



GETTHI

Grupo Español de Oncología Transversal
y Tumores Huérfanos e Infrecuentes

GETTHI-Xperience.

Volumen 4

Casos clínicos. Simposio GETTHI

GETTHI-Xperience.

Volumen 4

Casos clínicos. Simposio GETTHI

GETTHI-Xperience.

Volumen 4

Casos clínicos. Simposio GETTHI

ISBN 978-84-09-59869-4

Directores de la publicación: Carmen Beato
Zambrano y Elena María Brozos Vázquez.

Diseña y maqueta: Axioma Comunicaciones

Editado en mayo de 2025



GETTHI

Grupo Español de Oncología Transversal
y Tumores Huérfanos e Infrecuentes

PRÓLOGO

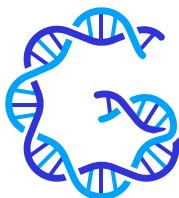
La tecnología es sin duda el elemento clave que ha permitido un avance exponencial de la oncología en las últimas décadas.



Aparte de la incorporación a la práctica asistencial de herramientas moleculares como la secuenciación de próxima generación o los arrays de metilación, la explotación del "big data" se perfila como una novedad que formará parte de nuestra rutina en un futuro cercano.

Sin embargo, resulta interesante cómo nuestra capacidad de obtener información masiva está obligando al desarrollo de una medicina centrada en el caso singular.

Así, el paradigma de la individualización del manejo del paciente está permitiendo poner al servicio de cada persona el conocimiento obtenido mediante técnicas como las plataformas moleculares "ómicas" o la minería de datos.



Igualmente, podemos emplear estas herramientas para "diseccionar" casos particulares y obtener una información única sobre la biología del cáncer y su tratamiento.



Esto explica la proliferación de iniciativas como los comités moleculares, en los que GETHI es pionero, y el éxito de obras como el "GETHI experience" aquí presentado en su tercera edición.

Este trabajo cumple una función didáctica doble; por un lado, pone al servicio de la comunidad experiencias enriquecedoras por su excepcionalidad o características singulares; por otro, subraya la importancia de considerar cada paciente de forma aislada.

Es en este contexto donde la figura del médico surge con especial fuerza. A pesar del perfeccionamiento de los algoritmos de decisión, integrando datos clínicos y moleculares cada vez más complejos, y la adopción incuestionable de la medicina basada en la evidencia, es el clínico quien debe adaptar a cada persona concreta el conocimiento general.

Esta capacidad de traducir los grandes avances científicos y terapéuticos en estrategias singulares pensadas "caso a caso" es una labor difícil en la que trabajos como "GETHI experience" pretende aportar un elemento más de conocimiento, clave para el éxito en el tratamiento del cáncer.

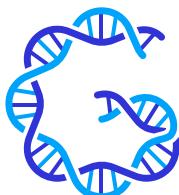


Dr. Jesús García-Donas Jiménez
Presidente de GETHI

NOTA BIOGRÁFICA



Licenciada en Medicina y Cirugía en el año 2006 por la Universidad de Santiago de Compostela (USC), y realiza la formación MIR como especialista en Oncología Médica en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS) entre 2007 y 2011. Además, complementa la formación en el Royal Marsden Hospital en Londres (UK) y en el Paul Brousse Hospital en Villejuif (France). Realiza en 2009 el Diploma de Estudios Avanzados predoctoral por la Universidad de Santiago de Compostela.



GETTHI
Grupo Español de Oncología Transversal
y Tumores Huérfanos e Infrecuentes

Desempeña su labor asistencial como médica adjunta en el Hospital Universitario de Santiago de Compostela (CHUS) desde 2011 hasta 2022, y su labor investigadora en el grupo ONCOMET y Unidad de Biopsia Líquida de dicho hospital. Desde diciembre 2022 es médica adjunta en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC).

Cursa en 2017-2018 el Máster Propio en Oncología Torácica por la Universidad Cardenal Herrera, y en 2018-2019 el Máster Propio en Oncología Digestiva. Realiza en el año 2019-2020 el Máster en Oncología Molecular y el Máster en Inmuno-Oncología, ambos en la Universidad Rey Juan Carlos. En el año 2020 consigue el Título Propio de Experto en Oncología de Precisión por la Universidad Francisco de Vitoria.

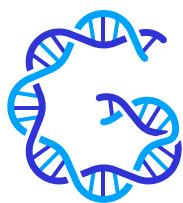
Secretaria de Grupo de Investigación en Tumores Digestivos (GITuD), vocal de la Junta Directiva de GETTHI, vocal de la sección de trombosis de la SEOM, autora de varios módulos del Máster Universitario en Tumores Infrecuentes y Cáncer de Origen Desconocido de la Universidad Cardenal Herrera. Miembro de las sociedades científicas: ESMO (European Society Medical Oncology), SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica), SOG (Sociedad Oncológica Gallega), grupo TTD.

Sus líneas de trabajo actualmente se centran en tumores digestivos y neuroendocrinos, así como trombosis y cuidados continuos. Asimismo, la investigación que realiza está focalizada en el uso de la biopsia líquida en estos tipos tumorales.

Elena María Brozos Vázquez



NOTA BIOGRÁFICA



GETTHI
Grupo Español de Oncología Transversal
y Tumores Huérfanos e Infrecuentes

Oncólogo Médico desde el año 2010. Especialista en tumores digestivos, 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 Contínuos y Prevención y Diagnóstico Precoz de dicha sociedad. Mis líneas de investigación se centran en la oncología digestiva, 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

ÍNDICE

Tumor phyllodes.....	página 8
<i>Maria Calderó Torra, Sheila Larrayad Sanz, Carla Sánchez Cortés, Julio Lambea Sorrosal, Javier Valencia Julve</i>	
Radioterapia sobre metástasis en paladar secundaria a neoplasia pulmonar...	página 11
<i>Sheila Larrayad Sanz, Maria Calderó Torra, Carlos Camacho Fuentes, Karla Andrea Osorio Macassi, María Luisa Ferrández Millán</i>	
Pembrolizumab como tratamiento agnóstico de mesotelioma papilar bien diferenciado	página 14
<i>Marina Soler Calvo, Pablo Rene Rivera Vargas, Andrea Posada Restrepo, José Del Corral Morales, Pablo Ayala de Miguel</i>	
Respuesta con selpercatinib en una paciente con adenocarcinoma de pulmón con fusión en RET en biopsia líquida	página 17
<i>Alejandro José Barroso Martínez, Paula Macias Rodríguez, Alejandra Velasco Gómez, Amparo Sánchez Gastaldo</i>	
Más rápido que nosotros: caso de un tumor torácico indiferenciado con deficiencia de SMARCA4.D	página 20
<i>Javier Pumares Pérez, Nerea González García, Elena Brozos Vázquez, Rafael López López</i>	
Utilidad de las técnicas de secuenciación masiva en el diagnóstico y la optimización terapéutica.....	página 23
<i>Blanca Campos Vives, Paloma Peinado Martín</i>	
Adenocarcinoma primario de vulva tipo glándula mamaria.....	página 26
<i>Maria Calderó Torra, Sheila Larrayad Sanz, Angie Yurani Ramos de Los Ríos, Marina Gascón Ferrer, Ana Goás Gómez</i>	
Carcinoma de células acinares de parótida izquierda	página 29
<i>Sheila Larrayad Sanz, Angie Yurani Ramos De Los Ríos, María Calderó Torra, María Luisa Ferrández Millán, Karla Andrea Osorio Macassi</i>	
Melanoma de mucosa sinonasal (snmm): radioterapia como tratamiento adyuvante.....	página 33
<i>Carlos Camacho Fuentes, Marta Pérez Cobos, Jaime Rubio Pérez, Carla Sánchez Cortés</i>	
Hemangioendotelioma óseo multifocal primario - a la búsqueda de un diagnóstico	página 37
<i>Cristóbal Carrasco Picazo, Patricia Capdevila Gaudens, Roberto Díaz Beveridge</i>	
Melanoma coroideo, tras 26 años a la sombra	página 40
<i>Maria Nevado Rodriguez, Luis Ignacio Hermoso Rodriguez, Pablo del Amor Gómez, M. Carmen Alonso López</i>	
Manejo paliativo de Neurofibromatosis 2 con Bevacizumab.....	página 43
<i>Jesús Peña-López, Diego Jiménez-Bou, Iciar Ruiz-Gutiérrez, Darío Sánchez-Cabrero</i>	
Evolución de un Estesioneuroblastoma irresecable.....	página 46
<i>Angie Yurani Ramos De Los Ríos, María Calderó Torra, Sheila Larrayad Sanz, Victoria Navarro Aznar, Sara Esteras Pérez</i>	

Cáncer medular de tiroides, importancia de NGS, a propósito de un caso.....	página 50
<i>Pablo Pita López, Luis Ángel León Mateos, Santiago Aguín Losada, Beatriz Bernárdez Ferrán, Martín Giráldez Martínez</i>	
Desafíos en el hepatocarcinoma en paciente joven.....	página 54
<i>Fátima Ruiz Ramírez, Rocío Galán Moral, Yolanda Ruiz Ramírez, María García Obrero, Marina López Moreno, Ana Romero Alfaro</i>	
Hormonoterapia, una opción válida para el tumor de células de la granulosa	página 56
<i>Icíar Ruiz-Gutiérrez, Diego Jiménez-Bou, Jesús Peña-López, Ana Pertejo-Fernández</i>	
Angiosarcoma y cáncer de tiroides en xeroderma pigmentoso.....	página 59
<i>Patricia Capdevila Gaudens, Cristóbal Carrasco Picazo, Francisco Javier Perea Rojo, Núria Gómez Sepúlveda, Roberto Pedro Díaz Beveridge</i>	
Tumor miofibroblás-co inflamatorio con reordenamiento de ALK	página 62
<i>Paula Macías Rodríguez, Alejandra Velasco Gómez, Alejandro Barroso Martínez, Rafael Buezas Pérez, Irene Carrasco García</i>	
Síndrome de Cowden y Manec: entidades raras con mutaciones en pten en común	página 64
<i>Paula Rodríguez, Ana Cardeña, Isabel Alejandra Castellano, Alba Rosa, Carintia Dorta, Raúl Eduardo Amurrio, María Luisa Soriano, Carolina Hernández, María Gutiérrez, Alicia Herrero, Lucía Herrera, Juan Carlos De Rozas, Isaac Nuñez</i>	
Valor de la radioterapia en el linfoma de células t/nk nasal: a propósito de un caso	página 67
<i>Maria Leticia Del Campo Rodríguez-Ponga, Walter Armando Vasquez Rivas, Ignacio Navarro Ruiz de Adana, María Salvadores Palacios</i>	
Tumor desmoplásico de células redondas y pequeñas.....	página 70
<i>Alejandra Velasco Gómez, Alejandro José Barroso Martínez, Paula Macías Rodríguez</i>	
Manejo de adenocarcinoma de ampolla de Vater en líneas avanzadas, la importancia del estudio molecular	página 72
<i>Mónica Esteban García, Teresa Robles Bermejo, Yanelis Pernas Sánchez, Xabier Mielgo-Rubio, Juan Carlos Cámara Vicario</i>	
Valorar cómo tratar en adenocarcinoma de pulmón	página 75
<i>Teresa Robles Bermejo, Mónica Esteban García, Yanelis Pernas Sánchez, Rocío Avilés Peña, Xabier Mielgo Rubio, Elisabeth Jimenez Aguilar</i>	
Nivolumab-ipilimumab como estrategia de tratamiento en el tumor de Wilms recidivante	página 77
<i>Blanca Campos Vives, Jesús García-Donas</i>	
Impacto de la identificación de firmas genéticas no humanas en el diagnóstico y manejo del cáncer de origen desconocido.....	página 79
<i>Joseline San Miguel Barros, Jesús García Donas</i>	

TUMOR PHYLOODES

Maria Calderó Torra¹, Sheila Larrayad Sanz¹, Carla Sánchez Cortés¹, Julio Lambea Sorrosal¹, Javier Valencia Julves¹,

¹Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza
Correo electrónico: mariaarnalrondan@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en la mujer española; representa el 30% de los tumores en mujeres y es el segundo en frecuencia entre los cánceres de diagnóstico reciente en todo el mundo.

A pesar de que el riesgo de desarrollar este cáncer ha ido en aumento hasta principios de los años ochenta, actualmente, en los países desarrollados, la incidencia se mantiene estable e incluso presenta una cierta tendencia a la disminución. Su supervivencia media relativa tras cinco años es del 89.2% de forma global.

El tumor filoides o phyllodes (TP) de mama es una neoplasia fibroepitelial muy infrecuente que representa alrededor de un 1% de todos los tumores mamarios. A continuación, profundizaremos en este tipo de tumor: es el caso de una paciente mujer de 90 años, afecta de un TP de mama a la que se propone, dado su contexto clínico, exéresis vs seguimiento estrecho.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Paciente mujer de 90 años, sin alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos.

- Antecedentes médicos: HTA, TBC en la infancia, osteoporosis, insuficiencia venosa crónica y ciática.
- A. quirúrgicos: prótesis de cadera izquierda hace 19 años.
- A. oncológicos: diagnosticada en 2017 de Adenocarcinoma rectal uT3 uN+, tratado con RT neoadyuvante de ciclo corto (25

Gy a 500 cGy por fracción sobre pelvis) + cirugía (resección anterior baja + colostomía terminal).

- Sin tratamiento farmacológico habitual.

En el seguimiento posterior, se solicitó un TC toraco-abdomino-pélvico (05/03/2022) en el que se objetiva un nódulo sólido de unos 24 mm en planos profundos de mama derecha, sin apreciar signos de recaída local ni enfermedad a distancia [ver figura 1A].

Ante este hallazgo casual, se propone completar estudio con mamografía y ecografía.

Exploración física

A la exploración física, destaca una lesión nodular en CCSS de mama derecha, de unos 2 cms, de consistencia aumentada, pero no leñosa.

Pruebas complementarias

Mamografía y ecografía 04/05/2022: Mamografía: patrón glandular heterogéneo. Calcificaciones aisladas benignas bilaterales. Calcificaciones vasculares. MD: nódulo de aproximadamente 3,3 cm de diámetro mayor con bordes parcialmente mal definidos de sospecha (B-5), localizado en cuadrantes externos [ver figura 1B]. Ecografía: Adenopatías axilares bilaterales inespecíficas. Nódulo hipoecoico ovoideo de aproximadamente 3 cm de diámetro mayor localizado en cuadrantes externos de MD que se biopsia. Conclusión: BI-RADS 5 MD. Biopsia trucut.

Anatomía patológica

Mama derecha, CCEE (BAG): Tumor bifásico con moderada hipercelularidad estromal, sugestivo de **tumor phyllodes**.

Diagnóstico

Tumor phyllodes de mama derecha.

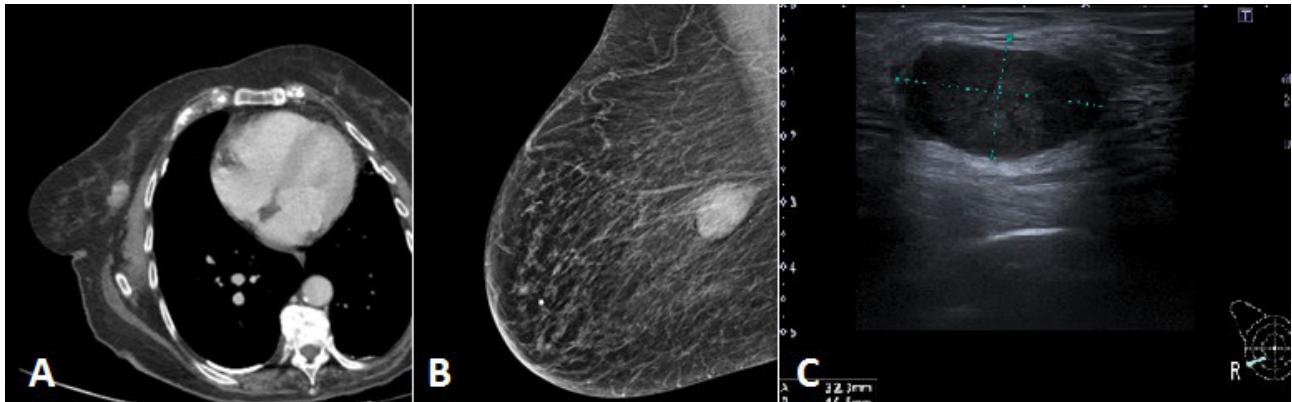


Figura 1. A) TC toraco-abdomino-pélvico 05/03/2022. B) Mamografía 04/05/2022. C) Ecografía mamaria 23/02/2023.

Tratamiento

Se presenta el caso en comité de tumores de mama el 24/05/22 y se decide derivar a cirugía. En su consulta, valorado el tumor, estado general y la edad de la paciente se le propone exéresis de la lesión versus control.

Evolución

La paciente opta por realizar seguimiento estrecho, con control ecográfico a los 3 meses, que se demora.

- Ecografía 23/02/2023: imagen nodular sólida, ovalada y ligeramente lobulada, bien delimitada de 32 x 16,5 mm en cuadrante inferoexterno de mama derecha compatible con la tumoración descrita en informe clínico (tumor filodes). BI-RADS 3 [ver figura 1C].

Ante la estabilidad tumoral objetivada por ecografía y la ausencia de hallazgos patológicos destacables en la exploración física, se solicita nueva ecografía de control en seis meses y se cita a la paciente para control clínico con los resultados.

Se decide seguimiento exclusivo por el servicio de ginecología.

Situación clínica actual de la paciente

Actualmente la paciente no ha presentado empeoramiento del estado general, sigue controles clínicos y ecográficos de forma regular por parte del servicio de ginecología,

sin objetivarse crecimiento tumoral hasta la fecha.

COMENTARIOS/DISCUSIÓN

El tumor filoides o phyllodes (TP) de mama es una neoplasia fibroepitelial rara (incidencia notificada de <1%) que representa el 1% de todos los tumores de mama y el 2% al 3% de los tumores fibroepiteliales de mama^{1, 2, 3}.

La edad media de presentación de este tipo de tumores son los 45 años⁴; ocurren en mujeres más jóvenes en comparación con los cánceres de mama de tipo epitelial, típicos⁵.

Se caracterizan por su bifaciedad, es decir, la presencia de componentes estromales y epiteliales al mismo tiempo. Presentan riesgo potencial de recurrencia local⁶ y de metástasis poco comunes, y su malignidad está determinada por el grado de diferenciación estromal que presentan⁷. Se clasifican principalmente en tres grupos propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS): benignos, limitrofes y malignos^{4, 8, 9}, en función de un conjunto de características histológicas que incluyen el grado de hipercelularidad del estroma, la atipia citológica y la actividad mitótica⁶.

La cirugía es la piedra angular del tratamiento. Las guías de la Red Nacional Integral del Cáncer

(NCCN, por sus siglas en inglés)¹⁰ defienden una escisión local amplia con márgenes ≥ 1 cm, sin estatificación axilar para tratar los TP de la mama. Un margen negativo es un tratamiento aceptable después de una lumpectomía por TP⁹. Los márgenes quirúrgicos estrechos son asociados con un mayor riesgo de recurrencia local, pero no son una indicación absoluta para mastectomía cuando la mastectomía parcial no logra un margen ≥ 1 cm. No existen datos prospectivos aleatorizados que respalden el uso de la RT para los TP. Sin embargo, en el entorno donde la recurrencia adicional crearía una significativa morbilidad, se puede considerar la RT siguiendo los mismos principios que se aplican al tratamiento de los tejidos blandos sarcoma¹⁰.

BIBLIOGRAFÍA

¹J.G. Azzopardi. Sarcoma of the Breast, WB Saunders Co, Philadelphia (1979), pp. 355-359

²K. Kario, S. Maeda, Y. Mizuno, et al. Phyllodes tumor of the breast: a clinicopathologic study of 34 cases J Surg Oncol, 45 (1990), pp. 46-51

³M.D. Rowell, R.R. Perry, J.G. Hsiu, S.C. Barranco Phyllodes tumors Am J Surg, 165 (1993), pp. 376-379

⁴Rayzah M. Phyllodes Tumors of the Breast: A Literature Review. Cureus. 2020 Sep 7;12(9):e10288. doi: 10.7759/cureus.10288. PMID: 32923300; PMCID: PMC7478785.

⁵Strode M, Khoury T, Mangieri C, Takabe K. Update on the diagnosis and management of malignant phyllodes tumors of the breast. Breast. 2017 Jun;33:91-96. doi: 10.1016/j.breast.2017.03.001. Epub 2017 Mar 19. PMID: 28327352.

⁶Velázquez-Dohorn M, Gamboa-Domínguez A, Medina-Franco H. Tumor filodes de la mama. Análisis clínico e histopatológico de 22 casos [Phyllodes tumor of the breast: clinicopathologic analysis of 22 cases]. Rev Invest Clin. 2013 May-Jun;65(3):214-20. Spanish. PMID: 23877808.

⁷Jesenková A, Mergancová J, Mergancová J Jr, Dvořáková D, Šnábllová E, Hácová M. Phyllodes tumor and its malignization into invasive ductal carcinoma a case report. Rozhl Chir. 2021 Summer;100(6):295-301. English. doi: 10.33699/PLS.2021.100.6.295-301. PMID: 34465119.

⁸Zhang Y, Kleer CG. Phyllodes Tumor of the Breast: Histopathologic Features, Differential Diagnosis, and Molecular/Genetic Updates. Arch Pathol Lab Med. 2016 Jul;140(7):665-71. doi: 10.5858/arpa.2016-0042-RA. PMID: 27362571.

⁹Ogunbiyi S, Perry A, Jakate K, Simpson J, George R. Phyllodes tumour of the breast and margins: How much is enough. Can J Surg. 2019 Feb 1;62(1):E19-E21. doi: 10.1503/cjs.005718. PMID: 30694037; PMCID: PMC6351251.

¹⁰Guidelines Version 3.2022 05/07/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®).

¹¹Ben Hassouna J, Damak T, Gamoudi A, Chargui R, Khomsi F, Mahjoub S, Slimene M, Ben Dhiab T, Hechiche M, Boussen H, Rahal K. Phyllodes tumors of the breast: a case series of 106 patients. Am J Surg. 2006 Aug;192(2):141-7. doi: 10.1016/j.amjsurg.2006.04.007. PMID: 16860620.

¹²Kolak A, Kamińska M, Sygit K, Budny A, Surdyka D, Kukietka-Budny B, Burdan F. Primary and secondary prevention of breast cancer. Ann Agric Environ Med. 2017 Dec 23;24(4):549-553. doi: 10.26444/aaem/75943. Epub 2017 Jul 18. PMID: 29284222.

¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?

1. El tumor phyllodes de mama es una neoplasia fibroepitelial muy infrecuente que representa alrededor de un 1% de todos los tumores mamarios.
2. La cirugía es la piedra angular del tratamiento, sin embargo, en este caso se optó por un manejo menos agresivo.
3. No existen hasta la fecha datos prospectivos aleatorizados que respalden el uso de la RT para estos tumores.

RADIOTERAPIA SOBRE METÁSTASIS EN PALADAR SECUNDARIA A NEOPLASIA PULMONAR

**Sheila Larrayad Sanz¹, María Calderó Torra¹, Carlos Camacho Fuentes¹,
Karla Andrea Osorio Macassi¹, María Luisa Ferrández Millán¹**

¹Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza
Correo electrónico: sheilarrayad@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La neoplasia pulmonar es un tipo de cáncer que metastatiza con facilidad a otros órganos como hígado, cerebro, ganglios linfáticos... pero en este caso presentamos un sitio infrecuente de aparición de enfermedad pulmonar a distancia como es la mandíbula.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Varón de 77 años que a finales de febrero 2021 comienza estudio por síndrome constitucional de 2 meses de evolución, siendo diagnosticado de carcinoma escamoso de pulmón estadio IV. Comienza quimioterapia adyuvante en marzo 2021 con cisplatino-vinorelbina y lo derivan a nuestro servicio para valoración de tratamiento radioterápico sobre metástasis palatina.

El paciente refiere haber cambiado a dieta triturada aunque no refiere dolor, solo sensación molesta al movilizar la mandíbula. Comenta sangrado ocasional de la masa.

Antecedentes personales

- Exfumador hace 16 años. Jubilado (administrativo). No conoce contacto con productos químicos.
- Enfermedades: DM tipo 2. HTA. Dislipemia. ACxFA paroxística. Miocardiopatía hipertrófica no obstructiva con insuficiencia cardiaca. EPOC moderado (FEV1 1,94 (66%)). Enfisema centrolobulillar. Quiste subpleural izquierdo. Bronquiectasias de tracción en LII. Dilatación de arterias pulmonares (2017). Anemia ferropénica/proceso crónico.

- Intervenciones quirúrgicas: colecistectomía en la infancia.
- Tratamiento habitual: pantecta, januvia, deltius, hierro, seguril, elecor, entresto, omacor, solodyx, tebetane, zaldiar, xoterna, Eliquis 5 (Apixaban).
- Antecedentes familiares oncológicos: no recuerda.
- Portador de marcapasos. El paciente no ha recibido tratamiento radioterápico previo.

Exploración física

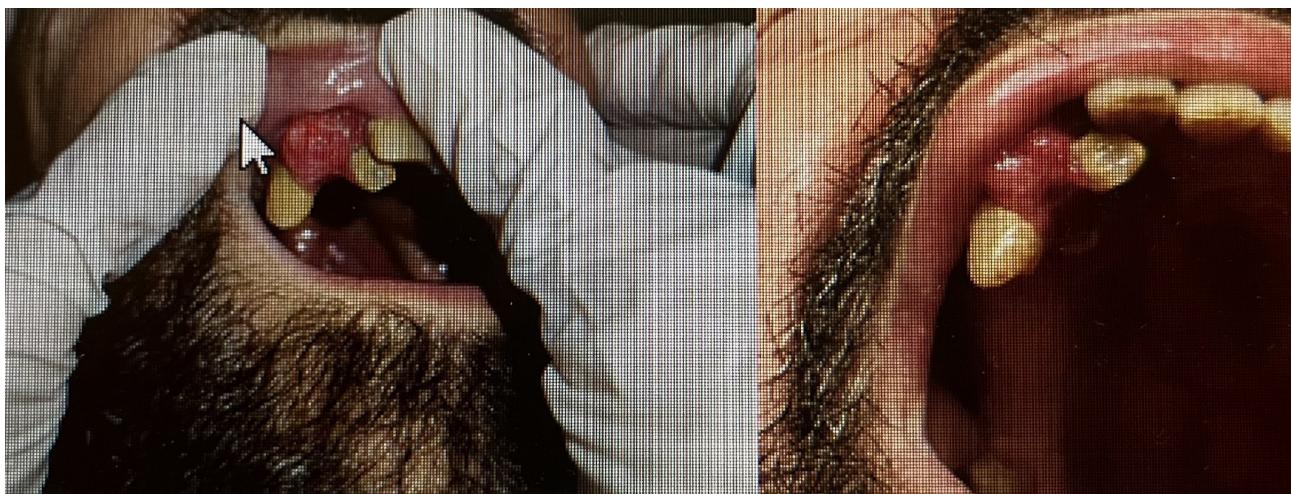
Arcada dental superior: masa sobre paladar durencia derecha polilobulada y excrecente, con abundante vascularización que engloba encía maxilar superior, paladar duro. No sangrado espontáneo.

Pruebas complementarias

- Pruebas Función Respiratoria (26-3-21):** Limitación ventilatoria de tipo mixto, de predominio obstructivo moderado. Descenso leve de DLCO que corrige por el volumen alveolar. FEV1: 1,65 (61%), FVC: 2,39 (67%), FEV1/FVC: 69%. DLCO: 64%, KCO: 100%.
- TAC (29-3-21):** Neoplasia primitiva de pulmón T4 N2 M1b (Hepática). Estadio IV. Paquipleuritis bilateral. Cardiomegalia. Hipertensión pulmonar. Quistes renales simples bilaterales.
- PET-TAC (7-4-21):** Carcinoma en lóbulo superior de pulmón derecho. Metástasis linfáticas mediastínicas 4L y 6. Tumoración hepática compatible con metástasis de tumor primario. Adenopatía abdominal interaortocava. Lesión ósea en maxilar superior compatible con metástasis secundaria.

Anatomía patológica

Biopsia bronquial (29-3-21): Carcinoma pulmonar de células no pequeñas (CPCNP/OMS).



- Tipo: Carcinoma escamoso con necrosis.
- Grado histológico: G2.
- Mínima reacción desmoplásica.
- Componente linfoide intra y peritumoral: escaso.
- Inmunohistoquímica: p40+.

Diagnóstico

Cáncer escamoso de pulmón T4 N2 M1c, Estadio IV (ganglionares, hepática, maxilar superior).

Tratamiento

- Técnica: VMAT unidad TRUE BEAM. IGRT Cone Beam diario
- Plan general: RT+QT
- Fecha inicio de tratamiento: 28/04/2021
- Fecha fin de tratamiento: 13/05/2021
- Toxicidad: mucosa G2.

Zonas tratadas	Volumen dosis (Gy)	Fraccionamiento (cGy)
Arcada dental superior	30	300

Evolución

Tras el tratamiento radioterápico recibido, el paciente consiguió una clara reducción tumoral a nivel del paladar y el cese completo del sangrado, lo que favoreció su calidad de vida pudiendo volver a introducir dieta normal.

Con la quimioterapia se consiguió enlentecimiento de la progresión neoplásica, aunque a pesar de todo el tratamiento oncológico recibido, el paciente finalmente fallece en marzo del 2022.

COMENTARIOS/DISCUSIÓN

El tratamiento del cáncer de pulmón depende de las características funcionales del paciente así como del estadiaje en el que se diagnostique la enfermedad.

De cara al tratamiento radioterápico, en tumores localizados el fraccionamiento estándar utilizado es 60-66 Gy a 2 Gy por fracción, mientras que en pacientes oligometastásicos se pueden utilizar diferentes esquemas de SBRT con intención radical. En nuestro caso, como el paciente ya se diagnosticó en estadio IV, la intención del tratamiento radioterápico fue paliativa y se utilizó uno de los esquemas más comunes (30 Gy a 3 Gy por fracción), que cumplió con su objetivo de prescripción que fue la de reducir el tamaño de la lesión, el cese del sangrado y por ende la mejoría de la calidad funcional del paciente.

La neoplasia pulmonar es un tipo de cáncer que como hemos comentado metastatiza con facilidad a otros órganos como hígado, cerebro, ganglios linfáticos... pero en este caso presentamos un sitio infrecuente de aparición de enfermedad pulmonar a distancia como es la mandíbula, y por ello nos parecía interesante incluirlo y comentarlo para que pacientes de características similares se puedan beneficiar de dicho tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

Cheung P, Faria S, Ahmed S, Chabot P, Greenland J, Kurien E, et al. Phase II study of accelerated hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for stage T1-3 N0 M0 non-small cell lung cancer: NCIC CTG BR.25. J Natl Cancer Inst. 2014;106:dju164.

Cheung P, Faria S, Ahmed S, Chabot P, Greenland J, Kurien E, et al. Phase II study of accelerated hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for stage T1-3 N0 M0 non-small cell lung cancer: NCIC CTG BR.25. J Natl Cancer Inst. 2014;106:dju164

AL-SARRAF, N. et al. Pattern and predictors of occult mediastinal lymph node involvement in non-small cell lung cancer patients with negative mediastinal uptake on positron emission tomography. Eur J Cardiothorac Surg 2008; 33:104-9.

ALBAIN, K. S. et al. North American Lung Cancer Intergroup Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA(pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). J Clin Oncol 2005; 23 (16s): 624S.

ANDRE, F.; GRUNENWALD, D.; PIGNON, J. P. et al. Survival of patients with resected N2 non-small cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. J. Clin Oncol 2000; 18:2981-2989.

AZZOLI, C. G. et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. J. Clin Oncol. 2009 27:6251-6266.

BRUNELLI, A. et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). Eur Respir J. 2009; 34:17-41.

¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?

1. Rareza de la localización: Las metástasis en el paladar son poco comunes, ya que los sitios más frecuentes de metástasis suelen ser pulmones, hígado, cerebro y huesos. Su presencia en el paladar puede indicar una enfermedad avanzada y una diseminación poco habitual, lo que genera interés tanto para diagnóstico como para manejo clínico.
2. Desafíos diagnósticos: Puede confundirse con tumores primarios del paladar (como carcinoma escamoso), por lo que distinguir entre metástasis y tumor primario es esencial. Requiere estudios histopatológicos e inmunohistoquímicos para determinar el origen metastásico.
3. Objetivos paliativos y funcionales: La radioterapia no solo busca controlar el crecimiento tumoral, sino también: Aliviar síntomas como dolor, sangrado o dificultad para hablar/comer. Preservar la función oral y la calidad de vida del paciente. Es una herramienta clave en el manejo paliativo cuando la cirugía no es viable.
4. Respuesta a radioterapia: Algunas metástasis en la cavidad oral responden bien a la radioterapia, dependiendo del tumor primario (por ejemplo, mama, pulmón, riñón). El interés radica en ver cómo responden distintos tipos de cáncer metastásico a la irradiación en una zona tan sensible y funcional como el paladar.
5. Consideraciones técnicas complejas: La cercanía con estructuras críticas como dientes, lengua, maxilar y mucosa bucal requiere una planificación precisa de la dosis para minimizar efectos secundarios como mucositis, osteorradiación o pérdida del gusto.

PEMBROLIZUMAB COMO TRATAMIENTO AGNÓSTICO DE MESOTELIOMA PAPILAR BIEN DIFERENCIADO

Marina Soler Calvo¹, Pablo Rene Rivera Vargas¹, Andrea Posada Restrepo¹, José del Corral Morales¹, Pablo Ayala de Miguel¹

¹Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres
Correo electrónico: marina61295@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El mesotelioma papilar bien diferenciado (MPBD) es una proliferación mesotelial poco común que se encuentra en la cavidad peritoneal y existe debate sobre su naturaleza y relación con el mesotelioma maligno; no cuenta con un tratamiento estándar establecido, por lo que inicialmente se recomienda vigilancia estrecha a largo plazo. Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de MPBD, en el que se utilizó Inmunoterapia, tras evidenciar progresión de su enfermedad durante su seguimiento.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Mujer de 76 años con antecedentes personales de Hipertensión Arterial Idiopática bien controlada con enalapril, Púrpura trombocitopénica idiopática en remisión desde marzo 2020 y Síndrome mielodisplásico (SMD) hipoplásico en seguimiento por Hematología.

Inicia estudio por astenia intensa y síndrome constitucional en septiembre de 2020.

Exploración física

Escala ECOG: 0. Sin hallazgos de interés.

Pruebas complementarias

- Estudio de extensión con Tomografía Computarizada (TC) Torax-Abdomen (septiembre/20): Presencia de dudosos datos de carcinomatosis peritoneal.
- Laparoscopia y Biopsia peritoneal (octubre/20): Resultado anatomiopatológico (AP): Proliferación mesotelial sin atipias.

- Estudio ginecológico: Presencia de un pólipos endometrial, AP: hiperplasia atípica con focos de adenocarcinoma endometrioides bien diferenciado. Por lo que se plantea Histerectomía y doble anexectomía: (abril/2021): Durante la intervención se observan diversos implantes peritoneales que se biopsian.
- AP: MPBD, como tumor sincrónico. Fragmentos de epiplón con abundantes estructuras papilares superficiales con escasa atipia citológica. **Positividad IHQ** para Calretinina, D240 y WT1. **Negatividad IHQ** para receptores de estrógenos, BEREPI4, CEA, p53, CK 7 y CK20. (Imagen 1).

Diagnóstico

Mesotelioma Papilar Bien Diferenciado con afectación peritoneal difusa.

Tratamiento

Al tratarse de un tumor de bajo grado, con histología favorable y generalmente quimiorresistencia, se plantea valoración de citorreducción y HIPEC (Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica), sin embargo, por edad y comorbilidades de la paciente, se desestima tratamiento quirúrgico en dos centros de referencia.

Se decide realizar seguimiento estrecho con pruebas de imagen. En TC de octubre de 2021 se objetiva aparición de una adenopatía en receso cardiofrénico e importante nodularidad de la grasa omental con líquido peritoneal libre (Imágenes 2 y 3). Ante progresión de la enfermedad, y dado el comportamiento biológico del tumor, se plantea la realización de nueva biopsia, sin embargo, tras valoración quirúrgica se desestima la misma y se consideran hallazgos altamente sugestivos de conversión a mesotelioma peritoneal maligno.

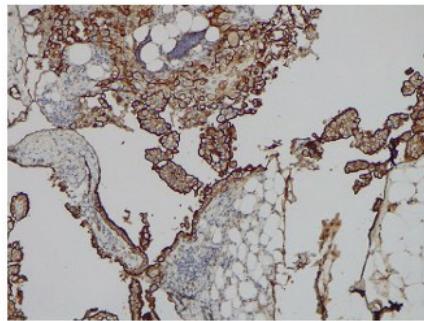
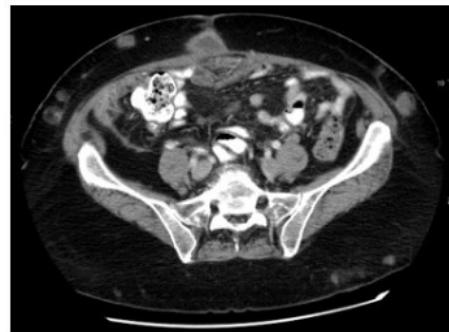
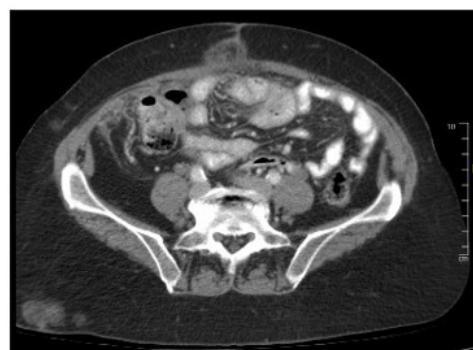
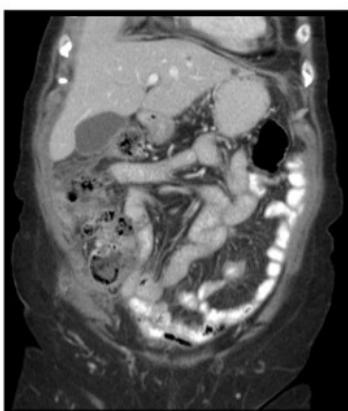


Imagen 1. Imagen de bipsia tumoral. Anatomía patológica compatible con mesotelioma papilar bien diferenciado.



Imagenes 2 y 3. Imágenes de TC de abdomen y pelvis (octubre 2021), donde se objetiva progresión de la enfermedad y malignización a mesotelioma papilar maligno.



Imagenes 4 y 5. TC abdomen y pelvis de reevaluación tras inicio de inmunoterapia (marzo 2022), donde se objetivó una respuesta parcial mayor de la enfermedad.

Por los antecedentes patológicos de la paciente, sobre todo su SMD, que condiciona una alta probabilidad de toxicidad hematológica con tratamientos quimioterápicos, se desestima tratamiento citostático, y se solicita determinación tumoral de PDL1 (Ligando 1 de Muerte programada) CPS (Combined Positive Score) que resulta positivo, por lo que se solicita y autoriza el uso de Pembrolizumab mediante uso compasivo.

La paciente refiere como sintomatología dolor abdominal inespecífico difuso leve y presentaba ECOG 1. Inicia tratamiento en enero de 2022.

Evolución y situación clínica actual

La paciente presenta buena tolerancia y adherencia al tratamiento, sin toxicidades relacionadas con el mismo. Tras tres ciclos de tratamiento, presenta mejoría clínica importante y en pruebas de

reevaluación radiológica se objetiva respuesta parcial mayor, que mantiene tras 34 ciclos. Últimas pruebas de imagen realizadas en Febrero 2024.

COMENTARIOS/DISCUSIÓN

El MPBD es un tumor raro, con muy pocos casos descritos en la literatura. Es una entidad clínico-patológica distinta del mesotelioma peritoneal maligno, y no se ha asociado con la exposición al asbesto. Los análisis genéticos de un número muy pequeño de casos publicados de MPBD peritoneal han demostrado una variedad de mutaciones y pérdidas de número de copias, que no se superponen en absoluto con las que se encuentran recurrentemente en mesoteliomas invasivos.

Ocurre predominantemente en mujeres en edad reproductiva y con mayor frecuencia surge de las superficies peritoneales de la pelvis. Su diagnóstico es frecuentemente incidental en una cirugía realizada por otra indicación, siendo habitual la sospecha inicial implantes mesoteliales metastásicos de un tumor primario.

Se considera una neoplasia maligna de bajo grado, con una alta tasa de curación después de una resección quirúrgica completa. Se requiere un seguimiento a largo plazo debido al potencial de progreso a mesotelioma papilar maligno. Inicialmente, no está indicada cirugía citorreducotra ni HIPEC, dado que no hay clara evidencia de progresión con el seguimiento, por lo que se opta por realizar un seguimiento estrecho.

Se ha identificado una variante de mesotelioma papilar bien diferenciado con focos invasivos, que, aunque rara vez amenaza la vida, puede

ser multifocal, más agresivo y con una mayor propensión a la recurrencia. Aunque no es frecuente, en algunos casos se puede presentar recurrencias o progresiones de la enfermedad, asociadas con malignización, como ocurre con la paciente de nuestro caso clínico.

BIBLIOGRAFÍA

Anna V. Hoekstra, Michael W. Riben, Michael Frumovitz, Jinsong Liu, Pedro T. Ramire PT. Well-differentiated papillary mesothelioma of the peritoneum: A pathological analysis and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2005 Jul;98(1):161-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.03.031. PMID: 15894368.

H. Richard Alexander, Jr, MD. Malignant peritoneal mesothelioma: Epidemiology, risk factors, clinical presentation, diagnosis, and staging. *UptoDate*. Aug 23, 2021.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Malignant Peritoneal Mesothelioma. Version 1.2022 — December 22, 2021

Shrestha, R. et al. Well-Differentiated Papillary Mesothelioma of the Peritoneum Is Genetically Distinct from Malignant Mesothelioma. *Cancers (Multidisciplinary Digital Publishing Institute)*-Vol. 12, Iss: 6, pp 1568.

Churg A, Galateau-Salle F. Well differentiated papillary mesothelial tumor: a new name and new problems. *Mod Pathol*. 2022 Oct;35(10):1327-1333. doi: 10.1038/s41379-022-01082-y. Epub 2022 Apr 19. PMID: 35440764.

¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?

1. El presente caso clínico resulta relevante dado que aborda la evolución clínica poco frecuente de una entidad rara y con pocos casos reportados en la literatura.
2. El uso de inmunoterapia como tratamiento agnóstico en este tipo de tumores puede resultar una herramienta muy útil para el abordaje de pacientes afectos de tumores poco habituales, sobre todo en casos donde no existe evidencia de tratamientos eficaces o con perfil de toxicidad mayor.
3. La respuesta tumoral mantenida en el tiempo con inmunoterapia es una situación clínica cada vez más frecuente, que incluso en ocasiones puede constituir una terapia curativa en ciertos casos.

RESPUESTA CON SELPERCATINIB EN UNA PACIENTE CON ADENOCARCINOMA DE PULMÓN CON FUSIÓN EN RET EN BIOPSIA LÍQUIDA

Alejandro José Barroso Martínez¹, Paula Macias Rodríguez¹, Alejandra Velasco Gómez¹, Amparo Sánchez Gastaldo¹

¹Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España
Correo electrónico: alejandrobarrosomartinez@gmail.com

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Mujer de 40 años, caucásica, con un historial de tabaquismo acumulado de 16 paquetes/año y sin otros antecedentes relevantes. En marzo de 2021 fue diagnosticada de adenocarcinoma de pulmón estadio IV por afectación metastásica ósea, PD-L1 50%, EGFR no mutado, ALK no traslocado y ROS1 negativo. Se realizó un estudio NGS en tejido tisular mediante el panel de genes OFA (OncomineTM Focus Assay) con resultado negativo para mutaciones con diana terapéutica..

Tratamiento inicial

La paciente inició tratamiento con pembrolizumab (200mg/21 días) con buena tolerancia, aunque experimentó náuseas grado 1 y astenia grado 1. Sin embargo, después de 7 ciclos, en julio de 2021, se observó progresión de la enfermedad a nivel pulmonar, ganglios mediastínicos, hueso y dos nuevas lesiones hepáticas (ver imagen 1, izquierda).

Exploración física

En el momento de la progresión con pembrolizumab, la paciente presentaba un ECOG 1, con un peso de 70 kg y una altura de 165 cm. No se observaron hallazgos patológicos relevantes en la exploración física.

Prueba complementarias

TAC: Progresión de la enfermedad pulmonar en lóbulo inferior izquierdo (44mm x 27mm) además de la enfermedad mediastínica anterior. Aparición de enfermedad metastásica hepática (2 lesiones de 18mm y 22mm) y progresión de enfermedad metastásica ósea lítica.

Analítica sin hallazgos relevantes salvo antígeno carcinoembrionario elevado en 570 ng/ml.

Anatomía patológica

Se realiza un estudio de NGS en biopsia líquida mediante el panel de genes FoundationOne[®] Liquid CDx con resultado de fusión KIF5B-RET.

Diagnóstico

Adenocarcinoma de pulmón con metástasis óseas, hepáticas y ganglionares en progresión a primera línea de tratamiento con pembrolizumab, con PD-L1 50% y fusión en RET (KIF5B-RET) en biopsia líquida. No se detectaron otras mutaciones con diana terapéutica.

Tratamiento

La paciente comenzó el tratamiento con selpercatinib (160mg cada 12 horas vía oral) como uso compasivo.

Evolución

Como principal toxicidad al tratamiento con selpercatinib la paciente presentó hipertensión arterial grado 3, mucositis grado 2, hipertransaminasemia grado 2, rash grado 1, mialgias grado 1, astenia grado 1, náuseas grado 1 y estreñimiento grado 1. Para una mejor tolerancia se realizó reducción de dosis a 120mg cada 12 horas consiguiendo un control de la tensión arterial junto a enalapril 10mg/24h y normalización del nivel de transaminasas persistiendo únicamente astenia grado 1.

A nivel radiológico destaca una importante respuesta a todos los niveles con una reducción del volumen tumoral pulmonar 26x18 mm vs 44x27 mm, esclerosis de las lesiones óseas líticas y reducción de las lesiones hepáticas 6 y 8 mm vs 18 y 22 mm respectivamente (ver imagen 1, derecha).

TC BASAL



TC ACTUAL



Situación actual

En febrero de 2024 la paciente continúa el tratamiento con selpercatinib, mostrando buena tolerancia y un intervalo libre de progresión de al menos 2 años y 6 meses desde el inicio del tratamiento en septiembre de 2022.

COMENTARIOS/DISCUSIÓN

La biopsia líquida consiste en la detección de material genético en un medio líquido, principalmente en sangre. Es una herramienta capaz de detectar alteraciones genómicas en el cáncer tanto al diagnóstico como durante el seguimiento¹. Su facilidad de extracción la convierte en una técnica con una serie de ventajas frente al procedimiento invasivo que supone la biopsia tisular. Teniendo en cuenta las numerosas opciones terapéuticas de las que disponemos actualmente, tanto de forma convencional como en ensayo clínico, la biopsia líquida puede ser crucial en el plan de actuación.

El gen RET ("REarranged during Transfection") está implicado en el desarrollo embrionario normal. Se han descrito varias alteraciones en diferentes

tumores. En el CPNM, concretamente, se han descrito fusiones (reordenamientos) activadoras en un 1-2% de los casos². Estos reordenamientos se pueden producir con varios genes acompañantes, siendo el más frecuente KIF5B, que implican su activación, sintetizando una proteína de fusión con actividad tirosina-quinasa que mantiene activado de forma constitutiva el receptor codificado por RET³. Los reordenamientos de RET habitualmente son mutuamente excluyentes con el resto de las mutaciones onco-génicas. Desde el punto de vista clínico los tumores con activación de RET suelen aparecer en personas más jóvenes que otras alteraciones moleculares como EGFR, no fumadoras y tienden a ser tumores menos diferenciados⁴, aunque estas características no deben limitar la realización de pruebas de detección. Suelen diagnosticarse en estadios avanzados y presentan metástasis cerebrales con alta frecuencia (20-50% de los casos). Selpercatinib es un inhibidor selectivo y potente de la tirosina-quinasa (TK) de RET, tanto en la forma natural de este receptor como en presencia de diversas mutaciones y reordenamientos de este gen. Selpercatinib fue el primer inhibidor selectivo de RET aprobado por autoridades sanitarias; La FDA le concedió una aprobación acelerada en

mayo de 2020 en base a los datos del ensayo LIBRETTO-001. Por su parte, la EMA concedió la autorización provisional de comercialización en Europa en febrero de 2021⁵ para pacientes con CPNM avanzado con fusión del gen RET positiva tras tratamiento previo con inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino. En julio de 2022 la EMA ha ampliado las indicaciones aprobadas de selpercatinib para el tratamiento en primera línea de pacientes con CPNM avanzado con fusión del gen RET, que no han recibido tratamiento previo con otro inhibidor RET.

En noviembre de 2023 se ha publicado el análisis intermedio del ensayo fase 3 aleatorizado donde se evaluaba la eficacia y seguridad de selpercatinib frente al tratamiento estándar de quimioterapia y pembrolizumab⁶. El tratamiento experimental demostró un intervalo libre de progresión de la enfermedad de 24.8 meses vs 11.2 meses (HR 0.46, p<0.001), la tasa de respuesta objetiva fue del 84% si bien no hay datos maduros para establecer supervivencia global. En cuanto a la seguridad del medicamento selpercatinib tuvo mayor tasa de eventos adversos grado 3 frente al tratamiento estándar (70% vs 57%) donde destaca en el brazo experimental la elevación de AST (13%), elevación de ALT (22%), hipertensión arterial (20%) y prolongación del QT (9%). El 10.1% de los pacientes del brazo experimental tuvo que abandonar de forma permanente el tratamiento con selpercatinib.

¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?

1. Nuestro caso anima a la realización de biopsia líquida para encontrar mutaciones accionables en aquellos pacientes diagnosticados de carcinoma de pulmón no microcítico.
2. Selpercatinib es un tratamiento no exento de efectos secundarios siendo la elevación de transaminasas y la hipertensión los más frecuentes y graves por lo que es necesario su monitorización y correcto manejo.
3. Selpercatinib es un tratamiento eficaz tanto en tasa de respuesta como en intervalo libre de progresión. Pendientes de resultados de supervivencia global en ensayo fase 3 Libreto-321.

BIBLIOGRAFÍA

¹Malapelle U, Pisapia P, Pepe F, Russo G, Buono M, Russo A, et al. The evolving role of liquid biopsy in lung cancer. *Lung Cancer*. 2022;172:53–64.

²Choudhury NJ, Drilon A. Decade in review: a new era for RET-rearranged lung cancers. *Transl Lung Cancer Res*. 2020;9(6):2571-80.

³Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, Yasuda K, Hiramoto M, Nammo T, et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med*. 2012;18(3):375-7.

⁴Bronte G, Ulivi P, Verlicchi A, Cravero P, Delmonte A, Crino L. Targeting RET-rearranged non-smallcell lung cancer: future prospects. *Lung Cancer*. 2019;10:27-36.

⁵Ficha técnica de Retsevmo® (selpercatinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information_es.pdf.

⁶Zhou C, Solomon B, Loong HH, Park K, Pérol M, Arriola E, et al. First-line selpercatinib or chemotherapy and pembrolizumab in RET fusion-positive NSCLC. *N Engl J Med*. 2023;389(20):1839–50.

MÁS RÁPIDO QUE NOSOTROS: CASO DE UN TUMOR TORÁCICO INDIFERENCIADO CON DEFICIENCIA DE SMARCA4.D

Javier Pumares Pérez¹, Nerea González García², Elena Brozos Vázquez³,
Rafael López López²

¹Servicio de Oncología Médica, Centro Oncológico de Galicia. ²Servicio de Oncología Médica, Hosp. Clín. Universitario de Santiago de Compostela. ³Servicio de Oncología Médica, Complexo Hospitalario Universitario de A Coruña.
Correo electrónico: javier.pumares@cog.es

INTRODUCCIÓN

Se presenta el caso de un varón de 59 años, sin antecedentes médicos relevantes a excepción de un historial de tabaquismo activo, quien acude a consulta por la presencia de dolor abdominal y síndrome general. La radiografía simple de tórax revela la presencia de una masa pulmonar derecha, lo que conduce al ingreso inmediato del paciente para un exhaustivo estudio.

Este caso clínico representa un ejemplo prototípico de un tumor torácico indiferenciado, caracterizado por la deficiencia de SMARCA4. Destaca la complejidad del proceso diagnóstico, el cual requiere la integración de múltiples facetas clínicas, patológicas y moleculares. En particular, se hace hincapié en la relevancia crucial de la confirmación del déficit de SMARCA4 en la determinación precisa de este tipo de neoplasia.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Varón de 59 años, sin alergias medicamentosas, fumador de un paquete/día desde la adolescencia, con antecedente de un neumotórax espontáneo y cirugía por hernia inguinal bilateral.

Acudió a Urgencias en noviembre de 2021 por dolor abdominal y pérdida de peso de 15 días de evolución. La analítica era normal, pero en la ecografía abdominal se evidenció una masa abdominal/mediastínica posterior de 9 x 7,5 cm, también visible en radiografía de tórax. Se derivó a consultas de medicina interna donde se completó el estudio con una TC tóraco-abdomino-pélvica (Imagen 1, A).

A principios de diciembre de 2021 ingresó por disfagia secundaria a una compresión esofágica extrínseca. Se realizó una punción por aguja fina (PAAF) del conglomerado adenopático mediante ecoendoscopia cuyo resultado fue de material celular con extensa necrosis, altamente sugestivo de malignidad, con estudio inmunohistoquímico no concluyente. Fueron necesarias nuevas muestras mediante PAAF y una biopsia de aguja gruesa, sin éxito para un diagnóstico definitivo. Finalmente, se obtuvo una muestra de tejido mediante una mediastinotomía paraesternal izquierda.

Exploración física

PS-ECOG 3. Cachexia. No adenopatías o masas abdominales palpables. No otro hallazgo destacable.

Pruebas complementarias

- Radiografía de tórax, noviembre de 2021: masa de base pulmonar derecha de unos 5 cm de diámetro.
- TC TAP, noviembre de 2021 (Imagen 1, A): Adenopatías en ventana aortopulmonar de 4,8 y de 4,5 cm, en hilio pulmonar izquierdo de 3,6 cm y voluminoso conglomerado paraesofágico izquierdo de 10,5 cm que comprime la cava inferior y desplaza al esófago hacia la izquierda.
- PET TC, diciembre de 2021 (Imagen 1, C-D): confirma captación en masas descritas en la TC previa, altamente sugestivas de malignidad.

Anatomía patológica

Tumor maligno indiferenciado, con necrosis y alto contejo mitótico, de células grandes, epiteloides, con nucleolos prominentes, sin ningún patrón histológico reconocible. El tumor mostró positividad inmunohistoquímica focal para CKAE1/AE3 y CD34, con tinción más difusa para

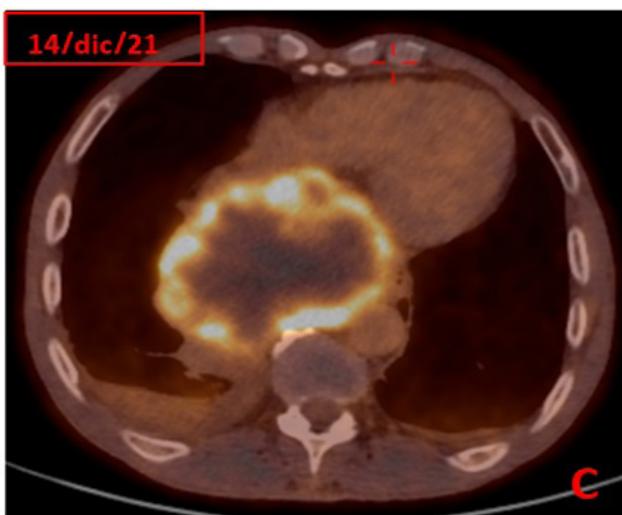
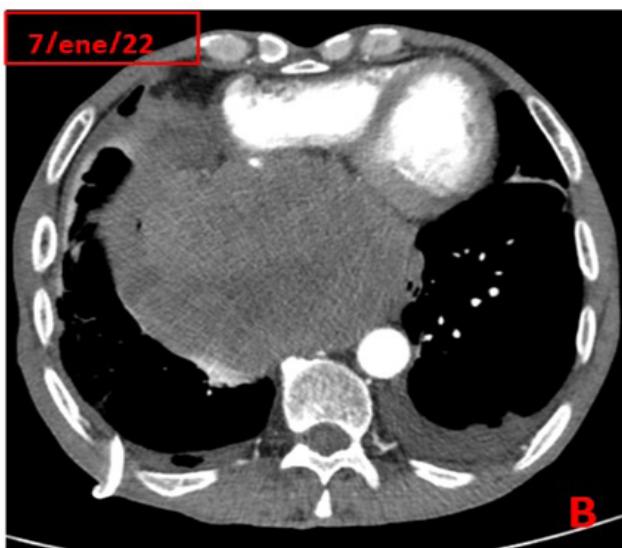
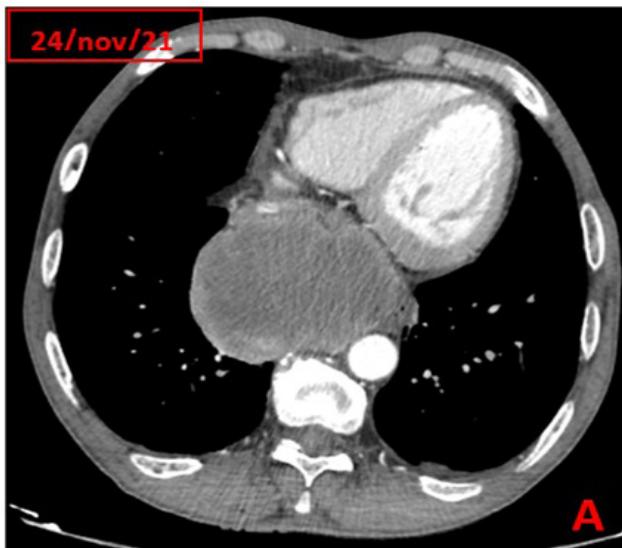


Imagen 1 (TC: A, B; PET-TC: C, D): Se observa gran masa/conglomerado adenopático que desplaza estructuras vecinas e invade diafragma, con captación patológica en PET.

SALL4, vimentina y sinaptofisina. Se demostró pérdida de expresión de la proteína SMARCA4 (BRG1). El resto de marcadores estudiados (TTF1, P40, CD45, C-KIT, CD5, NUT, SOX10 y OCT3/4) fueron negativos.

Diagnóstico

Tumor torácico indiferenciado con deficiencia de SMARCA4.

Tratamiento

Dado el importante deterioro del estado general y la persistencia de complicaciones de tipo infeccioso activas, junto con el pronóstico y la ausencia de opciones terapéuticas eficaces, consideramos no indicado iniciar tratamiento oncológico activo.

Evolución

Durante el proceso diagnóstico el paciente presentó numerosas complicaciones. Se diagnosticó de infección por SARS-CoV2 a los pocos días del ingreso con sobreinfección

bacteriana y empiema complicado, que requirió la colocación de un drenaje pleural tunelizado que finalmente no se pudo retirar por la aparición de una fistula broncopleural.

Además, debido a la clínica compresiva provocada por el tumor, desarrolló un síndrome de vena cava inferior y un empeoramiento progresivo de la disfagia, que empeoraron su síndrome de anorexia-caquexia con sarcopenia.

Se tomaron estrictamente medidas de control de síntomas hasta el fallecimiento del paciente a los pocos días.

COMENTARIOS/DISCUSIÓN

En nuestro caso, al paciente se le diagnosticó un tumor torácico indiferenciado con deficiencia de SMARCA4. La subunidad SMARCA4 (BRG1) codifica la ATPasa del complejo SWI/SNF, responsable de

la remodelación de la cromatina y de la regulación de la transcripción. Esta subunidad funciona como supresora de tumores, y su mutación germinal se ha asociado con el síndrome de predisposición al tumor rabdoide-2. La mutación somática del SMARCA4 se observa en tumores como los carcinomas de células pequeñas del tipo de ovario hipercalcémico y los sarcomas uterinos y torácicos con deficiencia del SMARCA4¹. Este último, ha sido introducido como una nueva entidad en la 5^a edición de la clasificación de la OMS de tumores torácicos².

Actualmente, existen menos de 100 casos notificados³, con una mayor prevalencia entre varones en varones fumadores de mediana edad^{3,4}. La mayoría de los casos son metastásicos al diagnóstico y, por lo general, afectan los ganglios linfáticos, los huesos y las glándulas suprarrenales. Las metástasis cerebrales son poco frecuentes⁵. Desde una perspectiva histológica, estos tumores pueden exhibir características sarcomatoides puras o una combinación de características de sarcoma y carcinoma, a menudo caracterizadas por una necrosis significativa y un alto grado de actividad mitótica⁵. Para su diagnóstico se suele requerir de una combinación de características clínicas, patológicas y moleculares, siendo fundamental la demostración del déficit de SMARCA4.

En cuanto al tratamiento, este tumor ha mostrado resistencia a las terapias convencionales. Se han observado beneficios limitados con el uso de la doxorubicina y la ifosfamida, y los datos más recientes sugieren una potencial eficacia con el uso de inmunoterapia^{6,7}.

En resumen, estos tumores son muy agresivos, no responden a los tratamientos convencionales y se asocian a un pronóstico muy desalentador^{3,4}.

BIBLIOGRAFÍA

¹Mardinian K, Adashek JJ, Botta GP, Kato S, Kurzrock R. SMARCA4 :Implications of an Altered Chromatin-

Remodeling Gene for Cancer Development and Therapy. Mol Cancer Ther [Internet]. 2021 Dec 1;20(12):2341–51. Available from: <https://aacrjournals.org/mct/article/20/12/2341/675155/SMARCA4-Implications-of-an-Altered-Chromatin>

²Tsao M. PL01.05 The New WHO Classification of Lung Tumors. J Thorac Oncol [Internet]. 2021 Mar;16(3):S63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086421000460>

³Nambirajan A, Jain D. Recent updates in thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor. Semin Diagn Pathol [Internet]. 2021 Sep;38(5):83–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S074025702100040X>

⁴Sesboue C, Le Loarer F. SWI/SNF-deficient thoraco-pulmonary neoplasms. Semin Diagn Pathol [Internet]. 2021 May;38(3):183–94. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S074025702030109X>

⁵Al-Shbool G, Krishnan Nair H. SMARCA4-Deficient Undifferentiated Tumor: A Rare Malignancy With Distinct Clinicopathological Characteristics. Vol. 14, Cureus. United States; 2022. p. e30708.

⁶Henon C, Blay J-Y, Massard C, Mir O, Bahleda R, Dumont S, et al. Long lasting major response to pembrolizumab in a thoracic malignant rhabdoid-like SMARCA4-deficient tumor. Ann Oncol [Internet]. 2019 Aug 1;30(8):1401–3. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz160>

⁷Iijima Y, Sakakibara R, Ishizuka M, Honda T, Shirai T, Okamoto T, et al. Notable response to nivolumab during the treatment of SMARCA4-deficient thoracic sarcoma: a case report. Immunotherapy [Internet]. 2020 May 3;12(8):563–9. Available from: <https://doi.org/10.2217/imt-2019-0142>

¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?

1. Tumor con afectación predominante en varones con alta carga tabáquica previa.
2. Diagnóstico dependiente de una combinación de características clínicas, patológicas y moleculares, siendo fundamental la demostración del déficit de SMARCA4.
3. Son tumores muy agresivos frecuentemente metastásicos al diagnóstico y resistentes a las terapias convencionales y de muy mal pronóstico.

UTILIDAD DE LAS TÉCNICAS DE SECUENCIACIÓN MASIVA EN EL DIAGNÓSTICO Y LA OPTIMIZACIÓN TERAPÉUTICA

Blanca Campos Vives¹, Paloma Peinado Martín¹

¹Hospital Universitario HM Sanchinarro - Centro Integral Oncológico Clara Campal
Correo electrónico: bcampovives@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Se presenta el caso clínico de una paciente con diagnóstico inicial de melanoma de mucosa esofágica en la que, tras la realización del estudio molecular de la pieza, se demuestra que presenta el gen de fusión EWSR1-ATF1, alteración característica del sarcoma de células claras, modificando el diagnóstico y el manejo terapéutico.

CASO CLÍNICO

Mujer de 39 años, con antecedentes personales de linfoma esclerosante de mediastino en 2009 tratado con esquema R-DHAP (rituximab, citarabina, cisplatino y dexametasona), y posterior trasplante autólogo, actualmente en respuesta completa. Ingresa en agosto de 2022 para estudio de disfagia de semanas de evolución. En la TAC se observa una lesión sólida de localización subcarinal



Imagen 1: Se aprecia masa en mediastino posterior con incremento metabólico compatible con patología tumoral.

con unas medidas de 34x56 milímetros. Se lleva a cabo una fibrobroncoscopia, donde se visualiza estenosis en región carinal y se realiza punción con aguja fina, citología y broncoaspirado, que resultan insuficientes para realizar el diagnóstico, por lo que se decide biopsia quirúrgica. Durante el procedimiento se observa que la masa tumoral es dependiente de esófago por lo que, tras la toma de biopsias, se lleva a cabo gastroscopia, en la que se visualiza tumoración de aspecto submucoso a 24 centímetros de la arcada dentaria.

La anatomía patológica muestra grupos de células de apariencia fusiforme, de núcleo elongado hipercromático, con inmunohistoquímica positiva para SOX10 y negativas para CKAE1/AE3 y actina, por lo que se descarta que se trate de una recaída del linfoma, siendo la sospecha clínica un melanoma de mucosa esofágica. Se realiza PET-TC y resonancia magnética cerebral para la estadificación a distancia, objetivándose una afectación localmente avanzada en ganglios locorregionales.

En el estudio molecular no se evidencian mutaciones del gen BRAF. Se realiza un panel molecular de Next-Generation-Sequencing (NGS) como pre-screening a posible ensayo clínico en el que se identifica la fusión EWSR1-ATF1, resultado de la traslocación en t (12;22) (q13-14; q12). Dicha fusión resulta prácticamente patognomónica del sarcoma de células claras, por lo que finalmente se llega al diagnóstico de sarcoma de células claras de esófago localmente avanzado.

Se realizó revisión de la literatura por la baja frecuencia de este tipo de neoplasia, y dada la quimiorresistencia descrita en series de casos de la literatura (Gronchi et al., 2021), se plantea neoadyuvancia con radioterapia con una dosis total de 50 Gy en el tumor y adenopatías locorregionales. Finaliza el tratamiento de radioterapia en abril de 2023, con importante beneficio clínico y radiológico, logrando posteriormente resección completa del tumor.

Durante el seguimiento, en Julio 2024 la paciente presenta recaída local y a distancia, a nivel pulmonar, pleural, adenopática y ósea, por lo que se decide inicio de pazopanib de primera línea. En reevaluación de noviembre de 2024, se objetiva progresión menor a nivel óseo y esplénico, por lo que se inicia segunda línea con sunitinib y nivolumab. Sin embargo, tras primero ciclo la paciente ha presentado trombopenia grado 3, por lo que se suspende sunitinib. Dada situación de fragilidad se ha decidido interrupción del tratamiento por el momento.

COMENTARIOS/DISCUSIÓN

El sarcoma de células claras es una variante poco frecuente de sarcoma de tejidos blandos que presenta diferenciación melanocítica y en inmunohistoquímica es positivo para marcadores de melanoma, como son la queratina, la enolasa neuronal específica y la sinaptofisina (Moritake et al., 2002). Sin embargo, se diferencia genéticamente del melanoma, exhibiendo una traslocación característica en t (12;22) (q13-14;q12), que ocasiona la fusión EWSR1-ATF1 (Y Fujimura et al., 2001).

Previo al inicio del tratamiento en pacientes diagnosticados de melanoma es indispensable evaluar la presencia de mutaciones candidatas a tratamiento dirigido, evaluando al menos BRAF y siendo recomendable evaluar NRAS y KIT por PCR dirigida o NGS (Keilholz et al., 2020).

Las NGS permiten la secuenciación de un elevado número de nucleótidos en un corto espacio de tiempo. A pesar de ser una tecnología cada vez más empleada, hay escasas recomendaciones sobre su utilización en la práctica oncológica. La Sociedad Europea de Oncología Médica recomienda su utilización en el escenario metastásico de pacientes con adenocarcinoma de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de ovario y colangiocarcinoma, desde la perspectiva de salud pública. Además, en otras neoplasias puede plantearse la utilización de amplios paneles moleculares fuera del ámbito público sanitario, dado el menor beneficio clínico que presentan (Mosele et al., 2020).

BIBLIOGRAFÍA

Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN–GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(11):1348-1365. doi:10.1016/j.annonc.2021.07.006.

Keilholz U, Ascierto PA, Dummer R, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1435-1448. doi:10.1016/j.annonc.2020.07.004.

Moritake H, Sugimoto T, Asada Y, Yoshida MA, Maehara Y. Newly established clear cell sarcoma (malignant melanoma of soft parts) cell line expressing melanoma-associated Melan-A

antigen and overexpressing C-MYC oncogene. *Cancer Genet Cytogenet.* 2002;135(1):48-56. doi:10.1016/S0165-4608(01)00640-1.

Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1491-1505. doi:10.1016/j.annonc.2020.07.014.

Fujimura Y, Siddique H, Lee L, Rao VN, Reddy ES. EWS-ATF-1 chimeric protein in soft tissue clear cell sarcoma associates with CREB-binding protein and interferes with p53-mediated trans-activation function. *Oncogene.* 2001;20(48):6653-6659. doi:10.1038/sj.onc.1204703.

¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?

1. La aplicación de Next-Generation Sequencing (NGS) fue fundamental para identificar la fusión EWSR1-ATF1, permitiendo reclasificar el tumor de un diagnóstico inicial de melanoma de mucosa esofágica a sarcoma de células claras. Este caso resalta la importancia de las técnicas moleculares avanzadas en el diagnóstico preciso de neoplasias complejas y su impacto en la toma de decisiones terapéuticas.
2. El sarcoma de células claras es una neoplasia rara y agresiva que presenta diferenciación melanocítica, lo que puede confundirse con melanoma en estudios histológicos e inmunohistoquímicos. Sin embargo, se distingue por la presencia de la translocación t (12;22) (q13-14;q12) y la fusión EWSR1-ATF1.
3. Exponemos este caso clínico para subrayar la utilidad de la caracterización genética somática mediante paneles de Next Generation Sequencing (NGS) de cara a establecer un diagnóstico exacto y optimizar el tratamiento de cada paciente.

ADENOCARCINOMA PRIMARIO DE VULVA TIPO GLÁNDULA MAMARIA

Maria Calderó Torra¹, Sheila Larrayad Sanz¹, Angie Yurani Ramos de Los Ríos¹, Marina Gascón Ferrer¹, Ana Goás Gómez¹

¹Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza
Correo electrónico: mariacalderotorra@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Las glándulas mamarias son estructuras poco reconocidas de la piel vulvar normal. Los adenocarcinomas que surgen de estas glándulas son raros y representan una entidad clínico-patológica distinta que debe distinguirse de los tumores metastásicos¹.

Aquí presentamos el caso de una paciente mujer de 88 años, afecta de un adenocarcinoma primario de vulva de tipo glándula mamaria. Este tumor es, como hemos comentado, una entidad altamente infrecuente, siendo imprescindible para su diagnóstico definitivo la toma de biopsia que permite identificar zonas de transición entre las glándulas mamarias normales y áreas adenocarcinomatosas.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Paciente mujer de 88 años, sin alergias medicamentosas conocidas.

- Antecedentes médico-quirúrgicos: HTA, artralgias, obesidad, portadora de marcapasos cardíaco, cataratas, IRC y sordomuda.
- Medicación habitual: omeprazol, amilorida hidrocloruro/hidroclorotiazida, atenolol, telmisartán, tramadol/paracetamol y metamizol.

Consulta en noviembre de 2022 en consulta de ginecología por sangrado vulvar de moderada cuantía de 2 meses de evolución junto a molestias hipogástricas ocasionales. En la exploración se objetiva en zona vulvar derecha amplia descamación y endurecimiento; se toma biopsia.

Anatomía patológica (AP): Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (VIN 1).

Se cita en consulta de patología cervical, a la que acude en marzo de 2023.

Exploración física

Regular estado general, limitación importante de la movilidad por lo que acude en silla de ruedas. Exploración ginecológica: se objetivan dos tumoraciones duras en labio mayor derecho próximas a horquilla vulvar, de 1 y 2 cm, y otras dos en labio menor izquierdo de 0,5 cm próximas a clítoris. Sospechosas de malignidad. Se biopsia una de ellas (la de 1 cm próxima a horquilla).

Pruebas complementarias

No se realizan más pruebas complementarias dada la edad, estado general y comorbilidades de la paciente.

Anatomía patológica

Adenocarcinoma de glándulas de tipo mamario. Inmunofenotipo acorde con subtipo Luminal-Her2.

- R. estrógenos (clon SP1): positivo. Porcentaje: 25%. Intensidad: 2+.
- R. progesterona (clon 1E2): negativo (ausencia de control interno).
- HER2 (clon 4B5): positivo (3+). Porcentaje de células con tinción de membrana completa e intensa: 95%.
- Ki67 (clon 30-9): 22%.

Diagnóstico

Adenocarcinoma primario de vulva tipo glándula mamaria.



Figura 1. A) Exploración vaginal en consulta marzo/23. B) Exploración en consulta 24/07/2023. C) Exploración en consulta de noviembre de 2023.

Tratamiento

Se presenta el caso en comité de tumores ginecológicos y de mama, decidiéndose plantear opción quirúrgica en la consulta de Ginecología oncológica si la situación de la paciente lo permite y, si no es posible, iniciar hormonoterapia (HT).

Se visita en marzo de 2023 en dicha consulta: viendo el estado general y las comorbilidades de la paciente se indica tratamiento tópico con Positon crema® (Neomicina/Triamcinolona/Nistatina) y HT de inicio, y valorar respuesta. Se inicia Tamoxifeno 20mg/día. [Ver figura 1A]. Así pues, se desestima de forma definitiva la cirugía.

Evolución

Se decide seguir con seguimiento estrecho de la paciente, citándole al cabo de 4 meses de esta primera valoración, por lo que se visita en julio de 2023.

A la valoración del 24/07/2023, la paciente refiere que persisten sangrados de forma ocasional, de forma muy similar a los ya conocidos. A la exploración se objetiva un aumento del tamaño de la tumoración [ver figura 1B], por lo que se suspende Tamoxifeno y se inicia tratamiento con Letrozol 2,5mg.

Se decide seguir con controles y, en noviembre de 2023 se objetiva la tumoración exofítica en labio mayor derecho de 5x3cm que presenta mayores dimensiones que en controles previos, actualmente muy dolorosa según refiere la paciente, y sangrante al roce. [Ver figura 1C]

Ante esta situación, se presenta el caso en comité de tumores y se decide administrar radioterapia de carácter paliativo hemostático, que se administra

en 5 fracciones desde el día 22 al 26 de enero del 2024.

Situación clínica actual de la paciente

Actualmente la paciente presenta mejoría del sangrado vulvar, y se encuentra siguiendo controles clínicos por el servicio de ginecología.

COMENTARIOS/DISCUSIÓN

El cáncer de vulva, que representa menos del 1% de todos los tumores malignos de la mujer, es considerado una entidad relativamente rara. Entre los adenocarcinomas primarios de vulva existe una forma aún más infrecuente, el denominado adenocarcinoma de tipo mamario (MLA) de la vulva. Se cree que éste deriva de las glándulas vulvares similares a las mamarias, denominadas mammary-like¹. Actualmente se cree que las glándulas mamarias surgen de glándulas ecrinas vulvares modificadas, que tienen el potencial de sufrir una transformación maligna a adenocarcinoma². Este tumor se clasifica como una neoplasia localmente agresiva con un riesgo bajo de metástasis diseminadas³.

Los síntomas de presentación más frecuentes son el prurito vulvar y la aparición de tumoraciones y ulceraciones en los genitales externos¹. Es indispensable una buena inspección vulvar, siendo el método definitivo de diagnóstico la biopsia escisional de la lesión, que permite obtener sus características histopatológicas, aunque deben confirmarse mediante la presencia de receptores de estrógeno y/o progesterona y la positividad de los marcadores inmunohistoquímicos comunes del cáncer de mama⁴.

El diagnóstico diferencial entre un cáncer de mama primario sincrónico y de vulva o un carcinoma de mama metastásico a vulva es un punto clave en cuanto al abordaje clínico. En cuanto al tratamiento, las recomendaciones actuales incluyen escisión local y linfadenectomía centinela para la enfermedad en estadio temprano, y vulvectomía/hemivulvectomía radical, linfadenectomía y quimioradioterapia adyuvante para tumores en estadio avanzado^{2,3,4,5}.

BIBLIOGRAFÍA

¹C.I. Vivas Flores, M. Pantoja Garrido, A. Holgado Hernández. Primary adenocarcinoma of mammary-like glands of the vulva. Very rare histological form of vulvar neoplasia. El Sevier. 2018 Oct-Dic; doi: 10.1016/j.gine.2017.03.004.

²Tessier-Cloutier B, Asleh-Aburaya K, Shah V, McCluggage WG, Tinker A, Gilks CB. Molecular subtyping of mammary-like adenocarcinoma

of the vulva shows molecular similarity to breast carcinomas. *Histopathology*. 2017 Sep;71(3):446-452. doi: 10.1111/his.13239. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28418164.

³Abbott JJ, Ahmed I. Adenocarcinoma of mammary-like glands of the vulva: Report of a case and review of the literature. *Am J Dermatopathol*. 2006 Apr;28(2):127-33. doi: 10.1097/01.dad.0000171601.25315.2b. PMID: 16625074.

⁴Perrone G, Altomare V, Zagami M, Vulcano E, Muzii L, Battista C, Rabitti C, Muda AO. Breast-like vulvar lesion with concurrent breast cancer: a case report and critical literature review. *In Vivo*. 2009 Jul-Aug;23(4):629-34. PMID: 19567399.

⁵Kazakov DV, Spagnolo DV, Kacerovska D, Michal M. Lesions of anogenital mammary-like glands: an update. *Adv Anat Pathol*. 2011 Jan;18(1):1-28. doi: 10.1097/PAP.0b013e318202eba5. PMID: 21169735.

¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?

1. El cáncer de vulva representa menos del 1% de todos los tumores malignos de la mujer.
2. El adenocarcinoma de tipo mamario de vulva es una forma histológica extremadamente infrecuente.
3. En este caso se ha realizado un abordaje personalizado, teniendo en cuenta la situación funcional y las comorbilidades de la paciente.

CARCINOMA DE CÉLULAS ACINARES DE PARÓTIDA IZQUIERDA

**Sheila Larrayad Sanz (autora principal)¹, Angie Yurani Ramos De Los Ríos¹,
Maria Calderó Torra¹, María Luisa Ferrández Millán¹,
Karla Andrea Osorio Macassi¹**

¹Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza
Correo electrónico: sheilarrayad@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El Carcinoma de Células Acinares (CCA) es un tumor infrecuente que afecta principalmente a las glándulas salivares, fundamentalmente a la glándula parótida. Se consideran tumores de bajo grado y la tasa de metástasis a distancia es inferior al 10 %, produciéndose principalmente a nivel pulmonar.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Antecedentes personales: Mujer de 77 años, con intolerancia a diclofenaco y budesonida. Hipotiroidismo. La paciente nunca ha recibido tratamiento radioterápico previo ni es portadora de ningún dispositivo cardíaco que haya que tener en cuenta previamente a la planificación y administración de la radioterapia.

Intervenciones quirúrgicas: cataratas, prótesis de cadera derecha. 2016 parotidectomía izquierda superficial por carcinoma de células acinares de 1.5 cm.

Tratamiento habitual: Levotiroxina 50 mcg 1-0-0

Historia actual: Tras primera cirugía en 2016 sigue revisiones en el Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial. En Noviembre de 2020 presenta clínica compatible con parálisis facial (imposibilidad para cerrar ojo izquierdo así como desviación de la comisura bucal hacia la derecha), por lo que se inicia estudio diagnóstico y de estadificación mediante pruebas complementarias.

Exploración física

Herida quirúrgica retroauricular abierta unos 2 cm con drenaje espontáneo de contenido seroso. No signos de infección. Herida preauricular con buen aspecto y cicatrizada. Parálisis facial periférica, apertura casi completa de ojo y desviación de comisura bucal a la derecha.

Pruebas complementarias

Se realizan los siguientes estudios de imagen:

- RM CUELLO (22/12/20): En el **lecho parotídeo izquierdo profundo**, se observa zona tenuemente hiperintensa en secuencias potenciadas en T1 y T2, de 1,5 cm aproximadamente, con bordes bien definidos lobulados. Aunque la intensidad de señal y la restricción a la difusión son parecidos a la glándula parótida sana contralateral, tras la administración del contraste intravenoso, realza más que el tejido parotídeo normal y no suprime ligeramente la señal de la grasa. Además, comparativamente con el estudio TC realizado hace 3 años, es de nueva aparición. Por todo ello, interpreto que se corresponde con recidiva tumoral, en su contexto, asentando en el espacio mandibulomastoideo. En posición caudal respecto a la lesión descrita, se observa un pequeño ganglio linfático de 7 x 4 mm de diámetro (nivel II izquierdo), inespecífico, pero que ha aumentado ligeramente de tamaño respecto al estudio realizado hace 3 años.
- TC CUELLO (20/11/20): En la región del resto parotídeo izquierdo, en el espacio estilomastoideo, se identifica una lesión heterogénea, de **12 x 13 x 20 mm** (T x AP x CC), que realza tras la administración de contraste y presenta discreto aumento de tamaño respecto al estudio previo, por lo que es

sugestiva de recidiva tumoral. Pequeño ganglio de 6 mm de eje corto en espacio cervical **II izquierdo**, inferior a la lesión descrita, que aunque por su tamaño no presenta sospecha, realza tras la administración de contraste, por lo que debe considerarse como posible ganglio patológico.

Anatomía patológica

Se lleva a cabo la realización de una toma de biopsia de la parótida izquierda mediante una PAAF (Punción Aspiración mediante Aguja Fina) el día 27/12/20, con resultado: Citología sugestiva, en su adecuado contexto clínico y radiológico, de carcinoma de células acinares. Ver figura 1.

Con fecha **25/01/21** y bajo anestesia general es intervenida realizándose **VCF (Vaciamiento Cervical Funcional) izquierdo + exéresis de la tumoración situada en región parótidea profunda izquierda**. También se realizan técnicas de reconstrucción de parálisis facial estáticas (se coloca pesa de oro 1.2 g en párpado izquierdo y colgajo tensor de fascia lata anclado de surco nasogeniano a región temporal ipsilateral).

Resultado Anatomopatológico:

1. Vaciamiento cervical izquierdo: Glándula submaxilar y segmento vascular sin particularidades. Veintisiete ganglios linfáticos sin signos de infiltración neoplásica (**0/27**).
2. Estiloides: Músculo esquelético y tejido óseo sin signos de infiltración neoplásica.
3. Resección de tumoración de parótida: **Carcinoma de células acinares**, con tamaño: **1,5 x 1,4 x 1,3 cm**. En **contacto con margen** tintado así como **Invasión linfovascular y perineural presentes**. Reacción gigantocelular a cuerpo extraño en relación con hilos de sutura. El estudio inmunohistoquímico expresa CK 8/18. Negativo para: p53, p63, actina de músculo liso, CD117, CK7, CEA. Índice proliferativo con Ki67: 20%
4. Zona de nervio facial: Tejido fibrovascular sin signos neoplásicos.
5. Ampliación músculo esternocleidomastoideo:
 - Tejido fibromuscular que engloba un ganglio linfático sin signos neoplásicos.

Diagnóstico

Carcinoma de células acinares de parótida izquierda.

Tratamiento

Presentado en comité de tumores el 18/02/21, se decide tratamiento concomitante de radioquimioterapia.

Tratamiento Quimioterapia: 5-Fluorouracilo (5-FU) + Cisplatino cada 3 semanas.

Tratamiento Radioterapia: Se realizaron 30 fracciones de radioterapia sobre el lecho quirúrgico de la parotidectomía izquierda, administrando una dosis total de 60 Gy (2 Gy por fracción), desde el 22/03/21 hasta el 05/05/21. La técnica utilizada fue la VMAT (Arcoterapia Volumétrica Modulada) mediante la unidad de tratamiento True Beam (Acelerador Lineal). La única toxicidad aguda derivada del tratamiento radioterápico fue a nivel cutáneo en la región tratada (Grado 2).

Evolución

La paciente se encuentra asintomática. No presenta disfagia ni odinofagia. No refiere xerostomía. No describe dolor, aunque ocasionalmente comenta sensación punzante que define como descargas que se irradian desde articulación temporomandibular izquierda / región preauricular hasta mentón, que dura escasos minutos y desaparece de forma espontánea.

Exploración física: parálisis facial izquierda. No se observan lesiones en cavidad oral. No se palpan nódulos ni adenopatías sospechosas.

En las pruebas de imagen realizadas de control oncológico no se observan signos de recidiva locorregional.

COMENTARIOS/DISCUSIÓN

Entre las neoplasias malignas primarias de la glándula parótida, el carcinoma de células acinares (CCA) representa del 1-6 % de todos los tumores y del 10-15 % de todos los tumores malignos primarios^{1,2}. Suele presentarse como una masa parótidea indolora de lento crecimiento y se considera un carcinoma indolente, de bajo grado, con una supervivencia general a los 5, 10 y 20 años del 97, 94 y 90 %, respectivamente. La cirugía como tratamiento aislado generalmente proporciona un excelente control a largo plazo^{3,5}. Sin embargo, a pesar de su patrón de crecimiento lento, su naturaleza asintomática puede llevar a un diagnóstico tardío, y en un subconjunto de pacientes se producen recidivas locorregionales y metástasis a distancia, pudiendo ocurrir estas incluso décadas después del diagnóstico y tratamiento iniciales⁴. En la literatura, la tasa de metástasis a distancia del CCA parótideo está en torno al 10 %. Estos pacientes presentan una supervivencia de en torno al 22 % a los 5 años. Por ello, debido a lo infrecuente de este tipo de tumores, me parecía interesante incluir este caso

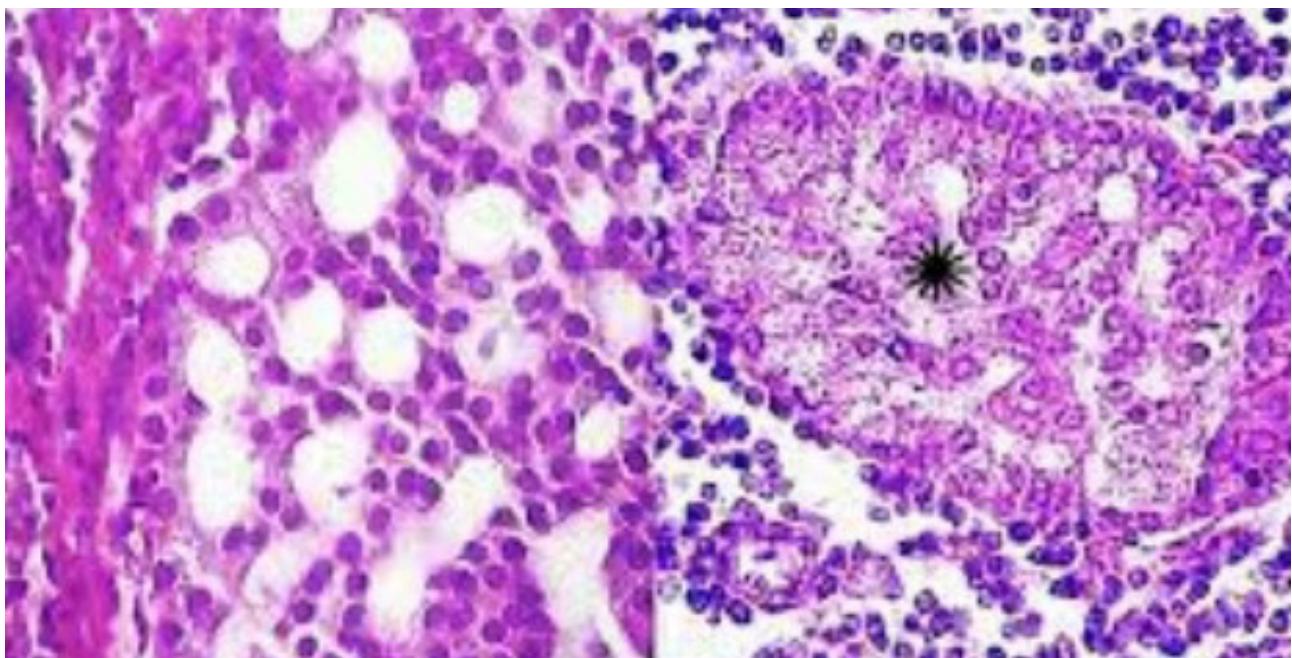


Figura 1. Citología de parótida izquierda donde se observa una lesión de patrón microquístico, constituida por células poligonales con núcleo redondeado y citoplasma finamente granular. Además se distingue un infiltrado linfocitario perilesional. Todo ello, junto al contexto clínico y radiológico, es sugestivo de carcinoma de células acinares.

y hablar sobre sus características así como su tratamiento⁶.

BIBLIOGRAFÍA

¹Kim SA, Mathog RH. Acinic cell carcinoma of the parotid gland: a 15-year review limited to a single surgeon at a single institution. Ear Nose Throat J. 2005;84(9):597-602. DOI: 10.1177/014556130508400915.

²Patel NR, Sanghvi S, Khan MN, Husain Q, Baredes S, Eloy JA. Demographic trends and disease-specific survival in salivary acinic cell carcinoma: an analysis of 1129 cases. Laryngoscope. 2014;124(1):172-8. DOI: 10.1002/lary.24231.

³Vander Poorten V, Bradley PJ, Takes RP, Rinaldo A, Woolgar JA, Ferlito A. Diagnosis and management of parotid carcinoma with a special focus on

recent advances in molecular biology. Head Neck. 2012;34(3):429-40. DOI: 10.1002/hed.21706.

⁴Gomez DR, Katabi N, Zhung J, Wolden SL, Zelefsky MJ, Kraus DH, et al. Clinical and pathologic prognostic features in acinic cell carcinoma of the parotid gland. Cancer. 2009;115(10):2128-37. DOI: 10.1002/cncr.24259.

⁵Buxton RW, Maxwell JH, Branch AJ. Surgical treatment of epithelial tumors of the parotid gland. Surg Gynecol Obstet. 1953;97:401-16.

⁶Ali SA, Kovatch KJ, Yousif J, Gupta S, Rosko AJ, Spector ME. Predictors of distant metastasis in acinic cell carcinoma of the parotid gland. World J Clin Oncol. 2020;11(1):11-9. DOI: 10.5306/wjco.v11.i1.11

¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?

1. Diagnóstico diferencial y caracterización clínica: este caso de carcinoma de células acinares puede ayudar a entender la importancia de un diagnóstico diferencial en pacientes con masas o tumores en la glándula parótida. Aunque esta es una forma rara de cáncer, se debe diferenciar de otros tumores parotídeos más comunes como los adenomas pleomorfos o los carcinomas mucoepidermoides. La identificación temprana de características específicas, como la parotiditis unilateral indolora o la aparición de una masa dura y móvil en la región preauricular, así como clínica de parálisis facial puede facilitar el diagnóstico.
2. Tratamiento quirúrgico y abordaje multidisciplinario: este caso ilustra la necesidad de un tratamiento quirúrgico temprano, que generalmente consiste en la parotidectomía total o parcial, dependiendo de la localización y el tamaño del tumor. Además, puede incluir la importancia de un enfoque multidisciplinario en el manejo del paciente, que involucra oncólogos, cirujanos, radiólogos y patólogos, para determinar la extensión del tumor, el pronóstico y el plan de seguimiento postoperatorio.
3. Pronóstico y seguimiento a largo plazo: Los casos de carcinoma de células acinares de parótida pueden ser útiles para discutir el pronóstico, ya que este tipo de tumor es conocido por su comportamiento variable. Algunos pacientes pueden experimentar recidivas locales o metástasis a largo plazo, lo que resalta la importancia del seguimiento continuo. Este tipo de tumor también puede ofrecer información sobre la biología molecular y la agresividad tumoral, así como la respuesta a la quimioterapia o radioterapia en casos avanzados.

MELANOMA DE MUCOSA SINONASAL (SNMM): RADIOTERAPIA COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE

Carlos Camacho Fuentes¹, Marta Pérez Cobos¹, Jaime Rubio Pérez¹,
Carla Sánchez Cortés²

¹Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

²Hospital Universitario de Toledo

Correo electrónico: carlos.camacho.fuentes93@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El SNMM es un tumor poco frecuente, que representa aproximadamente el 1% de todos los melanomas y el 4-8% de las neoplasias malignas sinonasales, afectando con mayor frecuencia a cavidad nasal (70%) y seno maxilar (14%), siendo los de fosa nasal de mejor pronóstico. En estadios iniciales la enfermedad apenas provoca síntomas, siendo habitual su diagnóstico en estadios avanzados por epistaxis y la sensación de ocupación nasal^{1,2}.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Paciente de 54 años con epistaxis de repetición por fosa nasal derecha en agosto/2020, objetivándose una lesión en tabique nasal, compatible con SNMM tras biopsia (IHQ con MELAN-A donde se identifican células melánicas dentro del epitelio de glándulas seromucinosas y muy escasas células positivas infiltrando el corion)

Se realizó resección septal con vaciamiento suprahomohideo bilateral en 19/01/2021, con diagnóstico final de SNMM, estadio pT3N0M0, PDL1 0% y ausencia de mutaciones en BRAF, NRAS y c-KIT.

Durante el seguimiento se objetiva a través de PET-TC (14/03/2023) (Imagen 1) recaída local asintomática en septo nasal, realizándose cirugía de rescate el 31/03/2023 (vaciado de fosa nasal con resección de mucosa mediante disección de seno maxilar derecho, celdas etmoidales anteriores y posteriores, esfenoides y frontal, así como cornete medio), dejando márgenes positivos.

Comentado el caso en comité de tumores se decide radioterapia (RT) adyuvante.

Exploración física

Se aprecia formación mucosa polipoide en fosa nasal derecha proveniente del techo nasal a la altura de la axila del cornete medio.

Pruebas complementarias

- **PET-TC:** Hipercaptación en fosa nasal derecha en la lámina perpendicular, con aumento de las partes blandas asimétrico de 15x8x29mm y SUVmax de 18,2.
- **Anatomía patológica de biopsia:** Infiltración por melanoma.
- **RMN:** Engrosamiento asimétrico de la mucosa medial del cornete medio derecho, con ocupación y realce de la mitad anterior del techo nasal derecho y celdilla etmoidal anterior y superior derecha.
- **Anatomía patológica de resección de la recidiva:**
 - Tumor:
 - Histología: melanoma mucoso.
 - Tamaño: 8,63mm.
 - Espesor: 3,09mm.
 - Extensión: Infiltra el corion subepitelial y con extensión al epitelio de las glándulas seromucinosas locoregionales.
 - Margen de resección lateral y profundo, margen maxilar posterior, mucosa de lámina cribosa: Afectos.
 - Margen contralateral: Libre a 0,65mm
 - Celda anterosuperior, margen entrada frontal y margen de mucosa nasal anterior: Libres.
 - pTNM: pT3.

Diagnóstico

Recaída local de melanoma de mucosa nasal.

Tratamiento

El paciente recibe RT adyuvante hasta 70Gy en 30 fracciones de 2Gy en cavidad nasal y senos paranasales a riesgo (Imagen 1), finalizando el 23/06/2023.

Evolución

Toxicidad aguda por radioterapia: mucositis en cavidad nasal G2-3, radiodermitis G1, conjuntivitis bilateral G2 y astenia G2, recibiendo tratamiento sintomático con cremas de hidratación específicas, lavados nasales con componentes estimulantes de la regeneración mucosa y tratamiento corticoideo tópico junto con hidratación ocular.

Al mes de finalizar el tratamiento radioterápico persistía mucositis nasal G2, presentando únicamente mucositis G1 a los dos meses.

En la última revisión en 18/01/2024, no existen signos de recidiva en la endoscopia y pruebas de imagen.

COMENTARIOS/DISCUSIÓN

El SNMM es una entidad rara, con una supervivencia global a 5 años del 22-35%¹⁻⁴. La resección completa está aceptada como el tratamiento estándar, existiendo múltiples estudios que revelan que los márgenes libres influyen significativamente en la supervivencia (junto con la extensión de la enfermedad y el nivel de pigmentación). Sin embargo, esto puede verse dificultado por la localización anatómica, cercanía de estructuras vitales y su crecimiento invasivo y destructivo^{3,4}. La mayoría de estudios muestran resultados similares y menor morbilidad con la cirugía endoscópica, aunque en estadios avanzados podría ser de utilidad una combinación con cirugía externa⁵.

La radioterapia adyuvante mejora el control local pero no tiene impacto sobre la supervivencia global. Moreno et al. demostraron aumento del control locorregional con una dosis total superior a 54Gy a fraccionamiento estándar⁶. Meng et al. y Caspers et al. observaron una mejora del control local con dosis medias totales de 63,4Gy y 64Gy respectivamente^{7,8}, sugiriendo Greenwalt incluso dosis superiores a 70Gy⁹.

El tratamiento sistémico no parece prolongar los tiempos de supervivencia en estadios avanzados, siendo la aparición de metástasis a distancia, la principal causa de fallo terapéutico. Los derivados del cisplatino o la dacarbacina no tienen un impacto significativo, mientras que los agentes inmunoterápicos presentan mejores tasas de respuesta y control⁴. La adición de interleucina 2 o interferón alfa-2 tiene un impacto significativo

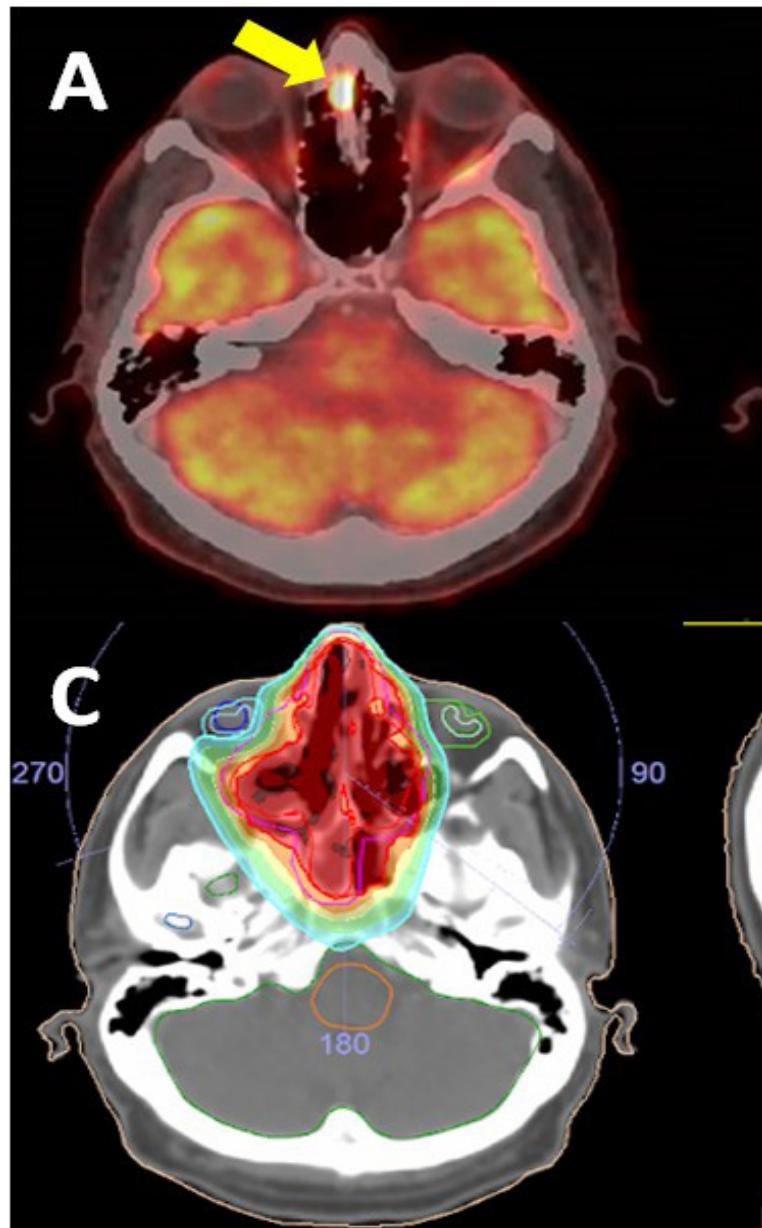
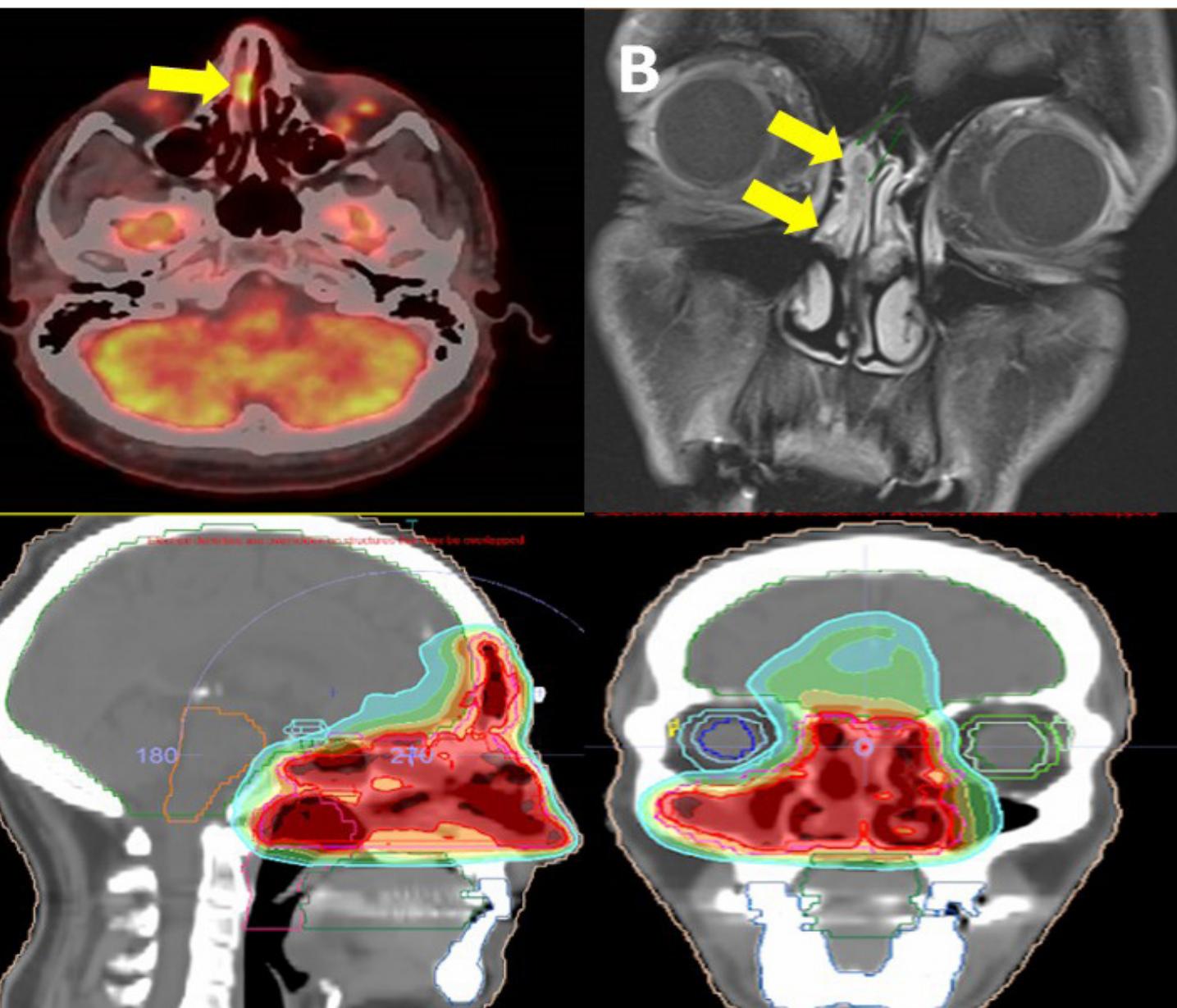


Imagen 1.

A) PET-TC diagnóstico de recidiva.

B) RMN diagnóstica de recidiva.

C) Contorneo y dosimetría de tratamiento radioterápico realizado (70 Gy en 30 fracciones).



en los resultados oncológicos^{10,11}. Las principales mutaciones en los SNMM que puedan utilizarse para dirigir los tratamientos sistémicos son c-KIT (0–60%), NRAS (22–60%) y BRAF (0–6%). Hodi et al. trataron pacientes con mutaciones de c-KIT en enfermedad avanzada con imatinib, obteniendo una tasa de respuesta tumoral del 54% y un control global del 77%¹². Nivolumab mostró una mejor supervivencia global y una mejor respuesta frente a la dacarbazina en pacientes con SNMM BRAF wild-type en un estudio fase III¹³. La combinación de nivolumab e ipilimumab mostró una eficacia superior a la de cualquiera de los dos agentes por separado¹⁴. Las guías, por tanto, recomiendan tratamiento con inmunoterapia en combinación (anti PD1 y anti CTLA4); ofrecer terapias dirigidas a BRAF o cKIT en pacientes con mutaciones detectadas (como primera línea si se requiere respuesta sintomática rápida o si fallo de inmunoterapia); considerar nivolumab o

pembrolizumab en monoterapia como tratamiento en estadios avanzados para pacientes unfit; y considerar quimioterapia si las opciones previas han fracasado o si el paciente no es candidato^{15,16}.

En conclusión, un diagnóstico temprano, la presencia de márgenes quirúrgicos libres, la adición de tratamiento radioterápico adyuvante y la administración de tratamientos sistémicos eficaces son necesarios para mejorar los resultados en supervivencia del SNMM.

BIBLIOGRAFÍA

¹Ganti A, Raman A, Shay A, Kuhar HN, Auger SR, Patel T, et al. Treatment modalities in sinonasal mucosal melanoma: A national cancer database analysis. The Laryngoscope 2020;130:275–82.

²Konuthula N, Khan MN, Parasher A, Del Signore A, Genden EM, Govindaraj S, et al. The presentation and outcomes of mucosal melanoma in 695 patients. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7:99–105.

³Dauer EH, Lewis JE, Rohlinger AL, Weaver AL, Olsen KD. Sinonasal melanoma: A clinicopathologic review of 61 cases. *Otolaryngol-Head Neck Surg* 2008;138:347–52.

⁴Lombardi D, Bottazzoli M, Turri-Zanoni M, Raffetti E, Villaret AB, Morassi ML, et al. Sinonasal mucosal melanoma: A 12-year experience of 58 cases. *Head & Neck* 2016;38.

⁵Dauer EH, Lewis JE, Rohlinger AL, Weaver AL, Olsen KD. Sinonasal melanoma: A clinicopathologic review of 61 cases. *Otolaryngol-Head Neck Surg* 2008;138:347–52.

⁶Moreno MA, Roberts DB, Kupferman ME, DeMonte F, El-Naggar AK, Williams M, et al. Mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses, a contemporary experience from the M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer* 2010;116:2215–23.

⁷Meng X-J, Ao H-F, Huang W-T, Chen F, Sun X-C, Wang J-J, et al. Impact of different surgical and postoperative adjuvant treatment modalities on survival of sinonasal malignant melanoma. *BMC Cancer* 2014;14:608.

⁸Caspers CJI, Dronkers EAC, Monserez D, Wieringa MH, Baatenburg De Jong RJ, Hardillo JAU. Adjuvant radiotherapy in sinonasal mucosal melanoma: A retrospective analysis. *Clinical Otolaryngology* 2018;43:617–23.

⁹Greenwalt JC, Dagan R, Bryant CM, Morris CG, Mendenhall WM. Proton Therapy for Sinonasal Mucosal Melanoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 2015;93:E293.

¹⁰Atkins MB, Hsu J, Lee S, Cohen GI, Flaherty LE, Sosman JA, et al. Phase III Trial Comparing

Concurrent Biochemotherapy With Cisplatin, Vinblastine, Dacarbazine, Interleukin-2, and Interferon Alfa-2b With Cisplatin, Vinblastine, and Dacarbazine Alone in Patients With Metastatic Malignant Melanoma (E3695): A Trial Coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *JCO* 2008;26:5748–54.

¹¹Lian B, Si L, Cui C, Chi Z, Sheng X, Mao L, et al. Phase II Randomized Trial Comparing High-Dose IFN- α 2b with Temozolomide Plus Cisplatin as Systemic Adjuvant Therapy for Resected Mucosal Melanoma. *Clinical Cancer Research* 2013;19:4488–98.

¹²Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711–23.

¹³Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320–30.

¹⁴D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, Lebbé C, Brady B, Neyns B, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis. *JCO* 2017;35:226–35.

¹⁵Nenclares, P., Ap Dafydd, D., Bagwan, I., Begg, D., Kerawala, C., King, E., Lingley, K., Paleri, V., Paterson, G., Payne, M., Silva, P., Steven, N., Turnbull, N., Yip, K., & Harrington, K. J. (2020). Head and neck mucosal melanoma: The United Kingdom national guidelines. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 138, 11–18.

¹⁶Andrianakis, A., Kiss, P., Pomberger, M., Wolf, A., Thurnher, D., & Tomazic, P. V. (2021). Sinonasal mucosal melanoma: treatment strategies and survival rates for a rare disease entity : A single center experience and review of literature. *Wiener klinische Wochenschrift*, 133(21-22), 1137–1147

¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?

1. Se trata de una histología muy poco frecuente dentro de la región sinonasal.
2. Dada la cercanía de los volúmenes de tratamiento a órganos críticos el diseño del tratamiento radioterápico es de una elevada complejidad.
3. El paciente ha presentado una excelente respuesta a los tratamientos con toxicidad bien tolerada.

HEMANGIOENDOTELIOMA ÓSEO MULTIFOCAL PRIMARIO - A LA BÚSQUEDA DE UN DIAGNÓSTICO

Cristóbal Carrasco Picazo¹, Patricia Capdevila Gaudens¹, Roberto Díaz Beveridge¹

¹Hospital La Fe de Valencia - Servicio de Oncología
Correo electrónico: 2acristobalcarrasco@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El paciente del caso consulta por un cuadro larvado e inespecífico de anemia no filiada y fiebre sin foco, destacando dolor leve a nivel óseo. Las pruebas de imagen inicialmente no permiten diagnosticar al paciente, encontrando únicamente lesiones óseas benignas diseminadas por todo el cuerpo como hallazgo prácticamente casual. Tras varias biopsias y revisión en un centro especializado se llega al diagnóstico de un tumor hemangioendotelioma óseo multifocal. Si bien la evolución clínica es lenta, la paciente se encuentra cada vez más sintomática con episodios de fiebre de probable origen tumoral y un episodio de trombosis. Finalmente ante la gran extensión de la enfermedad la opción óptima para la paciente es el tratamiento sistémico con quimioterapia, recibiendo como primera línea sirolimus (inhibidor de mTOR), posteriormente a la progresión clínica-

radiológica pazopanib y en la actualidad recibe en tercera línea adriamicina, presentando la paciente intensa astenia y fragilidad a pesar del tratamiento de soporte.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Paciente de 38 años con antecedentes de B-talasemia minor y síndrome de Gilbert, sin antecedentes familiares de interés.

Historia oncológica.

En 2016 se inicia estudio por síndrome constitucional y plenitud postprandial con hallazgo de esplenomegalia y lesión focal esplénica; se realiza PET-TC donde existen dudas de una lesión ovárica maligna. Se realiza laparotomía exploradora y se descarta malignidad.



Izquierda - Serie Osea 13/10/21: Múltiples lesiones óseas diseminadas. Derecha - TC T-A-P 6/1/023: progresión de múltiples lesiones metastásicas en campos pulmonares tras tratamiento con pazopanib.

La paciente es remitida a Medicina Interna en 2019 tras el hallazgo incidental en una RM pélvica de lesiones óseas que se caracterizan en TAC y que sugiere lesiones benignas escleróticas múltiples diseminadas por todo el cuerpo. La paciente se encuentra paucisintomática, excepto por leve disnea y empeoramiento de anemia basal.

Se realiza seguimiento con pruebas de imagen con RX (ver en imágenes), TC y PET-TC sin un diagnóstico claro final tras analítica completa y lesiones óseas biopsiadas en 2020 sin diagnóstico de malignidad. En noviembre de 2022 se produce un empeoramiento clínico con fiebre sin foco y re-agudización de anemia. La paciente ingresa por enfermedad tromboembólica masiva con un nuevo empeoramiento de anemia y síntomas B. Se inicia anticoagulación y naproxeno con buena evolución clínica.

Finalmente, se realiza una nueva biopsia en diciembre de 2022 de las lesiones óseas (ala sacra e ilíaco izquierdo) con resultado de una neoplasia fusiforme de bajo grado con focal diferenciación vascular y osteogénesis.

Exploración física

El estado general es bueno (PS1), muy ansiosa por el proceso diagnóstico. No presenta clínica llamativa por aparatos, excepto dolor ocasional óseo; no hay sintomatología B ni síndrome constitucional.

Pruebas complementarias

Se realiza TC de control en febrero de 2023 y se objetiva progresión de enfermedad por progresión metastásica pulmonar con trombosis venosa en cava inferior y femoral derecha.

Se realiza revisión de la biopsia de ala sacra e ilíaco izquierdo: proliferación de células fusiformes que crecen de forma difusa en la médula ósea provocando destrucción de trabéculas y signos de remodelación ósea. Las células muestran escaso pleomorfismo celular con núcleos de cromatina densa con escaso citoplasma. Las técnicas inmunohistoquímicas muestran expresión para ERG, CD34, FLI1 y CD31 siendo negativas para beta catenina, CD56, CK(AE1/AE3), SOX10, SATB2, panTRK, CAMTA1, EMA y HHV8.

Diagnóstico

Se produce valoración por Comité de Sarcomas en enero del 2023; se trata de un proceso larvado de varios años de evolución en forma de lesiones óseas blásticas con escasa afinidad por el contraste con PET-TAC y con varias biopsias negativas para malignidad.

Finalmente, se revisa la biopsia ósea y parece compatible con un hemangioendotelioma óseo primario multifocal.

Tratamiento y evolución

El tumor que presenta la paciente es una entidad infrecuente, la primera opción de tratamiento es seguimiento en caso de presentaciones asintomáticas; en caso de necesidad de tratamiento sistémico, la primera opción es con inhibidores de mTOR como sirolimus.

Aunque la paciente se encuentra casi asintomática, ha tenido varios episodios de fiebre de posible origen tumoral, una anemia que no la justifica totalmente la talasemia y un episodio de tromboembolismo de posible origen paraneoplásico; por lo tanto, y ante la progresión pulmonar, se inicia sirolimus a 5 mg en marzo de 2023.

Presenta buena tolerancia al tratamiento, a excepción de pequeñas aftas orales y astenia. Despues de comenzar tratamiento a 5mg se sube la dosis con ajuste de niveles hasta 10 mg cada 24 horas con mejoría de la sintomatología.

Se realiza TC de control en junio de 2023 donde se objetiva progresión de enfermedad a nivel pulmonar y tras ello se decide cambio de tratamiento a pazopanib 800 mg cada 24 horas. En agosto 2023 presenta mejoría de la anemia con aceptable tolerancia, a excepción de deposiciones diarreicas, astenia y dolores óseos de mal control. El paciente acude a visita en octubre de 2023 con progresión en múltiples localizaciones (ver imágenes), muy sintomático por dolores óseos y se decide iniciar tercera línea con adriamicina liposomal pegilada.

Situación clínica actual del paciente

La paciente, en febrero de 2024 se encuentra en una tercera línea de tratamiento sistémico, actualmente en tratamiento con adriamicina del que ha recibido cuatro ciclos, y como sintomatología destaca mejoría del dolor óseo, persistencia de astenia y marcada fragilidad, pendiente de PET-TC de reevaluación.

COMENTARIOS/DISCUSIÓN

El hemangioendotelioma epitelioide (HEE) es una neoplasia muy infrecuente que se origina del tejido endotelial. Su incidencia es menor de un caso por millón de habitantes, siendo el 1% de los tumores óseos malignos. La edad más frecuente es entre los 30 y los 50 años. Se puede presentar en cualquier parte del cuerpo, con mayor frecuencia en huesos largos. Este tumor tiene gran tendencia a la multifocalidad o multicentricidad. Los síntomas

más frecuentes son dolores óseos y más de la mitad presentarán metástasis en pulmón, hueso o hígado.

El diagnóstico definitivo es histopatológico con biopsia. Las pruebas iniciales consistirán en radiografía, TC o resonancia magnética. Esta neoplasia se caracteriza en el 86% de los por la translocación (1;3)(p36.3;q25) cuyo producto de fusión es WWTR1-CAMTA y en menor medida gen de fusión YAP1-TFE3, facilitando el diagnóstico en caso de dudas.

El tratamiento de estos tumores no está estandarizado ya que la evidencia disponible es escasa y deben tratarse en unidades de referencia. La cirugía es el tratamiento de elección en casos aislados, con tasa de curación del 75% si se realiza con márgenes libres. Si los márgenes son muy cercanos o afectos se realiza radioterapia de consolidación. Otras estrategias locales se pueden plantear, como embolización o ablación percutánea.

En situaciones de enfermedad metastásica pero asintomática la observación puede ser una estrategia útil. Los HEE son tumores poco quimiosensibles, la quimioterapia tendrá indicación en aquellos de progresión rápida o agresiva (como derrames serosos). El grupo farmacológico con mayor efectividad son los inhibidores de mTOR, con una supervivencia global de 2 años. No existen estudios comparativos entre fármacos que nos ayuden en la elección del tratamiento. Otras opciones con actividad demostrada podrían ser interferón, talidomida e inhibidores de TKI.

En la actualidad hay estudios prometedores con inhibidores de MEK como trametinib, ya que el producto de fusión CAMTA1 lleva a una sobreexpresión de la vía de señalización de MEK. Asimismo, la eribulina como fármaco bloqueador de la mitosis se encuentra en investigación.

Con el fin de mejorar la calidad de vida, el tratamiento de soporte debe ser un pilar en

el manejo de estos tumores. El dolor de estos pacientes puede ser severo con picos de mucha intensidad, con alta sensibilidad a antiinflamatorios. La radioterapia antiálgica debe contemplarse ante casos de difícil control.

BIBLIOGRAFÍA

¹NIH. Instituto nacional del cáncer. MyPART Hemangioendelioma epitelioide. Link: Hemangioendelioma epitelioide - NCI (cancer.gov) Consultado el 10/2/24

²Stacchiotti S, Miah AB, Frezza AM, Messiou C, Morosi C, Caraceni A et al. Epithelioid hemangioendothelioma, an ultra-rare cancer: a consensus paper from the community of experts. ESMO Open. 2021 Jun;6(3):100170. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100170.

³Stacchiotti S, Tap W, Leonard H, Zaffaroni N, Baldi GG. New Molecular Insights, and the Role of Systemic Therapies and Collaboration for Treatment of Epithelioid Hemangioendothelioma (EHE). Curr Treat Options Oncol. 2023 Jun;24(6):667-679. doi: 10.1007/s11864-023-01076-1

⁴Liu X, Zhou R, Liu L, Si S, Yang S, Han D, Tan H. Short-term outcomes of combined therapy with sirolimus and interferon-alpha 2b for advanced hepatic epithelioid hemangioendothelioma. Ther Adv Med Oncol. 2024 Jan 3;16:17588359231220509. doi: 10.1177/17588359231220509

⁵Frezza AM, Ravi V, Lo Vullo S, Vincenzi B, Tolomeo F et al. Systemic therapies in advanced epithelioid haemangioendothelioma: A retrospective international case series from the World Sarcoma Network and a review of literature. Cancer Med. 2021; 10(8):2645-2659. doi: 10.1002/cam4.3807

¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?

1. Presenta el desafío diagnóstico de una neoplasia infrecuente con múltiples biopsias y una revisión en un centro especializado para su confirmación.
2. El tratamiento constituye un reto debido a su rareza y a la falta de evidencia estandarizada, con diferentes líneas de quimioterapia.
3. A pesar de los esfuerzos terapéuticos, la paciente experimenta una marcada fragilidad y astenia, resaltando la importancia de un enfoque integral que incluya tratamiento de soporte para mejorar la calidad de vida.

MELANOMA COROIDEO, TRAS 26 AÑOS A LA SOMBRA

María Nevado Rodriguez¹, Luis Ignacio Hermoso Rodriguez¹, Pablo del Amor Gómez¹, M. Carmen Alonso López¹

¹Complejo Hospitalario Universitario de Albacete
Correo electrónico: menevadorodriguez@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El melanoma coroideo es el tumor ocular maligno primario más frecuente, asociándose con una alta incidencia metastásica. Presentamos el caso de un varón, con antecedentes de melanoma de coroides en el ojo izquierdo intervenido hace 26 años, que acudió a urgencias por cuadro de dolor abdominal y vómitos junto con hallazgos en las pruebas complementarias de lesiones ocupantes de espacio a nivel hepático sugestivas de metástasis.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Varón de 58 años, sin alergias medicamentosas conocidas y con antecedentes personales de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y melanoma coroideo de 1.1 cm en ojo izquierdo en el 1997, con enucleación del mismo.

Historial actual

Acudió a Urgencias en Marzo 2023 por dolor abdominal en hemiabdomen derecho de 3 semanas de evolución junto a vómitos biliosos en los últimos tres días, que lo relaciona con la ingesta de alimentos, marcada astenia e hiporexia. Sin fiebre termometrada.

Exploración física

ECOG 1, normohidratado y normocoloreado. Ojo izquierdo cavidad anoftálmica. Auscultación cardíaca rítmica sin soplos. Auscultación pulmonar murmullo vesicular conservado. Abdomen blando depresible con dolor a la palpación de hipocondrio derecho y hepatomegalia.

Pruebas complementarias

Analítica completa en la que destaca LDH 1232, Ferritina 2536, Bilirrubina 2.1 (directa 0.7 e indirecta 1.4), GOT 88, GPT 77, GGT 180, PCR 310, plaquetas 819.000. Marcadores tumorales (CEA, AFP, CA 19.9, SCC, CA125) normales. Colonoscopia y gastroscopia normales. Ecografía abdominal con LOES hepáticas múltiples a valorar hepatocarcinoma o metástasis hepáticas. Esteatosis hepática severa. TAC Toraco-abdomino-pélvico (Imagen1) describen LOE hepática en lóbulo hepático derecho de 5x5.7 cm, así como otras de menor tamaño. Conglomerado adenopático en hilio hepático con una adenopatía predominante de 5.7x4 cm. TAC cerebral normal. RMN hepática muestra hígado aumentado de tamaño con múltiples lesiones focales por todo el parénquima desde 1 cm hasta 5.5 cm. Algunas de estas lesiones presentan contenido hiperintenso en T1 que podría corresponder con melanina, a descartar metástasis por melanoma. Adenopatías en hilio hepático tumorales. Nódulo suprarrenal izquierdo compatible con metástasis. Ecoendoscopia: Colédoco y hepático común de paredes finas y calibre normal. En el hilio hepático se aprecia conglomerados adenopático y se realiza PAAF del mismo. Exploración oftálmica: Cavidad anoftálmica izquierda con buen fondo de saco sin signos de recidiva. Ojo derecho con cristalino y córnea transparente e hipertensión ocular.

Anatomía patológica

PAAF ganglio linfático positivo para células tumorales malignas. Metástasis por neoplasia maligna consistente con melanoma. Inmunología Tipaje HLA: Portador del alelo HLA-A*02:01:01 con la técnica utilizada NGSgo-MX11-3.

Diagnóstico

En Marzo de 2023 metástasis hepáticas y ganglionares por melanoma en paciente con



Imagen1. TAC Toraco-abd-pélvico al diagnóstico; LOE hepática en lóbulo hepático derecho de 5x5.7 cm, así como otras de menor tamaño.

Imagen1. TAC Toraco-abd-pélvico al diagnóstico; disminución de la de mayor tamaño (4.3 cm previamente 5.7 cm



antecedentes de melanoma coroideo ojo izquierdo en 1997.

Tratamiento y evolución

El paciente inicia tratamiento con Ipilimumab (3 mg/kg) + Nivolumab (1 mg/kg) cada 3 semanas por 4 dosis, continuando posteriormente con Nivolumab 3 mg/kg en monoterapia cada 2 semanas de mantenimiento.

Tras el primer ciclo de tratamiento con Ipilimumab-Nivolumab hubo una mejoría analítica con disminución de LDH 1159 (basal 1232), plaquetas

504.000 (basal 819.000), Bilirrubina 1.2 (previa 2.1) y normalización de ferritina y enzimas hepáticas.

Tras la administración de cuatro primeros ciclos de doble inmunoterapia presenta analítica con parámetros de LDH 416 y plaquetas 375.000, resto de la analítica normal. Aunque en las imágenes del TAC toráco-abdomino-pélvico (Imagen2) presenta aumento del número de metástasis hepáticas con disminución de la de mayor tamaño (4.3 cm previamente 5.7 cm), y aumento del tamaño del conglomerado adenopático en hilio hepático de 6.5 cm, previamente 5.7 cm. Ante estos resultados solicitamos RMN hepática.

COMENTARIOS/DISCUSIÓN

El melanoma coroideo es el tumor intraocular primario maligno más común, la edad de presentación es entre la 5^a y 6^o década de la vida. Alrededor del 30-50% de los pacientes fallecen dentro de los siguientes 10 años del diagnóstico. Este tipo de tumores produce metástasis en el 30-40% de los casos a pesar de un tratamiento adecuado, principalmente en el hígado (90%), pulmón (30%) y óseo (18%).

En la RMN la señal hiperintensa en T1 debida al efecto de la melanina es un signo característico de esta entidad, aunque el diagnóstico final es anatomo-patológico. Y siempre hay que tener en cuenta los antecedentes personales del paciente, sobre todo en el caso de neoplasias.

En nuestro caso se optó por iniciar doble inmunoterapia por la necesidad de una respuesta rápida, ya que el paciente presentaba síntomas de las metástasis hepáticas, y mantener el fármaco Tebentafusp, como otra opción de tratamiento posterior. Tebentafusp es una molécula formada por un receptor de células T soluble y una proteína de fusión biespecífica dirigida dirigido a la glicoproteína 100 (gp100) presentada por HLA-A*02:01 en células de melanoma. Aprobada para pacientes portadores de HLA-A*02:01.

Finalmente, la primera reevaluación de la respuesta radiológica concluimos que podría estar en relación con pseudoprogresión por inmunoterapia, ya que presenta un claro beneficio analítico. Por lo que plantemos continuar con tratamiento de mantenimiento con Nivolumab trisemanal y realizar estudio radiológico precoz.

BIBLIOGRAFÍA

¹Weitz N, Fine B, Devaraj K, Swaminath A. Education and imaging Gastrointestinal: metastatic ocular melanoma causing massive hepatomegaly. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Oct; 26(10):1577.

²Kodjikian L, Grange JD, Rivoire M. Prolonged survival after resection of liver metastases from uveal melanoma and intra-arterial chemotherapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005 Jun;243(6):622-4

³Stenger M. Supervivencia general a tres años con tebentafusp en melanoma uveal avanzado no tratado previamente - The ASCO Post [Internet]. [citado 8 de febrero de 2024].

⁴Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain JF, Butler MO, Schlaak M, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med.* 23 de septiembre de 2021;385(13):1196-206.

¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?

1. Se trata de un diagnóstico excepcional dada la baja frecuencia de estos tumores, así como la complejidad del diagnóstico tras 26 años de escisión del tumor primario.
2. Los antecedentes de melanoma coroideo, incluso después de un período prolongado de 26 años, sugieren un riesgo potencial de recurrencia o metástasis.
3. La complejidad del caso subraya la importancia de decisiones terapéuticas personalizadas a cada paciente, según los síntomas, el ECOG y los órganos de afectación de las metástasis.

MANEJO PALIATIVO DE NEUROFIBROMATOSIS 2 CON BEVACIZUMAB

Jesús Peña-López¹, Diego Jiménez-Bou¹, Icíar Ruiz-Gutiérrez¹,
Darío Sánchez-Cabrero¹

¹Departamento de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid
Correo electrónico: jesuspl1994@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis tipo 2 es un síndrome hereditario autosómico dominante producido por mutación en el gen supresor de tumores NF2 (localizado en el cromosoma 22q). La incidencia estimada es de en torno 1 de cada 25000 habitantes. Presenta una penetrancia del 100%. Se caracteriza por la aparición de lesiones neurológicas (schwannomas vestibulares bilaterales, schwannomas de otros pares intracraneales, meningiomas intracraneales, tumores espinales o neuropatía periférica), lesiones oftalmológicas (cataratas, membrana epirretiniana o hamartoma retiniano) y lesiones cutáneas (tumores cutáneos/subcutáneos)¹.

Actualmente se incluye dentro de los síndromes de predisposición a schwannomatosis. Se pueden producir por alteración en NF2, SMARCB1, LZTR1, pérdida de heterocigosis en 22q...²

El riesgo de malignización es bajo pero la localización de las lesiones puede generar clínica neurológica que deteriora la calidad de vida de los pacientes. Se recomienda un manejo multidisciplinar priorizando el mantenimiento de función y la calidad de vida³.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Varón de 19 años con antecedentes de neurofibromatosis tipo 2 (presenta informe genético que describe mutación germinal en gen NF2). Refiere deterioro neurológico progresivo caracterizado por hipoacusia neurosensorial bilateral de predominio en oído izquierdo con acúfenos, inestabilidad de la marcha con

lateralización ala derecha y disfagia. También comenta dolor cervical izquierdo con irradiación a miembro superior ipsilateral.

Exploración física

A la inspección se observan múltiples manchas cutáneas "café con leche" en tronco y calota. Algunas lesiones son dolorosas. Se palpa masa cervical lateral izquierda dolorosa.

Pruebas complementarias

En resonancia magnética cerebral se describe meningioma tentorial izquierdo, lesiones quísticas cerebrales, neurinoma del acústico bilateral, neurinoma en región orbitaria derecha y neurinoma en espacio carotídeo izquierdo. En imagen 1A se muestra corte transversal en secuencia T2 con focos microquísticas localizados en la región cortico-subcortical frontal derecha.

En resonancia magnética medular se describen ependimomas a nivel cervical/dorsal/lumbar, engrosamiento nodular de raíces de cola de caballo sugestivo de neurinoma y meningioma T9-10. En imagen 1B se muestra corte sagital en secuencia T2 con lesiones de carácter expansivo intramedular a nivel C3-C5, de C7-D7 y en D11-D12 con captación heterogénea de contraste sugestivas de ependimomas.

Anatomía patológica

- Se realiza resección de lesiones cutáneas dolorosas en varias ocasiones con anatomía patológica de schwannoma plexiforme.
- Se realiza resección de lesión en espacio carotídeo izquierdo con anatomía patológica de schwannoma. Está compuesto por células fusiformes con citoplasmas amplios eosinófilos que se disponen en haces que se entrecruzan y remolinos. Los núcleos son ovalados, algunos hipercromáticos y grandes



con moderada anisocarosis sin nucléolo evidente. La mayor parte de la tumoración está compuesta por áreas celulares en las que los núcleos se disponen en empalizada (áreas de Antoni A) sin mitosis ni áreas de necrosis.

Diagnóstico

Neurofibromatosis tipo 2 con múltiples neurinomas a nivel cerebral, medular, extraaxial y cutáneo.

Tratamiento

Se propone tratamiento sistémico con Bevacizumab 5mg/kg cada 2 semanas.

Evolución

En el tercer ciclo presenta epistaxis G3 por lo que se modifica pauta a trisemanal. En controles radiológicos posteriores se objetiva estabilización de enfermedad en RM. El paciente presenta mejoría clínica a nivel de ataxia y disfagia. Sin embargo, persiste dolor facial y cervical. No se produce hipertensión ni proteinuria. Se decide mantener tratamiento de forma mensual.

COMENTARIOS/DISCUSIÓN

El uso de bevacizumab puede permitir diferir cirugías potencialmente agresivas en pacientes con neurofibromatosis tipo 2⁴. Existe un meta-análisis de 8 estudios observacionales con 161 pacientes con neurinoma vestibular bilateral en contexto de neurofibromatosis tipo 2⁵. Se describe que la administración de Bevacizumab produce respuesta parcial en 41%, enfermedad estable en 47% y progresión en 7%. A nivel auditivo, se produce mejoría en 20%, estabilidad en 69% y empeoramiento en 6%. Solo en el 11% de los casos se precisó cirugía por fracaso del tratamiento sistémico. La toxicidad más frecuente fue amenorrea 70%, proteinuria 43% e hipertensión 33%. Se produjo toxicidad grave en 17% (hemorragia intracerebral en un paciente). También existe evidencia observacional a favor del bevacizumab en los ependimomas asociados a la neurofibromatosis tipo 2⁶. Existen series de casos en los que algunos pacientes logran estabilidad de enfermedad durante años. El beneficio de bevacizumab parece ser mayor cuando en el ependimoma predomina el componente quístico/siringomiélico.

En relación a la posología se ha propuesto el esquema de bevacizumab 5-7.5mg/kg cada 2-3 semanas durante al menos 6 meses o hasta detectar

progresión (realizando resonancia magnética cada 3 meses), seguido de mantenimiento de 2.5-5mg/kg cada 4 semanas (4). Dosis más altas (inducción con 10mg/kg cada 2 semanas durante 6 meses) en un ensayo clínico fase II de pacientes con neurinoma vestibular no mejoró eficacia respecto a controles históricos⁷.

BIBLIOGRAFÍA

¹Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, Kim HJ, Tsilou ET, Zhuang Z, et al. Neurofibromatosis type 2. The Lancet. 2009 Jun 6;373(9679):1974–86.

²Plotkin SR, Messiaen L, Legius E, Pancza P, Avery RA, Blakeley JO, et al. Updated diagnostic criteria and nomenclature for neurofibromatosis type 2 and schwannomatosis: An international consensus recommendation. Genetics in Medicine. 2022 Sep 1;24(9):1967–77.

³Evans DGR, Salvador H, Chang VY, Erez A, Voss SD, Druker H, et al. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 2 and Related Disorders. Clinical Cancer Research. 2017 Jun 14;23(12):e54–61.

⁴Morris KA, Golding JF, Axon PR, Afridi S, Blesing C, Ferner RE, et al. Bevacizumab in neurofibromatosis type 2 (NF2) related vestibular schwannomas: a nationally coordinated approach to delivery and

prospective evaluation. Neurooncol Pract. 2016 Dec;3(4):281–9.

⁵Lu VM, Ravindran K, Grafeo CS, Perry A, Van Gompel JJ, Daniels DJ, et al. Efficacy and safety of bevacizumab for vestibular schwannoma in neurofibromatosis type 2: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes. J Neurooncol. 2019 Sep 1;144(2):239–48.

⁶Snyder MH, Ampie L, DiDomenico JD, Asthagiri AR. Bevacizumab as a surgery-sparing agent for spinal ependymoma in patients with neurofibromatosis type II: Systematic review and case. Journal of Clinical Neuroscience. 2021 Apr 1;86:79–84.

⁷Plotkin SR, Duda DG, Muzikansky A, Allen J, Blakeley J, Rosser T, et al. Multicenter, Prospective, Phase II and Biomarker Study of High-Dose Bevacizumab as Induction Therapy in Patients With Neurofibromatosis Type 2 and Progressive Vestibular Schwannoma. J Clin Oncol. 2019 Dec 10;37(35):3446–54.

¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?

1. La neurofibromatosis tipo 2 es un síndrome hereditario raro que predispone a schwannomas, ependimomas y tumores cutáneos. A pesar del comportamiento “benigno” de estos tumores, esta enfermedad puede deteriorar la calidad de vida de los pacientes. El uso de bevacizumab puede lograr estabilización de schwannomas y ependimomas durante un tiempo prolongado retrasando cirugías agresivas.

EVOLUCIÓN DE UN ESTESIONEUROBLASTOMA IRRESECALE

Angie Yurani Ramos De Los Ríos¹, María Caldero Torra¹, Sheila Larrayad Sanz¹, Victoria Navarro Aznar¹, Sara Esteras Pérez¹

¹Hospital clínico universitario Lozano Blesa. (UCMORA)

INTRODUCCIÓN

Estesioneuroblastoma o el también llamado neuroblastoma olfatorio fue descrito por primera vez en 1924 por Berger y Luc. Es un tumor maligno de aparición infrecuente, supone el 3% de todas las neoplasias intranasales. Se trata de un tumor derivado del neuroepitelio olfatorio en la región cribiforme de la fosa nasal. Debido a su origen anatómico, la mayoría de los pacientes tienen síntomas poco específicos, lo que dificulta su diagnóstico precoz^{4,3}.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Paciente femenina de 79 años sin alergias conocidas.

- Antecedentes médicos: Hipercolesterolemia, anemia por déficit de vitamina B12, HTA-
- Antecedentes quirúrgicos: Operada de carcinoma basocelular en área ciliar derecha.

Consulta en diciembre de 2019 en Oftalmología y otorrinolaringología por presentar visión borrosa y exoftalmos en ojo izquierdo de 1 mes de evolución por lo cual se realiza pruebas de imagen.

Exploración física

Altura 149 cms, 56 kg. ECOG 1.

No adenopatías cervicales. Exoftalmos izquierdo. Auscultación cardiopulmonar: normal.

Pruebas complementarias

- **TAC orbitario diciembre 2019:** Tumoración nasoetmoidal infiltrante con destrucción ósea agresiva que por su localización podría

corresponder con un carcinoma epidermoide nasosinusal, sin descartar por su extensión intracranal con morfología quística en la zona de contacto con parénquima cerebral, posible estesioneuroblastoma. Invade la órbita izquierda con infiltración de la grasa extraconal, impronta sobre la musculatura extraocular, en contacto con el recto medial. (Imagen 1a)

- **RM cerebro enero 2020:** Masa de partes blandas nasoetmoidal hipointensa en T1, discretamente hiperintensa en T2 y que realza intensamente tras la administración de contraste intravenoso. Ocupa la cavidad nasosinusal con destrucción de las celdillas etmoidales bilaterales, con predominio en el lado izquierdo. Se extiende al seno frontal ipsilateral, fosas nasales e infundíbulo maxilar, con destrucción de este último, así como de la pared superior del seno maxilar izquierdo. Destruye la lámina papirácea y se extiende al espacio extraconal de la órbita izquierda desplazando al globo ocular, con signos de infiltración del músculo recto medial izquierdo. Los hallazgos son sugestivos de estesioneuroblastoma.

Anatomía patológica

Biopsia incisional en fosa nasal izquierda "tumoración techo de ambas fosas nasales" NEUROBLASTOMA OLFATORIO (Estesioneuroblastoma).

- Grado de Hyams: II-III (con más rasgos de grado III): patrón difuso, pleomorfismo moderado, actividad mitótica presente, aunque no muy abundante, estroma fibrilar mínimo, rosetas de Homer wright abundantes y de Flexner escasas, necrosis ausente).
- Inmunohistoquímica: *Positivo para CD56; cromogranina; sinaptosina; calretinina;

*Figura 1a. TAC
diagnóstico 2019*



*Figura 1b. TAC noviembre
2023*



ciclina D1; vimentina (focal); CK AE1 AE3 (focal).

Diagnóstico

Estesioneuroblastoma olfatorio irresecable
GRADO III, estadio C.

Tratamiento

Fue Valorado en comité de tumores de cabeza y Cuello y debido a su irresecabilidad se decide tratar a la paciente con quimioterapia de inducción 3 ciclos de (**carboplatino – Etopósido**) + quimioterapia-radioterapia concomitante.

Recibió 4 ciclos de quimioterapia y 30 sesiones de radioterapia sobre neuroblastoma olfatorio en seno nasal 60Gy/ 200cGy + Irradiación ganglionar cervical bilateral a dosis profilácticas con una dosis total de 54Gy/180cGy.

Evolución

A los 6 meses de acabar el tratamiento había perdido 8kg de peso y pérdida de visión más marcada en ojo izquierdo.

Se realizó RM de base de cráneo en Julio del 2020: Disminución de la masa nasosinusal en relación con la exploración anterior, así como disminución del componente intracraneal, sin signos de infiltración encefálica.

El control a los 2 años, fue visto por otorrinolaringología que realizó endoscopia en la cual no se ve tumor claro, pero algo de hipervascularización mucosa en la zona posterior izquierda.

- **RMN Julio 2020:** Disminución de la masa nasosinusal en relación con la exploración RM de enero, tal como se observaban en el estudio de TC. También se observa disminución del componente intracraneal, sin signos de infiltración encefálica.
- **TAC noviembre 2021:** 1) Secuelas de estesioneuroblastoma que invadía órbita izquierda y región nasosinusal. 2) Respecto a previo, hallazgos muy similares, sin masa residual en fosa craneal anterior.
- **TAC octubre 2022:** Control de estesioneuroblastoma nasoetmoidal fundamentalmente izquierdo, sin cambios significativos respecto a estudio previo. Retención mucosa en senos frontales, maxilares y esfenoidal izquierdo por obstrucción osteomeatal, ya preexistente.
- **TAC noviembre 2023:** Cambios morfológicos nasosinusales en relación con defecto tisular tras disminución del tamaño neoplásico y

alteraciones inflamatorias por radioterapia. (Imagen 1b.)

Actualmente se encuentra bien, pero ha desarrollado queratosis actínica, no ha empeorado clínicamente y radiológicamente. Continua controles con oncología médica, otorrinolaringología y oftalmología.

COMENTARIOS/DISCUSIÓN

El neuroblastoma olfatorio es poco frecuente y representa menos del 3 % de las neoplasias intranasales². La inespecificidad de los síntomas y la agresividad local del tumor, favorecen el desarrollo de enfermedad localmente avanzada con diseminación por vía submucosa a los senos paranasales y a la fosa craneal anterior, a través de la placa cribiforme en un gran número de pacientes. El diagnóstico definitivo requiere estudio histopatológico con inmunohistoquímica. Histológicamente el diagnóstico se hace mediante la presencia de neurofibrillas entre las células con rosetas de Howmer-Wright^{6,5}.

Las imágenes son muy importantes en el diagnóstico y la estadificación. Generalmente se requiere una combinación de tomografía computarizada y resonancia magnética para evaluar de manera óptima la extensión del tumor. Para su estatificación, la clasificación más utilizada es la de Kadish, que divide el tumor en cuatro estadios.

- A: limitado a la fosa nasal.
- B: invasión de uno o más senos.
- C: invasión de la órbita, base del cráneo, cavidad intracraneal o metástasis cervicales.
- D: metástasis a distancia¹.

En la mayoría de los estudios se recomienda la exéresis quirúrgica completa de la lesión, manteniendo libres los márgenes de resección tumoral. Existen diferentes vías de abordaje como son la craneofacial y la cirugía endoscópica nasosinusal⁴. La cirugía seguida de radioterapia es considerada el tratamiento estándar por la mayoría de los centros expertos, estando indicada en tumores Kadish B y C, ya que Kadish A se puede tratar únicamente con cirugía. Las dosis de radioterapia son de 55 a 65 Gy (60 Gy). Las técnicas de radioterapia conformada como la radioterapia de intensidad modulada y la terapia con haz de protones han mostrado mejores resultados, mejorando el control local y minimizando la toxicidad y las complicaciones en las estructuras críticas cercanas³.

El tratamiento quimioterápico en los estesioneuroblastomas no está recomendado de forma rutinaria se reserva para aquellos casos como parte de un tratamiento multidisciplinar en pacientes con enfermedad avanzada o metastásica⁴.

En este caso observamos como al ser un tumor irresecable se ofreció un tratamiento multidisciplinar de radioquimioterapia con buena evolución a día de hoy.

BIBLIOGRAFÍA

¹Gutiérrez Bayard L, Salas Buzón C., Román Rodríguez P. Estesioneuroblastoma: Revisión de la literatura a propósito de dos casos. Oncología (Barc.) [Internet]. 2005 Jul [citado 2024 Feb 16]; 28(7): 51-61.

²Hernández Prudencio RJ, Minero Ortiz JA. Neuroblastoma olfatorio. Alerta.2022;5(1):12-16. DOI: 10.5377/alerta.v5i1.12817.

³Akaki-Caballero M, Guzmán-Romero AK. Estesioneuroblastoma: reporte de caso y revisión de la literatura. Rev Esp Med Quir 2015;20:219-225.

⁴Benet M Sergio, Garabal G José Antonio, Luis H Jorge, Tacoronte P Laura, Artazkoz T Juan José. Estesioneuroblastoma o neuroblastoma olfatorio. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello.

⁵Kane AJ, Sughrue ME, Rutkowski MJ, Aranda D, Mills SA, Buencamino R, Fang S, Barani IJ, Parsa AT. Posttreatment prognosis of patients with estesioneuroblastoma. J Neurosurg. 2010 Aug;113(2):340-51. doi: 10.3171/2010.2.JNS091897. PMID: 20345216.

⁶Navas-Campo Raquel, Moreno Caballero Leticia, Gasos Lafuente Ana, Tobajas Morlana Pilar, Séez Valero Eduardo, Gimeno Peribáñez María José. Neuroblastoma olfatorio. Todo lo que el radiólogo debe saber. Rev. argent. radiol.

¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?

1. Debido a su origen anatómico alto en la cavidad nasal, la mayoría de los pacientes tienen síntomas poco específicos que dificultan un diagnóstico precoz, favoreciendo el desarrollo de enfermedad localmente avanzada.
2. El tratamiento más recomendado es cirugía, aunque en este caso se ofreció radioquimioterapia al ser un tumor irresecable.
3. Evolución a 5 años de un tumor infrecuente con escasas publicaciones en literatura.

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES, IMPORTANCIA DE NGS, A PROPÓSITO DE UN CASO

Pablo Pita López¹, Luis Ángel León Mateos¹, Santiago Aguín Losada¹,
Beatriz Bernárdez Ferrán¹, Martín Giráldez Martínez¹

¹Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela
Correo electrónico: pablo.pita.lopez@sergas.es

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Paciente de 60 años, sin alergias medicamentosas conocidas y con hábito enólico moderado, sin antecedentes médicos reseñables salvo luxación de hombro izquierdo e hipercolesterolemia a tratamiento con atorvastatina. Acude a consulta de medicina interna por diarrea crónica, sin productos patológicos, con astenia y pérdida de peso. Sin antecedentes familiares de enfermedad oncológica.

Exploración física

Consciente, orientado, afebril, eupneico, normohidratado y normoperfundido, hábito asténico. Bultoma laterocervical izquierdo, 4 cm, no se moviliza a la deglución con adenopatía de 1,5 cm asociada, no bocio, no otras adenopatías. Auscultación cardíaca: rítmica sin soplos. Auscultación pulmonar: murmullo vesicular conservado. Exploración abdominal: ruidos hidroaéreos presentes, blando, depresible, no doloroso, no visceromegalias o masas palpables. Extremidades inferiores: no edema, pulsos presentes.

Pruebas complementarias

- Analítica (08/10/20):** destaca GOT 53 GPT 76 GGT 111, LDH 520, CK 443
- Colonoscopia (25/10/20):** Sin hallazgos reseñables.
- Ecografía tiroidea (10/11/20):** Nódulo TIRADS T4.
- TAC (09/11/20):** Adenopatías en rango patológico cervicales izquierdas 3 y 4 R, la mayor con calcificaciones groseras y con un tamaño aproximado de 29 mm en eje corto. Nódulo LTI de 23 mm por 20 mm de aspecto sólido, que se valora con ecografía siendo un

nódulo sólido de 30 mm de contorno lobulado, hipoeucogénico, TIRADS TR4. Dilatación del conducto excretor de la glándula submaxilar derecha por la presencia de litiasis de 5 mm en el extremo distal del conducto.

Presencia de múltiples lesiones hepáticas diseminadas por todo el parénquima en relación con lesiones metastásicas, y presencia de dos lesiones a nivel del hilio hepático, una de ellas impronta aparentemente en la cabeza pancreática, que sugieren adenopatías a este nivel, sin poder descartar con seguridad neoplasia en páncreas. No evidencia de líquido libre abdominal ni pélvico. No evidencia de otros crecimientos adenopáticos en rango patológico abdominales ni pélvico. A nivel torácico se aprecia una adenopatía cervical baja anterior de 13 mm.

- PET- TAC (18/12/20):** Nódulo tiroideo 25x21 mm. Captación en adenopatías mediastínicas, hilio hepático, lesiones óseas costales, vertebrales e ilíacas.

Anatomía patológica

- PAAF ecoguiada nódulo tiroideo izquierdo (18/11/2020):** No concluyente.
- PAAF ecoguiada adenopatía de hilio hepático (04/12/2020):** Neoplasia de diferenciación neuroendocrina, positividad para CKAE1-AE3, cromogranina, sinaptofisina, TTF1 y calcitonina. Ki67 (5%), PDL-1 (2%) Conclusión: metástasis carcinoma medular de tiroides.
- Pieza de tiroidectomía total (03/02/21):** Carcinoma medular de 2,4 cm en lóbulo tiroideo derecho.
 - Glándula paratiroides derecha, infiltración carcinoma medular. Istmo: metástasis de carcinoma medular en 1/2 ganglios linfáticos del istmo.
 - Vaciamiento central izquierdo: Metástasis de carcinoma medular en 8/8 ganglios

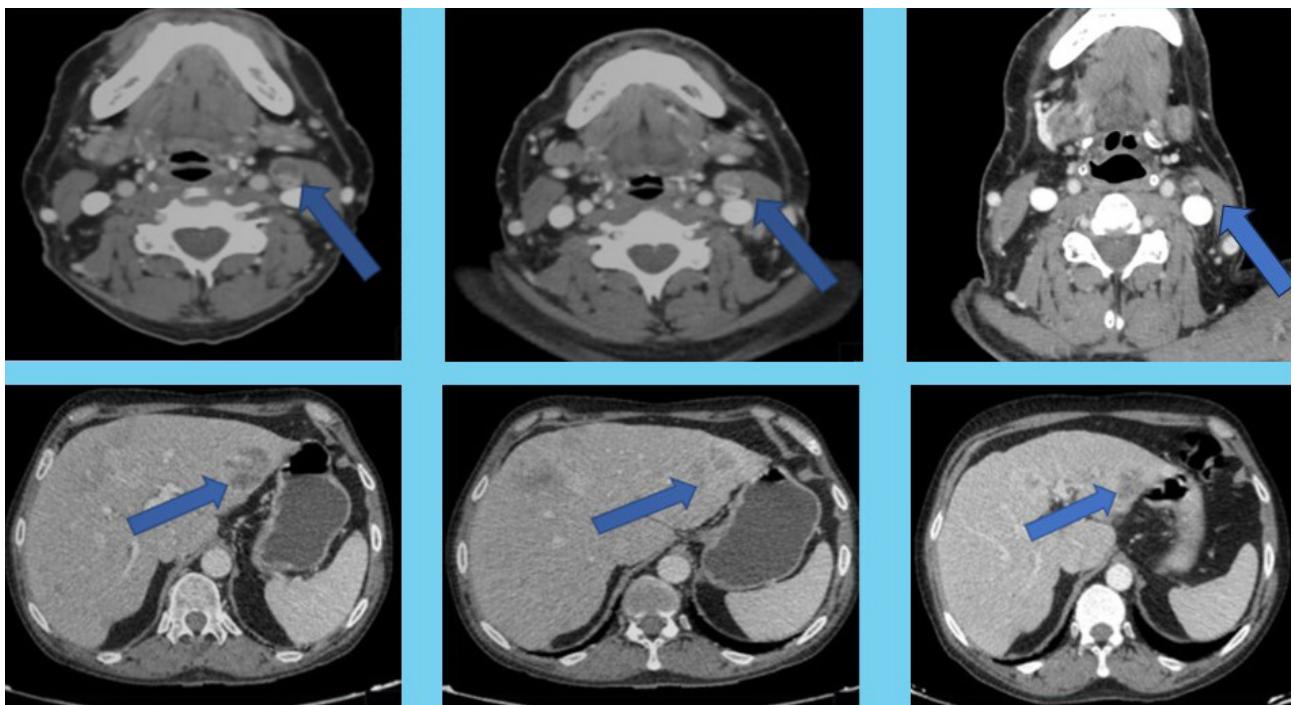


Imagen 1. Respuesta radiológica respectivamente de izquierda a derecha: Basal 06/21, Vandetinib 10/21 y Selpercatinib 09/22.

linfáticos, extendido a tejido periganglionar. La metástasis mayor mide 2,1 cm de diámetro. Conglomerado adenopático izquierdo: Metástasis carcinoma medular en ganglio linfático examinado, (4 cm) de diámetro. Estudio inmunohistoquímico positivo para calcitonina y CEA con negatividad para tiroglobulina y tiroperoxidasa.

- **Estudio genético (1/02/2021):** No se detectan en exones del protooncogen RET 8,10,11,13,14,15,16, por tanto poco probable el diagnóstico de MEN2A, 2B, y carcinoma medular de tiroides familiar (tasa detección 95%).
- **Estudio molecular somático (26/05/2021):** RET: Transcrita: NM_020975.4 Cambio nucleótido C.2753T>C Cambio aminoácido: p. (Met918Thr) Exón 16 VAF 0.556.
- **PCR-RFL RET pM918T en gDNA:** negativo.

Diagnóstico

Diagnosticado en diciembre de 2020, carcinoma medular de tiroides esporádico, no asociado a MEN con enfermedad ganglionar, ósea y hepática. Estadio pT2N1bM1 Ki67 5%, estadio IVC¹.

Tratamiento

Inicialmente se realiza tratamiento quirúrgico con tiroidectomía total bilateral y exéresis de dos conglomerados adenopáticos bilaterales, a fin de obtener muestra para realizar estudio molecular como se detalla previamente. Tras discutir

opciones terapéuticas con el paciente se opta por seguimiento activo.

Sin embargo, ante el empeoramiento clínico (anorexia, pérdida de peso) y bioquímico (pruebas de función hepática) se inicia el 29/04/2021 vandetanib 300 mg c/24, con intención paliativa. En la evaluación de respuesta se observa una reducción del 25% del tamaño tumoral (enfermedad estable según RECIST 1.1) (Imagen 1) y continúa tratamiento con vandetanib. En el momento de inicio de tratamiento los resultados del estudio molecular estaban pendientes.

Durante el tratamiento ingresa en el Servicio de Oncología Médica en mayo de 2021 por síndrome de Cushing paraneoplásico por lo que se inicia Ketoconazol con mejoría. Sin embargo, presenta progresiva elevación de enzimas hepáticas con sospecha de hepatitis tóxica grado III. Debido al riesgo de hepatitis fulminante, se reduce la dosis y finalmente, se suspende Ketoconazol, sin volver a presentar complicaciones asociadas al síndrome de Cushing.

Continúa vandetanib, con aparición de toxicidad cutánea grado II-III en forma de rash papular pruriginoso, diagnosticado de eritema morbiliforme fotoinducido. Dada la persistencia y empeoramiento de la toxicidad cutánea, finalmente se solicita tratamiento con inhibidor de RET: Selpercatinib 160 mg (80mg/c12h) 29/10/2021².

Evolución

Excelente tolerancia a selpercatinib, presentando como toxicidades hipertensión arterial (HTA) (controlada con antagonistas de calcio) con enfermedad en respuesta parcial radiológica, situación que se mantiene hasta la actualidad (Imagen 1). Así mismo se acompañada de una respuesta bioquímica completa tanto a nivel de antígeno carcinoembrionario (CEA) como a nivel de calcitonina (Gráfica 1, respuesta bioquímica vandetanib y selpercatinib).

Además, dada una frecuencia alélica de la mutación en RET tumoral mayor al 50 %, se realiza una PCR de restricción inversa a fin de descartar una afectación en línea germinal, que en los test realizados no se hubiese detectado, siendo esta PCR negativa y por lo tanto descartando un síndrome familiar.

COMENTARIOS/DISCUSIÓN

El tumor medular de tiroides es poco común, con una baja prevalencia 0,10 a 0,22 por 1.000.000 habitantes³, además alrededor de un 80% de los casos son esporádicos siendo el porcentaje restante (20-25%) tumores asociados a síndromes familiares como el MEN tipo 2A, el más común, y MEN2B. Hay que tener en cuenta que entre un 25-40% de los tumores esporádicos presentan mutación en RET⁴ de estos, un 6% presentan un síndrome familiar, por lo que ante una mutación RET es necesario realizar un test genético a fin de descartar un síndrome familiar⁵. En nuestro paciente no solo realizamos este estudio, sino que, debido a alta frecuencia alélica de la mutación tumoral, se realizó una PCR reversa para asegurar la no afectación de la línea germinal.

La mayoría de los tumores medulares de tiroides presentan metástasis en ganglios cervicales al diagnóstico (50%). Debido a la secreción de calcitonina pueden presentar diarrea y en ocasiones se asocian a un síndrome de Cushing por una secreción tumoral de ACTH⁵. Todo esto concuerda con la evolución y presentación de nuestro paciente.

Los tratamientos iniciales del carcinoma medular de tiroides, vandetanib y cabozantinib, se basaban en la inhibición de quinasas y pueden no ser apropiados en pacientes con enfermedad estable o lentamente progresiva y asintomática. Vandetanib es un inhibidor de RET, VEGFR y EGFR, y cabozantinib inhibe RET, VEGFR2 y MET.

Los nuevos tratamientos basados en la inhibición más selectiva del RET, como selpercatinib o praseltinib son más eficaces tanto en respuestas como en resultados de supervivencia. Se acompañan de un perfil de tolerancia favorable, siendo el efecto secundario más frecuente la hipertensión, que responde correctamente a antagonistas del calcio. Estos tratamientos han avanzado hasta posicionarse como una primera línea en cáncer medular de tiroides con mutación en RET, a raíz de la publicación del estudio LIBRETTO-531^{5,6}.

BIBLIOGRAFÍA

¹Amin MB, Edge SB, Greene FL et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY. Springer. 2017.

²Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET -Altered Thyroid Cancers . New England Journal of Medicine [Internet]. 27 de agosto de 2020 [citado 28 de febrero de 2024];383(9):825-35. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2005651>

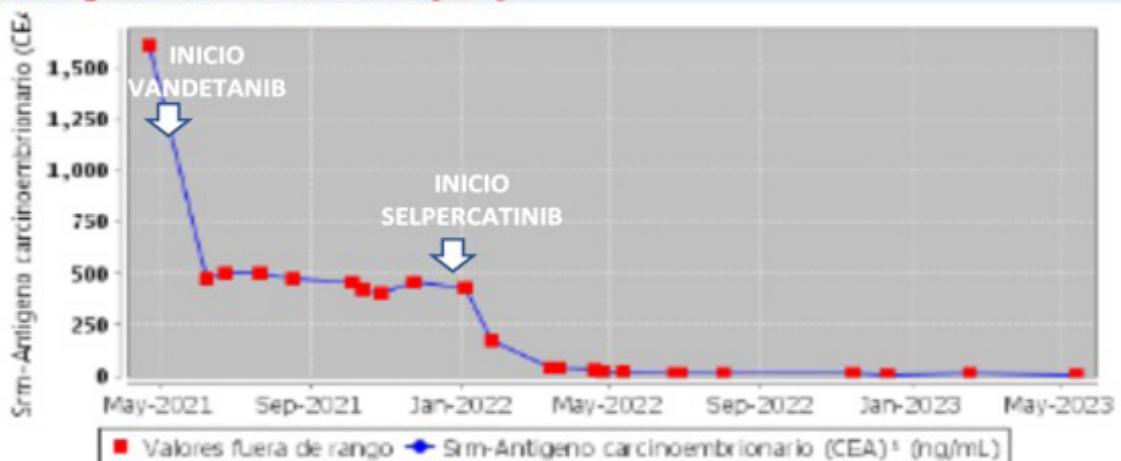
³Herrero-Ruiz A, Sánchez-Marcos AI, Martín-Almendra MÁ, García-Duque M, Beaulieu-Oriol LM, Mories-Álvarez MT, et al. Diagnóstico del carcinoma medular de tiroides. Revista ORL [Internet]. 14 de diciembre de 2022 [citado 28 de febrero de 2024];13(2):181-92. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2444-79862022000300008&lng=es&nrm=iso&tlang=es

⁴Ciampi R, Romei C, Ramone T, Ugolini C, Basolo F, Elisei R, et al. Genetic Landscape of Somatic Mutations in a Large Cohort of Sporadic Medullary Thyroid Carcinomas Studied by Next-Generation Targeted Sequencing. [citado 28 de febrero de 2024]; Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024>

⁵Agosto Salgado S, Applewhite M, Blomain E, Lamki Busaidy N, Campbell M, Dickson P, et al. NCCN Guidelines Version 1.2024 Thyroid Carcinoma. 2024 [citado 28 de febrero de 2024]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

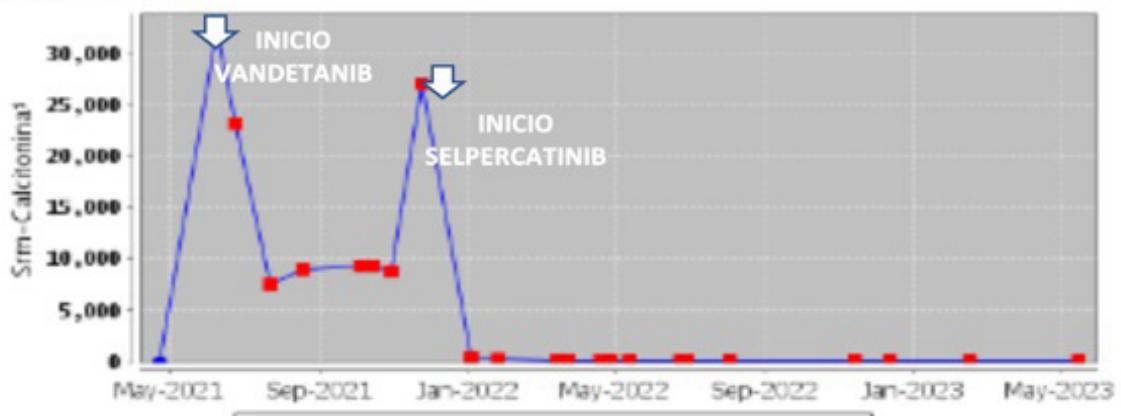
⁶Wirth LJ, Brose MS, Elisei R, Capdevila J, Hoff AO, Hu MI, et al. LIBRETTO-531: A phase III study of selpercatinib in multikinase inhibitor-naïve RET-mutant medullary thyroid cancer. Future Oncology [Internet]. 1 de septiembre de 2022 [citado 28 de febrero de 2024];18(28):3143-50. Disponible en: www.futuremedicine.com

Srm-Antígeno carcinoembrionario (CEA)¹



Datos

Srm-Calcitonina¹



¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?

1. La realización de NGS en tumor, detectando mutaciones accionables que pueden no detectarse en un estudio germinal.
2. Una aproximación diagnóstica y una intervención terapéutica multidisciplinar y de calidad.
3. Un tratamiento dirigido, más eficaz y menos tóxico que aporta beneficio clínico al paciente.

DESAFÍOS EN EL HEPATOCARCINOMA EN PACIENTE JOVEN

Fátima Ruiz Ramírez¹, Rocío Galán Moral¹, Yolanda Ruiz Ramírez², María García Obrero¹, Marina López Moreno¹, Ana Romero Alfaro¹

¹Departamento de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Ciudad Real

²Hematología y hemoterapia. Hospital Universitario Torrecárdenas

Correo electrónico: fatimaruizramirez1995@gmail.com

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Paciente mujer de 32 años, sin antecedentes de interés, que ingresa en diciembre de 2022 en Medicina interna por distensión abdominal y molestias abdominales inespecíficas, sin fiebre ni otra clínica añadida. Ante esta situación, mientras completamos el diagnóstico, la paciente requirió dos paracentesis evacuadoras.

Exploración física

Buen estado general, ECOG 2. Abdomen: ascitis a tensión y dolor abdominal de forma difusa. Edemas en miembros inferiores hasta tronco. Resto de exploración sin alteraciones.

Pruebas complementarias

Inicialmente, se solicitan marcadores tumorales (enero de 2023): alfa fetoproteína (AFP): 38493 y antígeno CA 125: 591, con resto normal.

Además de la analítica básica y los marcadores tumorales, se realiza una ecografía abdominal (22/12/22), junto a una tomografía computarizada (TC) abdominal, en la que se visualiza un nódulo hepático en segmento VI (118,8x62 milímetros (mm)), con hepatomegalia y abundante líquido libre, así como una resonancia magnética (RM) de abdomen (27/12/22), en la que se observa una tumoración hepática de predominio en lóbulo hepático derecho (13x15x14 centímetros (cm)) con importante cantidad de líquido ascítico, sugerente de colangiocarcinoma como primera posibilidad.

Se completa el estudio con una gastroscopia (18/01/23), donde se visualiza, a nivel de cara posterior de antro gástrico, abombamiento, con aspecto submucoso de unos 12 mm con rotura de la mucosa en relación a implante, con lesión

submucosa antral y rotura de la mucosa en probable relación carcinomatosis, con biopsias negativas para malignidad, siendo también negativas las citologías de líquido ascítico, y con un PET-TC (23/01/23), donde se evidencia incremento del metabolismo en gran parte del lóbulo hepático derecho y parcial afectación del izquierdo, en relación con hepatocarcinoma conocido y rarefacción de la grasa peritoneal, sin claros implantes sugestivos de carcinomatosis, sin poder descartarla.

Además, se realiza biopsia con aguja gruesa (BAG) de lesión hepática el 10/01/23, con una anatomía patológica en la que se describen hallazgos sugerentes de hepatocarcinoma moderadamente diferenciado, con IHG positiva glipican, glutamino sintetasa y HSP70, y positividad para alfa 1 antitripsina, alfa fetoproteína y CEA poli. Beta catenina citoplasmática. Índice proliferativo (Ki67) del 25%, que se vuelve a confirmar en una nueva BAG, que se realiza el 30/01/23.

En abril y mayo se solicitan pruebas de reevaluación, una TC (11/04/23) y una RM hepática (03/05/23), por valorar evolución de la enfermedad, tras 4 ciclos, persistiendo hepatomegalia moderada con masa en lóbulo hepático derecho de 12,5 cm que contacta con la cava intrahepática y engloba vena suprahepática derecha extendiéndose al lóbulo hepático izquierdo en la zona más craneal y posterior de la cúpula hepática con nódulo de 5 mm en lóbulo hepático izquierdo, sin poder excluir que se trate de implante tumoral, así como ascitis moderada perihepática y periesplénica.

Tratamiento

Dado que se trata de un tumor de 13x15x 14 cm junto a invasión portal y AFP de inicio de 38493 (factor de mal pronóstico) y dudosos implantes peritoneales, no es subsidiaria de tratamiento

quirúrgico ni local (no cumple los criterios up-to-seven para trasplante), por lo que comienza con atezolizumab 1200 mg – bevacizumab 15 mg/kg cada 21 días, primer ciclo el día 18/01/23, con el que continúa actualmente.

Evolución

En este caso nos encontramos ante una paciente joven con hepatocarcinoma avanzado BCLC C (invasión portal +/- implantes peritoneales en RM, laparoscopia exploradora negativa) irresecable, con AFP inicial de 38493, por lo que se opta por comenzar con atezolizumab 1200 mg – bevacizumab 15 mg/kg cada 21 días, 1^a línea estándar de tratamiento en hepatocarcinoma irresecable con resultados de supervivencia general y supervivencia libre de progresión significativamente mejores que sorafenib, según el estudio IMbrave150. Ante lo inusual del caso se llega a biopsiar en dos ocasiones para corroborar diagnóstico histológico, puesto que lo más habitual en pacientes jóvenes son hepatocarcinomas de tipo fibrolamelar (no suelen elevar mucho la AFP, se dan en pacientes jóvenes y no cirróticos y están asociados a un relativo mejor pronóstico) o tumores mixtos: hepatocarcinoma + colangiocarcinoma. Tras comienzo de tratamiento la paciente presenta buena respuesta tanto a nivel clínico, con resolución de ascitis, y remisión de síntomas, con buen estado general y buena tolerancia al tratamiento; como a nivel serológico y de pruebas complementarias.

COMENTARIOS/DISCUSIÓN

Lo interesante de este caso es lo infrecuente de este tipo de entidad en una paciente joven sin hepatopatía ni factores de riesgo previos, con buena evolución y respuesta hasta el momento, con TC del 11/04/23 y RM hepática del 03/05/23, con persistencia de hepatomegalia, pero con tumoración en lóbulo hepático derecho de considerable menor tamaño que en pruebas complementarias realizadas previamente, así como con mejoría, tanto de los marcadores tumorales, como clínica.

BIBLIOGRAFÍA

¹Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, Salem R, Saborowski A. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2022 Oct 15;400(10360):1345-1362.

²Brown ZJ, Tsilimigras DI, Ruff SM, Mohseni A, Kamel IR, Cloyd JM, Pawlik TM. Management of Hepatocellular Carcinoma: A Review. JAMA Surg. 2023 Apr 1;158(4):410-420.

³Butte JM, Waugh E, Meneses M, Pruzzo R, Carvallo C, Redondo F, Suárez C, Parada H, Amaral H, de La Fuente H. Carcinoma hepatocelular variedad fibrolamelar metastásico en menores de 20 años: Reporte de 2 casos tratados con intención curativa y revisión de la literatura [Fibrolamellar liver carcinoma: report of two cases and review of the literature]. Rev Med Chil. 2009 Mar;137(3):394-400. Spanish.

¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?

1. La paciente no tiene hepatopatía ni factores de riesgo previos, lo que hace más inusual la presentación de este tumor.
2. Lo usual en pacientes jóvenes son los hepatocarcinomas de tipo fibrolamelar o tumores mixtos.
3. Pese al estadio avanzado, la paciente ha evolucionado favorablemente, en tratamiento activo en la actualidad, con enfermedad estable con la primera línea de tratamiento atezolizumab - bevacizumab.

HORMONOTERAPIA, UNA OPCIÓN VÁLIDA PARA EL TUMOR DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA

Icíar Ruiz-Gutiérrez¹, Diego Jiménez-Bou¹, Jesús Peña-López¹,
Ana Pertejo-Fernández¹

¹Servicio Oncología Médica Hospital Universitario La Paz
Correo electrónico: iciar.ruiz.gutierrez@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los tumores del estroma del cordón sexual (TECS) son un grupo de neoplasias ováricas infrecuentes que engloban tumores benignos y malignos. Son tumores que se caracterizan por una producción hormonal que puede acompañarse de expresión sintomática. Dentro de los TECS malignos se encuentra el tumor de células de la granulosa (TCG), con dos subgrupos principales, el adulto (95%) y el juvenil (5%). Se trata de un tumor infrecuente que precisa de un equipo especializado tanto para su diagnóstico como para su tratamiento, por la búsqueda de mutaciones específicas, para su mejor caracterización, pruebas de seguimiento infrecuentes y opciones de tratamiento no siempre indicadas en las guías.

Presentamos el caso de una mujer joven en edad reproductiva, nulípara, con tabaquismo como único factor de riesgo, que comienza con distensión abdominal progresiva, sin clínica constitucional asociada.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 35 años, nulípara y sin gestaciones previas, fumadora, con psoriasis controlada en tratamiento con ustekinumab.

En octubre de 2019 comienza con distensión abdominal, realizándose una ecografía abdominal que objetiva ascitis y una masa anexial izquierda. Se realiza una anexectomía izquierda con diagnóstico anatopatológico de tumor de células de la granulosa juvenil (TCGJ). Se completa una cirugía oncológica, con estadiaje final pT1apN0M0. Dada ascitis con citología negativa se interpreta en contexto de un Síndrome de Meigs. En la pieza

de histerectomía se identifica una hiperplasia endometrial. Se realiza secuenciación genómica masiva en el tumor sin hallazgo de mutación en FOXL2 confirmando el diagnóstico de TCGJ. Ante estadio IA sin indicación de tratamientos adyuvantes, se inicia seguimiento. En noviembre de 2020 presenta un implante único adyacente a pared rectal de nueva aparición con elevación de inhibina asociada, clínicamente asintomática (fig.1). Ante sospecha de recaída pélvica se realiza una resección anterior baja sin otros hallazgos, con citorreducción completa de la enfermedad. Se confirma en anatomía patológica recaída de TCGJ. Ante oligoprogresión resecada, se indica quimioterapia adyuvante con carboplatino-paclitaxel completando únicamente 5 ciclos por neuropatía periférica G2 secundaria al taxano y una neuropatía óptica tóxica G2 relacionada con carboplatino. Ante falta de evidencia de beneficio se desestima radioterapia adyuvante. Tras completar los tratamientos se objetiva normalización de la inhibina sérica (fig.1).

En enero de 2022 presenta una nueva elevación de inhibina sin hallazgos radiológicos, asintomática, por lo que se continúa seguimiento, acortándose los intervalos de pruebas de imagen. A los 2 meses (marzo de 2022) se mantiene la elevación de inhibina, molestias abdominales con dolor pélvico leve, por lo que se realiza nueva prueba radiológica con hallazgo de múltiples implantes pélvicos. Se realiza nueva resección de los mismos consiguiendo una citorreducción completa. En el postoperatorio precoz dolor abdominal persistente con mala evolución clínica y nueva elevación de inhibina (fig.1). Radiológicamente hallazgo de múltiples implantes peritoneales y una lesión hepática.

Ante intervalo libre de progresión (ILP) tan precoz tras una cirugía se desestima nueva citorreducción

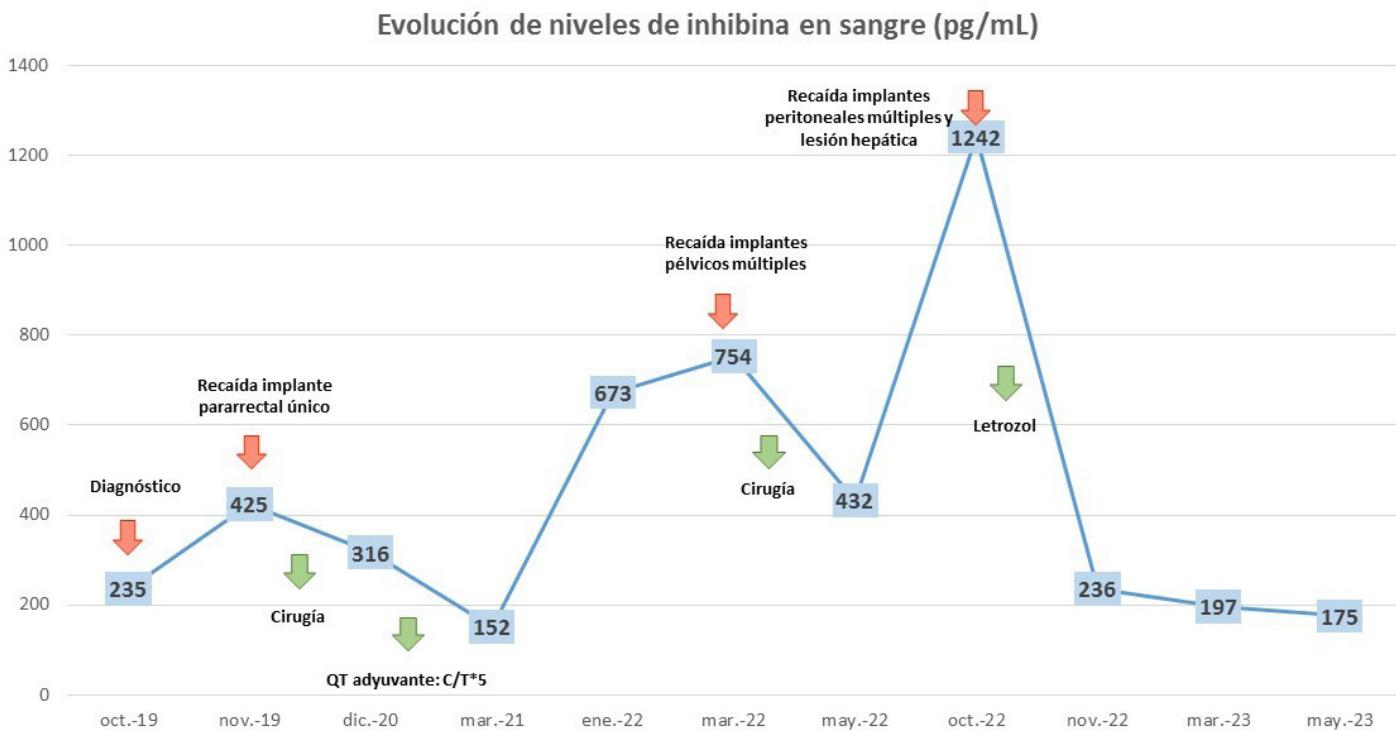


Figura 1: Evolución de niveles de inhibina en sangre a lo largo de la evolución de la enfermedad.

y se decide inicio tratamiento sistémico. Dado tratamiento previo con platino con ILP de escasos 9 meses, ante probable escaso beneficio de retratamiento con platino se propone tratamiento con inhibidor de aromatasa, e inicia letrozol en octubre de 2022.

Tras inicio de tratamiento se realizan revisiones periódicas cada 3 meses, objetivándose desde el inicio mejoría clínica con menor dolor abdominal y descenso progresivo de inhibina (fig.1) que se acompaña de mejoría morfometabólica en PET, consiguiendo una estabilidad tumoral. A fecha de febrero de 2024 mantiene enfermedad estable, clínicamente asintomática, con intervalo libre de progresión de 15 meses, sin toxicidad significativa por la hormonoterapia.

COMENTARIOS/DISCUSIÓN

El TCG es un tumor infrecuente representando el 2-5% de los tumores ováricos. Únicamente un 5% son subtipo juvenil¹. El subtipo adulto presenta de

forma casi patognomónica mutación en FOXL2, diferenciándolo del juvenil². Son tumores que se desarrollan en células con producción hormonal por lo que la hormona anti-mülleriana, el estradiol y la inhibina se comportan como marcadores tumorales, siendo esta última la más validada. La producción hormonal puede producir alteraciones secundarias sintomáticas o asintomáticas como alteraciones endometriales³, como la hiperplasia endometrial que presentaba nuestra paciente. Hasta un 90% se diagnostican en estadios precoces, con una supervivencia de más del 90%. En estadios avanzados la supervivencia disminuye hasta un 22-50%. Hasta un tercio de los pacientes presentan recurrencias, siendo éste el principal factor de mal pronóstico³.

En enfermedad diseminada y recurrente los tratamientos de elección según guías clínicas son el carboplatino-paclitaxel (CP) o la bleomicicina-etopósido-cisplatino (BEP). Las recomendaciones de estos regímenes se basan en ensayos fase II que incluyen todo subtipo de tumor de cordones sexuales demostrando una eficacia limitada. No

han sido comparados entre sí, por lo que no se recomienda uno sobre otro, eligiendo según tolerancia esperada y perfil de efectos adversos¹. Dado que son tumores con producción hormonal y expresión de receptores hormonales se ha probado el uso de hormonoterapia como posible tratamiento sistémico antineoplásico. La evidencia disponible son series de casos o casos clínicos únicos. En ellos la tasa de respuestas es similar a la obtenida con la quimioterapia con ILP y supervivencias globales similares e incluso mayores, a expensas de una menor toxicidad. En los casos parece que aquellos tratados con inhibidor de aromatasa presentaban un mejor resultado por encima de otros tipos de hormonoterapia^{1,4}. Dado que no se ha probado en ensayos clínicos su nivel de evidencia es inferior a la quimioterapia y se recomienda con menos fuerza en guías clínicas.

BIBLIOGRAFÍA

¹Brink, G.J et al. Response to Systemic Therapies in Ovarian Adult Granulosa Cell Tumors: A Literature Review. *Cancers* 2022, 14, 2998.

²Li et al. The molecular mechanism of ovarian granulosa cell tumors. *Journal of Ovarian Research*, 2018, 11:13

³Li et al. Adult-type granulosa cell tumor of the ovary, *Am J Cancer Res* 2022;12(8):3495-3511.

⁴Van Meurs et al. Hormone therapy in ovarian granulosa cell tumors: A systematic review. *Gynecologic Oncology* 134 (2014) 196-205.

¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?

1. Los tumores infrecuentes plantean un reto diagnóstico y terapéutico por la escasez de experiencia y por la escasez de evidencia publicada dada la dificultad para reunir muestras poblacionales adecuadas, siendo el TCGJ uno de ellos.
2. Es un tumor con un racional biológico que puede utilizarse para el diagnóstico, diagnóstico diferencial y seguimiento, con instrumentos como la medición de inhibina.
3. Su base biológica hormonal hace pensar que el tratamiento con hormonoterapia podría estar indicado pero la falta de evidencia en ensayos clínicos con solo series de casos publicadas, hacen que las guías a veces recomiendan tratamientos más tóxicos y no siempre más eficaces. En tumores infrecuentes es importante realizar una búsqueda bibliográfica exhaustiva para poder elegir el tratamiento más adecuado, siendo el TCG un ejemplo de ello.

ANGIOSARCOMA Y CÁNCER DE TIROIDES EN XERODERMA PIGMENTOSO

Patricia Capdevila Gaudens¹, Cristobal Carrasco Picazo¹, Francisco Javier Perea Rojo¹, Núria Gómez Sepúlveda¹, Roberto Pedro Díaz Beveridge¹

¹Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia
Correo electrónico: patriciacapdevilagaudens@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Se presenta un caso clínico de un varón de 16 años con Xeroderma Pigmentoso (XP), con antecedentes personales de varios carcinomas basocelulares y un fibroxantoma atípico conjuntival, que en un control por dermatología en 2018 se visualiza nódulo subcutáneo en cuero cabelludo y la biopsia confirma un angiosarcoma epitelioide con metástasis cervicales ganglionares. Se realiza exéresis y vaciamiento ganglionar cervical, sin presentar recaídas hasta la fecha. En revisiones cervicales de control, se visualizan varios nódulos tiroideos. Por sospecha de degeneración maligna, se estudia uno de ellos (TIRADS 5, Bethesda 4), y tras tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar, se diagnostica un carcinoma papilar de tiroides estadio pT1aN0M0. Se decide no administrar 131I. Actualmente libre de enfermedad, con controles periódicos.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Varón 16 años, con Xeroderma Pigmentoso variante c.1643_1644delTG (pVal548AlafsX25) en el gen XPC, patogénica con herencia autosómica recesiva. Consanguinidad en la familia, el padre portador en heterocigosis de esta mutación. Como antecedentes personales, bocio multinodular de tiroides y múltiples intervenciones de carcinomas basocelulares y un fibroxantoma atípico conjuntival en 2014.

Exploración física

En un control de dermatología (11/2018) se visualiza nódulo subcutáneo de 10x15mm con eritema en región parietooccipital de palpación gomosa. Asintomático.

Pruebas complementarias

El **TC (11/2018)** se muestra en la Figura 1. En el PET/TC (11/2018) se observan adenopatías paracervicales derechas hiperceptantes, sugestivas de malignidad. Sin actividad metabólica en región parieto-occipital posterior.

Anatomía patológica

La **biopsia (11/2018)** muestra células de aspecto epitelioide atípico. El estudio inmunohistoquímico muestra positividad para CD31 y focalmente para factor VIII, compatible con angiosarcoma. La expresión de CKAE1-AE3, CD34, CD43, CD3, CD20, MelanA, myoD1 y miogenina es negativa.

En 12/2018 se realiza exéresis de la lesión. La anatomía patológica confirma un angiosarcoma epitelioide con márgenes libres y se aísla un ganglio positivo para angiosarcoma. El estudio inmunohistoquímico muestra **expresión de CD31 y D2-40**, y negatividad para Factor VIII y CD34. Se amplía el estudio a petición de medicina de precisión, mostrando **positividad para P-AKT (60%) y PD-L1 (5%)**; CD117, VEGF y C-MYC negativo.

Diagnóstico

Angiosarcoma epitelioide de cuero cabelludo con metástasis cervicales ganglionares.

Tratamiento

Tras la exéresis en 12/2018, se realiza vaciamiento ganglionar (02/2019) de compartimentos IIB y III-V derechos y exéresis de la adenopatía occipital izquierda, que demuestra afectación por angiosarcoma.

En 03/2019 se procede al vaciamiento ganglionar izquierdo, con linfadenectomía de 23 adenopatías sin afectación por angiosarcoma.

El comité multidisciplinar decide no administrar tratamiento adyuvante para intentar conseguir respuesta completa sin añadir toxicidad. Hasta la fecha no ha presentado recidiva.

Evolución

Las ecografías cervicales de control (09/2019-08/2020) muestran nódulos tiroideos múltiples estables; se decide actitud expectante con controles periódicos.

En 04/2022, en la ecografía de control se visualizan en el lóbulo tiroideo derecho 4 nódulos principales, el mayor TIRADS 5.

La PAAF (05/2022) muestra imágenes compatibles con proliferación folicular, formaciones pseudopapilares, sin inclusiones nucleares, células multinucleadas ni cuerpos de psamoma (Bethesda 4).

Se realiza tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar cervical central (10/2022) por sospecha de degeneración maligna. En la anatomía patológica se evidencian dos focos de carcinoma papilar de 5mm en lóbulo tiroideo derecho con márgenes y ganglios linfáticos libres (0/10).

Diagnóstico: Carcinoma papilar de tiroides estadio pT1aN0M0.

Se realiza estudio molecular y se detecta presencia de mutación NRAS (c.35G>A;p.(Gly12Asp)).

En el control con endocrino (11/2022), debido al bajo riesgo y tiroglobulina de 0.38ng/mL, se acuerda no administrar 131I e iniciar seguimiento.

En TC-TAP (02/2023) se observa estabilidad en ganglios laterocervicales y la ecografía cervical de control (06/2023) muestra dos adenopatías en región laterocervical izquierda; se recomienda control.

Situación clínica actual de la paciente

Actualmente sin enfermedad, en seguimiento por Oncología Médica con TC-TAP y analítica cada 6 meses.

COMENTARIOS/DISCUSIÓN

El Xeroderma Pigmentoso (XP) es un trastorno autosómico recesivo poco frecuente, caracterizado por una extrema sensibilidad a la radiación ultravioleta, que produce una reparación defectuosa del daño del ADN y una predisposición marcada al desarrollo de cáncer cutáneo.

La reparación defectuosa del daño del ADN se produce por un defecto en el sistema de reparación por escisión de nucleótidos (NER). Este consta de más de 30 proteínas responsables del reconocimiento, la incisión, la ligadura y la resíntesis del daño del ADN. En función del gen mutado, el XP se puede subdividir en siete subgrupos. Estos pacientes presentan una susceptibilidad hasta 2.000 veces mayor de tener melanoma y 10.000 de carcinomas basocelulares y escamosos¹.

No está tan descrita la relación entre Xeroderma Pigmentoso y cáncer no cutáneo. La evidencia se basa en series de casos o casos clínicos aislados. Sin embargo, nuestro paciente con solo 18 años ya ha presentado dos neoplasias no cutáneas.

Un estudio reciente concluyó que las proteínas transcritas por el gen XPC (patológico en nuestro paciente) tenían implicaciones en genes de reparación por apareamiento erróneo (MMR) y reparación de roturas de doble cadena (DSB repair), cruciales para la estabilidad genómica. Además, participan en la transcripción y la respuesta al daño del ADN (DDR), que controla alteraciones en el código genético. **Su déficit se asocia al desarrollo de cánceres no dermatológicos².**

En un grupo de pacientes con XPC en Túnez se observó la aparición de nódulos tiroideos, sarcomas y neoplasias hematológicas³. Otra publicación en 2020 estudió la deficiencia del gen XPC y el aumento de riesgo de enfermedades hematológicas y sarcomas, e hipotetizó que estos pacientes pueden tener mayor riesgo de leucemia, sarcomas y nódulos tiroideos⁴.

Por último, una cohorte prospectiva francesa siguió entre 1982-2022 a 181 pacientes con XP y se observó la aparición de 43 tumores no dermatológicos. **El 90% pertenecía al grupo XPC** y el 95% mostró la variante c.1643_1644delTG⁵.

Para concluir, observamos que estos pacientes, especialmente la variante XPC, tienen una predisposición aumentada a presentar cánceres no dermatológicos. Por lo tanto, **es importante realizar un diagnóstico molecular y un seguimiento individualizado para garantizar la detección precoz y diagnóstico temprano de estas neoplasias.**

Figura 1. Lesión hipercaptante en cuero cabelludo de línea media parietooccipital de 20x15x10 mm, sin afectación macroscópica de diploe subyacente, ni de complicaciones intracraneales locales.



BIBLIOGRAFÍA

¹Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, Khan SG, Ueda T, Boyle J, et al. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. *J Med Genet.* 2011 Mar;48(3):168-76.

²Nasrallah NA, Wiese BM, Sears CR. Xeroderma Pigmentosum Complementation Group C (XPC): Emerging Roles in Non-Dermatologic Malignancies. *Front Oncol.* 2022 Apr 21;12:846965.

³Jerbi M, Ben Rekaya M, Naouali C, Jones M, Messaoud O, Tounsi H, et al. Clinical, genealogical

and molecular investigation of the xeroderma pigmentosum type C complementation group in Tunisia. *Br J Dermatol.* 2016 Feb;174(2):439-43.

⁴Yurchenko AA, Padoleau I, Matkarimov BT, Soulier J, Sarasin A, Nikolaev S. XPC deficiency increases risk of hematologic malignancies through mutator phenotype and characteristic mutational signature. *Nat Commun.* 2020 Nov 17;11(1):5834.

⁵Sarasin A. The French Cohort of DNA Repair-Deficient Xeroderma Pigmentosum Patients: Risk of Hematological Malignancies. *Cancers (Basel).* 2023 May 10;15(10):2706.

¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?

1. Se trata de un diagnóstico excepcional por su baja frecuencia y pone de manifiesto la susceptibilidad aumentada al cáncer no cutáneo en pacientes con XP, especialmente aquellos con mutación en XPC.
2. El análisis molecular, junto con un examen clínico detallado, permite un manejo y tratamiento personalizado de estos pacientes, y puede extenderse a muchos otros trastornos.
3. La detección temprana gracias al seguimiento estrecho permite diagnosticar neoplasias en estadios iniciales que permiten tratamientos curativos, por lo que se debe garantizar un seguimiento específico para estos pacientes.

TUMOR MIOFIBROBLÁSTICO INFLAMATORIO CON REORDENAMIENTO DE ALK

Paula Macías Rodríguez¹, Alejandra Velasco Gómez¹, Alejandro Barroso Martínez¹, Rafael Buezas Pérez¹, Irene Carrasco García¹

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla
Correo electrónico: Paulamaciasrguez7@gmail.com

CASO CLÍNICO

Paciente de 62 años que consulta por síndrome constitucional y anemia en rango transfusional. Inicia estudio objetivándose masa pulmonar, ante hallazgos se lleva a cabo fibrobroncoscopia (FBO) diagnóstica y tomografía por emisión de positrones (PET). Ante escasa rentabilidad de la biopsia tomada por FBO y la ausencia de lesiones a distancia en el PET se presenta en comité y se decide intervención programada por cirugía torácica. Se interviene mediante lobectomía derecha en febrero de 2018 con diagnóstico de tumor miofibroblástico inflamatorio, variante fibrohistocitaria. No precisó tratamiento complementario. En junio de 2018 consulta por lesión a nivel de encía en incisivo superior derecho, sobre la cual se llevan a cabo sucesivas resecciones siendo la anatomía patológica en todas ellas de tumor miofibroblástico inflamatorio (TMI) con áreas sarcomatoides.

Reconstrucción por parte de Maxilofacial en febrero de 2019 con toma de muestra compatible con persistencia de enfermedad. Refería crecimiento y aumento de dolor de forma progresiva desde última intervención.

A la exploración ECOG 0 y a destacar tumoración de bordes irregulares eritematosos a nivel de encía y maxilar superior.

Se realiza tomografía axial computerizada (TAC) de cara, cuello y tórax en marzo de 2019¹ con zona de captación en lecho quirúrgico, diámetros máximos determinados en plano axial de 22 milímetros (mm) por 17,7 mm. Se extendía hacia planos adyacentes. Así como, pequeños nódulos hipercaptantes sugestivos de lesiones satélites. Tórax y mediastino sin hallazgos. El resultado anatopatológico fue

de tumor miofibroblástico inflamatorio con áreas sarcomatoides. La lesión era similar a la extirpada previamente del pulmón derecho si bien en ésta eran más amplias las áreas sarcomatoides. En el estudio inmunohistoquímico mantenía fuerte expresión de ALK. La aparición de metástasis a distancia en tumores miofibroblásticos del pulmón es excepcional y sólo hay comunicados casos aislados. En los tumores irresecables, no existe una estrategia de tratamiento estandarizado. La evidencia disponible en cuanto a la efectividad del tratamiento quimioterápico adyuvante, así como el uso de corticoides o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) es limitada. Aproximadamente, el 50% de los TMI presentan reordenamiento de ALK (quinasa del linfoma anaplásico) en el locus del cromosoma 2p23, que causa una activación constitutiva de ALK. Estos casos (TMI ALK-positivos) pueden beneficiarse de un tratamiento dirigido a un inhibidor de ALK (crizotinib). Iniciamos en abril de 2019 tratamiento con AlecMnib 600 mg al día, ya que en su momento el tratamiento solicitado fue un inhibidor de ALK y fue Alectinib en lugar de crizotinib el que recibió la aprobación del servicio de Farmacia. En agosto de 2019 se realiza TAC de reevaluación² con aparente respuesta completa (RC) al tratamiento de la extensa lesión hipercaptante preexistente, sin evidencia de diseminación a distancia. Continúa tratamiento ante excelente respuesta y buena tolerancia, como única toxicidad xerodermia y prurito. Hoy en día sigue con el tratamiento sin cambios con revisiones periódicas, manteniendo RC³ con intervalo libre de enfermedad de cuatro años.

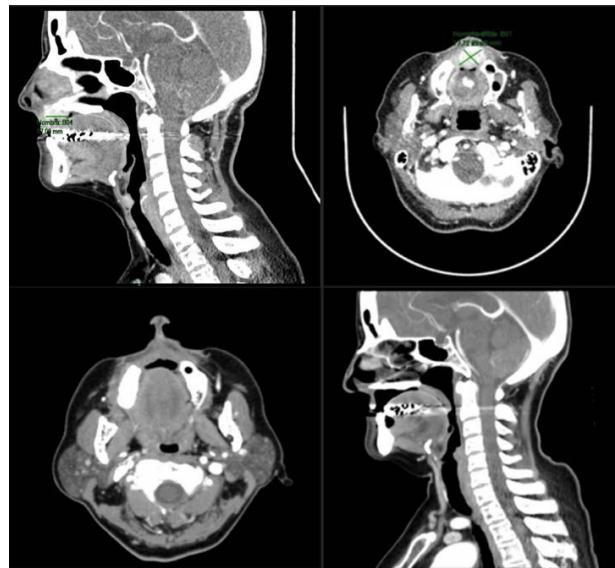
El TMI es una entidad infrecuente con una gran variabilidad en cuanto a presentación clínica, hallazgos anatomo-patológicos, evolución y pronóstico. Es una causa rara de tumor pulmonar primario en adultos, pero es la causa más frecuente de tumor pulmonar en niños. El

diagnóstico es fundamentalmente anatomo-patológico. No tiene predilección por sexos, y afecta generalmente a menores de 40 años. La mayoría de los pacientes presenta una masa o nódulo pulmonar solitario de 1-10 cm de diámetro y localización periférica, con predilección por lóbulos inferiores. Característicamente presentan bordes bien definidos y lisos. Tanto la presentación clínica como las características radiológicas del TMI son inespecíficas, y el diagnóstico por PAAF transtorácica o biopsia transbronquial es difícil, debido a su variable composición celular y a la imposibilidad de descartar malignidad, por lo que el diagnóstico suele realizarse tras la resección quirúrgica de la lesión. La evolución es impredecible algunos casos se resuelven de forma espontánea, otros se estabilizan y otros progresan con invasión local, e incluso, excepcionalmente, puede producirse la transformación en sarcoma. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica completa. Los pacientes con tumores invasivos no quirúrgicos son candidatos al tratamiento con esteroides y quimioterapia para reducir la lesión, o bien tratamiento dirigido en el caso de reordenamiento de ALK. Aproximadamente la mitad de los TMI son positivos para ALK en el estudio inmunohistoquímico.

BIBLIOGRAFÍA

- Pinilla^a, Y. Herrero^a, MI. Torres^a, M. Nistal^b, M. Pardo^a Tumor inflamatorio miofibroblásMco pulmonar. Radiología. 2007;49(1):53-5
- Alshammari HK, Alzamami HF, Ashoor M, Almarzouq WF, Kussaibi H. A Rare presentation of inflammatory myofibro-blasMc tumor in the nasolabial fold. Case Rep Otolaryngol. 2019; 2019:3257697.

- Jorge E. Muñoz Moya, María Olga Alfaro Aguirre, Mauricio Leiva Silva, Elena Kakarieka Weisskop, María Teresa López Sáez. Tumor miofibroblásMco inflamatorio: Presentación variable de una misma patología. Rev. chil. pediatr. vol.90 no.3 SanMago jun. 2019



Las dos imágenes superiores corresponden al TC basal de marzo de 2019 (1). La inferior derecha corresponde con el primer TC de reevaluación tras inicio de tratamiento, realizado en agosto de 2019 (2). La última es del último TC realizado en mayo de 2023 donde mantiene RC (3).

¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?

- El TMI es una causa rara de tumor pulmonar primario en adultos siendo nuestro caso un varón de 62 años.
- La aparición de metástasis a distancia en tumores miofibroblásticos del pulmón es excepcional y sólo hay comunicados casos aislados.
- Excelente evolución clínica con respuesta completa mantenida desde primera reevaluación por TAC, ILE 4 años.

SÍNDROME DE COWDEN Y MANEC: ENTIDADES RARAS CON MUTACIONES EN PTEN EN COMÚN

Paula Rodríguez¹, Ana Cardeña¹, Isabel A. Castellano¹, Alba Rosa¹, Carintia Dorta¹, Raúl E. Amurrio¹, M^a Luisa Soriano¹, Carolina Hernández¹, María Gutiérrez¹, Alicia Herrero¹, Lucía Herrera¹, Juan C. de Rozas¹, Isaac Nuñez¹

¹Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria (Santa Cruz de Tenerife)
Correo electrónico: paularodriguezhernaez@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Cowden (SC) forma parte de un conjunto de síndrome poco prevalentes conocidos como síndrome del tumor de hamartoma de PTEN (PHTS) que presentan un espectro clínico muy diverso y cuyo punto en común es la presencia de mutaciones germinales en el gen de la fosfatasa y el homólogo de la tensina (PTEN)^{1,2}.

Este gen desempeña un papel crucial como supresor de tumores y regulador de la vía de señalización celular PI3K/Akt/mTOR³, clave para el control del ciclo celular⁴.

El SC presenta un patrón de herencia autosómico dominante y su prevalencia es muy baja (1/200000 habitantes)⁴. Cabe destacar que la gran variabilidad fenotípica de este síndrome junto con la dificultad diagnóstica hace que en muchas ocasiones se infradiagnóstique³. Aunque el espectro clínico es variable, entre los criterios diagnósticos del SC⁵ se encuentran la existencia de macrocefalia, lesiones mucocutáneas benignas y existencia de algunos tipos de tumores (mama, tiroides, endometrio, colorrectal y renal)^{1,2,3,4}.

Los carcinomas adenoneuroendocrinos mixtos (MANECs) suponen una entidad poco común⁵ y se definen por la coexistencia de adenocarcinoma y neoplasia neuroendocrina, en al menos un 30% cada uno de ellos⁶.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Se presenta el caso de una paciente, mujer de 25 años, con antecedentes de interés de bocio

multinodular. Sin antecedentes familiares relevantes.

Exploración física

La paciente consulta en enero 2023 por dolor abdominal y marcada pérdida de peso, motivo por el es ingresada para estudio. En este momento, a la exploración destaca hepatomegalia y **macrocefalia**, sin lesiones cutáneas, adenopatías o tumoraciones.

Pruebas complementarias

Se inicia estudio con **RM hepática** que muestra innumerables lesiones hepáticas sugerentes de **metástasis**, por lo que se decide toma de biopsia.

Se descartan otras lesiones metastásicas mediante **TC total body**, en el que no se identifica tumor primario; por lo que se solicitan **colonoscopia y gastroscopia** encontrando innumerables pólipos serrados en colon, recto, sigma, estómago y duodeno así como una lesión ulcerada en la unión esofagogastrica sugestiva de malignidad.

El estudio anatomopatológico es compatible con **carcinoma mixto: componente de adenocarcinoma de tipo intestinal bien diferenciado y extenso componente de carcinoma neuroendocrino de célula grande**. **Ki67 25%**. Expresión nuclear conservada de proteínas de genes de reparación del DNA (MMR). Baja probabilidad de inestabilidad de microsatélites.

Se completa estudio con OCTREO-SCAN, sin captación patológica.

Diagnóstico

Tras estos datos es diagnosticada de **carcinoma adenoneuroendocrino mixto (MANEC) de células grandes estadio IV. No IMS**.



Ilustración 1:
Corte de TC al
diagnóstico.
Afectación
metastásica
hepática.

Ante la sospecha de síndrome polipósico, se realiza estudio genético que detecta la variante patogénica c.320A>T (p.Asp107Val) en heterocigosis en el gen PTEN, relacionada con el **síndrome de Cowden**.

Tratamiento y evolución

Durante el ingreso la paciente presenta una rápida elevación de transaminasas, sospechando fallo hepático incipiente. Ante la necesidad de comenzar tratamiento precoz, se inicia esquema Carboplatino – Etopósido, presentando buena tolerancia y mejoría de la función hepática progresiva.

Tras seis ciclos de tratamiento se objetiva enfermedad estable y se inicia seguimiento.

En Agosto 2023 consulta por dolor abdominal y alteración del perfil hepático evidenciando en TC TAP progresión hepática y pulmonar. Inicia esquema FOLFIRI habiendo recibido dos ciclos hasta la actualidad.

COMENTARIOS/DISCUSIÓN

Los MANEC representan una entidad extremadamente rara, siendo la localización esofágica aún menos habitual y su pronóstico muy desfavorable^{11,12,13} lo que se correlaciona con los hallazgos del caso presentado.

Entre los criterios diagnósticos del SC⁷ se encuentran la macrocefalia, lesiones mucocutáneas benignas y mayor riesgo de ciertos

tumores (mama, tiroides, endometrio, colorrectal y renal)^{1,2,3,4,5,10} no formando parte de ellos la afectación por tumores neuroendocrinos.

Sin embargo, a pesar de la falta de asociación reconocida entre el SC y los TNE4, varias series de casos^{1,2,4}, incluido el nuestro, sugieren que podrían formar parte del espectro clínico del SC.

El mecanismo que justificaría esta asociación se basa en que la activación anómala de la vía PI3K/mTOR forma parte de la patogénesis de muchos TNE y supone la pérdida de PTEN. A su vez, la variante patogénica c.320A>T (p.Asp107Val) en heterocigosis en el gen PTEN, encontrada en nuestra paciente, está relacionada con el SC^{8,9}.

El manejo terapéutico de esta entidad no está bien definido dada su baja frecuencia, sin embargo, se recomienda que sea el componente más agresivo del MANEC el que guíe la actitud, de tal manera que los tumores con pobre diferenciación neuroendocrina deben ser tratados como carcinomas neuroendocrinos.

BIBLIOGRAFÍA

¹Neychev, V., Sadowski, S. M., Zhu, J., Allgaeuer, M., Kilian, K., Meltzer, P., & Kebebew, E. (2016). Neuroendocrine tumor of the pancreas as a manifestation of Cowden syndrome: A case report. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101(2), 353–358. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3684>

²Greidinger, A., Miller-Samuel, S., Giri, V. N., Woo, M. S.-A., Akumalla, S., Zeigler-Johnson, C., Keith, S. W., & Silver, D. P. (2020). Neuroendocrine tumors are enriched in Cowden syndrome. *JCO Precision Oncology*, 4(4), 551–556. <https://doi.org/10.1200/po.19.00241>

³Bubien, V., Bonnet, F., Brouste, V., Hoppe, S., Barouk-Simonet, E., David, A., Edery, P., Bottani, A., Layet, V., Caron, O., Gilbert-Dussardier, B., Delnatte, C., Dugast, C., Fricker, J.-P., Bonneau, D., Sevenet, N., Longy, M., Caux, F., & French Cowden Disease Network. (2013). High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumor syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 50(4), 255–263. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101339>

⁴Langer, S. W., Ringholm, L., Dali, C. I., Petersen, R. H., Rasmussen, Å. K., Gerdes, A.-M., Federspiel, B., & Knigge, U. P. (2015). Cowden Syndrome and concomitant pulmonary neuroendocrine tumor: A presentation of two cases. *Case Reports in Medicine*, 2015, 1–4. <https://doi.org/10.1155/2015/265786>

⁵manual-prevencion. (s/f). FlippingBook. Recuperado el 24 de agosto de 2023, de <https://seom.org/manual-prevencion/145/>

⁶Yoshimachi, S., Ohtsuka, H., Aoki, T., Miura, T., Ariake, K., Masuda, K., Ishida, M., Mizuma, M., Hayashi, H., Nakagawa, K., Morikawa, T., Motoi, F., Kanno, A., Masamune, A., Fujishima, F., Sasano, H., Kamei, T., Naitoh, T., & Unno, M. (2020). Mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the ampulla of Vater: a case report and literature review.

Clinical Journal of Gastroenterology, 13(1), 37–45. <https://doi.org/10.1007/s12328-019-01009-2>

⁷Criterios de la NCCN.

⁸VCV000372481.10 - ClinVar - NCBI. (s/f). Nih.gov. Recuperado el 24 de agosto de 2023, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/372481/>

⁹Yehia, L., & Eng, C. (2021). PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. University of Washington, Seattle.

¹⁰Pilarski, R., Burt, R., Kohlman, W., Pho, L., Shannon, K. M., & Swisher, E. (2013). Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: Systematic review and revised diagnostic criteria. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(21), 1607–1616. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt277>

¹¹Kawazoe, T., Saeki, H., Edahiro, K., Korehisa, S., Taniguchi, D., Kudou, K., Nakanishi, R., Kubo, N., Ando, K., Nakashima, Y., Oki, E., Fujiwara, M., Oda, Y., & Maehara, Y. (2018). A case of mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC) arising in Barrett's esophagus: literature and review. *Surgical Case Reports*, 4(1). <https://doi.org/10.1186/s40792-018-0454-z>

¹²Kaneko, Y., Saito, S., Takahashi, K., Kanamaru, R., Hosoya, Y., Yamaguchi, H., Kitayama, J., Niki, T., Lefor, A. K., & Sata, N. (2019). Neuroendocrine carcinoma of the esophagus with an adenocarcinoma component. *Clinical Journal of Gastroenterology*, 12(6), 534–538. <https://doi.org/10.1007/s12328-019-00995-7>

¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?

1. Los tumores infrecuentes plantean un reto diagnóstico y terapéutico por la escasez de experiencia y por la escasez de evidencia publicada dada la dificultad para reunir muestras poblacionales adecuadas, siendo el TCGJ uno de ellos.
2. Es un tumor con un racional biológico que puede utilizarse para el diagnóstico, diagnóstico diferencial y seguimiento, con instrumentos como la medición de inhibina.
3. Su base biológica hormonal hace pensar que el tratamiento con hormonoterapia podría estar indicado pero la falta de evidencia en ensayos clínicos con solo series de casos publicadas, hacen que las guías a veces recomiendan tratamientos más tóxicos y no siempre más eficaces. En tumores infrecuentes es importante realizar una búsqueda bibliográfica exhaustiva para poder elegir el tratamiento más adecuado, siendo el TCG un ejemplo de ello.

VALOR DE LA RADIOTERAPIA EN EL LINFOMA DE CÉLULAS T/NK NASAL: A PROPÓSITO DE UN CASO

María Leticia Del Campo Rodríguez-Ponga¹, Walter Armando Vasquez Rivas¹, Ignacio Navarro Ruiz de Adana¹, María Salvadores Palacios¹

¹Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid
Correo electrónico: maria.campor@quironsalud.es

INTRODUCCIÓN

El linfoma nasal de células T/NK extranodal (ENKTCL) es una entidad patológica infrecuente con un curso clínico agresivo, más prevalente en Asia Oriental y Sudamérica. Se caracteriza por la infección previa por el virus de Epstein-Barr (EBV), predominio en varones adultos e invasión tumoral primaria clínicamente extensa. Puede originarse en cualquier órgano o tejido extranodal, especialmente en el tracto aerodigestivo superior, como la cavidad nasal y el anillo de Waldeyer^{1,2,3}.

Los resultados del tratamiento con quimioterapia y radioterapia combinadas en modalidad simultánea o secuenciales han mejorado significativamente para la enfermedad en etapa temprana, con tasas de supervivencia global a 5 años del 70% al 90% para la etapa I y del 50% al 70% para la etapa II².

La radioterapia es la base del tratamiento para la enfermedad en etapa temprana, siendo el principal tratamiento que puede lograr la curación en estos pacientes, por lo que juega un papel esencial en esta enfermedad².

Presentamos un caso clínico de un paciente diagnosticado de linfoma nasal de células T/NK extranodal (ENKTCL) en etapa temprana, que se trató con quimiorradioterapia con intención curativa.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Paciente varón de 59 años, sin alergias medicamentosas conocidas, natural de Ecuador, con antecedentes personales de asma y cirugía de sinusitis crónica (CENS bilateral). En tratamiento con inhalador de budesonida/formoterol.

Acude a Urgencias en enero 2022 por aparición de una úlcera palatina y edema facial derecho, dado de alta con tratamiento con Amoxicilina/Clavulánico 875/125 mg y cita en Otorrinolaringología.

Es valorado en sucesivas consultas de Otorrinolaringología, y ante la ausencia de mejoría con tratamiento antibiótico se solicitan pruebas complementarias.

Exploración física

Úlcera en mucosa palatina, asociado a edema de partes blandas a nivel maxilar superior derecho visible y palpable. No dolor, crepitación ni fluctuación. No eritema ni calor local.

Pruebas complementarias

Tras estudio diagnóstico con RM, TC senos y PET-TC en abril 2022 (Figura A) se objetiva un significativo engrosamiento de partes blandas con intenso metabolismo en región nasosinusal, sugestivo de malignidad y depósitos de intenso metabolismo (x2) en el espacio masticador izquierdo, de difícil correlación morfológica, sospechosos de malignidad.

Diagnóstico

Tras tomar biopsia de lesión en cornete inferior izquierdo, se analizaron las muestras, siendo positivas para linfoma T/NK nasal. CD3, CD56 y VEB+; ki67 del 30%. Se analiza también la médula ósea donde no hay infiltración, y en PET TAC no hay captación a otros niveles.

Tratamiento

Tras valorar el caso de forma multidisciplinar en el comité de tumores, se optó por esquema GELOX: Gemcitabina, Oxaliplatino, L-asparaginasa + Radioterapia (tras 2º ciclo) y profilaxis con Rifampicina. Se administraron **50 Gy a 2Gy por fracción** (Figura B).

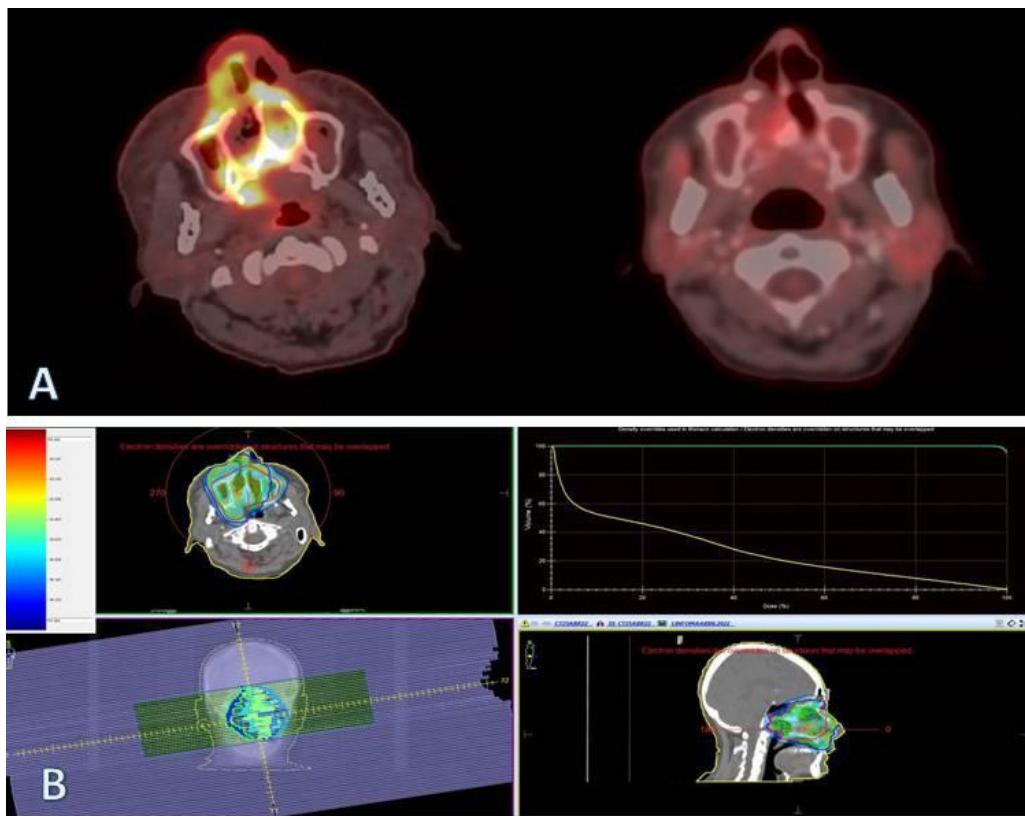


Figura A. PET TC inicio (abril 2022) vs PET TC post tratamiento (mayo 2023).
 Figura B. Volúmenes de tratamiento.

Evolución

Durante el tratamiento, el paciente presentó buena tolerancia, presentando únicamente como efectos secundarios radiodermatitis grado 1, conjuntivitis bilateral grado 1 y mucositis nasal grado 2 secundarias a la radioterapia.

Tras finalizar tratamiento, en el estudio de valoración de respuesta con PET-TC en mayo 2023 (Figura A) se describen cambios post-tratamiento nasosinusales con persistencia de un engrosamiento con leve metabolismo difuso en el seno maxilar derecho y fosa nasal ipsilateral, sin grandes cambios respecto al estudio previo que, por sus características, sugiere origen mucoso inflamatorio. Por lo tanto, el estudio es catalogable como **respuesta metabólica completa**.

El paciente persiste en respuesta completa, con buen estado general y con la úlcera del paladar cicatrizada, solo persiste con conjuntivitis crónica leve, en seguimiento por Oftalmología.

A pesar de la zona y dosis de tratamiento y de los efectos agudos del tratamiento, el paciente se ha recuperado y permanece con ECOG 0, haciendo vida normal.

COMENTARIOS/DISCUSIÓN

La importancia de este caso radica en la rareza de la patología, así como el desenlace de la misma. El linfoma nasal de células T/NK extranodal (ENKTCL) es una entidad patológica infrecuente, corresponde al 1,5% de los LNH (menos de 1 caso por 100.000 habitantes/año)¹. La sintomatología es inespecífica y por ello retrasa el diagnóstico y tratamiento, lo cual impacta negativamente en el pronóstico del paciente. Además suele caracterizarse por un curso clínico rápidamente progresivo, con afectación de varias regiones extraganglionares, presentándose en estadios diseminados en el momento diagnóstico en la mayoría de los casos⁶.

La supervivencia de los pacientes ha mejorado significativamente en las últimas dos décadas. Existe evidencia de que el esquema en "sándwich" GELOX (gemcitabina, oxaliplatino, L-asparaginasa) y radioterapia tras al menos 2 ciclos de GELOX ofrece buenos resultados y toxicidad aceptables en estadios tempranos. La tasa de respuesta global fue del 96,3%, con respuesta completa del 74,1%. La supervivencia global y supervivencia libre de progresión a los 2 años fueron del 86%. El empleo del esquema GELOX, en estudios retrospectivos, ha demostrado ser superior a CHOP y EPOCH en este grupo de pacientes⁷.

El tratamiento del ENKTCL basado en radioterapia se está inclinando hacia regímenes más simples, menos toxicidad y mayor eficacia³. La radioterapia ofrece un control rápido de la enfermedad y por ello es un tratamiento principal para las etapas localizadas del linfoma de células NK/T de la cavidad nasal⁴. Se observa un control locorregional favorable, así como una supervivencia global y supervivencia libre de progresión, con una toxicidad leve⁵.

En cuanto a los esquemas de radioterapia, la dosis que proporciona un mejor control local es superior a 45-50 Gy, independientemente del volumen tumoral. Se necesitan más estudios para considerar tratamientos desescalados y vigilancia para pacientes de bajo riesgo en etapas tempranas, y para identificar los pacientes con alto riesgo de fracaso que podrían beneficiarse de quimioterapia adicional².

Cada caso debe ser individualizado y revisado por un equipo multidisciplinar para garantizar una estrategia de tratamiento adecuada según la estadificación, las características clínicas y la situación basal del paciente. Asimismo, se requieren más estudios prospectivos y retrospectivos para establecer el estándar de tratamiento del linfoma nasal de células T/NK extranodal.

BIBLIOGRAFÍA

¹Yang Y, Wang Y, Liu X, He X, Zhang LL, Wu G, Qu BL, Qian LT, Hou XR, Zhang FQ, Qiao XY, Wang H, Li GF, Zhu Y, Cao JZ, Wu JX, Wu T, Zhu SY, Shi M, Xu LM, Su H, Song YQ, Zhu J, Zhang YJ, Huang HQ, Hu C, Qi SN, Li YX. Progression-free survival at 24 months and subsequent survival of patients with extranodal NK/T-cell lymphoma: a China Lymphoma Collaborative Group (CLCG) study. Leukemia. 2021

²Qi SN, Li YX, Specht L, Oguchi M, Tsang R, Ng A, Suh CO, Ricardi U, Mac Manus M, Dabaja B, Yahalom J. Modern radiationtherapyforextranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma: risk-adapted therapy, target volume, and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021

³Yan Z, Yao S, Wang Z, Zhou W, Yao Z, Liu Y. Treatment of extranodal NK/T-cell lymphoma: From past to future. Front Immunol. 2023

⁴Riet FG, Canova CH, Gabarre J, Ben Hassine S, KamsuKom L, Mazeron JJ, Feuvret L. Radiothérapie des lymphomes NK/T localisés aux fosses nasales [Radiationtherapy of sinonal natural killer/T-cell lymphoma]. Cancer Radiother. 2014

⁵Wang H, Li YX, Wang WH, Jin J, Dai JR, Wang SL, Liu YP, Song YW, Wang ZY, Liu QF, Fang H, Qi SN, Liu XF, Yu ZH. Mild toxicity and favorable prognosis of high-dose and extended involved-field intensity-modulated radiotherapy for patients with early-stage nasal NK/T-cell lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012

⁶KhosraviShahi P, Díaz Muñoz de la Espada VM. Linfoma T/NK extraganglionar tipo nasal: caso clínico y revisión de la literatura [Extranodal T/NK-cell lymphoma, nasal type: a case report and review of the literature]. AnMed Interna. 2005

⁷Wang L, Wang ZH, Chen XQ, et al. First-line combination of gemcitabine, oxaliplatin, and L-asparaginase (GELOX) followed by involved-field radiation therapy for patients with stage IIE extranodal natural killer/T-cell lymphoma. Cancer. 2013

¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?

1. El diagnóstico del linfoma nasal de células T/NK supone un reto, al ser una entidad patológica infrecuente con un curso clínico agresivo.
2. Es importante realizar un manejo multidisciplinar onco-hematológico para ofrecer el tratamiento óptimo a los pacientes.
3. Se requieren más estudios prospectivos y retrospectivos para establecer el estándar de tratamiento en estos pacientes.
4. La radioterapia constituye la base del tratamiento combinado que busca curar la enfermedad en sus etapas iniciales, por lo tanto, desempeña un papel crucial.

TUMOR DESMOPLÁSICO DE CÉLULAS REDONDAS Y PEQUEÑAS

**Alejandra Velasco Gómez¹, Alejandro José Barroso Martínez¹,
Paula Macías Rodríguez¹**

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío
Correo electrónico: a.velasco27@gmail.com

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Varón actualmente fallecido, sin alergias medicamentosas conocidas, sin factores de riesgo cardiovascular. Exfumador desde hacía 15 años con un acúmulo previo total de 10 paquetes/año.

Únicamente presentaba daltonismo.

Sin antecedentes familiares ni personales oncológicos.

Historia oncológica

Paciente que comienza en octubre de 2018 estudio en Lanzarote por cuadro de dolor a nivel de hipocondrio derecho y sensación de palpación de masa a dicho nivel.

Objetivándose por pruebas de imagen masa a nivel de flanco derecho así como múltiples metástasis hepáticas y adenopatías retroperitoneales patológicas.

Realizándose biopsia de masa así como de lesión hepática.

Tras resultados se deriva a Hospital Clínico San Carlos.

Exploración física

ECOG 0.

Peso 90 kg Talla 170 cm.

Afebril, hemodinámicamente estable, eupneico sin aportes. Auscultación cardiopulmonar: ruidos cardíacos rítmicos a buena frecuencia sin soplos. Murmullo vesicular conservado sin ruidos patológicos.

Abdomen: Hemiabdomen derecho empastado a la palpación doloroso a la palpación así como hepatomegalia palpable. Sin signos de peritonismo con ruidos hidroaéreos conservados.

Pruebas complementarias

- TAC Octubre 2019: Neoplasia sólida en relación con tumor desmoplásico con signos de afectación ganglionar, hepática y peritoneal. Lesión diana 1: 12cm; Lesión diana 2: 1,7cm; Lesión diana 3: 5cm; Lesión diana 4: 2,8cm.
- TAC Mayo 2020: signos de progresión a nivel de la masa primaria, afectación peritoneal, ganglionar y hepática.
- TAC Agosto 2022: signos de progresión por ligero aumento de tamaño de la masa de colon transverso y de las adenopatías/implantes peritoneales. Resto similar.
- TAC Diciembre 2022: Progresión radiológica con respecto a estudio previo.

Anatomía patológica

Tumor desmoplásico de célula redonda y pequeña fusión EWSR1-WT1, MSS estadio IV. Siendo derivado al hospital Clínico San Carlos.

Diagnóstico

Tumor desmoplásico de células redondas y pequeñas estadio IV con afectación ganglionar, peritoneal y hepática.

Tratamiento y evolución

Iniciándose tratamiento paliativo en primera línea con vincristina-adriamicina- ciclofosfamida más ifosfamida-etopósido 14 ciclos siendo el último ciclo en Agosto de 2019 dada progresión de enfermedad confirmada por tomografía por emisión de positrones que describe aumento de tamaño de lesiones hepáticas así como de

adenopatías abdominales. Se plantea segunda línea con temozolomida- irinotecan pero el paciente solicita segunda opinión en nuestro centro Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Acude a primera consulta en Octubre de 2019 siendo valorado ofreciéndose tratamiento de segunda línea con TEMIRI, gemcitabina-docetaxel, pazopanib, trabectedina.

Finalmente inicia tratamiento dentro de ensayo clínico ABRADES con nab- paclitaxel 125 mg/m² en octubre de 2019 recibiendo 6 ciclos, objetivándose en TAC de reevaluación de mayo de 2020 progresión de enfermedad.

Inicia tercera línea con temozolamida- irinotecán en julio de 2020 completando 16 ciclos con enfermedad estable hasta agosto de 2022, nueva progresión por lo que inicia cuarta línea de tratamiento con trabectedina en septiembre de 2022 recibiendo 5 ciclos.

Finalmente ingresado en planta en diciembre de 2022 por cuadro de ictericia y obstrucción

intestinal complicada con perforación siendo finalmente exitus.

COMENTARIOS/DISCUSIÓN

Coincidiendo con la escasa bibliografía publicada nuestro paciente se trata de un varón joven que presenta fusión EWSR1-WT1 con un diagnóstico tardío y una enfermedad avanzada y extensa no siendo candidato a cirugía citoreductora de entrada en este caso concreto ha recibido hasta cuatro líneas de tratamiento paliativo.

Se trata de una neoplasia muy infrecuente. Nuestro paciente cumple el perfil de varón y joven 30 años que no ha podido intervenirse con cirugía citó reductora de entrada por la extensión de su neoplasia con alta carga y volumen tumoral.

Aunque si que ha podido beneficiarse de varias líneas de tratamiento quimioterápico con mejor supervivencia de la esperada.

¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?

1. Se trata de una neoplasia muy infrecuente.
2. Nuestro paciente presenta la fusión EWSR1-WT1.
3. Actualmente no disponemos de gran evidencia científica publicada en cuanto al tratamiento estándar de estos tumores.

MANEJO DE ADENOCARCINOMA DE AMPOLLA DE VATER EN LÍNEAS AVANZADAS, LA IMPORTANCIA DEL ESTUDIO MOLECULAR

Mónica Esteban García¹, Teresa Robles Bermejo¹, Yanelis Pernas Sánchez¹, Xabier Mielgo-Rubio¹, Juan Carlos Cámaras Vicario¹

¹Hospital Universitario Fundación Alcorcón
Correo electrónico: monica.esteban24@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma de ampolla de Vater es una entidad poco frecuente y disponemos de escasos estudios prospectivos que incluyan esta patología de manera específica. Se subclasiﬁca anatomo-patológicamente en función de su diferenciación pancreatobiliar o intestinal, y con frecuencia son incluidas en estudios de otras patologías como el adenocarcinoma pancreático o de origen biliar. Existen escasas opciones terapéuticas para su tratamiento en enfermedad avanzada. En estos casos, la caracterización molecular mediante NGS y su interpretación en un molecular tumor board puede permitir la identificación de tratamientos dirigidos de mayor eficacia que la quimioterapia.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Presentamos el caso de un paciente de 58 años hipertenso, diabético, dislipémico, con hepatopatía crónica mixta en estadio de fibrosis y portador de mutación de hemocromatosis en heterocigosis. En sus antecedentes familiares destaca por rama materna con segundo grado de parentesco, dos casos de cáncer de mama y cáncer de páncreas en edades tempranas.

Es diagnosticado en febrero 2021 de una neoplasia biliar a raíz de un cuadro de ictericia y dolor en hipocondrio derecho. Se valora el caso en el comité de tumores digestivos, valorándose como resecable. Es intervenido en marzo 2021 mediante duodenopancreatectomía cefálica, presentando un postoperatorio completo con descompensación edemoascítica. La anatomía patológica informa de un adenocarcinoma

de ampolla de Vater de tipo pancreatobiliar y estadificación según TNM 8^a edición pT1aN1, estadio IIIA. Es valorado en consulta de Oncología decidiéndose iniciar tratamiento adyuvante con gemcitabina en monoterapia, teniendo en consideración la comorbilidad hepática y situación funcional PS 2 tras el ingreso quirúrgico. Completa seis ciclos de tratamiento y pasa a seguimiento.

Tras un intervalo libre de enfermedad de siete meses, en junio 2022 se diagnostica de recidiva locoregional con adenopatías mesentéricas. Valorado en comité de tumores se desestima cirugía y se decide iniciar tratamiento sistémico con gemcitabina-nabpaclitaxel. Sin embargo, presenta toxicidad hematológica grado 4 tras un único ciclo de tratamiento, por lo que se suspende tratamiento. Se realiza en ese momento estudio molecular que descarta inestabilidad de microsatélites y se decide vigilancia estrecha.

En noviembre 2022 presenta lenta progresión por lo que se decide radioterapia radical con administración de una dosis total de 54Gy. A pesar de respuesta bioquímica, presenta progresión radiológica con aparición de metástasis hepáticas, con deterioro funcional que no permite junto con toxicidad previa plantear tratamiento de quimioterapia. Se realiza biopsia hepática que conﬁrma mismo origen primario pancreatobiliar y se decide realización de NGS en el seno de estudio DIPCAN.

Exploración física

PS 2.

Pruebas complementarias

NGS Estudio Dipcan: SE DETECTAN VARIANTES CON SIGNIFICADO CLÍNICO. TMB: 10.4 muts/Mb (TMB-alta). MSI: 8.1% (MSI-baja). Se detectan las variantes patogénicas ARID1A

(NM_006015.4): c.1582C>T(p.Gln528Ter) en una frecuencia alélica de 13.6% y PALB2 (NM_024675.3):c.1675_1676delinsTG(p.Gln559Ter) en un 46.2%.

Diagnóstico

Adenocarcinoma de ampolla de Vater pancreatobiliar pT1N1aM1, estadio IV. NGS: TMB-alto, Variante patogénica ARID1A c.1582C>T(p.Gln528Ter) y PALB2 c.1675_1676delinsTG(p.Gln559Ter).

Tratamiento y evolución

Ante los resultados del estudio NGS, se decide valorar tratamiento dentro de ensayo clínico específico, en caso de que la situación funcional del paciente lo permita, versus tratamiento con pembrolizumab mediante uso compasivo por TMB-alto; junto con valoración dentro de *molecular tumor board*. Además, se deriva a consejo genético en base a detección de mutación en PALB2 con frecuencia alélica de 48%, para valorar estudio genético dirigido germinal.

COMENTARIOS/DISCUSIÓN

Este caso destaca la importancia de la realización de NGS somática en adenocarcinomas de ampolla de Vater en estadios avanzados. Además de ampliar posibilidades terapéuticas para el paciente, puede tener eventuales implicaciones a nivel de consejo genético. En este caso el estudio de NGS detectó TMB alto, un mutación en ARID 1 y una mutación en PALB2. Por una parte, se identifica un TMB-alto con 10.4 muts/Mb. En 2020 la FDA aprobó el uso de pembrolizumab en indicación agnóstica en tumores sólidos con TMB-alto y progresión a una línea previa^{1,2}. Esta aprobación fue motivada por los resultados del estudio KEYNOTE-158 que consiguió una tasa de respuesta del 28% y duración de respuesta duradera en tumores con TMB-alto. Si bien este es un argumento a favor de la inmunoterapia debemos notar que en este caso el TMB está en límite de consideración como alto, pues es de 10.4 y el límite es 10 muts/Mb. Además, en el estudio KEYNOTE-158 no se permitió la inclusión de tumores de la ampolla de Vater³. Por otra parte, se detecta una mutación en ARID1A. La familia proteica ARID participa en procesos de replicación de ADN y desarrollo celular. Mutaciones en estos genes han sido descritas en multitud de tumores incluidos ampulomas⁴, asociándose a mal pronóstico. Recientemente datos retrospectivos han sugerido que mutaciones en esta familia podrían tener un valor predictivo de respuesta a inmunoterapia en cohortes pantumor⁵. Finalmente, si bien se está investigando el potencial clínico de los inhibidores

de PARP en neoplasias biliares con mutaciones en BRCA⁶, la evidencia asociada a PALB2 es escasa, aunque en el caso de nuestro paciente la frecuencia alélica elevada permitirá su estudio en línea germinal. Este caso reitera la importancia de disponer de *molecular tumour board* para tomar las decisiones más adecuadas para los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

¹Marcus L, Fashoyin-Aje LA, Donoghue M, Yuan M, Rodriguez L, Gallagher PS, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the treatment of tumor mutational burden-high solid tumors. Clin Cancer Res [Internet]. 2021 Sep 9 [cited 2023 Sep 7];27(17):4685. Available from: /pmc/articles/PMC8416776/

²Palmeri M, Mehnert J, Silk AW, Jabbour SK, Ganesan S, Popli P, et al. Real-world application of tumor mutational burden-high (TMB-high) and microsatellite instability (MSI) confirms their utility as immunotherapy biomarkers. ESMO Open [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Sep 7];7(1):100336. Available from: /pmc/articles/PMC8717431/

³Roussy G, Lopez-Martin JA, Jewish);, Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. Articles Lancet Oncol [Internet]. 2020 [cited 2024 Feb 26];21:1353–65. Available from: www.thelancet.com/oncology

⁴Nastase A, Teo JY, Heng HL, Young Ng CC, Myint SS, Rajasegaran V, et al. Genomic and proteomic characterization of ARID1A chromatin remodeller in ampullary tumors. Am J Cancer Res [Internet]. 2017 [cited 2023 Sep 6];7(3):484. Available from: /pmc/articles/PMC5385638/

⁵Zhu Y, Yan C, Wang X, Xu Z, Lv J, Xu X, et al. Pan-cancer analysis of ARID family members as novel biomarkers for immune checkpoint inhibitor therapy. 2022 [cited 2023 Sep 6]; Available from: <https://doi.org/10.1080/15384047.2021.2011643>

⁶Li XY, Chen JQ, Aisa A, Ding YW, Zhang D, Yuan Y. Targeting BRCA-mutant biliary tract cancer: Current evidence and future perspectives. J Dig Dis [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2023 Sep 7];24(2):85–97. Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.m-hufa.a17.csinet.es/doi/full/10.1111/1751-2980.13168>

¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?

1. Los adenocarcinomas de ampolla de Vater son tumores infrecuentes y es importante su caracterización molecular.
2. Las mutaciones en ARID 1 podrían ser biomarcadores predictivos de respuesta a immunoterapia.
3. Es esencial la interpretación de los datos moleculares con mutaciones en un *molecular tumour board* para obtener el mayor beneficio para el paciente.

CONMUTACIONES: VALORAR CÓMO TRATAR EN ADENOCARCINOMA DE PULMÓN

**Teresa Robles Bermejo¹, Mónica Esteban García¹, Yanelis Pernas Sánchez¹,
Rocío Avilés Peña¹, Xabier Mielgo Rubio¹, Elisabeth Jimenez Aguilar¹**

¹Hospital Universitario Fundación Alcorcón
Correo electrónico:

INTRODUCCIÓN

Exponemos el caso de una paciente de 70 años, sin antecedentes personales en ese momento, nunca fumadora que comenzamos valoración en oncología en 2010, tras ser diagnosticada y operada mediante lobectomía superior derecha, de un adenocarcinoma de pulmón, estadio IB, del que, sobre pieza quirúrgica, se realizan RT-PCR Cobas sin detectar mutaciones en EGFR, y también FISH de ALK negativo. Comenzamos entonces controles de seguimiento, sin datos de recidiva, hasta que, en octubre de 2014, aparecen en tac de reevaluación, nódulos en LID, desestimando intervención por parte de cirugía torácica tras asumir enfermedad metastásica. Por tanto, iniciamos 1º Línea de tratamiento con quimioterapia sistémica paliativa con esquema de administración trisemanal paclitaxel (175mg/m²) - carboplatino con AUC 6-bevacizumab. Recibe 5 ciclos con buena tolerancia, continuando en febrero de 2015 tratamiento de mantenimiento en monoterapia con bevacizumab (dosis 7,5mg/kg trisemanal), que mantiene hasta septiembre de 2020. Comienza controles de seguimiento sin tratamiento.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Paciente de 70 años, con los antecedentes expuestos, que, en marzo de 2023, estando asintomática, se le detectan datos de progresión mínima de enfermedad, con imágenes pseudonodulares pulmonares múltiples derechas, alguna de ellas con broncograma aéreo en su interior en relación con recidiva pulmonar de adenocarcinoma previo, que ha ido progresando lentamente desde estudios previos. Comentado

el caso en comité de tumores, se decide realizar biopsia de lesión guiada por TAC de una de las imágenes pseudonodulares del pulmón derecho, para realizar NGS. Tratándose de una paciente nunca fumadora, alta posibilidad de encontrar diana terapéutica, barajando opciones de tratamiento en paciente no fumadora.

Exploración física

Buen estado general. Eupneica en reposo y al habla. Auscultación cardiopulmonar normal, con murmullo vesicular conservado.

Pruebas complementarias

- TAC: Lenta progresión de la enfermedad tumoral pulmonar, sin cambios significativos respecto a estudio previo pero con lento crecimiento desde estudios más antiguos.

Anatomía patológica

- BAG DE PULMÓN ("LID") CON ADENOCARCINOMA.
- NGS con mutación de EGFR L858R y PI3K.

Diagnóstico

Detección en rebiopsia a la progresión de doble mutación en EGFR L858R y en PI3KCA. Comentado el caso en comité de tumores molecular GETTHI y con Hospital Doce de Octubre, dada determinación inicial de EGFR negativa y no saber cómo interaccionan ambas dianas moleculares o cuál elegir tratar con tratamiento dirigido. Planteado en comité, no se acierta a interpretar si es un falso negativo inicial, o se trata de un segundo primario tipo adenocarcinoma multicéntrico con varios focos que actúan como primario simultáneos, o si se ha ido enriqueciendo progresivamente de la mutación EGFR hasta que se ha podido detectar. Finalmente, se decide iniciar tratamiento con osimertinib.

Tratamiento

Se considera que el tratamiento de elección es el osimertinib por la evidencia que hay con ensayo fase III (FLAURA) que aumenta la SG y la SLP y buen perfil de toxicidad en paciente asintomática. La paciente comienza tratamiento con osimertinib en julio de 2023, con buena tolerancia hasta el momento.

Evolución

Por el momento, hasta la elaboración de este documento en febrero de 2024, tras unos 7 meses de tratamiento, la paciente presenta buena evolución por pruebas de imagen, en situación

de respuesta de la enfermedad. El planteamiento que hacemos es seguimiento de la paciente con biopsia líquida para monitorizar niveles de PI3KCA y EGFR, hasta el momento los niveles en sangre son negativos, por lo que al menos podemos extrapolar que no existe mucha carga tumoral mutacional de PI3KCA y estamos consiguiendo controlar la enfermedad (respuesta parcial por pruebas de imagen, mantenida en dos reevaluaciones durante estos 7 meses de tratamiento).

¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?

1. Exponemos este caso porque creemos puede ser de interés para el aprendizaje en genética molecular del adenocarcinoma de pulmón, al tratarse de una decisión tan compleja sobre qué diana molecular tratar tras presentar dos conmutaciones con tratamiento susceptible frente a un target accionable.
2. Nos parece, además, de relevancia, la importancia de abordar este tipo de situaciones en comités moleculares dado que, probablemente, con la incursión tan marcada de la genética biomolecular en la práctica diaria, sean cada vez más frecuentes y es una decisión cargada de complejidad a debatir entre varios expertos.

NIVOLUMAB-IPILIMUMAB COMO ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO EN EL TUMOR DE WILMS RECIDIVANTE

Blanca Campos Vives¹, Jesús García-Donas¹

¹Hospital Universitario HM Sanchinarro - Centro Integral Oncológico Clara Campal
Correo electrónico: blancacampos@empleado.hmhospitales.com

INTRODUCCIÓN

Se presenta el caso de una mujer de 46 años a la que se diagnostica de recaída extensa regional y a distancia de un tumor de Wilms en cuarta línea de tratamiento en la que se ha decidido tratamiento con una doble terapia basada en nivolumab asociado a ipilimumab.

CASO CLÍNICO

Historia oncológica

Mujer de 46 años, con antecedentes personales de tumor de Wilms en 2003 con metástasis hepáticas y pulmonares diagnosticado a los 26 años, neoadyuvado con un esquema basado en vincristina, epirubicina, dactinomicina, ifosfamida y etopósido, con buena respuesta parcial. Posteriormente, se realiza una nefrectomía radical izquierda y hepatectomía derecha, completando adyuvancia con quimioterapia y autotrasplante de progenitores hematopoyéticos, logrando respuesta completa.

En abril de 2019, la paciente es diagnosticada de un carcinoma epitelial a nivel vaginal, con hallazgo de manera sincrónica en lóbulo caudado de recaída del tumor de Wilms. Se realiza tratamiento con quimio-radioterapia en ambas localizaciones, con evidencia de progresión en pruebas de imagen, y toxicidad importante. Posteriormente, se decide manejo de tercera línea con quimioterapia basada en taxol y bevacizumab, con lo que se logra estabilidad de la enfermedad hepática y vaginal.

En octubre de 2022 la paciente presenta una recaída extensa a nivel locorregional. Se valora en sesión clínica y se decide manejo quirúrgico radical mediante una exenteración pélvica, que se

lleva a cabo en diciembre 2022, con diagnóstico anatomopatológico de infiltración por tumor de Wilms en toda la pieza quirúrgica. Tras un postoperatorio tórpido de seis meses, la paciente sufre una nueva recaída a nivel pulmonar, hepático y abdominal en junio de 2023. Se lleva a cabo un panel molecular en la muestra sin evidenciar dianas moleculares susceptibles de tratamiento. Dada mala tolerancia previa a quimioterapia asociada a la fragilidad de la paciente, se decide tratamiento con inmunoterapia basada en una combinación de nivolumab e ipilimumab cada cuatro semanas.

Evolución

Tras la administración del segundo ciclo la paciente experimenta anemia y síndrome emético que precisan de ingreso hospitalario, con evolución favorable. Durante dicho ingreso, se solicita TAC abdominopélvico de reevaluación el 31 de julio, donde se evidencia respuesta paradójica de la enfermedad, con aumento de tamaño de las lesiones a nivel pulmonar y disminución a nivel hepático.

Actualmente, la paciente acaba de recibir el tercer ciclo de nivolumab-ipilimumab, y se encuentra pendiente de reevaluación.

COMENTARIOS/DISCUSIÓN

El tumor de Wilms es una neoplasia extremadamente infrecuente en adultos, suponiendo menos de un 1% de todos los tipos de cáncer renal¹, por lo que no existen tratamientos establecidos². La inmunoterapia tiene un uso poco extendido en el tumor de Wilms, sin embargo, investigaciones recientes sugieren que existe un microambiente tumoral inmunológicamente implicado en la enfermedad, lo que podría convertirla en susceptible al tratamiento con inmunoterapia³.

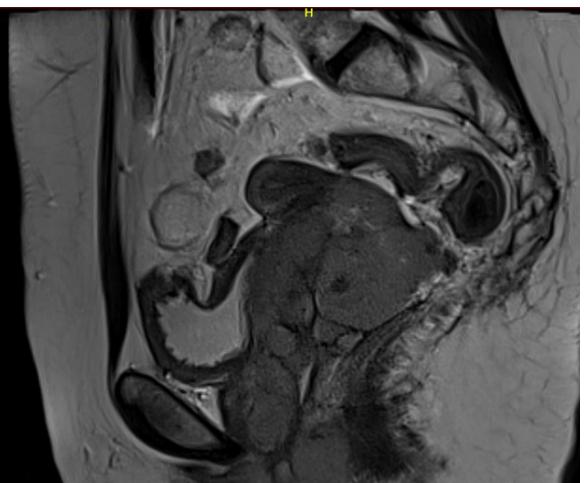
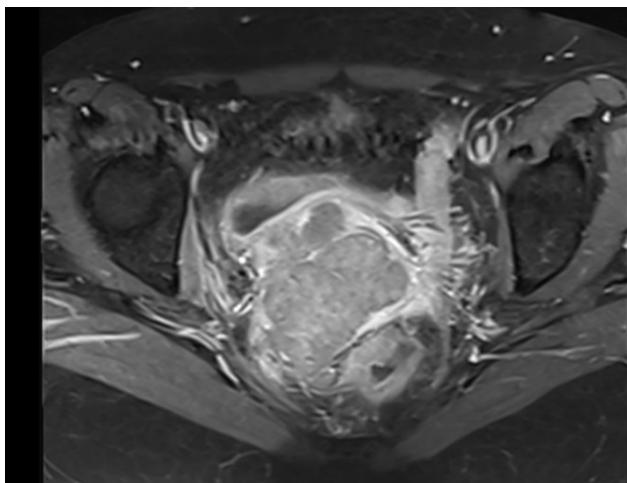
Exponemos este caso clínico para poner de manifiesto una estrategia de tratamiento novedoso para el manejo de una enfermedad con posibilidades terapéuticas prácticamente inexistentes.

BIBLIOGRAFÍA

¹Terenziani M, Spreafico F, Collini P, Piva L, Perotti D, Podda M, et al. Adult Wilms' tumor: A monoinstitutional experience and a review of the literature. Vol. 101, Cancer. 2004. p. 289–93.

²Segers H, Van Den Heuvel-Eibrink MM, Pritchard-Jones K. Management of adults with Wilms' tumor: Recommendations based on international consensus. Vol. 11, Expert Review of Anticancer Therapy. Expert Reviews Ltd.; 2011. p. 1107–15.

³Holl EK, Routh JC, Johnston AW, Frazier V, Rice HE, Tracy ET, et al. Immune expression in children with Wilms tumor: a pilot study. J Pediatr Urol. 2019 Oct 1;15(5): 441.e1-441.e8.



RM 10/2022: Se observa crecimiento y confluencia de los nódulos neoplásicos previos, en un bloque-masa actual polilobulada vegetante de 120 x 64 x 60mm.

¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?

1. El tumor de Wilms es una neoplasia predominantemente pediátrica, siendo excepcional en adultos, donde representa menos del 1% de los tumores renales. Su baja incidencia dificulta la obtención de guías terapéuticas estandarizadas y evidencia clínica robusta en esta población, lo que obliga a un abordaje individualizado basado en extrapolaciones de los protocolos pediátricos.
2. La paciente ha presentado múltiples recaídas a lo largo de dos décadas, con progresión locorregional extensa y afectación multiorgánica, lo que ha requerido abordajes radicales como exenteración pélvica. Esto resalta la agresividad del tumor de Wilms en adultos y su resistencia a los tratamientos convencionales.
3. La combinación de nivolumab e ipilimumab en esta patología es un enfoque poco documentado. La evidencia emergente sugiere que el microambiente tumoral podría hacer a estos tumores susceptibles a la inmunoterapia, lo que convierte este caso en un aporte valioso para explorar nuevas estrategias terapéuticas en neoplasias raras y de mal pronóstico.

IMPACTO DE LA IDENTIFICACIÓN DE FIRMAS GENÉTICAS NO HUMANAS EN EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DEL CÁNCER DE ORIGEN DESCONOCIDO

Joseline San Miguel Barros¹, Jesús García Donas¹

¹Hospital Universitario HM Sanchinarro – Centro Integral Oncológico Clara Campaln
Correo electrónico: yos.sanmiguel@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Con el presente caso clínico se expone cómo las técnicas de secuenciación masiva NGS supusieron un mecanismo diferenciador a la hora de dirigir el manejo terapéutico de un carcinoma de origen desconocido de una paciente que debutó con dolor lumbar derecho.

CASO CLÍNICO

A nuestro servicio de urgencias acude una mujer de 62 años exfumadora y multípara, sin tratamiento hormonal activo con antecedentes de carcinoma epidermoide de cérvix *in situ* tratado en 1999 mediante conización e hysterectomía. Refiere dolor lumbar derecho irradiado a la región posterolateral baja del muslo ipsilateral que empeora con los cambios posturales. A la exploración física presenta un bocio conocido, con una auscultación cardiopulmonar normal, sin signos de irritación peritoneal y dificultades para la dorsiflexión del pie.

Se realiza una tomografía axial computarizada (TAC) de la región lumbosacra, objetivando una lesión ósea en L5 y adenopatías retroperitoneales sugestivas de malignidad. La paciente es derivada al servicio de Oncología Médica para completar el estudio, realizándose resonancia magnética lumbosacra y pélvica, así como tomografía por emisión de positrones-TC pudiendo confirmarse las linfadenopatías patológicas y objetivarse una masa adyacente al psoas derecho (Imagen 1) con afectación sacra y lesiones pulmonares. Por otra parte, se pudieron objetivar complicaciones derivadas en forma de hidronefrosis derecha. Y se completó el estudio de extensión descartando afectación mamaria o urotelial.

Se obtuvo una biopsia de L5 cuya anatomía patológica reveló una masa epitelial sólida consistente en células atípicas con núcleos hipercromáticos y pleomorfismo, positiva en inmunohistoquímica para: CKAE1/AE3, CK7, GATA3 con negatividad para CK20, PAX8, S100, TTF1, calretinina y receptores hormonales de estrógenos y progesterona. Estos hallazgos dan lugar a un diagnóstico de carcinoma pobremente diferenciado con un patrón inmunofenotípico inconcluso.

Se diagnostica por tanto a la paciente de cáncer de origen desconocido en estadio IV y se inicia tratamiento de primera línea con carboplatino y paclitaxel.

De la muestra ósea obtenida se realizó un estudio genómico paralelo con paneles de NGS revelándose las alteraciones genéticas de la imagen 2. Mediante FMI se identificó además una firma genética no relacionada con el material genético de la paciente. A través de algoritmos bioinformáticos se apuntó a la presencia de ADN de VPH, confirmándose el resultado mediante técnicas validadas para ello. A continuación, se solicitó una PCR reversa dot blot para la tipificación del VPH en el tejido tumoral mediante la que se confirmó ADN de VPH genotipo 18. Se amplió el inmunofenotipo mostrando expresión de p16 corroborando así los resultados moleculares.

Este hallazgo reclasificó el diagnóstico oncológico a un adenocarcinoma de cérvix en recaída del previo sufrido hace 23 años. En consecuencia, se añadió al tratamiento Bevacizumab junto con el tratamiento estándar para carcinoma de cérvix avanzado. La paciente completó 6 ciclos de Carboplatino con Paclitaxel, 4 de ellos en



Imagen 1. Masa de 34 mm con invasión de riñón derecho e hidronefrosis secundaria, adyacente a psoas.

Pathogenic variants	NRAS G12D, PAX5 G24R
Variants of uncertain significance	C11ORF30 (EMSY) V532M, FGFR4 Q669H, NOTCH2 R1365C, PDGFRA M1073fs *6, RB1 E837K
TMB	6.0
MSI	stable

MSI, microsatellite instability; TMB, tumor mutational burden (mutations/MB)

Imagen 2. Resultados de estudio genómico mediante paneles de NGS de la muestra ósea obtenida.

concomitancia con Bevacizumab, alcanzado una respuesta parcial.

Actualmente se encuentra en terapia de mantenimiento con Bevacizumab sin otras complicaciones asociadas.

COMENTARIOS/DISCUSIÓN

El cáncer de origen desconocido (COD) supone el 2% de todos los cánceres invasores, cuyo origen primario no puede ser identificado a pesar de un proceso diagnóstico exhaustivo. Suponiendo las técnicas inmunohistoquímicas y la clasificación molecular herramientas clave del proceso diagnóstico.

Terapéuticamente, entorno al 60% de los pacientes se les ofrece un tratamiento empírico estándar con combinaciones a base de platino y otro agente citotóxico (taxanos, gencitabina o irinotecan) con medianas de supervivencia entre 7 y 10 meses (20-25% a los dos años).

Gracias a los avances actuales en los paneles NGS, es posible identificar ADN no relacionado con el paciente, como el VPH en nuestro caso, permitiendo así cambiar el planteamiento inicial y realizar un correcto etiquetado a lo que se consideraba de origen desconocido. De acuerdo con la última revisión de las guías NCCN para COD, los paneles NGS ya están incluidos en el tamizaje diagnóstico inicial de este tipo de tumores.

Exponemos este caso clínico como muestra del impacto de la identificación de firmas genéticas no humanas en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de origen desconocido.

BIBLIOGRAFÍA

¹Mühr LSA, Guerendiain D, Cuschieri K, Sundström K. Human Papillomavirus Detection by Whole-Genome Next-Generation Sequencing: Importance of Validation and Quality Assurance Procedures. *Viruses*. 2021;13(7)

²Oyervides-Munoz MA, Perez-Maya AA, Rodriguez-Gutierrez HF, et al. Understanding the HPV integration and its progression to cervical cancer. *Infect Genet Evol*. 2018;61:134-144.

Ali SM, Palma NA, Wang K, et al. Clinical next generation sequencing (NGS) to reveal high frequency of alterations to guide targeted therapy in lung cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(15_suppl):8020-8020.

³Lechner M, Frampton GM, Fenton T, et al. Targeted next-generation sequencing of head and neck squamous cell carcinoma identifies novel genetic alterations in HPV+ and HPV- tumors. *Genome Med*. 2013;5(5):49

¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?

1. Muestra la capacidad de los paneles NGS para identificar ADN no relacionado con el paciente, como el VPH en este caso, permitiendo una reevaluación y etiquetado preciso de tumores inicialmente considerados de origen desconocido.
2. A través de un adecuado etiquetado se puede modificar el abordaje terapéutico e influir sobre el pronóstico de los pacientes.
3. Comparte el uso en la práctica clínica diaria de la secuenciación NGS que ya recomiendan las últimas guías NCCN para el diagnóstico inicial de este tipo de tumores.



GETTHI

Grupo Español de Oncología Transversal
y Tumores Huérfanos e Infrecuentes