite descartar diseminación leptomeningea. Resulta crucial la obtención de una biopsia para adecuar el tratamiento. Asimismo, dado que el tratamiento óptimo es la resección quirúrgica, el análisis histopatológico y molecular de la pieza quirúrgica es clave<sup>3</sup>.

Se describen en la **Tabla 1**, las recomendaciones de la asociación europea de Neuro-Oncología (EANO) del 2016 sobre el manejo de los ependimomas intracraneales en adultos<sup>5</sup>.

Englobando los resultados del caso, la existencia de varios ependimomas medulares tancíticos, junto con la aparición de la lesión del VIII par, se podría considerar el diagnóstico sindrómico de neurofibromatosis tipo 2. A nivel molecular se ha asociado la pérdida de expresión de la proteína merlina (también conocida como NF2) con una disminución de la diferenciación glial y a un aumento de expresión del receptor ErbB2, siendo por tanto NF2 un potencial candidato para terapias dirigidas<sup>3</sup>.

En este caso se pone de manifiesto lo importante que es la revisión histopatológica cuando en la evolución de la enfermedad existen discordancias o situaciones no esperadas.

En tumores infrecuentes, el papel del patólogo es primordial para definir las estrategias diagnósticas y terapéuticas.

Las variantes infrecuentes de tumores raros son un excelente campo de investigación, tanto clinico-epidemiológica, como básica dado que es muy posible que sean causadas por una alteración genética o molecular específica y dispongan en un futuro de terapias individualizadas.

## BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup>Poppleton H, Gilbertson RJ. Stem cells of ependymoma. Br J Cancer. 2007;96(1):6-10.

<sup>2</sup>Cicero G., Giugno A., et al. A rare case of extra-intramedullary dorsal tancitic ependymoma, radically removed with intraoperative neurophysiological monitoring. Acta Medica Mediterranea, 2015, 31: 1229.

<sup>3</sup>Reni M, Mazza E, et al. Central nervous system gliomas. Crit Rev Oncol Hematol. 2017 May;113:213-234.

<sup>4</sup>Komori T, Muragaki Y, et al. Pathology and Genetics of Gliomas. Prog Neurol Surg. 2018;31:1-37.

<sup>5</sup>Rudà R, Reifenberger G, et al., EANO guidelines for the diagnosis and treatment of ependymal tumors, Neuro-Oncology, 2018, 20 (4), 445–456.

# METÁSTASIS TIROIDEA DE CARCINOMA DE MAMA: UN EJEMPLO DE METÁSTASIS INFRECUENTE EN UN TUMOR FRECUENTE

Silvia Rubio Novella<sup>1</sup>, María José Esteve Gimeno<sup>2</sup>, Ángela Montes Albuixech<sup>1</sup>, David Lorente Estellés<sup>1</sup>, Pilar Mut<sup>1</sup>, Irene Paredero<sup>1</sup>, Carmen Herrero<sup>1</sup>, Esther Roselló Sastre<sup>3</sup>, M<sup>a</sup> Carmen Martínez Lahuerta<sup>3</sup>, Carla Bellido Ribes<sup>1</sup>, Ramón de las Peñas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio Oncología Hospital Provincial de Castellón

<sup>2</sup>Servicio Medicina Interna Hospital General de Castellón.

<sup>3</sup>Servicio de Anatomía patológica Hospital General de Castellón

## INTRODUCCIÓN

Presentamos un caso de un carcinoma mamario que debutó con metástasis en tiroides, hipercalcemia, reacción leucoeritroblástica y una metástasis cutánea.

El hecho de que existiera un debut clínico en forma de alteraciones electrolíticas y hormonales, junto con el hallazgo radiológico de lesión tiroidea y alteración hematológica con reacción leucoeritroblástica confundió a los clínicos. De gran valor en este caso el papel del patólogo y de las biopsias de múltiples localizaciones metastásicas para confirmar el diagnóstico.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 69 años, alérgica a codeína, sin hábitos tóxicos, sin antecedentes familiares y con único antecedente a destacar diabetes mellitus tipo 2 y dislipemia.

El cuadro clínico debuta con un síndrome constitucional, astenia y dolor en parte dorsal de miembro inferior derecho, por lo que consulta en urgencias de su hospital de referencia en agosto de 2020. A nivel analítico destaca un calcio corregido de 11.5 mg/dL, deterioro de función renal y una leucocitosis de 35.000/ul. Ingresó en Hematología con sospecha de hemopatía aguda. En la exploración física destacó la palpación de un nódulo tiroideo y cutáneos en región supraclavicular derecha.

Frotis de sangre periférica: 70% de células de gran tamaño, con amplio citoplasma y núcleo con presencia de nucleolos, junto con otras células

de aspecto inmaduro, así como células de la serie roja nucleadas, con esquistocitos, cuerpos de *Howel-Jolly* y megatrombocitos, características compatibles con reacción leucoeritroblástica.

Otros datos analíticos destacables:

- **Elevación de TSH** (8,13 mUI/L), con T4 normal y de PTH (elevada hasta 68.2 pg/mL) con calcitonina normal. El estudio de marcadores determinó un CEA de 60.6 ng/mL y Ca15.3 de 1503 UI/mL.
- **TAC tóraco-abdomino-pélvica**: nódulo en el lóbulo tiroideo izquierdo de morfología redondeada, de 3 cm de diámetro, heterogéneo y con una calcificación de 4 mm. Lesiones líticas en vértebras lumbares y en sacro sugestivas de malignidad (Figura 1).
- **Aspirado medular**: infiltración por neoplasia no hematológica (citometría de flujo detectó un 14% de células neoplásicas de origen no hematológico).
- **Biopsia de médula ósea**: infiltrado intersticio-nodular de células compatibles con carcinoma poco diferenciado, células en anillo en sello y células redondas, con patrón inmunohistoquímico compatible con carcinoma de primario mamario (CK20-, CK7 ++, GATA 3 ++, TTF1 -, PAX 8 -, CDX2 -, cromogranina -, vimentina -, HBM 45 -).
- **Biopsia cutánea**: carcinoma lobulillar de mama pobremente diferenciado cuya inmunohistoquímica determina: receptor de estrógenos +++, progesterona +++, Her2 -, Ki 67% 20%, subgrupo molecular Lu-minal B.
- **Biopsia por aspiración con aguja fina de tiroides** que describe una histología compatible con un carcinoma maligno metastásico con células de características morfológicas similares a las de la biopsia medular y cutánea (Figura 2).



Figura 1. A. TAC tap: nódulo lóbulo tiroideo izquierdo. B. Lesiones líticas en columna.

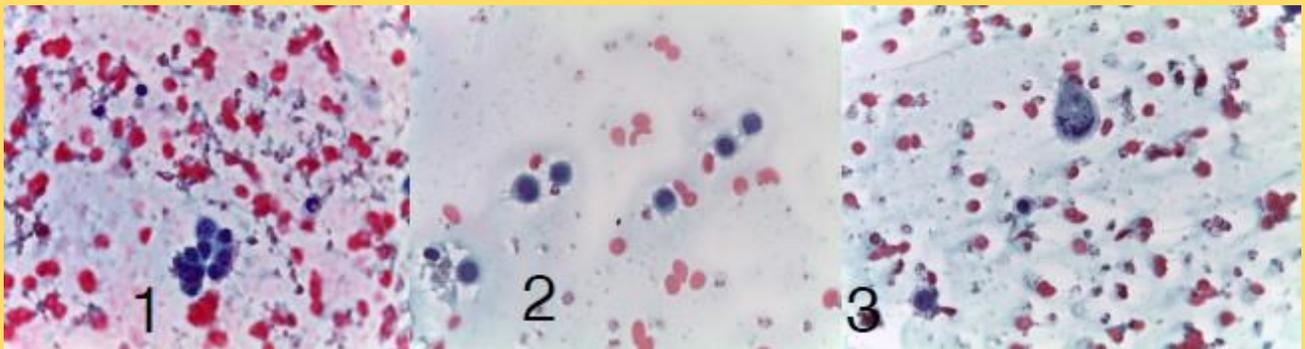


Figura 2.

- 1.-La punción de tiroides muestra sobre un fondo hemático grupos epiteliales poco cohesivos constituidos por células de hábito linfoide con núcleo central hipercrómico. Papanicolau, 60X.
- 2.-El frotis muestra en otros campos células redondeadas sueltas, de similares características. Las prolongaciones citoplásmicas recuerdan la morfología de los linfoproliferativos tipo "linfocitos peludo". Papanicolau, 60X.
- 3.-Algunas de las células son de hábito más epiteloide, grandes, identificándose actividad mitótica atípica. Papanicolau, 60X.

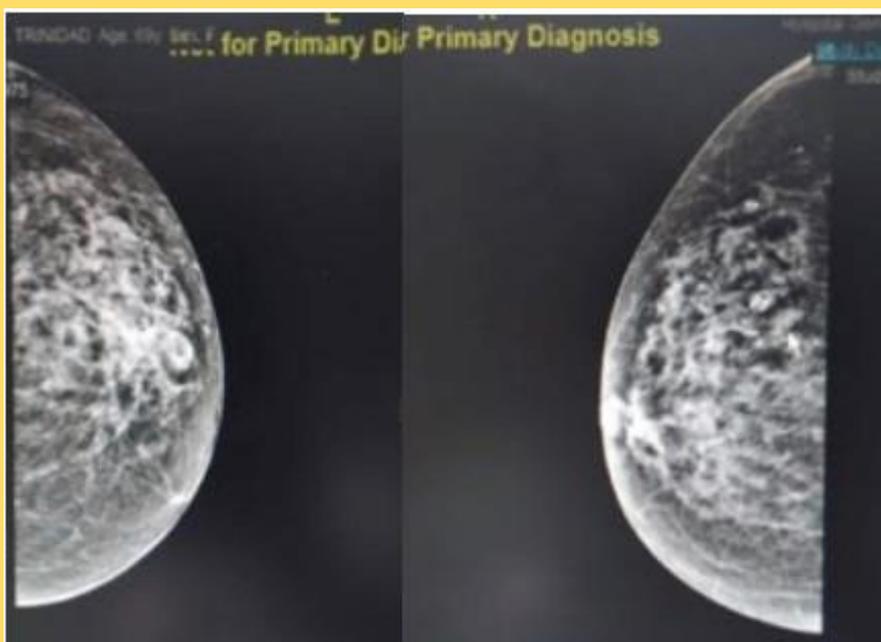


Figura 3. Mamografía bilateral, BIRADS 2, sin otros hallazgos.

Tras este diagnóstico se realizó una mamografía (Figura 3) y ecografía bilateral sin hallazgos sugestivos de malignidad. Se amplía asimismo estudio con RMN mamaria sin observar lesiones sospechosas.

Ante paciente con carcinoma de mama estadio IV -con primario oculto- y metástasis tiroidea, cutánea, osea y medular, se presenta en comité oncoespecífico, decidiéndose iniciar tratamiento con quimioterapia paliativa esquema de paclitaxel semanal -80mg/m<sup>2</sup>-. Actualmente, la paciente sigue tratamiento con taxanos, mantiene enfermedad estable, PS-1 y vida activa, sin evidencia clínica ni radiológica de progresión tras 6 meses de tratamiento.

## DISCUSIÓN

El tiroides es un órgano en el que raramente se asientan metástasis de tumores sólidos. Su existencia implica un peor pronóstico, especialmente si se trata de metástasis sincrónicas<sup>1</sup>; con una mediana de supervivencia inferior a los tres años. En la mayoría de estos casos, el tratamiento será

oncológico de tipo paliativo, como ocurre en el caso aquí descrito<sup>2</sup>, reservando la cirugía de la lesión tiroidea únicamente para enfermedad localizada o determinados casos donde se observe compromiso de la vía aérea<sup>3</sup>. La biopsia por aspiración con aguja fina y su análisis histológico e inmunohistoquímico, se considera el método estándar para el diagnóstico de metástasis en este órgano. Los tipos de tumor primario que metastatizan en tiroides suelen ser carcinoma renal (22%), pulmón (22%), cabeza y cuello (12%) y sarcomas (7) siendo muy raro para el caso de carcinoma de mama, con incidencia inferior al 5% y publicación, en general, de casos aislados<sup>4-9</sup>. (Tabla 1).

Entre las múltiples definiciones de tumor raro se encuentran la clásica de prevalencia, pero ya hay autores que se deberían considerar como tumores infrecuentes a las variantes moleculares de los tumores frecuentes, así como las formas clínicas atípicas de los mismo; entre ellas, las metástasis en localizaciones inusuales o infrecuentes de los tumores prevalentes. Se trataría de entidades clínicas con un comportamiento atípico debido a que su base molecular lo haría diferente, por lo

*Tabla 1. Revisión de la literatura para carcinoma de mama con metástasis en tiroides. Con un caso descrito por Egaña y colaboradores para carcinoma lobulillar de mama. btenido de Bourcier et al., 2018.*

Study	Type of breast carcinoma	No. of cases	Age (yr)	Interval between initial diagnosis and metastasis	Others metastasis	Specific immunohistochemistry
Kim et al. [6]	Ductal	5	33-55	18-85 mo	Lung, axillary lymph node, bone	Not done
Owens et al. [7]	Ductal	1	64	5 yr	Liver	Not done
Lacka et al. [5]	Unknown	1	54	Unknown	Bone	CK7(++), ER(+), CK20(-) Thyroglobulin(-), TTF1(-)
Egaña et al. [3]	Lobular	1	83	3 yr	Unknown	Not done
Magers et al. [4]	Ductal	1	37	6 yr	Bone, brain	GATA3(+), ER(+) PAX8(-), TTF-1(-)

que se deberían considerar como un excelente campo de investigación genómica pues podrían en el futuro beneficiarse de terapias dirigidas a determinadas dianas moleculares. En este caso, la secuenciación genómica seguramente añadiría más información relevante que apoyaría las nuevas teorías sobre el desarrollo de la enfermedad metastásica<sup>10,11</sup> y que da gran valor a la existencia de determinantes moleculares del propio tumor en su evolución.

Cuando un tumor no identificado se expresa con varias localizaciones metastásicas, es importante obtener material para biopsia del máximo número de ellas, sobre todo si alguna de las localizaciones es inusual.

El patólogo es un pilar fundamental en el diagnóstico sobre todo en metástasis de localización inusual

Las metástasis infrecuentes de tumores frecuentes constituyen posiblemente una variante rara de tumor con sus propias características biológicas que se merecen un estudio más exhaustivo a nivel molecular por si tuvieran dianas susceptibles de ser tratadas de forma dirigida.

## BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup>Chen JY, Chen IW, et al. Synchronous diagnosis of metastatic cancer to the thyroid is associated with poor prognosis. *Endocr Pathol.* 26(1):80-6, 2015.

<sup>2</sup>Nixon IJ, Coca-Pelaz A, et al. Metastasis to the Thyroid Gland: A Critical Review. *Ann Surg Oncol.* 24(6):1533-1539, 2017.

<sup>3</sup>Romero Arenas MA, Ryu H, et al. The role of thyroidectomy in metastatic disease to the thyroid gland. *Ann Surg Oncol.* 21(2):434-9, 2014.

<sup>4</sup>Egaña N, Socías C, et al. Thyroid metastasis of lobular breast carcinoma. *Endocrinol Nutr.* 2012;59:219–22.

<sup>5</sup>Di Micco, R., Santurro, et al. Rare sites of breast cancer metastasis: a review; *Translational Cancer Research*, 8 (6), 2019.

<sup>6</sup>Pusztaszeri M, Wang H, et al. Fine-needle aspiration biopsy of secondary neoplasms of the thyroid gland: a multi-institutional study of 62 cases. *Cancer Cytopathol.* 123(1):19-29, 2015.

<sup>7</sup>Majers MJ, Dueber JC, et al. Metastatic ductal carcinoma of the breast to the thyroid gland diagnosed with fine needle aspiration: a case report with emphasis on morphologic and immunophenotypic features. *Diagn Cytopathol.* 2016;44:530–534.

<sup>8</sup>Lacka K, Breborowicz D, et al. Thyroid metastases from a breast cancer diagnosed by fine-needle aspiration biopsy: case report and overview of the literature. *Exp Oncol.* 2012; 34:129–133.

<sup>9</sup>Bourcier K, Fermeaux V, et al. Lobular Breast Carcinoma Metastasis to the Thyroid Gland: Case Report and Literature Review. *J Breast Cancer.* 21(4):463-467, 2018.

<sup>10</sup>Hynes RO. Metastatic Potential: Generic Predisposition of the Primary Tumor or Rare, Metastatic Variants—Or Both?. *Cell* ;113: 821–823, 2003.

<sup>11</sup>Fares J, Fares MY, et al. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. *Signal Transduction and Targeted Therapy*; 5:28, 2020.

# CARCINOMA MICROCÍTICO TRAQUEAL METASTÁSICO. A PROPÓSITO DE UN CASO DE SUPERVIVENCIA INESPERADA

Maria Luisa Calvo Castillo<sup>1</sup>, Marta Santos Peña<sup>1</sup>, Alberto Varas Pérez<sup>1</sup>,  
Carmen Beato Zambrano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital universitario de Jerez de frontera  
Correo electrónico: mlcc93@hotmail.es

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma microcítico primario de tráquea se ha descrito en muy pocas ocasiones debido a su baja frecuencia. Presentamos el caso de un varón de mediana edad diagnosticado de carcinoma microcítico traqueal estadio IV con lesiones metastásicas a nivel central tratado con quimioterapia sistémica y RT con respuesta parcial alta mantenida durante 6 años.

## CASO CLÍNICO

**ANAMNESIS.** Varón de 57 años ex fumador y ex bebedor sin otros antecedentes personales de interés que presenta cuadro clínico de disnea de 6 meses de evolución. Ante esta situación su médico de atención primaria realiza radiografía de tórax sin hallazgos patológicos y derivación a neumología y otorrinolaringología. Tras espirometría con hallazgos de broncopatía crónica se realizó laringoscopia objetivando lesión subglótica excrecente ocupando casi la totalidad de la luz y precisando de traqueostomía urgente con toma de biopsia.

**EXPLORACIÓN FÍSICA.** Cuando acude a consulta de primera visita de Oncología médica: Buen estado general, consciente, orientado y colaborador. Bien hidratado y perfundido. Murmullo vesicular disminuido de manera generalizada bilateralmente. Tras traqueostomía con cánula normoinserta y con estoma de adecuado aspecto.

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

- TAC cuello: Se observa una lesión laringotraqueal intraluminal a la altura de cartílago cricoides y primer anillo traqueal

que se extiende desde la pared posterior con unos diámetros de aprox. 18 x 17 x 20. Deja una luz aérea o canal aéreo anterior con forma de menisco con diámetro de 3 mm y tiene captación heterogénea. Espacios glótico y supraglótico aparentemente conservados con luz permeable. Se observan adenopatías de tamaño significativo, o conglomerado, en mediastino superior paratraqueal izquierdo. En los cortes incluidos de cráneo, se observa una lesión focal de aproximadamente 3 cm de diámetro axial máximo con captación más o menos homogénea. Parece existir otra captación en anillo de 6 mm que parece situarse en el tronco.

- RMN de cráneo y cuello (Imagen 1 y 2): Se observa una masa de 3 cm de diámetro localizada, aparentemente intraventricular, en atrio y asta occipital del ventrículo lateral izquierdo, que capta intensamente contraste. Dudosa lesión redondeada con morfología en anillo, situada en cuarto ventrículo de 0,5 cm de diámetro. A nivel del cuello: lesión supraglótica de 2,1 cm x 1,7 cm x 2,3 cm con aparente infiltración de cartílago cricoides y primer anillo traqueal, compatible con neoplasia. Adenopatías mediastínicas superiores, pretraqueales de hasta 1,5 cm, aparentemente metastásicas.
- Anatomía patológica: Mucosa laríngeotraqueal infiltrada por carcinoma indiferenciado de células pequeñas tipo oat cell.

**DIAGNÓSTICO.** Carcinoma microcítico traqueal estadio IV con lesiones metastásicas a nivel central.

**TRATAMIENTO.** Tras presentar el caso en el comité de tumores se decide tratamiento según esquema Cisplatino-Etopósido x 6 ciclos. Tras

comprobar respuesta parcial alta (casi completa) a nivel traqueal y estabilización de la enfermedad central se realiza tratamiento complementario con radioterapia a nivel craneal y traqueal.

**EVOLUCIÓN.** Tras tratamiento con quimioterapia y radioterapia se comprueba en posteriores TAC de reevaluación enfermedad estable a nivel craneal y mantenimiento de la respuesta casi completa a nivel traqueal. Tras 4 meses de fin de radioterapia pudo retirarse progresivamente la cánula y ostomía traqueal. Comienza seguimiento bimensual y posteriormente cada 6 meses con TC como prueba de imagen de control.

**SITUACIÓN CLÍNICA ACTUAL.** En la actualidad el enfermo mantiene enfermedad estable desde hace 6 años con revisiones ya anuales por el servicio de Oncología médica sin otras complicaciones asociadas.

## DISCUSIÓN

La mayoría de los tumores traqueales ocurren por invasión directa de la tráquea por carcinoma de pulmón, esófago, laringe o glándula tiroides.

La mayoría de las neoplasias traqueales son carcinomas de células escamosas seguidos de los carcinomas adenoides quísticos. Los tumores traqueales primarios menos comunes incluyen carcinoma mucoepidermoide, carcinomas broncogénicos de células no escamosas, sarcomas, tumores carcinoides o los adenomas pleomórficos.

Histológicamente, los tumores neuroendocrinos (TNE) de pulmón son parte de un espectro de tumores que se caracterizan por un comportamiento biológico sorprendentemente diferente. En un extremo del espectro se encuentran los TNE típicos, que son neoplasias de bajo grado (bien diferenciadas) de crecimiento lento que rara vez metastatizan a estructuras extratorácicas. En el otro extremo del espectro se encuentran los carcinomas neuroendocrinos de alto grado (poco diferenciados), tipificados por el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) y los carcinomas neuroendocrinos de células grandes, que se comportan de forma agresiva, con un crecimiento tumoral rápido y una diseminación temprana a distancia.

Los tumores carcinoides traqueales son relativamente inusuales y se producen preferentemente en los bronquios. La mayoría son carcinoides típicos histológicamente y producen

cantidades menores de serotonina que los que se localizan en intestino medio.

El enfoque del tratamiento general en los tumores traqueales depende de si el tumor es susceptible de resección quirúrgica, así como del tipo histológico. En el caso de los carcinomas neuroendocrinos de alto grado pobremente diferenciados en un sitio primario, se han documentado bien las tasas de respuesta altas con el uso de un agente de platino (carboplatino o cisplatino) y etopósido. Se han observado tasas de respuesta similares altas en pacientes con enfermedad de sitio primario desconocido, y esto representa un enfoque estándar. El resultado del tratamiento depende del estadio y de la histología del tumor traqueal.

La histología tiene un impacto significativo en el pronóstico y los pacientes con carcinoma de células escamosas generalmente tienen un pronóstico peor en comparación con otros subtipos. La resecabilidad es la característica pronóstica más fuerte junto con la naturaleza histológica.

En relación a lo anteriormente expuesto, se presenta un caso no solo de histología y localización atípica, sino de evolución clínica favorable muy diferente a la esperada. Es un ejemplo que ilustra como en determinadas ocasiones es inapropiado extrapolar pronósticos entre patologías, por muy similares que puedan llegar a ser, y como eso llegado el momento podría repercutir incluso en la toma de decisiones sobre medidas invasivas y por tanto en la vida del enfermo.

**El matiz especial a este caso lo aporta la supervivencia no esperada de un tumor agresivo con histología y estadio de pobre pronóstico. Plasma una situación inusual pero real de como en determinadas ocasiones nos podemos dejar llevar por los pronósticos infaustos de otros tumores que extrapolamos a los tumores infrecuentes sobre los que tenemos menos conocimientos.**

Similares estadios con un mismo tratamiento pero en tumores con histologías y orígenes diferentes no suelen tener una misma evolución y pronóstico sobre el paciente, lo cual es fundamental reflejar en la historia clínica y transmitir al enfermo.

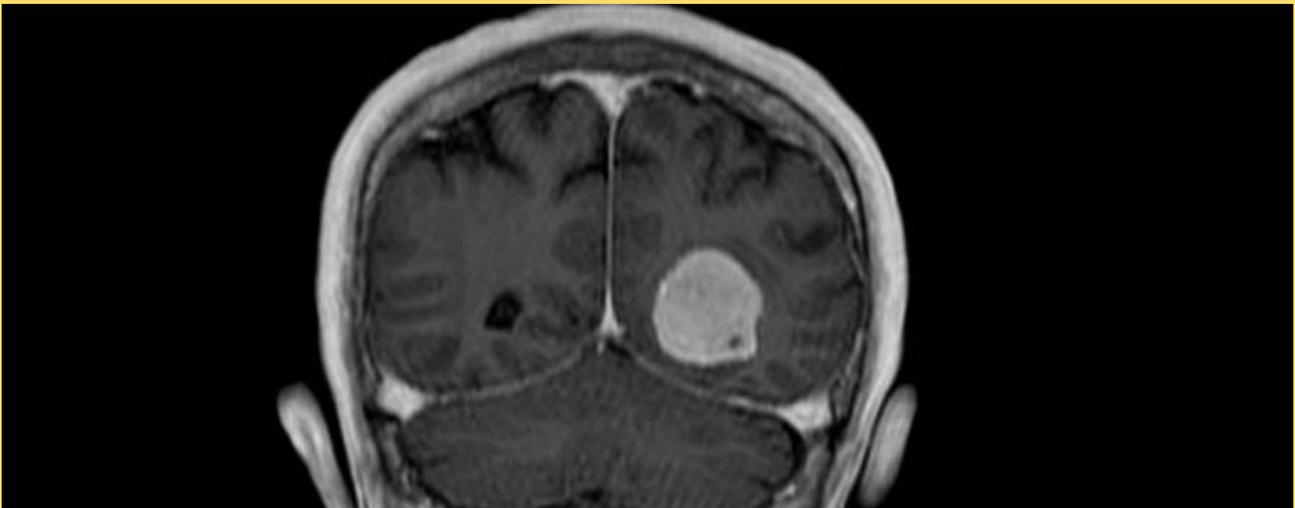
## BIBLIOGRAFÍA

Urdaneta AI, Yu JB, Wilson LD. Population based cancer registry analysis of primary tracheal carcinoma. Am J Clin Oncol. 2011;34(1):32-7.

Fischer S, Kruger M, McRae K, Merchant N, Tsao MS, Keshavjee S. Giant bronchial carcinoid tumors: a multidisciplinary approach. Ann Thorac Surg. 2001;71(1):386-93.

Gaissert HA, Grillo HC, Shadmehr MB, Wright CD, Gokhale M, Wain JC, Mathisen DJ. Supervivencia a largo plazo después de la resección de carcinoma adenoide primario quístico y de células escamosas de tráquea y carina. Ann Thorac Surg. Diciembre de 2004; 78 (6): 1889-96.

Regnard JF, Fourquier P, Levasseur P. Results and prognostic factors in resections of primary tracheal tumors: a multicenter retrospective study. The French Society of Cardiovascular Surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 1996 Apr;111(4):808-13.



*Imagen 1 (superior). Masa de 3 cms. de masa localizada, aparentemente intraventricular, en atrio y asta occipital del ventrículo lateral izquierdo.*

*Imagen 2 (izquierda). Lesión supraglótica con aparente infiltración de cartílago cricoides y primer anillo traqueal.*



**GETTHI**

Grupo Español de Oncología Transversal  
y Tumores Huérfanos e Infrecuentes

Patrocinado por



**IPSEN**  
Innovation for patient care