



**GETHI**

Grupo Español de Oncología Transversal  
y Tumores Huérfanos e Infrecuentes

**GETHI-Xperience.**

**Volumen 3**

***Casos clínicos. Simposio GETHI***

# **GETHI-Xperience.**

**Volumen 3**

***Casos clínicos. Simposio GETHI***

**GETHI-Xperience.**

Volumen 3

*Casos clínicos. Simposio GETHI*

ISBN 978-84-09-42494-8

Directores de la publicación: Pau Frías Ruiz,  
Carmen Beato Zambrano y Elena María Brozos  
Vázquez.

Diseña y maqueta: Axioma Comunicaciones

Editado en enero de 2023



**GETHI**

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.



A parte 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 GETTHI es pionero, y el éxito de obras como el "GETTHI 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 "GETTHI experience" pretende aportar un elemento más de conocimiento, clave para el éxito en el tratamiento del cáncer.

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



## NOTA BIOGRÁFICA



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

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



**GETTHI**

Grupo Español de Oncología Transversal  
y Tumores Huérfanos e Infrecuentes

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

Desde junio de 2018 trabajo en los centros oncológicos Genesiscare, localizado físicamente en las clínicas de Jerez y Algeciras, aunque gestionamos también el resto de los centros nacionales (Madrid y Barcelona) y desde junio de 2022 también pertenezco a la unidad de farmacia oncológica del servicio de farmacia del Hospital Universitario de Puerto Real.

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

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

**Pau Frias Ruiz**

## 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.

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



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 Continuos 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

Ependimoma con respuesta mantenida a inmunoterapia..... <i>María Arnal Rondan, Diego Soriano Polo, Guillermo Suay Montagud, Regina Gironés Sarrió</i>	página 10
En busca de la diana perfecta..... <i>Blanca Riesco Montes, Laura Medina Rodríguez, José Manuel Trigo Pérez</i>	página 13
Lo que inicialmente parecía una recidiva de cáncer de mama y acabó siendo un Sarcoma de Ewing Adamantinoma-Like: a propósito de un caso ..... <i>Irene Solana López, Ana Manuela Martín Fernández de Soignie, Nadia Sánchez Baños, Carlos de Zea Luque, Carmen Pantín González, Beatriz Losada Vila, Juan Antonio Guerra Martínez</i>	página 17
Tumor de glándula apocrina con expresion de receptores hormonales androgénicos ..... <i>Dra. Isabel Burgueño Lorenzo, Dra. María Isabel Gallegos Sancho, Dr. Alejandro Rojo Sebastián</i>	página 22
No todo lo benigno es bueno: leiomiomatosis pulmonar benigna metastatizante ..... <i>Dr. Javier Pumares Pérez, Dra. Vanesa Varela Pose, Dra. Yolanda Vidal Insua, Dra. Cristina Ameixeiras Cundíns, Dr. Martín Pérez Martelo, Dra. María Mateos González, Dr. Rafael López López</i>	página 25
Las apariencias engañan: el absceso prostático que resultó ser un rabdomiosarcoma..... <i>Marta Izquierdo Merchána, Ángel Montero Luis, Rafael Álvarez Gallego, María del Carmen Rubio Rodríguez</i>	página 30
Tumor maligno de alto grado de vaina nerviosa periférica de extremidad superior. El valor de la radioterapia neoadyuvante ..... <i>Carla Sánchez Cortés, Carlos Camacho Fuentes, Javier Valencia Julve, Lucía Flores Barrenechea, Cristina Mancebón de Miguel, Alba Moratiel Pellitero</i>	página 34
Neuroblastoma olfatorio y radioterapia ..... <i>Lucía Flores Barrenechea, Carlos Camacho Fuertes, Carla Sánchez Cortés, María Luisa Ferrández Millán, Julio Lambea Sorrosal</i>	página 38

Radioquimioterapia concomitante en un adenocarcinoma mucinoso de tipo entérico de la glándula de bartolino.....	página 41
<i>Carlos Camacho Fuentes, Carla Sánchez Cortés, Marina Gascón Ferrer, Lucía Flores Barrenechea, Julia Muna Madani Pérez</i>	
Mutación germinal de ATM en paciente con adenocarcinoma de páncreas ¿marcador pronóstico y predictivo de respuesta a quimioterapia? .....	página 45
<i>Daniel Martínez Pérez, David Viñal Lozano, Jose Ángel García Cuesta, Jorge Pedregosa Barbas, Jaime Feliu Battle, Ismael Ghanem Cañete</i>	
Tumores GIST múltiples en paciente con Neurofibromatosis Tipo I. Del síndrome hereditario a la diana terapéutica.....	página 48
<i>Julia Tejerina Peces, Arancha Manzano Fernández</i>	
¿Qué esperar tras progresión a inmunoterapia? .....	página 50
<i>Manuela Martín Fernández de Soignie, Elia Martínez Moreno, David Gutiérrez Abad, Nadia Sánchez Baños, Irene Solana López, Carlos de Zea Luque, Carmen Pantín González, Beatriz Losada Vila</i>	
Carcinoma de origen desconocido: a propósito de un caso sobre como contextualizar los nuevos recursos de análisis genómicos .....	página 55
<i>Calvo Castillo ML, Vacas Rama A, Santos Peña M, Beato Zambrano C</i>	
Nuevo paradigma en Colangiocarcinoma: sumando vías accionables ¿sumamos supervivencia? .....	página 59
<i>Facundo Alberti Vargas, Alberto Varas Perez, Pau Frías Ruiz</i>	

# EPENDIMOMA CON RESPUESTA MANTENIDA A INMUNOTERAPIA

María Arnal Rondan<sup>1</sup>, Diego Soriano Polo<sup>1</sup>,  
Guillermo Suay Montagud<sup>1</sup>, Regina Gironés Sarrió<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari i Politènic La fe  
Correo electrónico: mariaarnalrondan@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

Paciente diagnosticado de ependimoma grado II que tras progresión a quimioterapia, recibe inmunoterapia dentro de ensayo clínico manteniendo respuesta tras la suspensión del fármaco por toxicidad.

## CASO CLÍNICO

**ANTECEDENTES PERSONALES.** Paciente fumador activo, intervenido mediante nefrectomía derecha en 2013 por carcinoma renal de células renales quístico multilocular (pT1a) y anticoagulado por fibrilación auricular.

**ANTECEDENTES FAMILIARES.** No de interés,

**MOTIVO DE CONSULTA.** Varón de 52 años al diagnóstico, que inicia estudio en marzo del 2017 a raíz de debilidad brusca en hemicuerpo izquierdo junto con cefalea.

**HISTORIA ONCOLÓGICA.** En mayo del 2017 es intervenido de LOE parietal derecha sospechosa de lesión glial de bajo grado, realizándose exéresis subtotal sin complicaciones inmediatas. Ante Ependimoma grado II, el paciente recibe radioterapia adyuvante 60 Gy que finaliza en septiembre. En noviembre de ese mismo año se objetiva progresión radiológica por lo que el paciente recibe 3 ciclos de quimioterapia según esquema Carboplatino-Etopósido con toxicidad hematológica G4 que requiere ingreso y con criterios de progresión de enfermedad. Así en enero del 2018 inicia tratamiento con temozolamida con buena tolerancia, pero con progresión de enfermedad a nivel radiológico tras

4 ciclos. En ese momento es remitido y valorado en nuestro centro. A la exploración presentaba un buen estado general, PS 1, con paresia 4/5 en MII que no le impedía correcta deambulacion, sin utilizar apoyos.

## EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS.

- RMN cerebral(julio 2018): Aumento del número y del volumen de las múltiples lesiones nodulares con mayor confluencia, hipercaptantes, en esplenio de cuerpo calloso y peritriales derechas con diámetro máximo de 42x36mm. Aumento de múltiples lesiones nodulares corticosubcorticales a nivel frontoparietal derecho. Su comportamiento en secuencia de difusión no se ha modificado y en perfusión muestran valores de volumen sanguíneo elevados. Trombosis de la vena yugular izquierda, seno sigmoide y transversal ipsilaterales. (Imagen 1)
- Analítica de sangre: destaca hemoglobina 11.2 g/dl y plaquetas 120.000, con serología virus hepatitis y VIH negativas.

**EVOLUCIÓN.** Ante Ependimoma grado II en progresión tras varias líneas de tratamiento, se decide que el paciente es candidato a ensayo clínico. En agosto del 2018, inicia tratamiento con Nivolumab en combinación con Ipilimumab dentro del ensayo clínico (GETHI-021), fase 2. Tras 2 ciclos que recibe con buena tolerancia destacando solo astenia G1, se realiza resonancia cerebral en la que se objetiva lesión hipercaptante irregular periventricular derecha que cruza cuerpo calloso con contacto amplio de la lesión con el epéndimo de ambos atrios, con reducción de los diámetros y algunas de las lesiones captantes satélites también han disminuido de tamaño. En la nueva evaluación de respuesta tras 4 ciclos, se mantiene la respuesta. El paciente desarrolla

hipotiroidismo subclínico y se detecta elevación de transaminasas, que se cataloga como toxicidad hepática grado 1. Completa 4 ciclos más de tratamiento, pero tras 8 ciclos, se produce elevación de transaminasas con criterios de hepatitis, grado 3, por lo que se suspende tratamiento activo. Se cataloga la reacción adversa como hepatitis inmunomediada. Se consulta con el promotor y el paciente debe finalizar tratamiento activo, en Julio de 2019, 11 meses tras el inicio del tratamiento con inmunoterapia. Actualmente, el paciente está en seguimiento activo. Cuatro meses tras la suspensión de inmunoterapia recupera cifras basales de transaminasas.

La última valoración del paciente ha sido en febrero de este año. (Imagen 2) En la resonancia no se objetivan cambios, con total estabilidad de los hallazgos conocidos. El paciente presenta excelente calidad de vida siendo independiente para todas las AVVD/AIVD. Sigue controles periódicos, siendo el próximo en mayo del 2022.

## COMENTARIOS

Los ependimomas representan el 4% de los tumores del SNC de los adultos. Ocurren más frecuentemente en el canal espinal que en el compartimento intracraneal. Además de la edad y del grado, otros factores pronóstico son la localización y las alteraciones moleculares. Se calcula una supervivencia global a los 5 años del 83.4% y del 79.1% a los 10 años<sup>1</sup>.

La extensión de la cirugía es el principal factor pronóstico, mientras que la radioterapia ha demostrado beneficio en los tumores anaplásicos resecados o parcialmente resecados<sup>1</sup>.

La quimioterapia se considera en casos de recurrencia en los que no hay posibilidad de tratamiento local<sup>1</sup>, pero existen pocos datos en adultos y la mayoría son de estudios retrospectivos. La inmunoterapia es una nueva opción terapéutica prometedora en muchas histologías, que ha aumentado el porcentaje de largos supervivientes en la oncología, pero con escasos datos todavía

en el marco de los tumores cerebrales, y sin un factor predictivo claro.

Existen estudios realizados en pacientes diagnosticados de glioblastoma cerebral en que se han utilizado varias combinaciones como Nivolumab + Bevacizumab, Nivolumab + radioterapia, Nivolumab + Temozolamida, ... que por el momento no han provocado cambios en el estándar de tratamiento<sup>2,3</sup>.

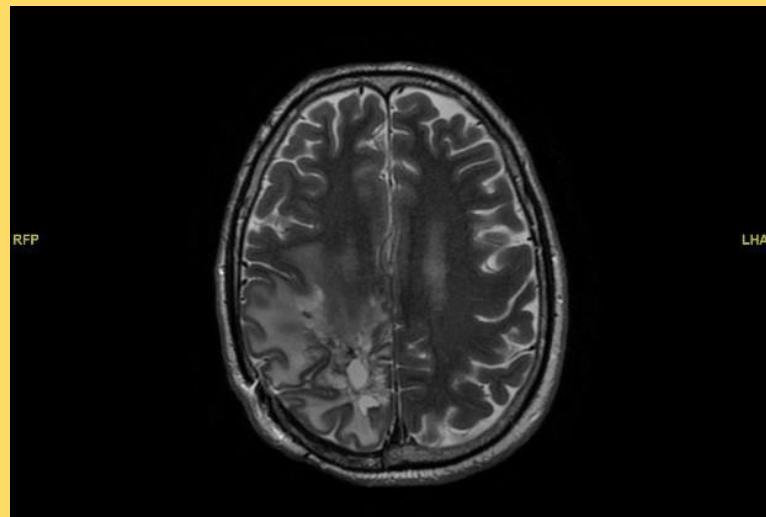
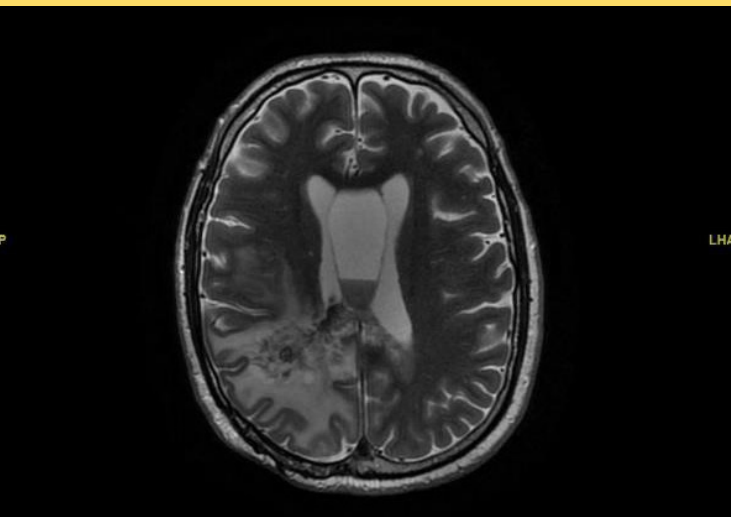
Por todo ello, este caso muestra que la disponibilidad de ensayos clínicos en patologías poco frecuentes ofrece a los pacientes la oportunidad de beneficios terapéuticos no disponibles en práctica clínica habitual.

## BIBLIOGRAFÍA

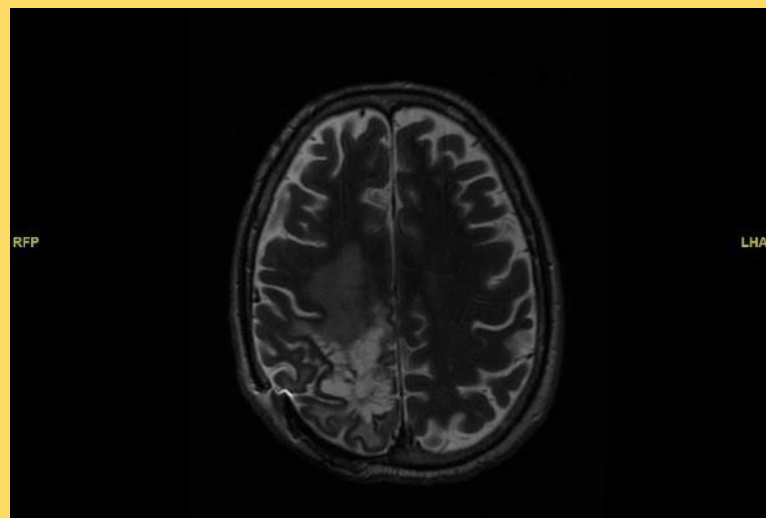
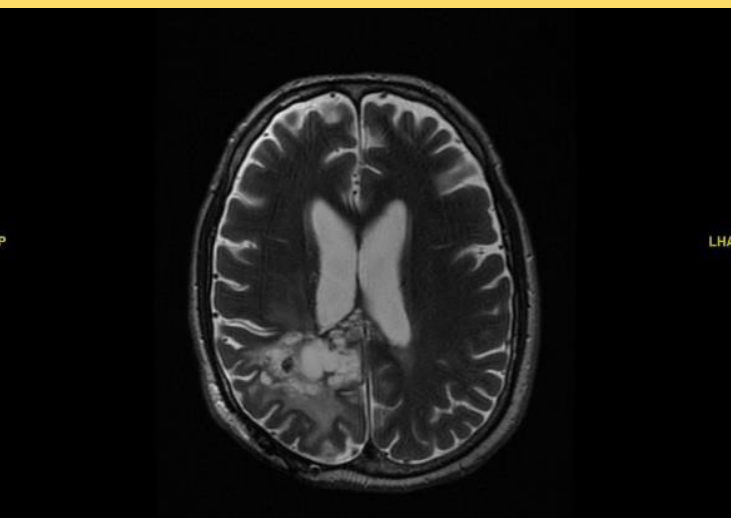
<sup>1</sup>EANO guidelines for the diagnosis and treatment of ependymal tumors. Neuro-Oncology.2017. 20 (4), 445-45 6.

<sup>2</sup>Filley AC, Henriquez M, Dey M. Recurrent glioma clinical trial, CheckMate-143: the game is not over yet. 2017. Oncotarget 8, 91779–91794.

<sup>3</sup>John H. Sampson et al. Brain immunology and immunotherapy in brain tumors. Nat Rev cancer. 2020; 20(1): 12-25.



*Imagen 1: previo a inicio de tratamiento.*



*Imagen 2: última valoración.*

## *¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?*

1. Se trata de un tumor poco frecuente con escasas opciones terapéuticas
2. La inmunoterapia podría ser una opción futura en tumores del SNC.
3. Papel de la inmunoterapia en el potencial largo superviviente.

# EN BUSCA DE LA DIANA PERFECTA

**Blanca Riesco Montes<sup>1</sup>, Laura Medina Rodríguez<sup>2</sup>,  
José Manuel Trigo Pérez<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Hospital General de Albacete, <sup>2</sup>Hospital Virgen de la Victoria (Málaga)  
Correo electrónico: blancarm7@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

El sarcoma uterino indiferenciado es una neoplasia mesenquimal maligna poco frecuente que actualmente está reconocida como una subcategoría de los tumores del estroma endometrial por la Organización Mundial de la Salud<sup>1</sup>. En este subtipo, las células tumorales tienen atipia citológica significativa, actividad mitótica rápida, necrosis tumoral e invasión miometrial destructiva. El sarcoma uterino indiferenciado se considera un diagnóstico de exclusión después de descartar tumores mesenquimales uterinos más frecuentes (incluidos el leiomiomasarcoma y el sarcoma del estroma endometrial de alto grado) que tienen rasgos morfológicos característicos, perfiles inmunohistoquímicos o translocaciones cromosómicas recurrentes que dan lugar a reordenamientos genéticos.

## CASO CLÍNICO

**ANTECEDENTES PERSONALES.** Mujer de 53 años, sin alergias medicamentosas, fumadora ocasional desde los 24 años y como único antecedente médico hipertensión arterial en tratamiento farmacológico. Entre sus antecedentes quirúrgicos destaca safenectomía de miembro inferior derecho en 2016.

**ENFERMEDAD ACTUAL.** Inicia estudio en 2017 en el servicio de Ginecología por cuadro de metrorragias ocasionales de casi un año de evolución.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** En la ecografía vaginal se visualiza una tumoración en fondo vaginal con vascularización ectásica de aspecto compatible con mioma uterino cervical.

El canal endocervical se encuentra muy posterior visualizándose lesión ulcerada en tumoración y en cara posterior de vagina. Al tacto vaginal se palpa tumoración cervical gigante que ocupa el diámetro de la pelvis menor comprimiendo ambos parametrios.

Posteriormente, se solicita una resonancia magnética de pelvis que informa de tumoración en cérvix uterino de 9x6.8 cm con crecimiento hacia el tercio superior de vagina y posible infiltración del fondo de saco y pared vaginal derecha, con hidrometra asociado y con parametrios aparentemente libres.

En el TAC toracoabdominopélvico no se encontraron hallazgos a distancia.

Se realiza intervención quirúrgica en febrero 2018 mediante anexectomía izquierda con exéresis de masa y útero en bloque con resultado anatomopatológico de sarcoma de células fusiformes de inmunofenotipo indiferenciado de 11x8x 7.7 cm. Grado histológico II. Márgenes quirúrgicos libres. Presencia de necrosis 30%. 12 mitosis/10CGA. Ki 67 15%. Inmunoexpresión difusa e intensa de vimentina y CD34+

Compatible todo ello con sarcoma indiferenciado endocervical pG2 T2 N0 M0. Estadio II

**EVOLUCIÓN.** Tras cirugía, recibe radioterapia adyuvante de junio a julio de 2018 (dosis total 54 Gy). Inmediatamente tras radioterapia, en TAC de control se objetiva progresión pulmonar difusa, por lo que inicia 1ª línea de quimioterapia (octubre 2018) con Adriamicina-Olaratumumab con progresión tras 3 ciclos. Posteriormente, inicia 2ª línea de tratamiento en diciembre 2018 con Gemcitabina-Dacarbacina con progresión

pulmonar en febrero 2019 tras 5 ciclos. Se decide 3ª línea de tratamiento con Trabectedina con progresión en mayo 2019.

Ante progresión rápida a diversas líneas de quimioterapia, se solicita estudio de NGS con resultado positivo para fusión NTRK

Con dichos resultados de plataforma genómica, inicia tratamiento dentro de ensayo clínico fase I con Entrectinib 600mg al día en mayo 2019

Como toxicidad al tratamiento presenta hipertransaminemia, aumento de peso y astenia importante que limita sus actividades básicas de la vida diaria precisando reducción de un nivel de dosis a 400mg al día con mejoría clínica.

Presenta respuesta parcial pulmonar tras un mes de tratamiento dirigido con buen estado general y vida totalmente activa

Tras 11 ciclos de Entrectinib continúa con aumento de peso hasta 22 kg más respecto al inicio del tratamiento, iniciando seguimiento por Nutrición. Tras 12 ciclos en marzo 2020 presenta respuesta completa pulmonar por TAC

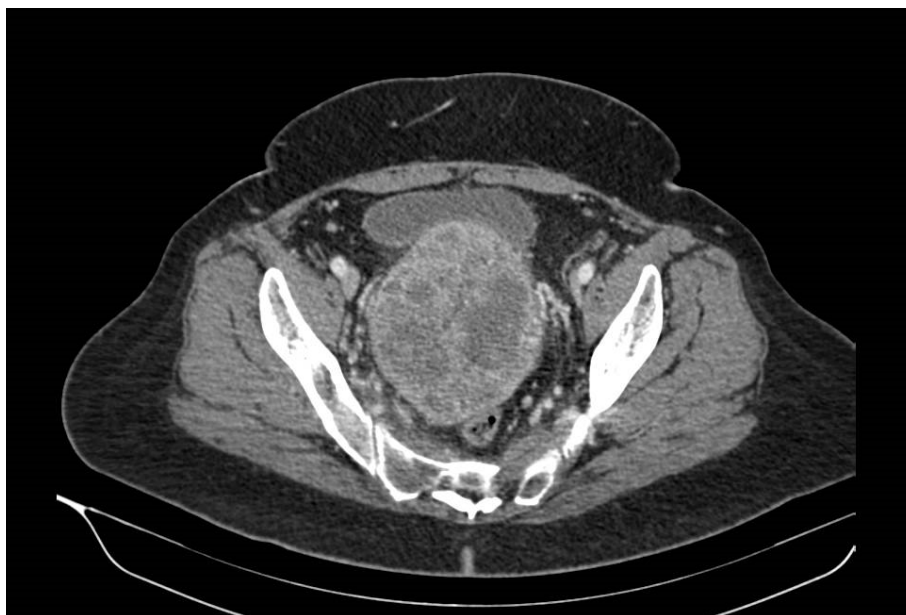
En diciembre 2020, hallazgo en TAC de reevaluación de TEP bilateral asintomático que se trata con heparina de bajo peso molecular con resolución del mismo en febrero 2021

En la actualidad, se encuentra en respuesta completa mantenida desde marzo 2020 con buen performance status, astenia leve y continúa perdiendo peso con dieta pautada por nutricionista

## COMENTARIOS

Las fusiones que implican a la familia de genes NTRK -NTRK1, NTRK2 y NTRK3- conducen a la expresión de reordenamientos quiméricos en los receptores quinasa de la tropomiosina (TRKs) A, B y C, respectivamente, con una función quinasa constitutivamente activa con potencial oncogénico<sup>2</sup>.

Hasta el momento, los enfoques de cribado NGS basados en el ARN son el método más fiable para detectar fusiones de NTRK1-3. Sin embargo, esta técnica no está disponible de manera universal. Otros métodos para la detección de fusiones NTRK incluyen la inmunohistoquímica y diferentes técnicas moleculares: hibridación in situ fluorescente (FISH), reacción en cadena de



*Imagen 1. Masa que ocupa la práctica totalidad del cuerpo uterino, cuello y región superior de vagina con áreas de necrosis en su interior.*

la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), NGS combinada con ADN y ARN.

Debido a su potencial actividad oncogénica, las fusiones de NTRK se han investigado activamente como dianas terapéuticas<sup>4,5</sup>. Las terapias dirigidas a NTRK incluyen larotrectinib (o LOXO-101; inhibidor selectivo de Trk) y entrectinib (inhibidor de pan-Trk, ROS1 y ALK) y han mostrado una actividad prometedora en varios tipos de tumores que albergan esta fusión

De los resultados de los ensayos basket de entrectinib y larotrectinib se sabe que los inhibidores de TRK son capaces de inducir respuestas importantes y duraderas en pacientes con sarcomas que albergan una fusión TRK. Por ello, ofrecen una opción terapéutica valiosa y eficaz en una pequeña cohorte de pacientes con sarcomas en adultos, que de otro modo tienen opciones de tratamiento limitadas<sup>6</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup>Kurman RJ, Carcangiu M, Herrington CS, et al. World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Lyon, France: WHO; 2014.

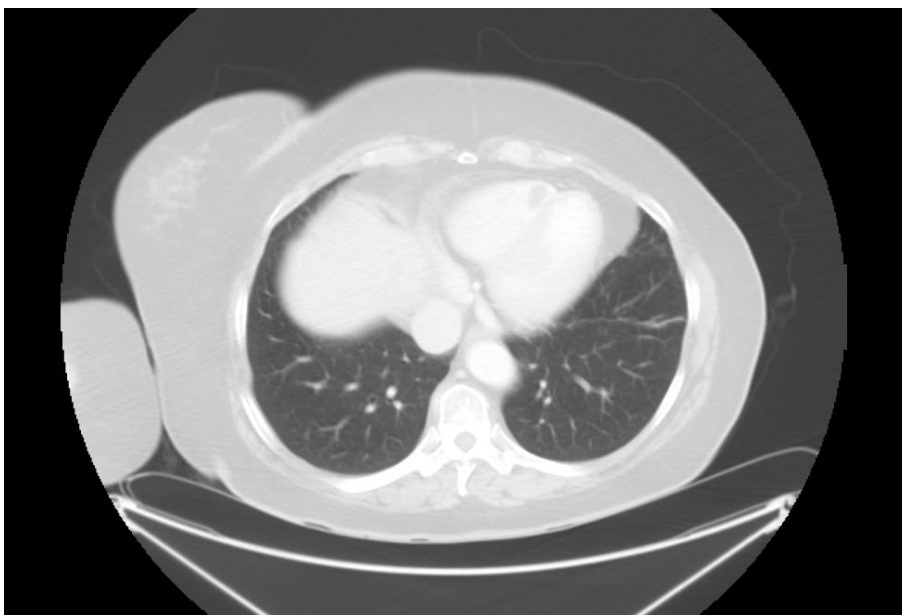
<sup>2</sup>Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC. TRKing down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov* 2015; 5: 25–34

<sup>3</sup>Iva Brčić, Theresa Maria Godschachner, Marko Bergovec, Jasminka Igrec, Holger Till, Herwig Lackner, Susanne Scheipl, Karl Kashofer, Thomas Brodowicz, Andreas Leithner, Joanna Szkandera and Bernadette Liegl-Atzwanger. Broadening the spectrum of NTRK rearranged mesenchymal tumors and usefulness of pan-TRK immunohistochemistry for identification of NTRK fusions. *Mod Pathol*. 2021; 34(2): 396–407.

<sup>4</sup>Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open*. 2016;1:e000023.

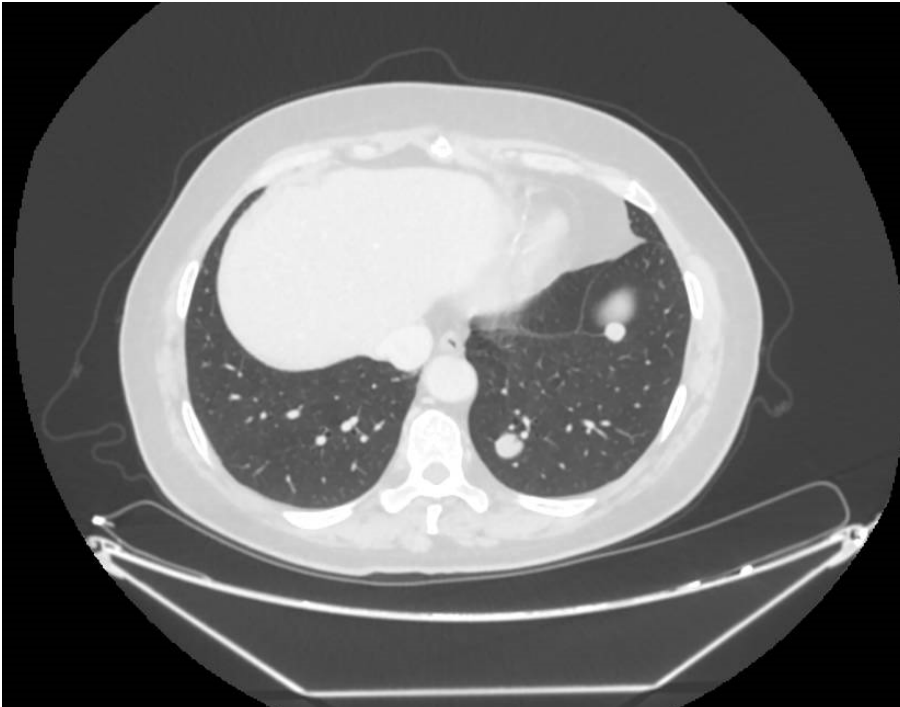
<sup>5</sup>Khotskaya YB, Holla VR, Farago AF, Mills Shaw KR, Meric-Bernstam F, Hong DS. Targeting TRK family proteins in cancer. *Pharmacol Ther*. 2017;173:58–66.

<sup>6</sup>Wilding, Christopher P.a; Loong, Herbert H.; Huang, Paul; Jones, Robin. Tropomyosin receptor kinase inhibitors in the management of sarcomas, *Current Opinion in Oncology*: July 2020 - Volume 32 - Issue 4 - p 307-313.



*Imagen2. TAC previo al tratamiento con Entrectinib (mayo'19).*





*Imagen 3. TAC actual.*

## *¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?*

1. Las fusiones del gen NTRK se han notificado con mayor frecuencia en carcinomas de mama, fibrosarcoma infantil y en el nefroma mesoblástico congénito. Sin embargo, en otros tumores sólidos la frecuencia es mucho menor constituyendo tan sólo un 1% en sarcomas.
2. -Importancia de los ensayos fase I para el desarrollo de terapia dirigida con potencial beneficio en el tratamiento de tumores poco frecuentes
3. - El uso de terapia dirigida en esta fusión NTRK permite obtener respuestas rápidas en sarcomas, con baja incidencia de efectos secundarios y manteniendo una buena calidad de vida en los pacientes

# LO QUE INICIALMENTE PARECÍA UNA RECIDIVA DE CÁNCER DE MAMA Y ACABÓ SIENDO UN SARCOMA DE EWING ADAMANTINOMA-LIKE: A PROPÓSITO DE UN CASO

Irene Solana López<sup>1</sup>, Ana Manuela Martín Fernández de Soignie<sup>1</sup>,  
Nadia Sánchez Baños<sup>1</sup>, Carlos de Zea Luque<sup>1</sup>, Carmen Pantín González<sup>1</sup>,  
Beatriz Losada Vila<sup>1</sup>, Juan Antonio Guerra Martínez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid  
Correo electrónico: Ire.9695@hotmail.es

## INTRODUCCIÓN

Las metástasis óseas del cáncer de mama son un hallazgo esperable dentro de la evolución de dicho tumor. Sin embargo, ante recidiva tumoral, es importante caracterizar histológicamente las lesiones. Además, tal y como relata el caso expuesto, el análisis genético puede ser fundamental en el diagnóstico de tumores raros.

## CASO CLÍNICO

**ANTECEDENTES PERSONALES.** Mujer de 52 años premenopausica diagnosticada, a raíz de una tumoración palpable en la mama izquierda, de un carcinoma ductal infiltrante de mama grado II, estadio cT2N+M0, RRHH positivos, c-erb2 negativo, Ki67 20%. Recibe quimioterapia neoadyuvante según esquema doxorrubicina + ciclofosfamida x4, seguido de paclitaxel x12 con regular tolerancia clínica y hematológica. Se realiza una RM postratamiento con respuesta radiológica completa por lo que en julio de 2014 se procede a tumorectomía + linfadenectomía (ypT1pN1a). Tras la cirugía, recibe letrozol y tratamiento radioterápico sobre lecho quirúrgico y cadenas ganglionares ipsilaterales (50Gy) + sobreimpresión (60Gy).

**HISTORIA ACTUAL.** Tras cinco años de seguimiento, acude a consultas de oncología en diciembre 2018 refiriendo la aparición de una tumoración en el ángulo inferior de la mandíbula derecha.

**EXPLORACIÓN FÍSICA.** Lesión indurada de 2cm, acompañada de adenopatías axilares derechas.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** Se realiza PAAF submandibular con citología sospechosa de malignidad coongruente con metástasis de carcinoma, seguido de un PET/TC en el que, además de en la tumoración submandibular, existe captación ganglionar axilar derecha (nivel I, II y III de Berg) y en un nódulo mamario derecho (imagen1). Dichos hallazgos se intentan caracterizar, dado el antecedente de carcinoma de mama izquierda, realizándose inicialmente BAG de los ganglios axilares derechos. Tras el hallazgo de hiperplasia folicular, se decide ampliar estudio mediante mamografía (microcalcificaciones distróficas mamarias derechas compatibles con necrosis grasa) y ecografía (engrosamiento cortical ganglionar, radiológicamente congruente con necrosis grasa).

## ABORDAJE TERAPÉUTICO INICIAL.

Sin evidencias de malignidad en la mama y la axila derecha, se realiza submaxilectomía y vaciamiento cervical funcional derechos. El resultado anatomopatológico de la pieza muestra un carcinoma neuroendocrino submaxilar de célula grande pobremente diferenciado G3, Ki67 45% pT2N1R1.

Valorada en comité de tumores de ORL, se inicia en marzo de 2019 tratamiento con intención adyuvante con etopósido-cisplatino x 6 ciclos y radioterapia concurrente en lecho tumoral y cadenas cervicales derechas Ia-III (dosis total 63Gy). Durante el mismo, presenta una neutropenia grado 4 que motiva el ingreso y un TEP incidental. Como toxicidad residual, presenta polineuropatía distal severa con importante limitación de las actividades básicas de la vida diaria

**EVOLUCIÓN.** En el PET-TC de junio 2020 se aprecia una lesión nodular en mucosa de labio inferior que se biopsia confirmando recidiva de carcinoma neuroendocrino de alto grado, procediéndose a resección simple. En el PET-TC de noviembre de 2020 aparece una lesión lítica en diáfisis de fémur derecho (imagen 2) que, tras fractura patológica, requiere enclavamiento endomedular y radioterapia posterior, siendo histológicamente congruente con metástasis de carcinoma neuroendocrino de alto grado. En el PET-TC de febrero de 2021 se evidencia recidiva local en piel de mandíbula inferior derecha y progresión ganglionar laterocervical (imagen 3).

#### **DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO.**

Ante estos resultados, se realiza secuenciación genómica masiva identificándose una alteración por fusión de los genes EWSR1-FLI1. El Servicio de Anatomía Patológica revisa el caso y concluye que se trata de un sarcoma de Ewing extraesquelético (adamantinoma like) estadio IV en progresión.

**TRATAMIENTO ESPECÍFICO.** Se ofrecen a la paciente dos alternativas terapéuticas:

En primer lugar, el esquema estándar (Vincristina-Dactinomicina/Doxorubicina-Ciclofosfamida), con imposibilidad para alcanzar dosis óptimas de doxorubicina por la dosis acumulada en el

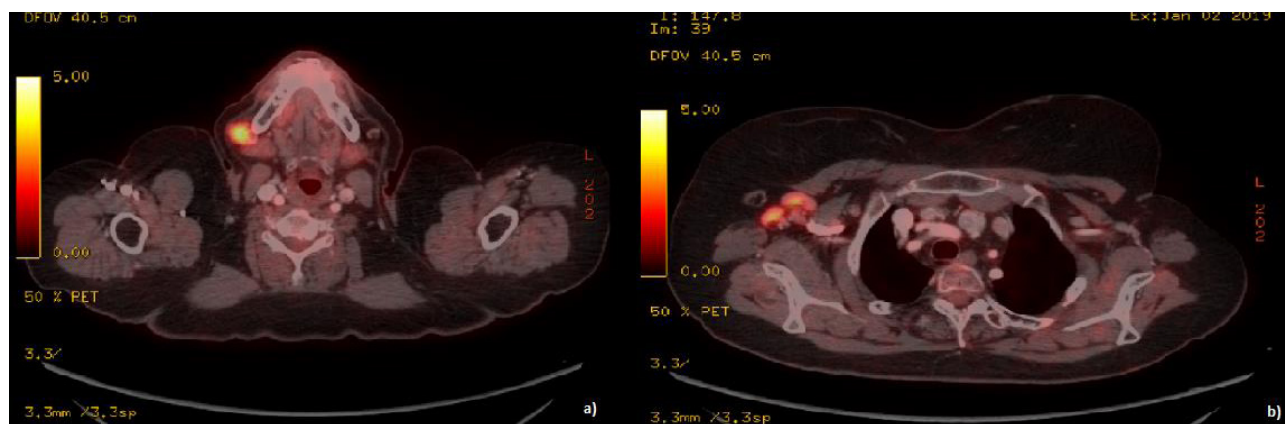
tratamiento del carcinoma de mama previo y con riesgo de neuropatía tóxica con vincristina que se sumaría a la neuropatía residual limitante tras cisplatino-etopósido en 2019.

En segundo lugar, la inclusión en ensayo clínico fase I/II PM1183-A-014-15 para recibir Lurbinectedina-Irinotecan, alternativa por la que finalmente se opta. En junio 2021 es valorada en consulta de cuidados paliativos tras progresión (ganglionar cervical, submentoniana y submandibular bilateral y ósea múltiple: calota, arcos posteriores de la quinta y octava costillas derechas, iliaco izquierdo), continuando hasta la fecha en seguimiento por su parte

#### **COMENTARIOS**

El sarcoma de Ewing adamantinoma-like es un tumor poco frecuente con características mixtas entre carcinoma y sarcoma, persistiendo aún la controversia en cuanto a si resulta mejor clasificado y tratado como lo primero o como lo segundo<sup>1</sup>.

Este tumor presenta la traslocación EWSR1-FLI1, característica del sarcoma de Ewing y una diferenciación epitelial manifiesta, que incluye expresión difusa de citoqueratinas y p40<sup>2</sup>. Histológicamente, es frecuente errar en la identificación inicial de este tipo de tumor y



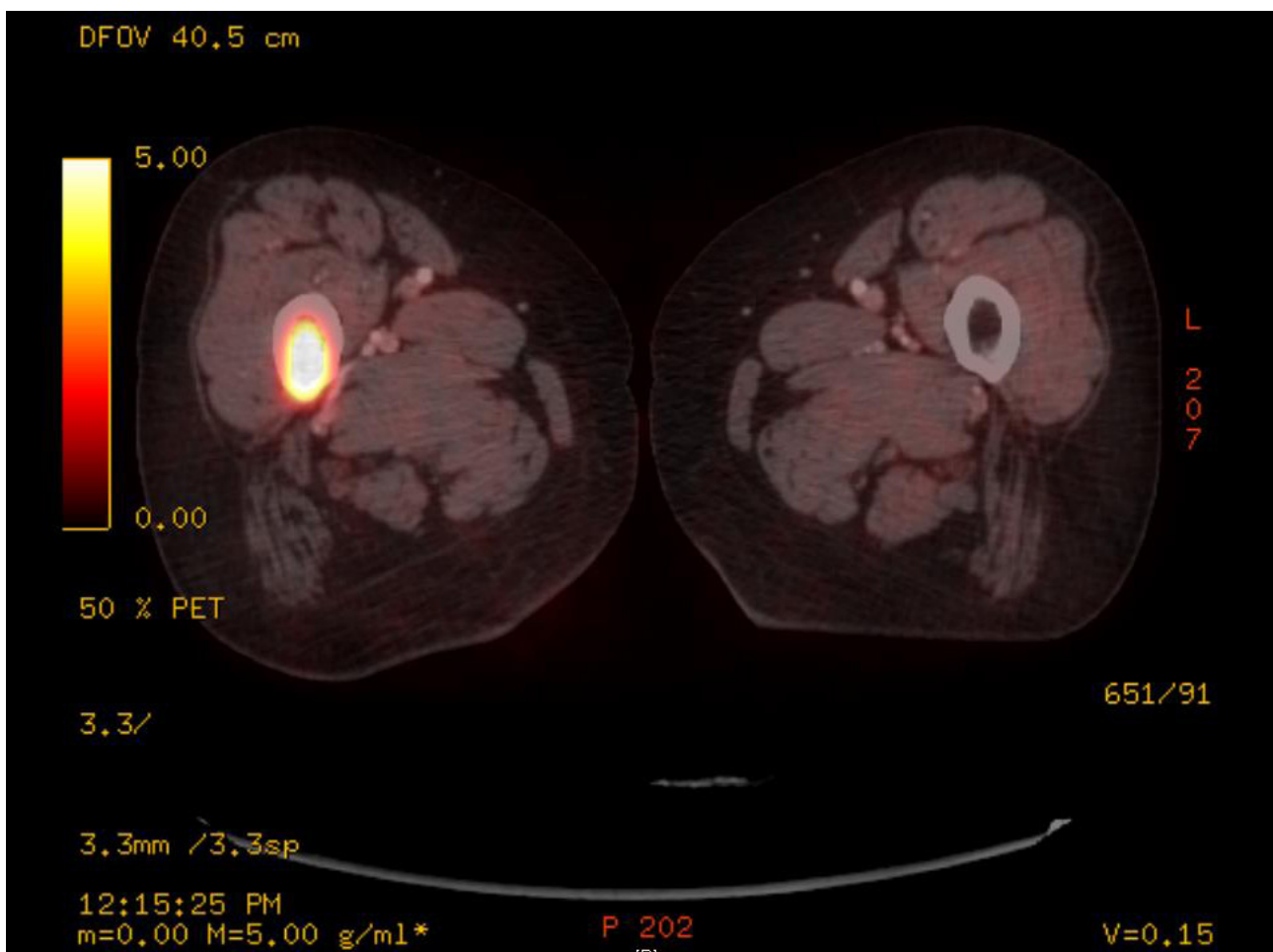
*Imagen 1. PET-TC enero 2019. (a) Tumoración submandibular. (b) Capación ganglionar axilar derecha (nivel I, II y III de Berg).*

clasificarlo como diversas neoplasias epiteliales. La positividad concomitante para p40 y sinaptofisina puede proporcionar pistas importantes para su consideración. La búsqueda de la translocación permitirá confirmar el diagnóstico<sup>2</sup>.

En la revisión realizada por Rooper et. al (2020), se analizaron los datos disponibles del tratamiento de 17 pacientes con una duración media de 13 meses (rango 1-156 meses). El 96% fueron sometidos a resección quirúrgica seguida de quimioterapia adyuvante. Se emplearon diversos regímenes, entre los que los autores destacan: 8 pacientes (57%) fueron tratados con el protocolo Ewing de alternancia de vincristina/doxorubicina/

ciclofosfamida e ifosfamida/etopósido (VDC/IE), 4 pacientes (29%) fueron tratados con otras combinaciones de combinaciones de fármacos y a 2 pacientes (14%) se les cambió el régimen régimen alternativo a VDC/IE después de un cambio de diagnóstico a sarcoma de Ewing adamantioma-like<sup>2</sup>.

Lurbinectedina es un inhibidor de la transcripción oncogénica. Las autoridades reguladoras de varios países del mundo han concedido al fármaco el estatus de medicamento huérfano para el tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) y en junio de 2020 se aprobó en Estados Unidos para el tratamiento



*Imagen 2. PET-TC noviembre 2020. Lesión femoral.*

de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células pequeñas metastásico con progresión de la enfermedad en o después de la quimioterapia basada en platino. Existen varios ensayos clínicos para el tratamiento de sarcomas que evalúan este medicamento en combinación con otros como doxorubicina o irinotecán<sup>3</sup>. La paciente del caso clínico fue incluida en el ensayo clínico fase I/II PM1183-A-014-15 para recibir la combinación Lurbinectedina-Irinotecan. Dicho ensayo clínico aún se encuentra en fase de reclutamiento<sup>4</sup>.

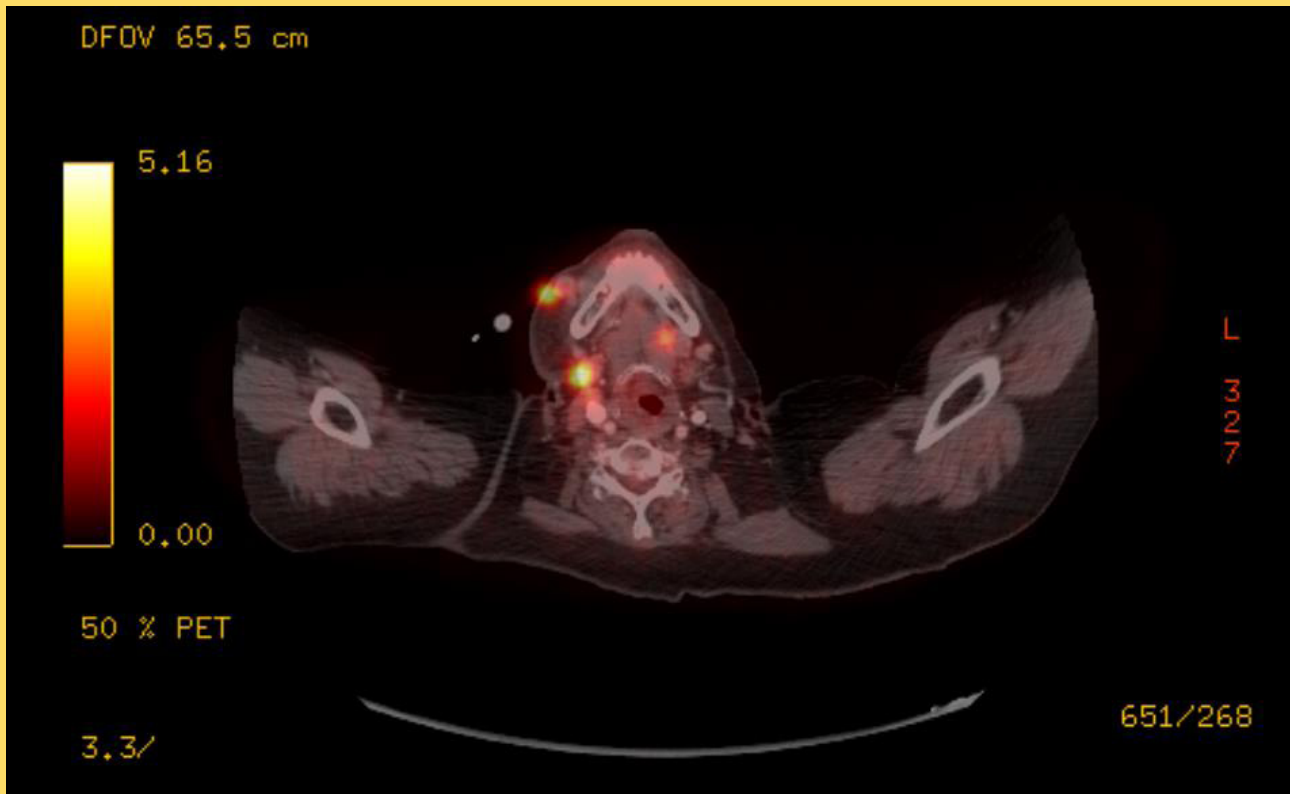
## BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup>Rooper, L. M., & Bishop, J. A. (2020). Soft tissue special issue: adamantinoma-like Ewing sarcoma of the head and neck: a practical review of a challenging emerging entity. *Head and Neck Pathology*, 14(1), 59-69.

<sup>2</sup>Rooper, L. M., Jo, V. Y., Antonescu, C. R., Nose, V., Westra, W. H., Seethala, R. R., & Bishop, J. A. (2019). Adamantinoma-like Ewing sarcoma of the salivary glands: a newly recognized mimicker of basaloid salivary carcinomas. *The American journal of surgical pathology*, 43(2), 187.

<sup>3</sup>Markham, A. (2020). Lurbinectedin: first approval. *Drugs*, 80(13), 1345-1353.

<sup>4</sup>Pharmacokinetic Study of Lurbinectedin in Combination With Irinotecan in Patients With Selected Solid Tumors. PM1183-A-014-15: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02611024>



*Imagen 3. PET-TC febrero 2021. Recidiva tumoral local en piel de mandíbula inferior derecha y progresión ganglionar laterocervical.*

## ¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?

1. El reto diagnóstico que supone el diagnóstico del sarcoma de Ewing adamantioma-like y la importancia de realizar análisis genético ante presentaciones atípicas.
2. El reto terapéutico que supone la limitación de los esquemas tradicionales de tratamiento por toxicidades derivadas de tratamientos quimioterápicos previos.
3. La importancia de la búsqueda activa de ensayos clínicos como oportunidades terapéuticas en tumores raros.

# TUMOR DE GLÁNDULA APOCRINA CON EXPRESION DE RECEPTORES HORMONALES ANDROGÉNICOS

Dra. Isabel Burgueño Lorenzo<sup>1</sup>, Dra. María Isabel Gallegos Sancho<sup>1</sup>,  
Dr. Alejandro Rojo Sebastián<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oncología Médica MD Anderson Cancer Center  
Correo electrónico: burgueno.isa@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

Los tumores anexiales son un grupo de tumores considerados "raros" por la baja incidencia que presentan y su escasa representación en los ensayos clínicos.

Se trata de un grupo de neoplasias que se desarrollan a partir de los anejos cutáneos y pueden tener un carácter benigno o maligno en función de su capacidad para recidivar.

Suelen ser tumores con tendencia a la recurrencia local, por lo que los tratamientos locales tienen un papel clave a la hora de valorar las opciones terapéuticas.

En cuanto la enfermedad metastásica, no hay un protocolo específico de tratamiento, basándonos en esquemas de quimioterapia (QT) clásica, a los que desde la incorporación de las técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) y next generation sequencing (NGS) al arsenal diagnóstico de los tumores, se han podido añadir los fármacos diana.

## ANAMNESIS

### ANTECEDENTES PERSONALES.

Presentamos el caso de un paciente varón de 75 años, fumador, con antecedentes de talasemia menor, hepatitis B pasada y diabetes mellitus.

En agosto 2019, a raíz de un cuadro de ulceración en cola axilar mama izquierda, es diagnosticado de carcinoma ductal infiltrante de mama fenotipo triple negativo en hospital de Casablanca.

Se le realizó exéresis de lesión cutánea y linfadenectomía axilar, obteniendo 15 ganglios, 13

de ellos con metástasis. En estudio de extensión con PET-TAC se objetivaban nódulos pulmonares bilaterales.

Se inicia una primera línea de tratamiento con paclitaxel-bevacizumab, obteniéndose respuesta parcial metabólica tras 3 ciclos.

Dada la mala toxicidad y las dudas del diagnóstico por parte del paciente, acude a nuestro centro para segunda opinión.

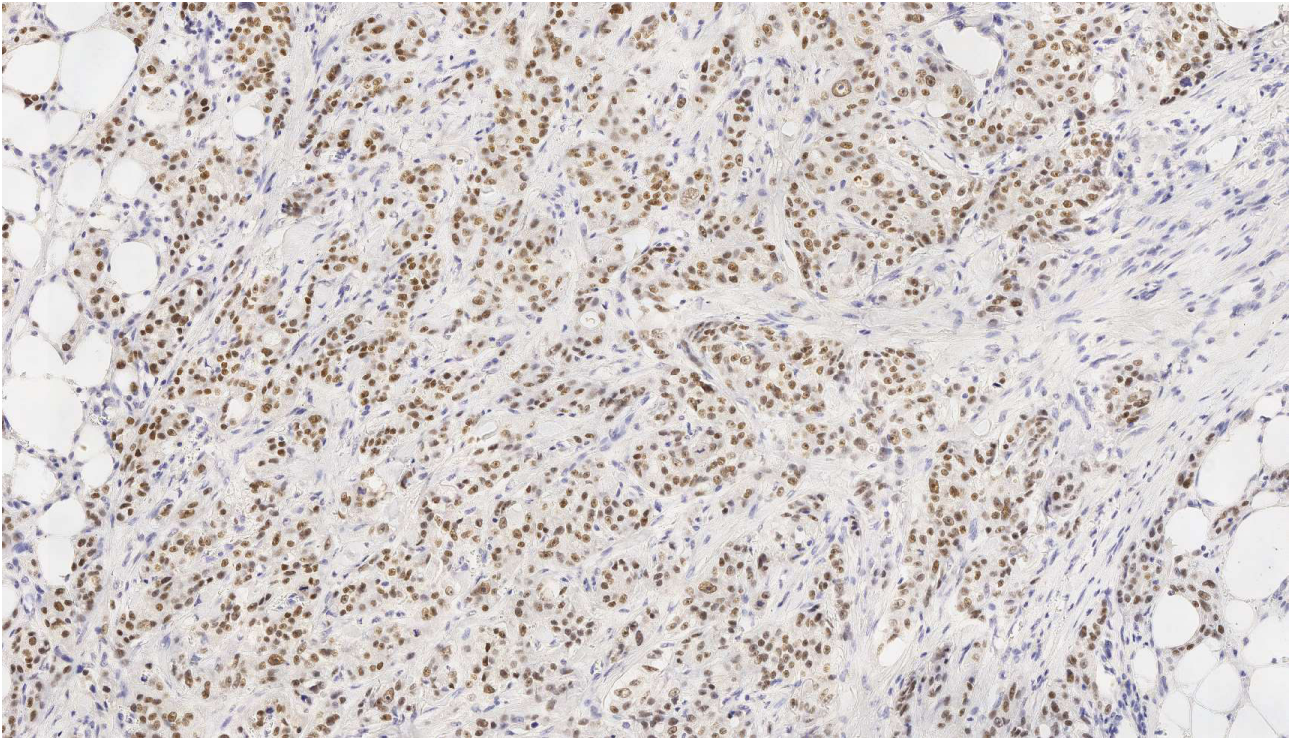
**EXPLORACIÓN FÍSICA.** ECOG 0. Cambios postquirúrgicos en axila izquierda.

Resto de exploración anodina.

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

 Aporta:

- PET-TAC Agosto/19: nódulos pulmonares bilaterales.
- Panel genómico en BIOPSIA LIQUIDA en sangre agosto 2019: mutación en TERT (gen implicado en las funciones de proteína telomerasa responsable de la degradación de cromosomas, y por tanto, de la replicación y longevidad de las células). No accionable terapéuticamente.
- REVISION anatomía patológica (AP) en nuestro centro: lesión cutánea axilar izquierda: hallazgos compatibles con carcinoma apocrino cutáneo moderadamente diferenciado. Receptores de estrógenos (RE) y receptores de progesterona (RP) negativos, receptores de andrógenos (RA) 80-85% positivos, HER-2 ++ (FISH negativo), Ki67 35-40%, GCDFP15, mamoglobina, GATA3 y CEA positivo. En la periferia se identifican glándulas sudoríparas apocrinas rechazadas, con imágenes sugestivas de carcinoma in situ, sin imágenes de invasión vascular. 15 secciones



ganglionares con metástasis en 13 de similares características.

- PET-TAC Febrero 2020: lesión única de 11mm en llingua sospechosa de malignidad. Se deriva a Cirugía Torácica para resección pulmonar descartándose cirugía diagnóstica.
- PANEL GENOMICO en tumor: dos mutaciones patogénicas: TP53 y mutación en PI3KR1, PDL1 <1%, TMB 2,6mut/Mb, CD8 bajo (TILS 10%), expresión conservada de las proteínas de reparación con ausencia de inestabilidad de microsatélites.

**ANATOMÍA PATOLÓGICA.** El diagnóstico diferencial del tumor se plantea entre carcinoma apocrino cutáneo primario, en tejido mamario ectópico axilar y carcinoma con diferenciación apocrina primario de mama metastásico en piel.

Las características histológicas e inmunofenotipo suelen ser superponibles.

Las imágenes de carcinoma in situ en glándulas sudoríparas cutáneas y ausencia de lesión mamaria favorecen el origen primario en piel.

**DIAGNÓSTICO.** Carcinoma apocrino de glándula sudorípara estadio IV con alta expresión de receptores de andrógenos

**TRATAMIENTO.** Ante el hallazgo de la IHQ, el paciente inicia tratamiento de primera línea hormonal con análogos de LHRH y antiandrogénos.

A la progresión se mantiene el análogo LHRH y se inicia antiandrogénos de nueva generación enzalutamida

**EVOLUCIÓN.** En enero 2020, con el diagnóstico de tumor apocrino de glándula sudorípara estadio IV con alta expresión de RA, en respuesta a una línea de tratamiento QT-antiangiogénico, se decide seguimiento clínico.

En la reevaluación por PET-TAC de agosto 2020 se objetiva progresión tumoral a expensas de empeoramiento morfometabólico del nódulo pulmonar de llingua, aparición de adenopatías hipermetabólicas supraclaviculares derechas (8mm) y mediastínicas, nódulos pulmonares y engrosamientos pleurales.



Se realiza fibrobroncoscopia, sin lesiones endobronquiales, y se realizan punciones ciegas subcarinales, con citología negativa para malignidad.

Ante los hallazgos de alta expresión de RA, proponemos bloqueo hormonal con análogo LHRH y antiandrógeno, objetivándose respuesta tumoral pulmonar y ganglionar en PET-TAC de noviembre 2020.

En PET-TAC febrero 2021, se objetiva progresión tumoral pulmonar consistente en aumento de nódulo en LII, resto de enfermedad tumoral conocida estable, aparición de lesiones óseas líticas en C7, 5º arco costal izquierdo y sacro derecho.

Ante progresión tumoral radiológica, se inicia segunda línea de tratamiento hormonal con enzalutamida 160mg/24h manteniendo tratamiento análogo LHRH. Se administra tratamiento RT paliativo a nivel de C7 y sacro.

En el PET-TAC de control de septiembre del 2021 existe una atenuación de las lesiones óseas, así como estabilidad de los nódulos pulmonares. El paciente presenta fundamentalmente artralgias y astenia moderada con efectos secundarios de su tratamiento actual.

## DISCUSIÓN

Los tumores apocrinos de glándula sudorípara son tumores infrecuentes para los cuales aún no se han establecido criterios diagnósticos y terapéuticos concretos.

Es importante tenerlos en cuenta a la hora de realizar un diagnóstico diferencial, como es este caso, donde el cáncer de mama en el varón representa un 1% siendo habitualmente tumores con RE+.

Dado que no existe un tratamiento estándar, en este caso utilizamos una diana clásica, como el RA, para dirigir un tratamiento específico que ha conseguido mantener la estabilidad de la

enfermedad hasta el momento actual sin deterioro de su calidad de vida. En esta misma línea, algunos autores apuntan esta estrategia de tratamiento, pero con evidencia aislada dada la baja incidencia de estos tumores.

Desde el punto de vista de la genómica, las mutaciones en PI3K podrían tener su interés a la progresión para dirigir alguna actitud terapéutica.

## BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup>De Iulius F, et al. Chemotherapy of rare skin adnexal tumors: a review of literature. *Anticancer Res.* 2014; 34 (10): 5263.

<sup>2</sup>Gonzalez L, et al. Estudio clínico y epidemiológico de tumores anexiales en la cátedra de dermatología de la facultad de ciencias médicas de la universidad nacional de Asunción. Paraguay, 2002-2008. *Folia dermatol.* 2009; 20 (3): 135-139.

<sup>3</sup>Luján M, et al. ¿Carcinoma de mama o carcinoma de glándula sudorípara? Presentación de dos casos y análisis de la literatura. *Biomedica.* 2021. 41: 409-19.W

## *¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?*

Este caso es importante porque representa la eficacia de los bloqueos hormonales en los tumores que presentan alteración en la expresión de sus receptores, independientemente de la histología del mismo.

# NO TODO LO BENIGNO ES BUENO: LEIOMIOMATOSIS PULMONAR BENIGNA METASTATIZANTE

Dr. Javier Pumares Pérez<sup>1</sup>, Dra. Vanesa Varela Pose<sup>1</sup>, Dra. Yolanda Vidal Insua<sup>1</sup>, Dra. Cristina Ameixeiras Cundíns<sup>1</sup>, Dr. Martín Pérez Martelo<sup>1</sup>, Dra. María Mateos González<sup>1</sup>, Dr. Rafael López López<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela  
Correo electrónico: javier.pumares.perez@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La leiomiomatosis pulmonar benigna metastatizante (LPBM) es una enfermedad poco frecuente que presenta hallazgos morfológicos e inmunohistoquímicos benignos, pero en cuya evolución pueden aparecer metástasis, fundamentalmente a nivel pulmonar, produciendo síntomas limitantes e incluso la muerte.

Presentamos el caso de una mujer de 56 años con antecedente de histerectomía simple con hallazgo un leiomioma único de comportamiento biológico incierto. Tres años más tarde de esta cirugía se encontraron múltiples nódulos pulmonares bilaterales en una radiografía de tórax de manera incidental, que tras un diagnóstico diferencial se llegó al diagnóstico de LPBM.

Usando como base este caso revisaremos por un lado la complejidad del diagnóstico de certeza de la LPBM y, por otro, su tratamiento, que depende de su condición hormonodependiente y en última instancia de su evolución. La enfermedad de esta paciente progresará a las sucesivas líneas hormonales hasta causarle el fallecimiento.

## CASO CLÍNICO

**ANTECEDENTES.** Mujer de 56 años, con antecedentes de alergia a AINES y penicilina, fumadora de 10 cigarrillos/día y asma. A nivel ginecoobstétrico destaca G1P1A1, histerectomía simple sin ooforectomía por leiomiomatosis múltiple en marzo/2010 y premenopausia según el perfil hormonal.

**ANAMNESIS.** En marzo/2013 se le realizó una radiografía de tórax por traumatismo, en la que

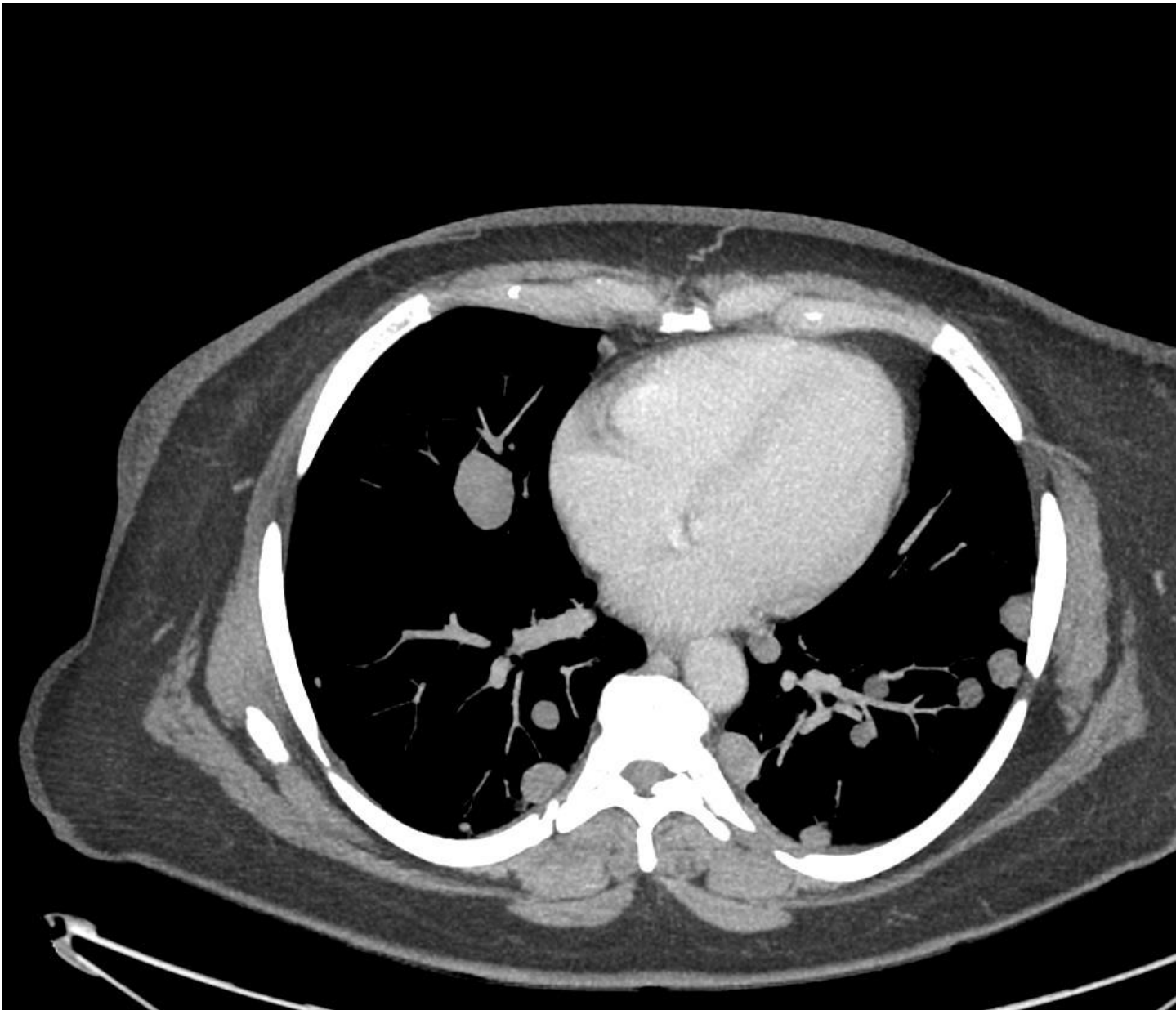
de forma incidental se hallaron múltiples nódulos pulmonares bilaterales.

**EXPLORACIÓN FÍSICA.** Asintomática, PS-ECOG 0, sin hallazgos relevantes en la exploración física.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** Se realizó estudio de extensión con una **TC cérvico-tóraco-abdomino-pélvica (Figura 1)** que objetivó incontables nódulos pulmonares bilaterales de distribución difusa y distintos tamaños. Se objetivaron también unos nódulos sólido-quísticos paraanexiales bilaterales de significado biológico desconocido, que podrían ser metástasis o focos de endometriosis.

Posteriormente, se completó con una **PET/TC** en mayo/2013 que confirmó que tanto las lesiones pulmonares como las lesiones para-anexiales, presentaban hipermetabolismo (SUV 5,5 y 5,2, derecha e izquierda respectivamente).

**ANATOMÍA PATOLÓGICA.** El estudio anatomopatológico de una biopsia guiada por TC de uno de los nódulos pulmonares mostró músculo estriado y una proliferación en forma de fascículo de células con núcleos ovoideos, sin un grado significativo de pleomorfismo, atipia, actividad mitótica ni áreas de necrosis. La celularidad proliferante era global e intensamente positiva para actina, desmina y vimentina, con positividad parcial para receptores estrogénicos y EMA (antígeno epitelial de membrana) y negativa para citoqueratinas 8/18. El Ki-67 resultó positivo en el 9 % de los núcleos. Además, se revisó la anatomía patológica de la histerectomía total simple realizada en febrero/2010, informada en su momento como leiomioma único celular de comportamiento biológico incierto. En la reevaluación no se observaron áreas de necrosis ni un grado significativo de atipia o pleomorfismo, el índice proliferativo era menor del 5% y el índice



*Figura 1: TC de marzo/13 donde se aprecian las múltiples lesiones pulmonares bilaterales.*

mitótico no superaba una figura por 10 campos de gran aumento (CGA), lo que permitió excluir la posibilidad de que se tratase de un leiomiosarcoma.

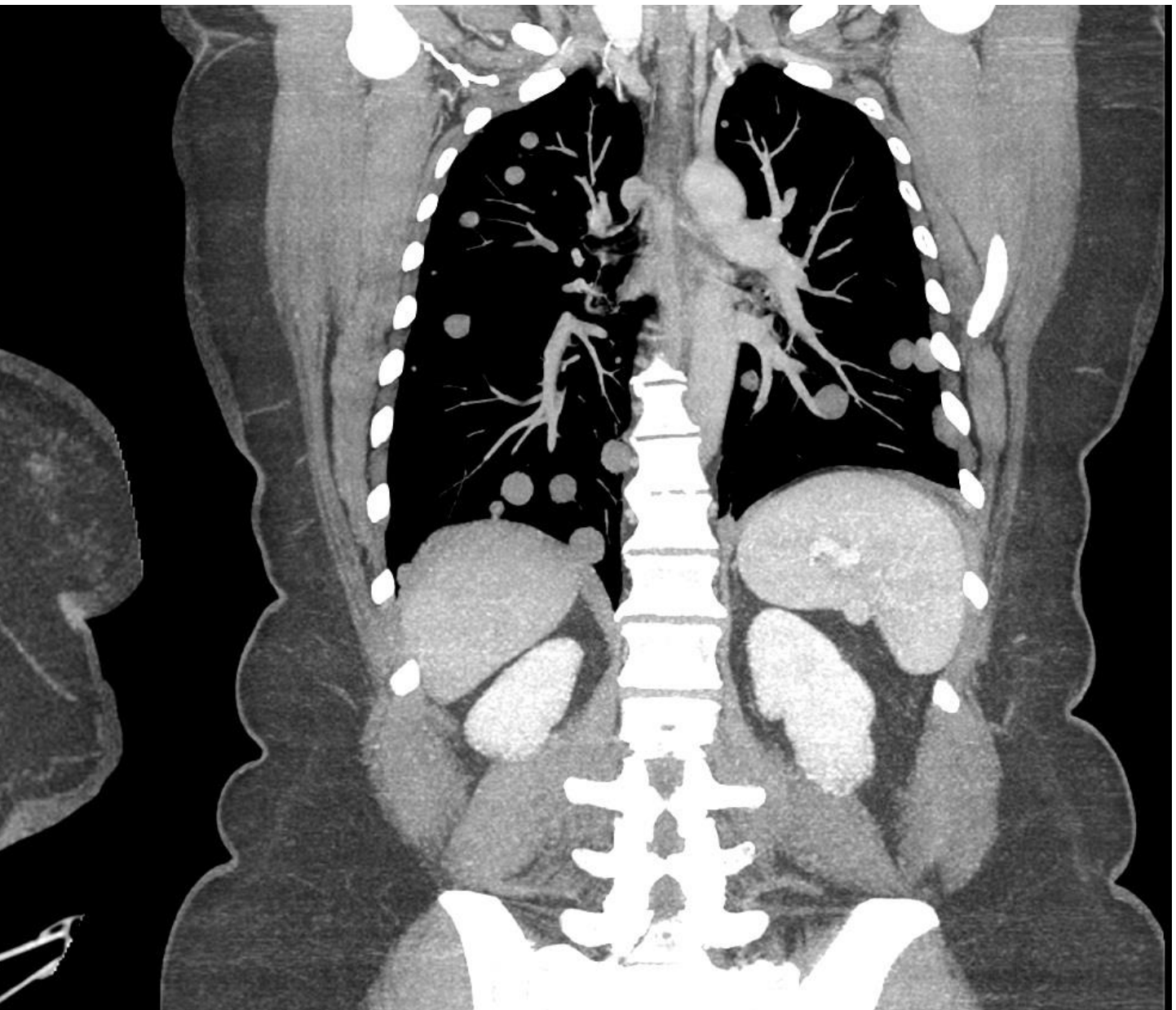
Estos hallazgos permitieron descartar lesiones benignas (leiomioma, hamartoma) y leiomiosarcoma, lo cual, sumado a los hallazgos histopatológicos y la presentación clínico-radiológica, resultan sugestivas de LPBM.

**DIAGNÓSTICO.** Leiomiomatosis pulmonar benigna metastatizante

**TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN.** No se planteó el tratamiento quirúrgico pulmonar dada la extensión de las lesiones, y la paciente fue derivada a Oncología médica.

Ante los hallazgos de la PET, en mayo/2013 se inició la supresión ovárica con goserelina hasta la realización de una ooforectomía bilateral con intención diagnóstico-terapéutica en agosto del mismo año. La anatomía patológica mostró que la lesión para-anexial captante era un quiste endometriósico.

En noviembre/2013, tras un intervalo libre de progresión (ILP) de 6 meses, varios nódulos se estaban comportando de forma paradójica y algunos presentaban evidencia de progresión. Se realizó una nueva resección de alguno de los nódulos que presentaban mayor crecimiento para descartar que se tratase en realidad de un leiomiosarcoma poco muestreado, pero los hallazgos siguieron siendo consistentes con



LPBM. Además, ante la evidencia de progresión se inició tratamiento hormonal (TH) con letrozol.

En febrero/2017 creció una única lesión quística, permaneciendo el resto de la enfermedad estable por RECIST v1.1. Esta lesión siguió aumentando, desde los 3.1cm iniciales a los 4.4cm en septiembre/2018, cuando se consideró como progresión de la enfermedad (ILP 69 meses).

A finales de 2018 la paciente ingresó en neumología por un neumotórax espontáneo derecho que requirió la colocación de un drenaje endotorácico y la realización de una bullectomía. Desde ese momento la paciente presentó una disnea de moderados esfuerzos que va a limitar su estado funcional.

En enero/2019 se inició una nueva línea de terapia hormonal con tamoxifeno, con nueva progresión a nivel pulmonar en diciembre/2019 (ILP 11 meses). Se cambió a Exemestano, que se mantuvo hasta agosto/2020, cuando se observó la progresión de un único nódulo en el LSD (ILP 9 meses). Este nódulo se trató quirúrgicamente mediante resección atípica en noviembre/2020, y la anatomía patológica fue de nuevo consistente con LPBM.

En mayo/2021 se observó de nuevo progresión a nivel pulmonar (ILP 9 meses) y se inició Fulvestrant (ILP 3 meses).

En agosto/2021 se inició Gemcitabina-Dacarbacina, que solo aportó una supervivencia

libre de progresión de 2 meses. A partir de ese momento hubo un claro empeoramiento clínico y funcional, por lo que el control de la enfermedad pasó a ser estrictamente sintomático. La paciente falleció en marzo/2022, tras una supervivencia global de 9 añosl.

## DISCUSIÓN

Los leiomiomas benignos metastatizantes son un tipo de tumores con rasgos típicos de leiomioma que se acompañan de nódulos pulmonares de apariencia histológica similar, que se comportan como metástasis.

Suelen diagnosticarse en mujeres premenopáusicas histerectomizadas por miomatosis uterina, siendo la edad media de 43 años<sup>1,2</sup>. Se considera que los leiomiomas se originan en el tracto genitourinario, aunque su fisiopatogenia sigue siendo desconocida. La teoría más aceptada es la de la embolización linfovascular de un leiomioma roto; otra opción es la metaplasia del mesénquima mesotelial<sup>3</sup>.

La atipia citológica, la necrosis coagulativa de las células tumorales, el aumento de mitosis (> 5 por 10 CGA) con un bajo índice de Ki-67 y la ausencia de alta celularidad respaldan el bajo estado proliferativo y la naturaleza benigna de estos tumores<sup>4</sup>. La positividad inmunohistoquímica para desmina, actina específica del músculo y vimentina confirman la derivación mesenquimal y la diferenciación del músculo liso de estos tumores. La positividad para estrógenos y progesterona<sup>5</sup> guarda relación con el comportamiento hormono-dependiente y el pronóstico de estos tumores. En algunos casos de LPBM se han descrito aberraciones cromosómicas como la delección terminal 19q y 22q sugestiva de que se trate de una entidad genéticamente distinta, que probablemente se originan a partir de un subconjunto biológicamente distintivo de leiomioma uterino<sup>6</sup>.

El curso clínico varía desde un comportamiento indolente en pacientes postmenopáusicas hasta el compromiso respiratorio y la muerte, más frecuente en premenopáusicas<sup>7</sup>. La LPBM se suele

presentar con múltiples nódulos pulmonares bilaterales de distribución aleatoria; el abdomen, la piel, el mediastino, el tejido nervioso y los huesos se ven afectados con mucha menos frecuencia.

Dada la hormonodependencia característica de este tumor, basamos nuestra estrategia de tratamiento en inhibidores de GnRH<sup>8</sup>, inhibidores de la aromataasa y tamoxifeno<sup>9</sup>. En algunos casos pueden ser útiles la radioterapia ovárica, la resección de metástasis pulmonares y, en mujeres postmenopáusicas, la vigilancia. Se han reportado casos en los que se realizó una salpingo-ooforectomía bilateral como alternativa al tratamiento hormonal, con buenos resultados; también se ha demostrado respuesta a megestrol<sup>10</sup>, inhibidores de mTOR y quimioterapia<sup>11</sup>.

En general, en la serie más grande de casos (n=23) publicada, se evidencia un curso relativamente indolente de la enfermedad, aunque en otra (n=8) hasta 2/8 pacientes fallecen por su enfermedad, como ocurrió con nuestra paciente<sup>11,12</sup>. Existen hasta 2 casos en la literatura en la que se documentó histológicamente una transformación maligna de la enfermedad, algo que sospechamos pudo ocurrir durante el último año en nuestro caso clínico, pero no pudimos confirmar dada la situación de la paciente<sup>13</sup>.

Como conclusión, la denominación de LPBM resulta curiosamente apropiada para esta patología, pues tiene unas características histológicas a priori benignas, pero su comportamiento y evolución demuestran lo contrario<sup>14</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup>Rivera JA, Christopoulos S, Small D, Trifiro M. Hormonal manipulation of benign metastasizing leiomyomas: report of two cases and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jul 9;89(7):3183–8.

<sup>2</sup>Jo JH, Lee JH, Kim DC, Kim SH, Kwon HC, Kim JS, et al. A case of benign metastasizing leiomyoma with multiple metastasis to the soft tissue, skeletal muscle, lung and breast. *Korean J Intern Med.* 2006 Sep;21(3):199–201.

<sup>3</sup>Ottlakan A, Borda B, Lazar G, Tiszlavicz L, Furak J. Treatment decision based on the biological behavior of pulmonary benign metastasizing leiomyoma. *Journal of Thoracic Disease*; Vol 8, No 8 (August 2016): *Journal of Thoracic Disease*. 2016;

<sup>4</sup>Mayerhofer K, Lozanov P, Bodner K, Bodner-Adler B, Kimberger O, Czerwenka KF. Ki67 expression in patients with uterine leiomyomas, uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP) and uterine leiomyosarcomas (LMS). *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2004;83.

<sup>5</sup>Marom D, Pitlik S, Sagie A, Ovadia Y, Bishara J. Intravenous leiomyomatosis with cardiac involvement in a pregnant woman. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(3):620–621.

<sup>6</sup>Nucci MR, Drapkin R, Dal Cin P, Fletcher CDM, Fletcher JA. Distinctive cytogenetic profile in benign metastasizing leiomyoma: pathogenetic implications. *Am J Surg Pathol*. 2007 May;31(5):737–43.

<sup>7</sup>Horstmann JP, Pietra GG, Harman JA, Cole NG, Grinspan S. Spontaneous regression of pulmonary leiomyomas during pregnancy. *Cancer*. 1977 Jan;39(1):314–21.

<sup>8</sup>Jacobson TZ, Rainey EJ, Turton CW. Pulmonary benign metastasizing leiomyoma: response to treatment with goserelin. *Thorax*. 1995;50(11):1225–1226.

<sup>9</sup>Lewis EI, Chason RJ, DeCherney AH, Armstrong A, Elkas J, Venkatesan AM. Novel hormone treatment of benign metastasizing leiomyoma: an analysis of five cases and literature review. *Fertil Steril*. 2013;99(7):2017–2024.

<sup>10</sup>Wentling GK, Sevin BU, Geiger XJ, Bridges MD. Benign metastasizing leiomyoma responsive to megestrol: case report and review of the literature. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2005;15(6):1213–7.

<sup>11</sup>Colia V, Dei Tos AP, Fumagalli E, Bertulli R, Lorusso D, Raspagliesi F, et al. Benign metastasizing leiomyoma (BML): A retrospective case series analysis of 8 patients (pts). *Journal of Clinical Oncology [Internet]*. 2017;35(15\_suppl):e22525–e22525. Available from: [https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15\\_suppl.e22525](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e22525)

<sup>12</sup>Fan R, Feng F, Yang H, Xu K, Li S, You Y, et al. Pulmonary benign metastasizing leiomyomas: a case series of 23 patients at a single facility. *BMC Pulmonary Medicine*. 2020 Dec 10;20(1):292.

<sup>13</sup>Song KS, Keum DY, Hwang IS. Malignant Transformation of Pulmonary Benign Metastasizing Leiomyoma. *The Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2017 Feb 5;50(1):59–63.

<sup>14</sup>Patton K, Cheng L, Papavero V, Blum M, Yeldandi A, Adley B, et al. Benign metastasizing leiomyoma: Clonality, telomere length and clinicopathologic analysis. *Mod Pathol*. 2006;19:130–40.

## ¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?

1. Se trata de un diagnóstico excepcional tanto por su baja frecuencia, como por la complejidad de su diagnóstico diferencial.
2. A pesar de que la histología presenta características benignas, mantiene un comportamiento potencialmente maligno.
3. Se trata de un tumor hormonodependiente, diana fundamental en el tratamiento.

# LAS APARIENCIAS ENGAÑAN: EL ABSCESO PROSTÁTICO QUE RESULTÓ SER UN RABDOMIOSARCOMA

Marta Izquierdo Merchána<sup>1</sup>, Ángel Montero Luis<sup>1</sup>, Rafael Álvarez Gallego<sup>1</sup>,  
María del Carmen Rubio Rodríguez<sup>1</sup>

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

## INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de tejidos blandos representan el 7% de neoplasias infantiles y el 1% de neoplasias del adulto<sup>1</sup>.

El rhabdomyosarcoma: tumor maligno de alto grado con diferenciación miogénica, con una incidencia<sup>1</sup> de 4-5 casos/millón de habitantes, es el sarcoma de tejidos blandos más frecuente en la infancia<sup>2</sup>, siendo en el adulto mucho menos común<sup>1-2</sup>. Durante las últimas décadas, los avances en la caracterización histológico-molecular de estos tumores permiten distinguir 4 subtipos histológicos, clínicamente diferentes, según la OMS<sup>1</sup>: alveolar, embrionario, pleomórfico y esclerosante.

El rhabdomyosarcoma alveolar<sup>1-2</sup> se asocia a translocaciones cromosómicas balanceadas de los cromosomas 1 ó 2 y el cromosoma 13: t(2;13) y t(1;13).

Gracias a la biología molecular y secuenciación next-generation DNA-RNA se ha demostrado que estas translocaciones, generan proteínas de fusión que involucran a PAX3-PAX7 y FOXO1. Los expertos en rhabdomyosarcoma infantil consideran más adecuada la clasificación en función del estado de fusión: positivo o negativo (FP y FN, respectivamente), que, por el subtipo histológico, no así en adultos, donde la variante más frecuente es la pleomórfica<sup>1-2</sup>.

## CASO CLÍNICO

Varón, 42 años, antecedente de tuberculosis latente tratada. Comienza estudio en marzo 2021, por síndrome febril con disuria, poliaquiuria, dolor abdominal, proctalgia; sospecha de absceso

prostático en pruebas complementarias, tratado con Ceftriaxona durante ingreso hospitalario.

El paciente mejora sustancialmente, es dado de alta y se programan revisiones. En mayo 2021, por persistencia radiológica de la lesión sospechosa de absceso, se intentó drenaje quirúrgico, sin éxito. Dado la estabilidad clínica, se mantuvo seguimiento.

Sin embargo, el paciente ingresó en julio 2021, por proctalgia intensa, tenesmo rectovesical, poliaquiuria severa, heces acintadas, rectorragia y pérdida de peso de 10 Kg en 2 semanas, con astenia intensa.

En exploración física: buen estado general, ECOG 0. Abdomen depresible, doloroso en hipogastrio, no masas-megalias, no peritonismo, RHA conservados. Tacto rectal: restos hemáticos, lesión indurada, dolorosa a la palpación, en zona prostática posterior, sin definirse sus límites .

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

- RM próstata (04/05/2021): colección 40 mm heterogénea, posterolateral izquierda prostática, captación periférica de contraste, afectación de ángulo recto-prostático, contacta con cara anterior del recto. Difusión-perfusión: nódulo 3 mm en zona transicional, segmento posterior derecho, ápex prostático, restricción en la difusión y curva de captación patológica, PIRADS 3.
- TC TORÁCICO - ABDOMEN – PELVIS (22/07/2021): aumento de tamaño de lesión pélvica sólida, sugestiva de neoplasia; pierde plano de clivaje con próstata izquierda y vesícula seminal, contacto con obturador interno, impronta lateralmente la unión rectosigma. La lesión ha duplicado su volumen, en la actualidad 80 x 68 x 68 mm (AP x T x L). No otras alteraciones.

- RM pélvica (26/07/2021): comparación con mayo 2021. Aumento de la tumoración en cara posterior prostática, infiltración del recto inferior y fistulización del mismo; infiltración mesorrectal izquierda y vesículas seminales de predominio izquierdo. Tumoración en íntimo contacto con elevador del ano izquierdo, sin infiltración. Actualmente dimensiones 7,7 x 8,1 x 7,5 cm (TxAPxL). Adenopatías ilíacas externas y obturatriz derecha.
- PET-TC 18F-FDG (30/07/2021): masa pélvica con incremento metabólico: SUV máx. de 10.79, con zonas hipocaptantes en su interior (posibles áreas de necrosis). Adenopatías ilíacas externas y obturatriz derecha sin incremento metabólico (SUV máx. 1.40).
- Biopsia prostática (25/06/2021):

Neoplasia mesenquimal maligna de inmunofenotipo sugestivo de rhabdomyosarcoma, probablemente subtipo alveolar. Ki67: 35%

Citoqueratinas de amplio espectro (AE1-AE3): (+ focal). CD99 y BCL2: (+). Actina y MIO-D1: (+) focal.

CD45 y CD20: (-). PSA y NKX-31: (-). Cromogranina, sinaptosina e INSM-1: (-).

**DIAGNÓSTICO.** Rhabdomyosarcoma prostático alveolar, localmente avanzado.

**TRATAMIENTO.** En comité de tumores se valora el caso, planteándose tratamiento multidisciplinar con poliquimioterapia, radioterapia y cirugía. El paciente inicia Vincristina-Ifosfamida-Doxorrubicina cada 21 días recibiendo 3 ciclos, finaliza el 19/09/21. Posteriormente, importante mejoría: desaparición de rectorragia, estatus urológico conservado.

En TAC TAP (28/09/2021) se identifica entre próstata y recto, en la mitad izquierda mesorrectal, lesión de contornos bien definidos, polilobulada, de menor densidad, mide 47 x 45 x 40 mm, disminución de más del 50% respecto al control previo, disminución también de densidad y efecto masa sobre las estructuras cercanas. No evidencia de extensión local o a distancia.

El 14/10/21 inicia radioterapia preoperatoria con VMAT, en hipofraccionamiento moderado, administrándose una dosis de 47 Gy (20 fracciones de 2.35 Gy), y boost integrado sobre rhabdomyosarcoma prostático, hasta dosis de 55 Gy (20 fracciones de 2.75 Gy).

En RM de reevaluación: febrero 2022, se objetiva respuesta radiológica: desaparición de adenopatías pélvicas y disminución de volumen de la lesión prostática, que impresiona de necrótica.

Es ingresado para prostatectomía radical abierta, resección rectal y Hartmann (25/02/2022). En estudio anatomopatológico: ausencia de neoplasia residual tras neoadyuvancia, cambios vinculables a tratamiento previo. Estadio patológico: ypT0 ypN0 (0/1 ganglios).

## DISCUSIÓN

El rhabdomyosarcoma alveolar del adulto es una entidad infrecuente, caracterizada por su agresividad clínica y mal pronóstico<sup>1-3</sup>.

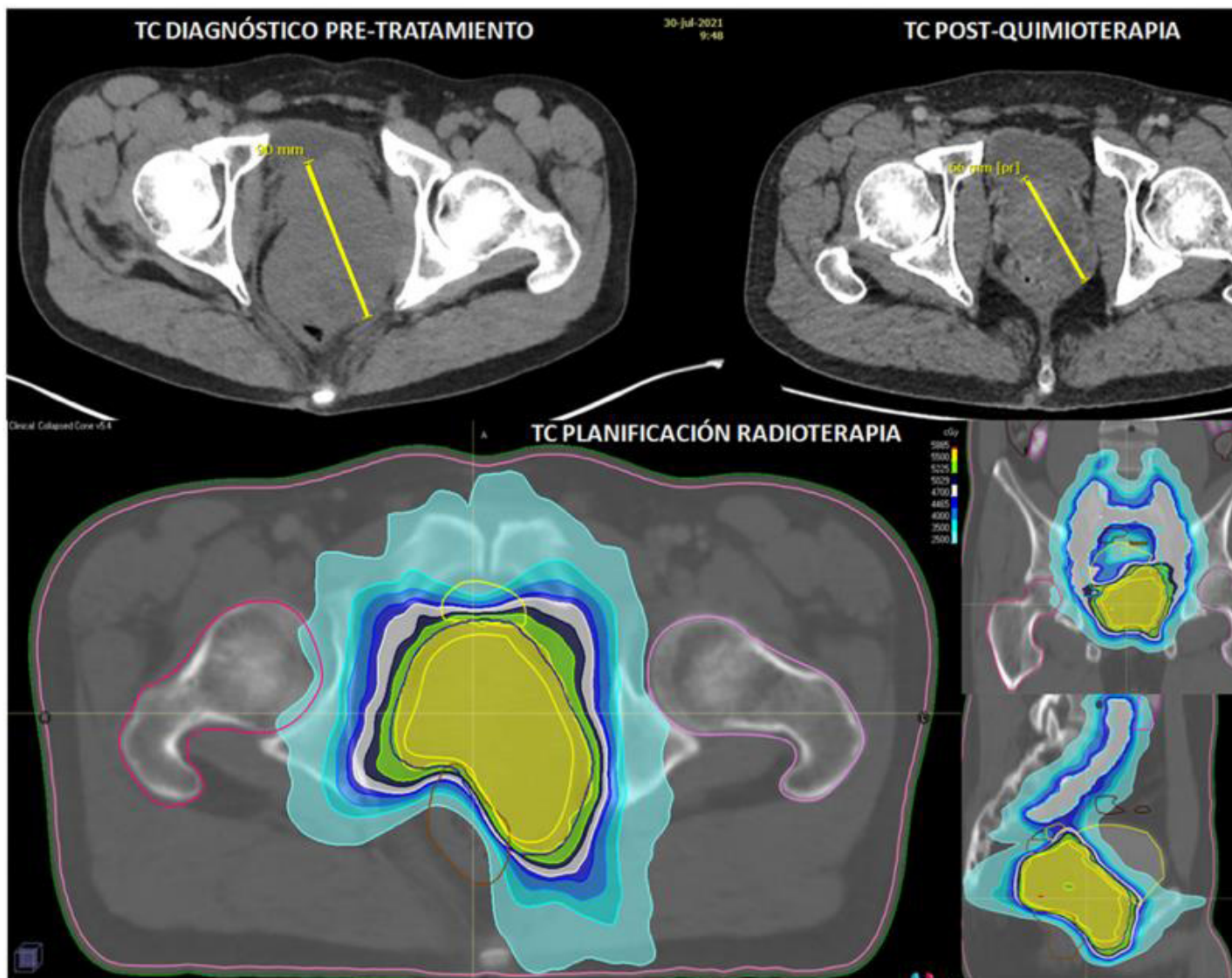
En pacientes pediátricos, la supervivencia global (SG) a 5 años ha aumentado sustancialmente: >70%, tras más de tres décadas de estudio en grandes ensayos clínicos grupales cooperativos<sup>1</sup>. Sin embargo, el manejo y resultados clínicos del adulto difieren notablemente, con una SG a 5 años<sup>1-3</sup> del 20-50%

En algunos estudios, se observa que los pacientes adultos tienen mejor pronóstico, al emplear algoritmos diagnóstico-terapéuticos paralelos a los infantiles<sup>1,3</sup>. Se desconoce si existen mecanismos biológicos que expliquen esta diferencia<sup>2-3</sup>.

Por ello, es muy importante analizar sistemáticamente estos casos:

- Estudio inicial completo de extensión, mediante TC, RM de la región de interés y PET-TC. La justificación: el 20% de los pacientes pediátricos son metastásicos, y más





de la mitad tienen extensión locorregional, al diagnóstico<sup>1</sup>. En un estudio retrospectivo de adultos, el 40% eran metastásicos al diagnóstico<sup>2</sup>.

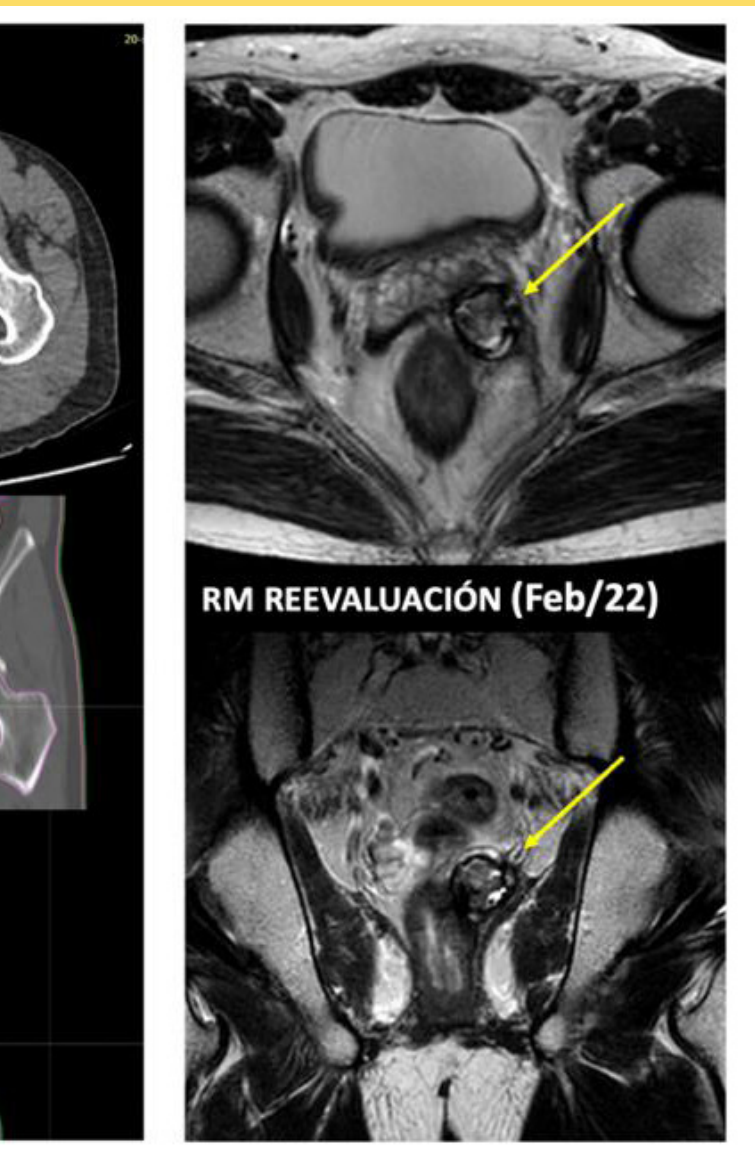
- Una cuestión clave es el análisis molecular. El subtipo alveolar se diagnostica como FP en función de la presencia de la fusión PAX-FOXO1 en células tumorales mediante FISH, o mediante la detección del transcrito de la fusión (RT-PCR)<sup>1</sup>. Hasta el 20% de los casos de rhabdomyosarcoma alveolar son FN, comportándose clínicamente como el subtipo embrionario. Basándonos en la evidencia disponible, el estudio molecular en los adultos podría suponer un paso fundamental en el tratamiento de estos tumores.
- En cuanto al tratamiento, es fundamental el manejo multidisciplinar<sup>1-3</sup>: comités de tumores de centros expertos en sarcomas, para decidir la estrategia/secuencia terapéutica

óptimas. El tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia en la enfermedad locorregional podría resultar imprescindible<sup>1</sup>, permitiendo el control de la enfermedad y la cirugía subsiguiente. Finalmente, estos pacientes requieren un seguimiento estrecho.

- Desde el punto de vista investigador, se deberían analizar y publicar series de casos de este tipo de pacientes para comprender qué esquemas de tratamiento ofrecen mejores resultados y, en base a ello, realizar estudios prospectivos que permitan generar mayor evidencia sobre esta patología, en adultos.

## BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup>Skapek SX, Ferrari A, Gupta AA, Lupo PJ, Butler E, Shipley J, Barr FG, Hawkins DS. Rhabdomyosarcoma. Nat Rev Dis Primers. 2019



## ¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?

1. El rhabdomyosarcoma es un tumor infrecuente de mal pronóstico en los adultos, debido al difícil diagnóstico por su variabilidad clínica, con escasas evidencias sobre el algoritmo terapéutico óptimo.
2. Es fundamental en estos casos, el estudio completo de extensión, así como la caracterización molecular, y el manejo multidisciplinar en un centro experto en sarcomas, para decidir la secuencia adecuada de tratamiento en cada caso.
3. En este caso, la espectacular respuesta del paciente refuerza la importancia de combinar adecuadamente, las diferentes herramientas terapéuticas: radioterapia, quimioterapia y cirugía, de las que disponemos en Oncología.

Jan 7;5(1):1. doi: 10.1038/s41572-018-0051-2. PMID: 30617281; PMCID: PMC7456566.

<sup>2</sup>Mäkinen VN, Safwat A, Aggerholm-Pedersen N. Rhabdomyosarcoma in Adults: A Retrospective Analysis of Case Records Diagnosed between 1979 and 2018 in Western Denmark. *Sarcoma*. 2021 Aug 30;2021:9948885. doi: 10.1155/2021/9948885. PMID: 34504392; PMCID: PMC8423536.

<sup>3</sup>Ferrari A, Dileo P, Casanova M, Bertulli R, Meazza C, Gandola L, Navarria P, Collini P, Gronchi A, Olmi P, Fossati-Bellani F, Casali PG. Rhabdomyosarcoma in adults. A retrospective analysis of 171 patients treated at a single institution. *Cancer*. 2003 Aug 1;98(3):571-80. doi: 10.1002/cncr.11550. PMID: 12879475.

# TUMOR MALIGNO DE ALTO GRADO DE VAINA NERVIOSA PERIFÉRICA DE EXTREMIDAD SUPERIOR. EL VALOR DE LA RADIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Carla Sánchez Cortés (autora principal)<sup>1</sup>, Carlos Camacho Fuentes<sup>1</sup>,  
Javier Valencia Julve<sup>1</sup>, Lucía Flores Barrenechea<sup>2</sup>,  
Cristina Mancebón de Miguel<sup>1</sup>, Alba Moratiel Pellitero<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza) <sup>2</sup>Hospital Universitario Basurto (Bilbao).  
Correo electrónico: carlasancor@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

El tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST) representa el 5-10% de los sarcomas de tejidos blandos y tiene una incidencia del 0,001% en la población general<sup>1</sup>. Puede ocurrir de forma espontánea o asociarse a neurofibromatosis de tipo 1<sup>2</sup>. Suelen localizarse cerca de las raíces nerviosas por lo que la mayoría de los MPNST ocurren en las porciones proximales de las extremidades superiores e inferiores<sup>3</sup>. Son tumores agresivos y la supervivencia es pobre. Se estima que entre el 40% y el 65% de los pacientes con MPNST experimentan una recidiva local y entre el 30% y el 60% desarrollan metástasis, siendo la localización pulmonar la más común<sup>4</sup>.

## CASO CLÍNICO

**ANAMNESIS.** Varón de 79 años, NAMC, con los siguientes antecedentes médicos-quirúrgicos de interés: **Ca. Próstata estadio IV hormonosensible** en tratamiento con Decapeptyl, HTA, FA anticoagulada con Sintrom, Dislipemia, Hiperuricemia, Deterioro cognitivo, **Nefrectomía parcial derecha por carcinoma renal de células claras (Estadio pT1a) en 2011.**

Acude a Urgencias en Diciembre de 2020 por tumoración en cara anterior de brazo derecho de dos meses de evolución asociado a síndrome constitucional (pérdida ponderal de 8 kg de peso).

**EXPLORACIÓN FÍSICA.** Tumoración pétreo que parece afectar planos profundos, localizada en región del bíceps de unos 25x15 cm con neovascularización superficial. (Figura 1A).

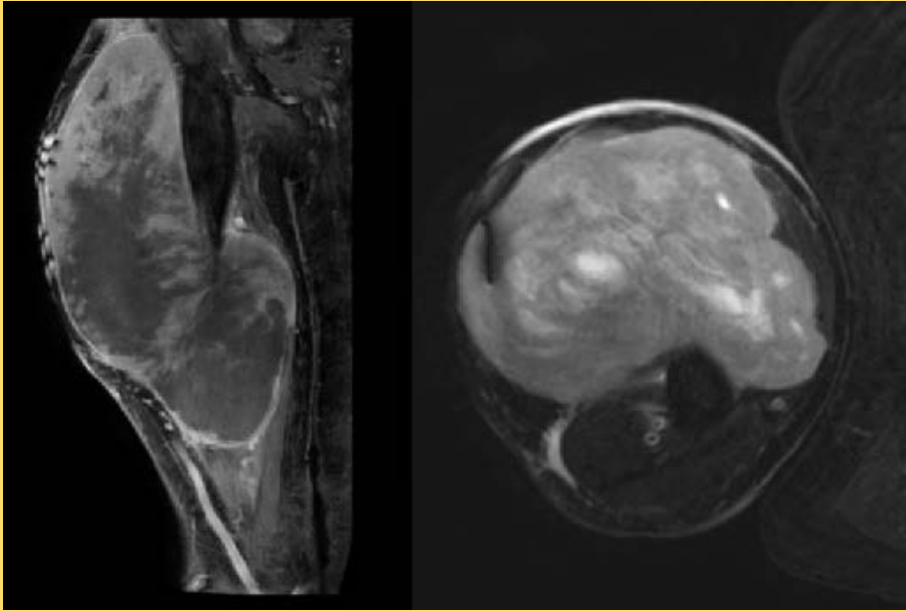
## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

- **RM de codo (08/01/2021):** Lesión tumoral ocupante de espacio gigante, de 225 mm por 110 X 90 mm de tejidos blandos, que asienta en el compartimento correspondiente a los músculos deltoides, bíceps y braquial anterior, ocupando una amplísima extensión anatómica en el brazo. Contacta ampliamente con el plano cutáneo y con un punto de la cara anterior del tercio central diafisario del húmero. No signos de infiltración ósea. En la visión de eje axial la tumoración ocupa en su conjunto al menos 75 % del volumen del miembro. (Figura 1B)
- **TAC T-A-P (22/01/2021):** Afectación adenopática retroperitoneal y metástasis óseas múltiples en relación a neoplasia prostática metastásica, ya conocida.
- **Anatomía patológica:** Sarcoma sinovial. Negatividad en el estudio de FISH del gen SS18 (SYT, SSXT) en región 18q11.2. Ante discordancia en este último resultado se remite a otro centro para completar estudio. AP definitiva **(08/03/2021):** tumor maligno de vaina nerviosa periférica de alto grado.

**DIAGNÓSTICO.** Tumor maligno de alto grado de vaina nerviosa periférica de extremidad superior derecha.

**TRATAMIENTO.** Se presenta el caso en el Comité de Tumores Musculo-esqueléticos del 04/03/2021 decidiendo **radioterapia (RT) preoperatoria** (Figura 1C) con intención de disminuir volumen tumoral ya que la opción quirúrgica sería muy agresiva teniendo en cuenta los antecedentes del paciente (ca próstata estadio IV, deterioro cognitivo...).

La intención inicial era administrar **50 Gy** y reevaluar la respuesta y toxicidad a las 4 semanas,



con opción de aumentar dosis hasta 60-70Gy (18/03/21-03/05/2021). Durante el tratamiento se objetivó buena respuesta, con disminución del edema braquial, mejoría del movimiento activo y disminución de la circulación colateral. Ante **respuesta parcial** se decide **boost (20 Gy)** sobre tumor residual administrando un total de 70 Gy entre el 17-30/06/2021. Durante la planificación de esta segunda parte de RT se produjo gran progresión de lesión excrecente con aparición de cordón nodular (Figura 1D) y sangrado espontáneo, que se logró controlar.

Finalmente, el día 02/08/2021 se realiza **desarticulación glenohumeral derecha**. Con AP definitiva: tumor maligno de vaina nerviosa periférica. Tamaño 22x18 cms. Patrón morfológico: fascicular-fusocelular. G3. Infiltración de periostio y cortical ósea. 70% necrosis. Márgenes de amputación: Libres. Invasión linfovascular: No identificada (extensa necrosis). Estadio pTNM: **pT4**

**EVOLUCIÓN.** En el postoperatorio el paciente evolucionó de forma favorable y con buen control del dolor. En RM de control (27/08/2021) se objetiva edema activo en relación a intervención quirúrgica reciente, sin diseminación neoplásica.

Cada 3 meses de forma alterna sigue controles en los Servicios de Oncología Radioterápica y Traumatología, presentando muy buen estado general con sensación de órgano fantasma pero sin dolor y con herida cicatrizada.

Acude a Urgencias el día 15/11/2021 con fiebre de hasta 40 °C sin otra clínica infecciosa acompañante, hipotenso y taquicárdico, cuadro compatible con shock séptico sin claro foco infeccioso. Se inicia reposición de volemia y antibiótico de amplio espectro vía intravenosa y se decide ingreso hospitalario. En planta inicia episodio de rectorragia posiblemente secundaria a anticoagulación oral, insuficiencia renal y oliguria mantenida. Finalmente fallece el día 23/11/2021 por fracaso multiorgánico.

## DISCUSIÓN

El estándar de tratamiento de los MPNST actualmente consiste en conseguir la máxima resección quirúrgica posible siendo este el principal factor pronóstico<sup>5</sup>. Aunque a menudo el abordaje quirúrgico suele ser difícil por la localización de las lesiones. Por ello, la RT adyuvante juega un papel clave en el manejo de estos tumores<sup>6,7</sup>, principalmente en aquellos que presentan factores de mal pronóstico: mayores o iguales a 5 cm, de alto grado y con margen R1 o R2<sup>8</sup>.

A diferencia de los tratamientos mencionados anteriormente (cirugía y RT), la quimioterapia suele limitarse a MPNST metastásicos.

Este caso es especial no sólo porque se trata de un tumor infrecuente, si no por el valor de la RT neoadyuvante en este paciente, cuyo uso es más controvertido. No debemos olvidar su indicación con el objetivo de reducir el estadio en tumores no resecables. Además, algunos estudios retrospectivos han demostrado que una necrosis superior al 90% se relaciona con una mejor supervivencia específica de la enfermedad<sup>9</sup>, aunque serán necesarios ensayos prospectivos aleatorizados para probarlo

:

## BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup>Knight SWE, Knight TE, Santiago T, Murphy AJ, Abdelhafeez AH. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors-A Comprehensive Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Multidisciplinary Management. *Children (Basel)*. 2022 Jan 1;9(1):38.

<sup>2</sup>Durbin AD, Ki DH, He S, Look AT. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. *Adv Exp Med Biol*. 2016;916:495-530.

<sup>3</sup>Anghileri M, Miceli R, Fiore M, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Cancer* 2006;107(5):1065-74

<sup>4</sup>Kahn J, Gillespie A, Tsokos M, et al. Radiation therapy in management of sporadic and neurofibromatosis type 1-associated malignant

peripheral nerve sheath tumors. *Front Oncol* 2014;4:324.

<sup>5</sup>Ferner RE, Gutmann DH. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis. *Cancer Res* 2002;62(5):1573–7.

<sup>6</sup>Kahn J, Gillespie A, Tsokos M, et al. Radiation therapy in management of sporadic and neurofibromatosis type 1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *Front Oncol* 2014;4:324.

<sup>7</sup>Kar M, Deo SV, Shukla NK, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST)–clinicopathological study and treatment outcome of twenty-four cases. *World J Surg Oncol* 2006;4:55.

<sup>8</sup>Stucky CC, Johnson KN, Gray RJ, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST): the Mayo Clinic experience. *Ann Surg Oncol* 2012;19(3):878–85.

<sup>9</sup>Shurell E, Eilber FC. Peripheral nerve sheath tumors: diagnosis using quantitative FDG-PET. In: Hayat MA, editor. *Tumors of the central nervous system*. New York: Springer; 2012. p. 161–6.



## ¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?

1. El tratamiento de los MPNST es complicado y requiere una estrecha colaboración multidisciplinaria.
2. Su tratamiento primario suele ser de naturaleza quirúrgica, aunque
3. En nuestro paciente se obtuvo una buena respuesta con 70% de necrosis en la pieza, permitiendo realizar una cirugía R0 y mucho menos agresiva que la que se planteó inicialmente.

# NEUROBLASTOMA OLFATORIO Y RADIOTERAPIA

Lucía Flores Barrenechea<sup>1</sup>, Carlos Camacho Fuentes<sup>2</sup>, Carla Sánchez Cortés<sup>2</sup>, María Luisa Ferrández Millán<sup>2</sup>, Julio Lambea Sorrosal<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Basurto – OSI Bilbao-Basurto, Osakidetza <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza  
Correo electrónico: lucia.flores.barrenetxea@gmail.com

## CASO CLÍNICO

**ANAMNESIS.** Paciente de 49 años, sin antecedentes de interés, que consulta por episodio de epistaxis espontánea recidivante en fosa nasal izquierda, de 3 semanas de evolución. Además, refería episodio de visión borrosa y diplopía del ojo izquierdo asociado al comienzo de la epistaxis, con cefalea y dolor a nivel retroorbitario izquierdo.

### EXPLORACIÓN FÍSICA.

- Inspección: desplazamiento a nivel del cartílago lateral superior izquierdo, por efecto masa, alterando la morfología habitual de la pirámide nasal. Leve inflamación a nivel periorbitario, siendo la apertura palpebral del ojo izquierdo menor al contralateral.
- Rinoscopia anterior: en fosa nasal izquierda se observa una tumoración intranasal que obstruye la fosa, friable y sangrante al tacto.
- Rinofibrolaringoscopia: se observa coana izquierda con masa edematosa protruyendo posteriormente.

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

- **TC facial:** lesión ocupante de espacio con componente de partes blandas, que ocupa fosa nasal izquierda. Destrucción de lámina papirácea izquierda, extensión intraorbitaria izquierda extraconal con compromiso del músculo recto interno izquierdo, así como extensión a celdillas etmoidales bilaterales anteriores, y extensión infundibular a pared medial de seno maxilar izquierdo. Se visualiza también aparente extensión al seno frontal izquierdo con destrucción de dicho suelo. Afectación de la lámina cribiforme izquierda con mínima extensión intracraneal en fosa anterior, probablemente extraaxial (valorar la afectación encefálica mediante resonancia

magnética). Se objetiva también extensión coanal izquierda por compromiso de complejo osteomeatal debido a la masa descrita.

- **RNM de senos paranasales:** Se descartan alteraciones encefálicas.
- **PET-TC:** masa hipermetabólica que ocupa la totalidad de la fosa nasal izquierda y se extiende al seno frontal homolateral, erosión e infiltración de la pared interna de la órbita, pared interna del seno maxilar con ocupación del mismo (SUV de 12,2). No hay adenopatías hipermetabólicas cervicales, axilares, ni mediastínicas.

**DIAGNÓSTICO.** Se realiza biopsia bajo anestesia general con resultado: Tumoración con componente fibrovascular y pequeños nidos de células de forma organoide, de pequeña talla, con núcleos monótonos con cromatina grumosa y escaso citoplasma con presencia de aisladas mitosis. Las células muestran expresión de CD56, Sinatofisina, Vimentina con un índice de proliferación ki67 del 35%. GFAP, Cromogranina, S100, CD45, AML negativos. Todo ello compatible con neuroblastoma olfatorio (Estesioneuroblastoma).

**TRATAMIENTO.** Se realiza intervención quirúrgica de manera conjunta por el servicio de Otorrinolaringología y Neurocirugía, con resultado anatomopatológico: seno maxilar izquierdo, etmoides derecho y tejido cerebral asociado a tejido óseo con signos de infiltración por estesioneuroblastoma.

El paciente presenta un posoperatorio tórpido. Y dos meses después de la primera intervención, es reintervenido por presentar encefalocele que se hernia a través de defecto dural. Se obtienen muestras, siendo negativas para infiltración tumoral.

Se presenta el caso en el comité de tumores multidisciplinar, y se decide radioterapia posoperatoria. El paciente es valorado en el Servicio de Oncología radioterápica, solicitando pruebas de imagen actualizadas.

## **EXPLORACIÓN FÍSICA.** Exoftalmos

izquierdo, tumoración exofítica entre raíz nasal y

canto interno del ojo izquierdo de 1.5 cm. Edema conjuntival en párpado inferior que impide cierre palpebral completo.

## **RNM CEREBRAL.** Empeoramiento radiológico

con voluminoso resto tumoral a nivel de ambas

fosas nasales con extensión intraorbitaria y preorbitaria izquierda, así como en senos frontales y afectación meníngea con extensión intracraneal.

## **PET-TC.**

- Crecimiento de la masa tumoral, que ocupa ambas fosas nasales, de 76 x 71 x 49 mm (SUV 12,1). Destrucción del tabique nasal y extensión a ambos senos maxilares, con rotura de la pared medial de ambos. Extensión a la cavidad orbitaria izquierda, con destrucción del hueso lacrimal y de las láminas orbitarias de los huesos etmoides y maxilar izquierdos. El globo ocular izquierdo se encuentra desplazado, con exoftalmos. En su polo superior la masa se extiende a partes blandas (tejido celular subcutáneo) de las regiones frontal, palpebral izquierda y supraciliar homolateral. Invasión del seno frontal con rotura de la pared anterior del hueso frontal y extensión intracraneal, observándose un nódulo meníngeo que comprime lóbulo frontal izquierdo, de 23 x 21 mm (SUV 11,9). Edema del parénquima cerebral adyacente.
- Adenopatía preauricular izquierda en contacto con el lóbulo superficial de la parótida, de 13 mm (SUV 6,7).
- Conglomerado adenopático submandibular izquierdo, sector IB, de 30 x 19 x 16 mm (SUV 8,1).

- Lesión ósea hipermetabólica sobre el cuerpo vertebral del axis, paramedial izquierda, de 17 mm (SUV4,6).

Dado la confirmación de metástasis ósea, se decide tratamiento radioterápico paliativo 30 Gy (3 Gy/fracción) en todos los volúmenes de captación de PET-TC, recibiendo un ciclo de quimioterapia concomitante (Cisplatino-etoposido). Se objetiva importante respuesta tumoral tanto clínicamente como en imagen ConeBeam-CT diaria.

Dada la buena respuesta al finalizar tratamiento radioterápico, y de acuerdo con el paciente, se continúa tratamiento a nivel de masa tumoral facial, recibiendo 12.5 Gy (2.5 Gy/fracción) para completar una dosis EQD2 de 54 Gy.

## **EVOLUCIÓN.** El paciente presentó buena

tolerancia al tratamiento, presentando únicamente

toxicidad cutánea grado 2. Clínicamente respuesta importante tumoral, persistiendo pérdida de visión de ojo izquierdo.

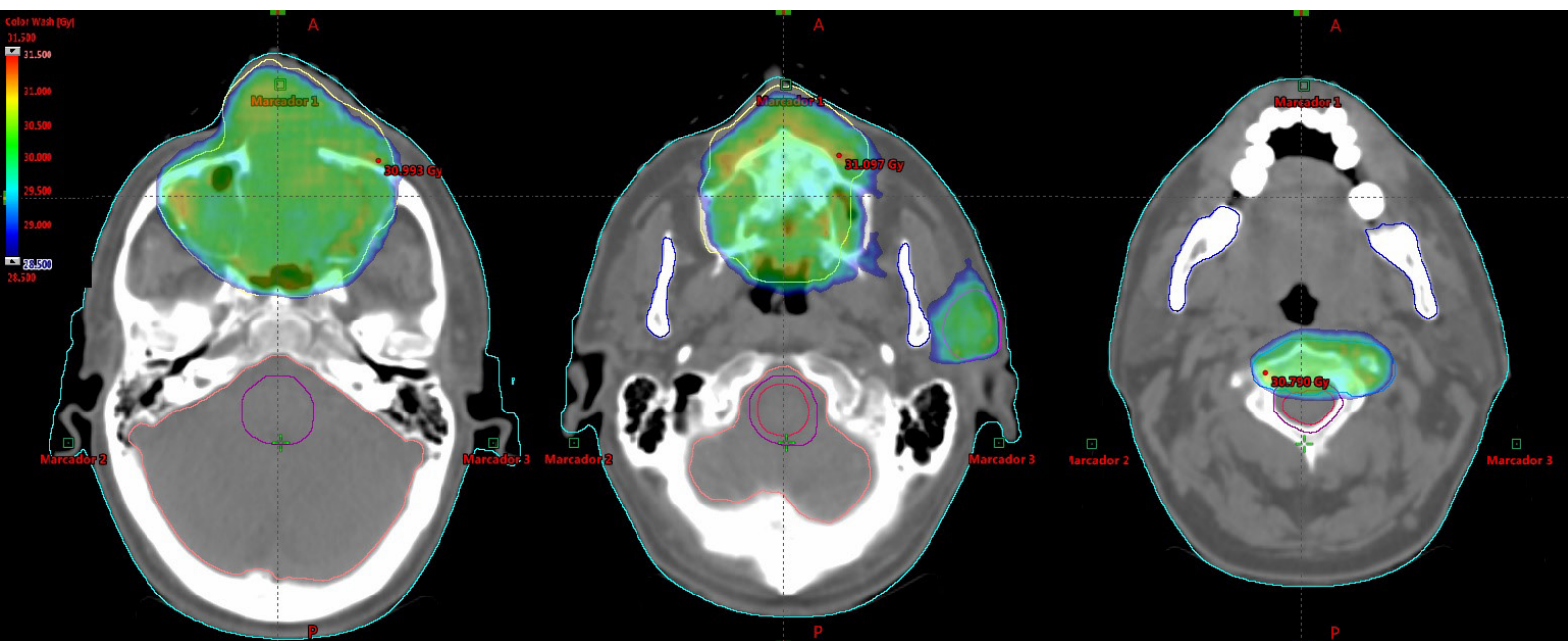
A los tres meses de finalizar el tratamiento, persistía pérdida de visión del ojo izquierdo, manteniendo movilidad oculomotora, mayor apertura y cierre palpebral y desaparición de exoftalmos. Radiodermatitis resuelta, desapareciendo efecto masa a nivel nasal. No cefalea ni otra clínica neurológica. No dolor cervical.

- TC de evaluación: Cambios postquirúrgicos y lesión ocupante de espacio a nivel de fosa nasal, con extensión a senos frontales y a región orbitaria izquierda, que sugiere resto tumoral, si bien a nivel de senos paranasales maxilares podría tratarse de retención mucosa sobreañadida. No se visualizan signos que sugieran lesión secundaria metastásica.

## **DISCUSIÓN**

El esteseoneuroblastoma es un tumor maligno infrecuente que supone el 3% de todas las neoplasias intranasales. Surge del epitelio olfatorio, y los síntomas que presentan los pacientes son





## ¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?

1. Es importante realizar un manejo multidisciplinar oncológico para poder ofrecer al paciente todos

los tratamientos disponibles, según la evolución de su enfermedad.

2. La radioterapia es un tratamiento oncológico, localizado, preciso, seguro y eficaz.

inespecíficos, lo que dificulta su diagnóstico precoz. Sólo en un 5% de los casos los pacientes presentan afectación metastásica cervical en el momento del diagnóstico.

Debido a la falta de uniformidad de estadificación (método más utilizado: estadificación clínica de Kadish modificada), junto con que la evidencia se basa en series de casos heterogéneas, el manejo terapéutico es complejo y poco estandarizado<sup>1</sup>.

En la actualidad sólo en las lesiones T1 estaría indicada la cirugía o radioterapia como tratamiento único. Para el resto de estadios la combinación de cirugía y radioterapia es lo recomendado, aunque no está clara la secuencia, la mayoría de autores recomiendan el uso de radioterapia posoperatoria<sup>2,3</sup>.

Para todos los estadios, se produce recurrencia local con el tratamiento combinado en el 17% de

los pacientes, y hay que tener en cuenta que la recurrencia tanto local como regional, es posible tras años de completar el tratamiento, por lo que es necesario realizar un seguimiento clínico prolongado:

## BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup>A. Morita, M.J. Ebersold, K.D. Olsen, R.L. Foote, J.E. Lewis, L.M. Quast.

Esthesioneuroblastoma: prognosis and management. *Neurosurgery*, 32 (1993), pp. 706- 715.

<sup>2</sup>Enksen JG, Bastholt L, Kroghdahl AS, et al. Esthesioneuroblastoma – what is the optimal treatment? *Acta Oncol*; 2000; 39:231-235.

<sup>3</sup>Gruber G, Laedrach K, Baumert B, et al. Esthesioneuroblastoma: irradiation alone and surgery alone are not enough. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:486-491.

# RADIOQUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE EN UN ADENOCARCINOMA MUCINOSO DE TIPO ENTÉRICO DE LA GLÁNDULA DE BARTOLINO

Carlos Camacho Fuentes<sup>1</sup>, Carla Sánchez Cortés<sup>1</sup>, Marina Gascón Ferrer<sup>1</sup>,  
Lucía Flores Barrenechea<sup>2</sup>, Julia Muna Madani Pérez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa <sup>2</sup>Hospital Universitario Basurto, <sup>3</sup>Hospital General Universitario San Jorge  
Correo electrónico: carlos.camacho.fuentes93@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

Los tumores malignos de la vulva suponen alrededor del 4% de todos los tumores ginecológicos, siendo en el 95% de los casos de histología escamosa. Los adenocarcinomas primarios de la vulva son relativamente raros y en su mayoría están originados en las glándulas de Bartolino. Dentro de los adenocarcinomas, el de tipo intestinal, villoglandular o cloacogénico es una entidad extremadamente rara, habiendo sido reportados muy pocos casos desde 1978<sup>1</sup>. Novak y Woodruff<sup>2</sup> fueron los primeros en proponer la existencia de restos cloacales ectópicos dentro del vestíbulo vulvar, sugiriendo posteriormente Tiltman y Knutzen<sup>3</sup> que dichos remanentes tisulares podían sufrir una transformación maligna y dar lugar al adenocarcinoma de tipo intestinal. A continuación, se expone el caso de una paciente con adenocarcinoma mucinoso de la glándula de Bartolino de tipo intestinal que recibió tratamiento radical con radioquimioterapia.

## CASO CLÍNICO

**ANAMNESIS.** Paciente de 78 años sin alergias medicamentosas conocidas con antecedentes de HTA, hipotiroidismo, artritis psoriásica e histerectomía por útero miomatoso. Remitida para estudio por presentar desde hace 4 meses un nódulo pétreo en labio mayor derecho.

### EXPLORACIÓN.

A la exploración presentaba en región vulvar inferior/introito vaginal derecho una zona indurada de unos 4cm con extensión hasta tercio inferior de la vagina predominantemente derecha con posible afectación del tabique rectovaginal y sin palpación de adenopatías inguinales.

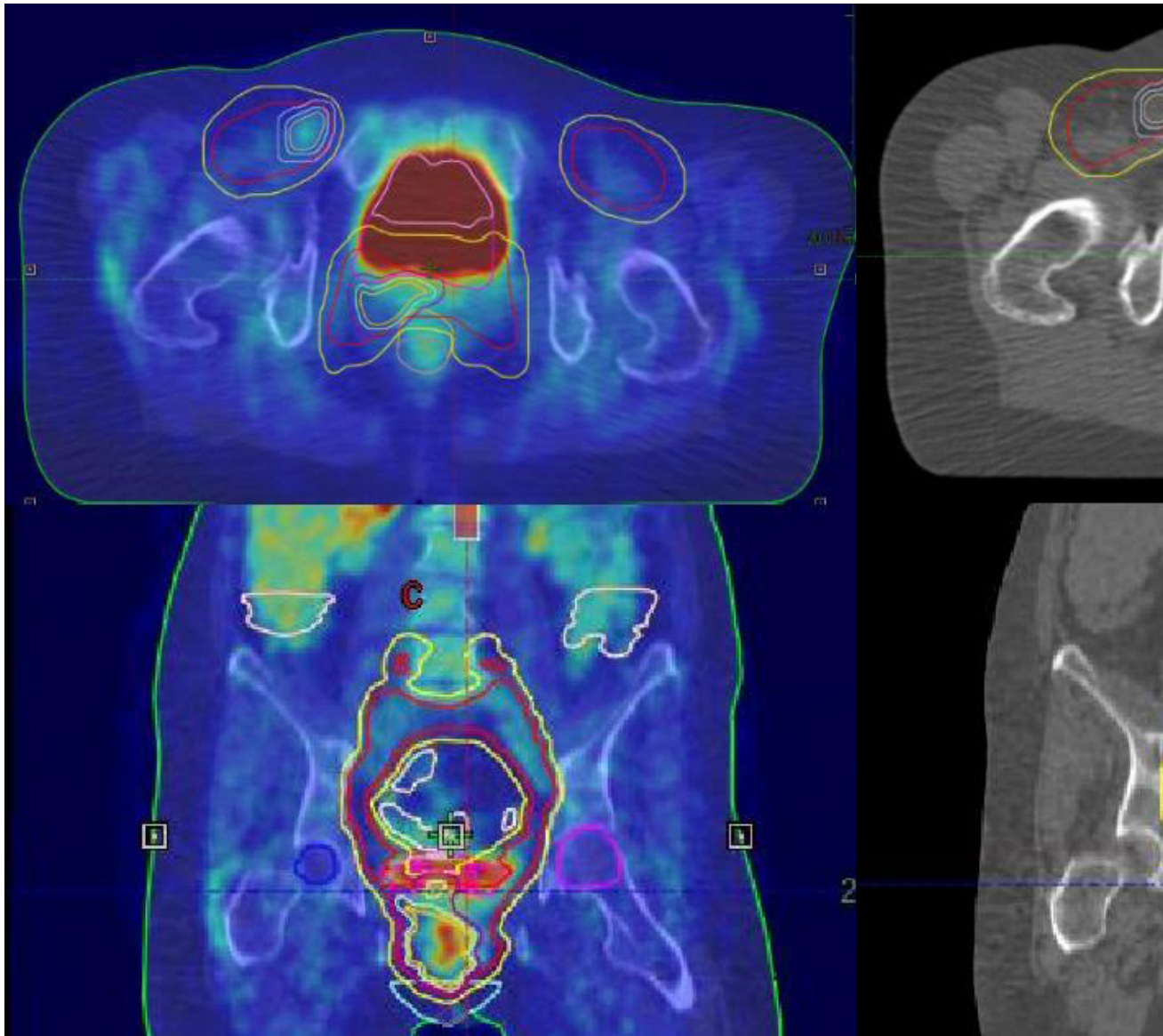
### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

Tras estudio de extensión con ecografía, TC, RMN pélvica, gastroscopia, colonoscopia y PET-TC se objetivó un nódulo en la porción postero-interna del labio mayor derecho en íntimo contacto con recto, afectando a esfínter interno y extendiéndose a lo largo del músculo elevador del ano con posible afectación de la fosa isquiorrectal de 2x1x1.7cm y adenopatías inguinales derechas de 15 y 14mm sospechosas de malignidad.

**DIAGNÓSTICO.** Tras tomar biopsia, tanto del nódulo como de una adenopatía, se analizaron las muestras observando una neoformación epitelial atípica con estructuras glandulares con contenido mucoso revestidas por un epitelio con tendencia a la pseudoestratificación sobre estroma fibroso con moco extravasado intersticial; expresividad de CDX2, CK20 y CK7; siendo estos hallazgos compatibles con adenocarcinoma mucinoso de tipo entérico.

**TRATAMIENTO.** Tras valorar el caso de forma multidisciplinar se descartó la opción quirúrgica, optando por tratamiento con radioquimioterapia concomitante. Se administraron 46Gy a 2Gy por fracción sobre territorios ganglionares pélvicos e inguinales, con boost concomitante de 57.5Gy a 2.5Gy por fracción sobre tumor primario y adenopatías afectas (Figura 1B). Se realizó tratamiento con quimioterapia concomitante basada en cisplatino 40mg/m<sup>2</sup>, administrando tres ciclos y teniendo que ser ingresada por diarrea grado 3 y neutropenia grado 2, retrasando el cuarto y último ciclo, que finalmente se administró con esquema de carboplatino.

**EVOLUCIÓN.** En el estudio de valoración de respuesta con TC, RMN y PET-TC, a los 3 meses y a los 8 (Figura 1C) se evidenció respuesta completa de la enfermedad y siguiendo controles periódicos cada 3 meses.



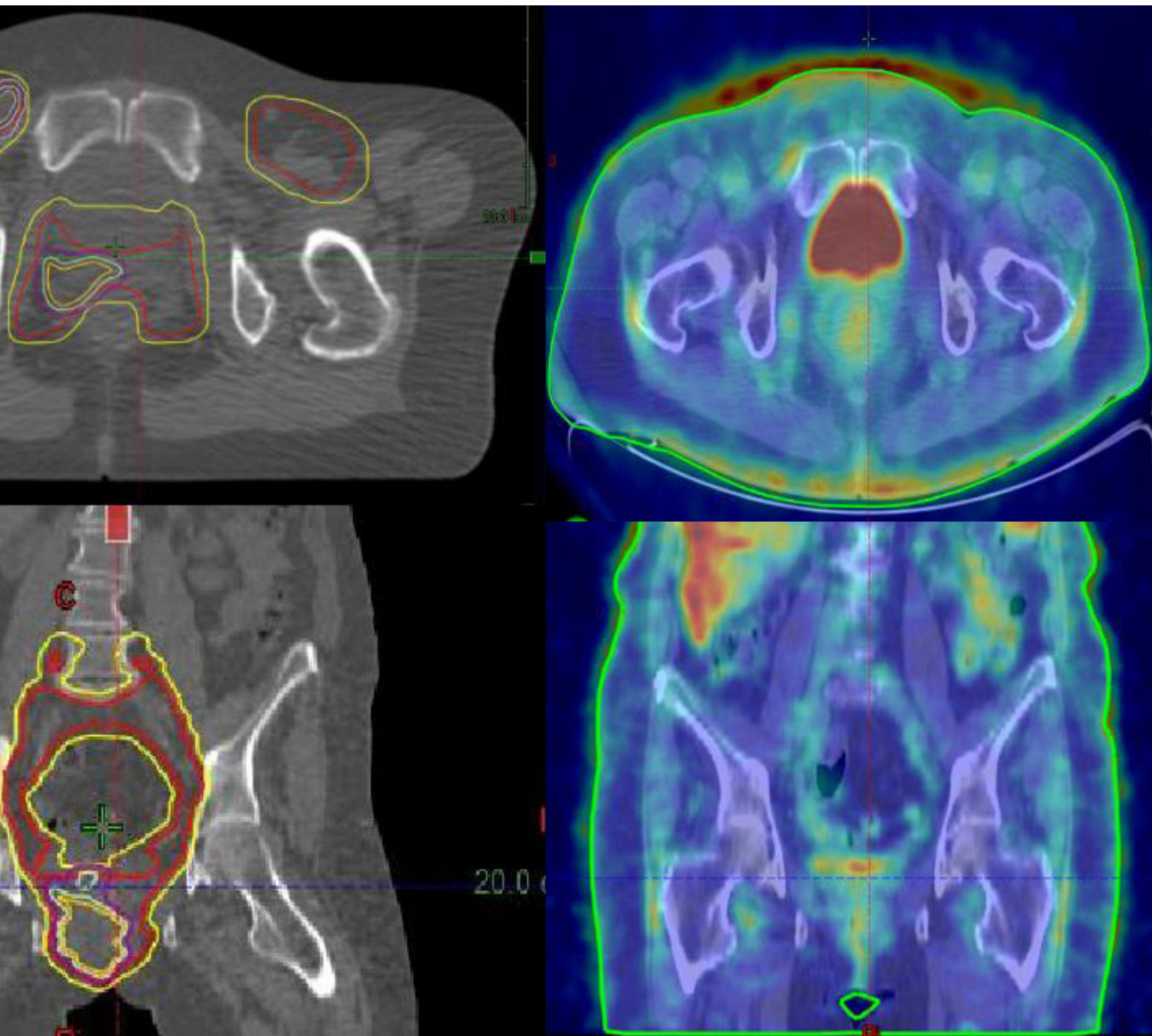
**Figura 1. A) PET-TC de diagnóstico con volúmenes de contorno. B) TC de simulación con volúmenes de contorno. C) PET-TC de evaluación de respuesta a los 8 meses.**

## DISCUSIÓN

El carcinoma primario de vulva afecta más comúnmente a mujeres postmenopáusicas, siendo en la mayoría de los casos de histología escamosa. El adenocarcinoma primario de vulva es raro y normalmente deriva de las glándulas situadas en la vulva, como las de Bartolino, Skene, sudoríparas o las vestibulares menores; pudiendo originarse, además, por tejido mamario aberrante o implantes endometriales. Los tumores de vulva también pueden ser secundarios a metástasis en un 8%, siendo los orígenes más comunes el cérvix, el endometrio, el riñón y la uretra<sup>4</sup>. Excepcionalmente, existe la posibilidad de encontrar tumores de tipo intestinal, como es el caso de nuestra paciente, que podrían originarse

por la malignización de estructuras embrionarias cloacales remanentes<sup>3</sup>.

Inicialmente hay que comprobar los criterios de diagnóstico del carcinoma glandular de Bartolino, descritos originariamente por Honan en 1897 y, posteriormente, revisados por Chamlian y Taylor<sup>4</sup>, que incluyen: (1) el tumor que envuelve el área de la glándula de Bartolino es histológicamente compatible con el origen en la glándula de Bartolino; (2) áreas transición entre tejido normal y tumoral; y (3) no encontrar evidencia de otro tumor primario. Este último punto, se logra mediante el estudio de extensión con gastroscopia, colonoscopia, cistoscopia, mamografía y PET-TC<sup>1,4,8</sup>. Un punto clave para el diagnóstico de la variante intestinal de los adenocarcinomas vulvares es el perfil anatomopatológico e inmunohistoquímico, ya que normalmente se



caracterizan por un epitelio de tipo intestinal con núcleos hiper cromáticos, células caliciformes, así como mucina intracitoplasmática y en lagunas. A nivel inmunohistoquímico, estos tumores presentan positividad fuerte para CK20 y CDX2, así como positividad débil o negatividad para CK7<sup>1,3,4,7-10</sup>.

El diagnóstico habitualmente es tardío, debido al curso indolente y a la ausencia de síntomas específicos, presentándose generalmente como un nódulo pétreo a la palpación que en ocasiones puede resultar doloroso o provocar prurito<sup>1,6-9</sup>. Estas lesiones pueden aparecer en cualquier parte de la vulva, siendo más frecuentes a nivel posteroinferior<sup>1</sup>. En cuanto al manejo de estos tumores, habitualmente se practicaba una vulvectomía radical con disección bilateral de los ganglios pélvicos e inguinales, pero dada la

importante morbilidad y las secuelas psicosexuales provocadas por esta intervención, la tendencia a un manejo quirúrgico más conservador se ha impuesto a día de hoy, siendo la resección local con márgenes quirúrgicos libres y linfadenectomía inguinal ipsi o bilateral el tratamiento más extendido<sup>1,4,7-10</sup>. El tratamiento con radioterapia aparece en dos casos de la literatura: el primero de ellos como tratamiento adyuvante por márgenes quirúrgicos positivos (dosis de prescripción 65Gy), estando libre de enfermedad al final del estudio [8]; mientras que el segundo caso se manejó completamente con radioquimioterapia por ser inoperable, recibiendo 45Gy en 25 fracciones, con un boost secuencial de 64.8Gy en 11 fracciones, concomitando inicialmente con mitomicina C y 5-fluorouracilo y posteriormente con carboplatino y taxol, falleciendo alrededor del año de seguimiento por enfermedad metastásica [9]. La indicación de

tratamiento radioquimioterápico parece estar reservada para aquellos tumores más avanzados, inoperables o con márgenes positivos<sup>8-10</sup>.

En conclusión, el carcinoma tipo intestinal es una variante rara del adenocarcinoma vulvar, existiendo información solamente de unos pocos casos; por lo tanto, no hay un protocolo estandarizado de diagnóstico y tratamiento. El caso aquí presentado es muy singular, no sólo por tratarse de un tumor inusual, sino por ser el único de la literatura que obtiene una respuesta completa con radioquimioterapia, aportando así nueva información útil para establecer las diversas modalidades de manejo terapéutico en el futuro.

## BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup>Tepeoğlu M, Üner H, Haberal AN, Özen Ö, Kuşçu E. Cloacogenic Adenocarcinoma of the Vulva: A Case Report and Review of the Literature. *Turk Patoloji Derg.* 2018;34(3):255-258.

<sup>2</sup>Novak ER, Woodruff JD. *Gynecologic and obstetric pathology with clinical and endocrine relations.* 7th ed. Philadelphia: Saunders; 1974.26.

<sup>3</sup>Tiltman AJ, Knutzen VK. Primary adenocarcinoma of the vulva originating in misplaced cloacal tissue. *Obstet Gynecol.* 1978 Jan;51(1 Suppl):30s-33s.

<sup>4</sup>Lee IH, Kim MK, Lee YK, Hong SR, Lee KH. Primary mucinous adenocarcinoma of the vulva, intestinal type. *Obstet Gynecol Sci.* 2017 Jul;60(4):369-373.

<sup>5</sup>Chamlan DL, Taylor HB. Primary carcinoma of Bartholin's gland. A report of 24 patients. *Obstet Gynecol.* 1972 Apr;39(4):489-94.

<sup>6</sup>Bhalwal AB, Nick AM, Dos Reis R, Chen CL, Munsell MF, Ramalingam P, Salcedo MP, Ramirez PT, Sood AK, Schmeler KM. Carcinoma of the Bartholin Gland: A Review of 33 Cases. *Int J Gynecol Cancer.* 2016 May;26(4):785-9.

<sup>7</sup>Dubé V, Veilleux C, Plante M, Têtu B. Primary villoglandular adenocarcinoma of cloacogenic origin of the vulva. *Hum Pathol.* 2004 Mar;35(3):377-9.

<sup>8</sup>Kurita T, Matuura Y, Hisaoka M, Hachisuga T. Adenocarcinoma of intestinal type of the vulva. *Int Cancer Conf J.* 2019 Feb 14;8(2):89-93.

<sup>9</sup>Kaltenecker B, Manos R, McCall M, Spartzak P. Intestinal-type adenocarcinoma of the vulva: A case study. *Gynecol Oncol Rep.* 2019 Mar 29;28:133-135.

<sup>10</sup>Cormio G, Carriero C, Loizzi V, Gissi F, Leone L, Putignano G, Resta L, Selvaggi L. "Intestinal-type" mucinous adenocarcinoma of the vulva: a report of two cases. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2012;33(4):433-5.

## ¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?

1. Se trata de un tumor extremadamente raro, con escasas publicaciones en la literatura.

2. El tratamiento recomendado en este tipo de tumores es

quirúrgico, mientras que en este caso el manejo se realizó con radioquimioterapia.

3. El control clínico conseguido con el abordaje terapéutico seleccionado es único de entre todos los casos publicados hasta la fecha.

# MUTACIÓN GERMINAL DE ATM EN PACIENTE CON ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS ¿MARCADOR PRONÓSTICO Y PREDICTIVO DE RESPUESTA A QUIMIOTERAPIA?

Daniel Martínez Pérez (autor principal)<sup>1</sup>, David Viñal Lozano<sup>1</sup>,  
Jose Ángel García Cuesta<sup>1</sup>, Jorge Pedregosa Barbas<sup>1</sup>,  
Jaime Feliu Battle<sup>1</sup>, Ismael Ghanem Cañete<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario La Paz  
Correo electrónico: martinezperez4e@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma de páncreas es un tumor con una incidencia estimada de unos 17 casos por cada 100.000 personas al año en España<sup>1</sup>, que destaca por el mal pronóstico asociado, ya que hasta un 50% de los casos se presentan en estadio metastásico de inicio, con una mediana de supervivencia en los diferentes ensayos clínicos fase III de entre 8,5 y 11 meses<sup>2,3</sup>. Un 30% de los pacientes se presentan como enfermedad localmente avanzada, que se considera irresecable por la invasión vascular, presentando medianas de supervivencia de 24 meses<sup>4</sup>, y una supervivencia a 5 años menor del 5%<sup>5</sup>.

## CASO CLÍNICO

**ANAMNESIS.** Presentamos el caso de una paciente de 54 años que consulta inicialmente en octubre de 2012 por un síndrome constitucional (pérdida de 18 kg de peso). No presentaba antecedentes personales relevantes, aunque sí a nivel familiar (cáncer de mama en su hija a los 34 años, así como cáncer de próstata en su padre a los 69 años).

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

- Se realizó un TC (26/10/2012), objetivando masa pancreática de 70x88x52mm (imagen 1, A) localmente avanzada sin afectación a distancia, que obstruía arteria mesentérica superior, tronco celiaco y pared aórtica.
- La punción aspiración de la masa guiada por ecoendoscopia da como resultado diagnóstico un adenocarcinoma ductal de páncreas.
- Se realiza estudio genético mediante una NGS para genes asociados a síndrome de cáncer

de mama y ovario hereditario, que dio como resultado mutación patogénica en el gen ATM c.8264\_8268del.

**TRATAMIENTO.** Se inicia tratamiento de inducción con FOLFIRINOX 7 ciclos entre octubre de 2012 y abril de 2013 con buena tolerancia salvo neuropatía G2. Tras objetivar mediante TC una respuesta parcial, se administra quimio-radioterapia 50.40 Gy concurrente con capecitabina entre mayo – julio de 2013. Destacamos la importante respuesta en el TC inmediatamente posterior a la quimio-radioterapia (imagen 1, B) con **reducción a 37x26x19mm**, aunque continuaba siendo irresecable por englobar completamente la arteria mesentérica superior, e inicia revisiones con TC trimestral.

**EVOLUCIÓN.** La paciente presenta enfermedad estable durante 42 meses, hasta que finalmente en diciembre de 2016 se objetiva progresión metastásica pulmonar y hepática (confirmada con biopsia de LOE hepática). Inicia 14 ciclos de FOLFIRINOX ya que la neuropatía inicial se había resuelto (enero – septiembre 2017) con respuesta parcial, posteriormente continuó FOLFIRI de mantenimiento por reaparición de neuropatía G2, durante 57 ciclos con enfermedad estable según TC trimestral, como única toxicidad relevante anemia G2.

En marzo de 2020 nueva progresión hepática única en segmento VI hepático, por lo que inicia tratamiento de segunda línea con gemcitabina + nab-paclitaxel hasta diciembre de 2020, con progresión hepática de la enfermedad, sin empeoramiento de neuropatía residual previa.

En diciembre de 2020 inicia rechallenge con XELOX a dosis ajustadas de oxaliplatino por neuropatía en tercera línea, aunque en el primer

TC se aprecia estabilización de la enfermedad, finalmente se aprecia progresión peritoneal en junio de 2021. Se decide suspender tratamiento onco-específico y finalmente la paciente fallece en septiembre de 2021.

## DISCUSIÓN

Presentamos el caso de una paciente con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado por su excelente evolución, con una supervivencia de 9 años (desde la progresión metastásica 4,8 años de supervivencia), significativamente mayor que las descritas en la literatura<sup>2,3</sup>. Como característica distintiva de este caso, destaca la presencia de una mutación germinal en ATM, un gen que participa en mecanismos de reparación del DNA mediante recombinación homóloga (RH).

Las alteraciones de genes relacionados con la RH se consideran factores predictivos de respuesta a platinos<sup>6</sup>, que en el caso de esta paciente se confirma de forma muy significativa, con una supervivencia libre de progresión (SLP) de 45 meses tras finalizar 7 ciclos con FOLFIRINOX que en octubre de 2013. Tras la reintroducción de esquema basado en platinos de nuevo a la recaída metastásica destaca la SLP de 30 meses, superior a la descrita en el ensayo PRODIGE 4 con FOLFIRINOX en primera línea (SLP 6,4 meses)<sup>2</sup>. Incluso la tercera línea con platino consigue estabilización de la enfermedad con el primer TC.

Está descrito que los pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico y mutación en BRCA tienen mejor supervivencia global (18 meses) y se ha demostrado en un ensayo randomizado el aumento de supervivencia libre de enfermedad tras tratamiento con olaparib, un inhibidor de PARP<sup>7</sup>.

Las mutaciones somáticas y germinales de ATM se encuentran en un 6% de adenocarcinomas pancreáticos<sup>8</sup>. Existen pocos datos respecto al tratamiento con platinos o inhibidores de PARP en pacientes con mutaciones de ATM, el mayor estudio publicado hasta la fecha se trata

de una serie retrospectiva de 443 pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico, de los cuales 72 de ellos se clasificaron como deficientes para recombinación homóloga, con una mejoría clara de supervivencia global. De estos 72 pacientes, 22 presentaron mutaciones de ATM/ATR. Desafortunadamente, no se publicaron datos de beneficio en este subgrupo de pacientes<sup>9</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup>Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2022. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), 2022. Available from: <https://redecana.org/storage/documents/6c2d9c1d-dfe9-40ea-a8b3-a343c4886131.pdf>

<sup>2</sup>Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevis C, et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 1;31(1):23-9. doi: 10.1200/JCO.2012.44.4869. Epub 2012 Dec 3. PMID: 23213101.

<sup>3</sup>Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1691-1703. doi:10.1056/NEJMoa1304369

<sup>4</sup>Suker M, Beumer BR, Sadot E, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):801-810. doi:10.1016/S1470-2045(16)00172-8

<sup>5</sup>Edward P. Balaban, Pamela B. Mangu, and Nelson S. Yee. Locally Advanced Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *Journal of Oncology Practice* 2017 13:4, 265-269

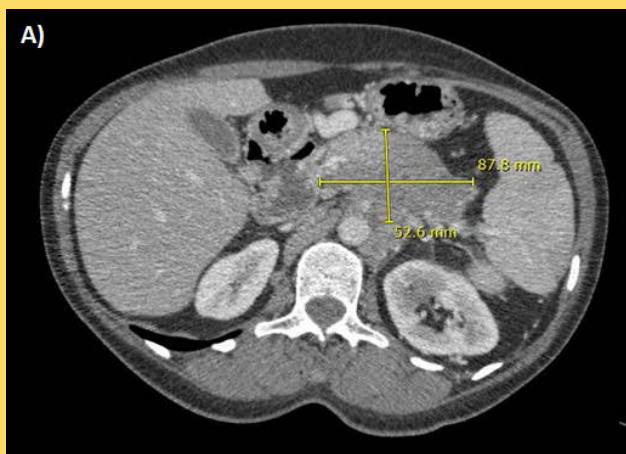
<sup>6</sup>Kondo T, Kanai M, Kou T, et al. Association between homologous recombination repair gene mutations and response to oxaliplatin in pancreatic cancer. *Oncotarget*. 2018 Apr 13;9(28):19817-19825. doi: 10.18632/oncotarget.24865. PMID: 29731985; PMCID: PMC5929428.

<sup>7</sup>Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 25;381(4):317-327. doi: 10.1056/NEJMoa1903387.

Epub 2019 Jun 2. PMID: 31157963; PMCID: PMC6810605.

<sup>8</sup>Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. Nature 2016;531(7592):47–52 doi10.1038/nature16965.

<sup>9</sup>Michael J. Pishvaian, Edik M. Blais, Jonathan R. Brody, et al. Outcomes in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma With Genetic Mutations in DNA Damage Response Pathways: Results From the Know Your Tumor Program. JCO Precision Oncology 2019 :3, 1-10



A) TC realizado al diagnóstico (octubre 2012), lesión pancreática de 87,8 x 52,6mm.  
B) TC realizado tras finalizar la RTQT (agosto 2013), lesión pancreática de 37,2 x 26mm.

## ¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?

1. A pesar del mal pronóstico en pacientes con adenocarcinoma de páncreas, un subgrupo de pacientes tiene un claro beneficio del tratamiento con quimioterapia, especialmente con platinos.
2. Sería importante la investigación en pacientes con alteraciones de

la recombinación homóloga con nuevas terapias, como inhibidores de PARP.

3. Este caso clínico ilustra la necesidad de filiarmolecularmente los tumores de páncreas para seleccionar aquellos pacientes que pueden beneficiarse de un manejo personalizado mediante fármacos dirigidos.



# TUMORES GIST MÚLTIPLES EN PACIENTE CON NEUROFIBROMATOSIS TIPO I. DEL SÍNDROME HEREDITARIO A LA DIANA TERAPEÚTICA

Julia Tejerina Peces<sup>1</sup>, Arancha Manzano Fernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico San Carlos de Madrid  
Correo electrónico: julia.tejerina@salud.madrid.org

## INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis tipo I (NF1) es un trastorno hereditario autosómico dominante en que, alteraciones en el gen NF1, generan un déficit de la neurofibrina, provocando una hiperactivación de la vía RAS. Estos cambios confieren una alta predisposición a cáncer, además de importantes trastornos en el desarrollo. Habitualmente, en los pacientes afectados por este síndrome se establece un programa de prevención de tumores que nos permite detectarlos precozmente pero, actualmente, no tenemos posibilidad de evitar su aparición. Tampoco es frecuente que se pueda actuar sobre dianas terapéuticas cuando las neoplasias aparecen. Sin embargo, el creciente conocimiento de la etiopatogenia por la cual se producen las alteraciones tumorales relacionadas con este síndrome, probablemente nos permita establecer una actitud terapéutica más adaptada al paciente.

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son tumores raros que se presentan generalmente con una clínica indolente o gastrointestinal poco específica. A pesar de que el tratamiento definitivo es el quirúrgico, las terapias dirigidas cobran un papel importante para evitar las recaídas de los tumores de alto riesgo y en el contexto metastásico. Las mutaciones mejor conocidas se encuentran en los genes KIT y PDGFRA, en concreto en "regiones calientes" o "hotspots", sobre las que se han desarrollado los fármacos diana aprobados para este tumor. Pero también sabemos que hay GIST que no presentan mutaciones en estos genes sino que tienen implicadas otras vías mutacionales, son los conocidos como GIST "wild-type"<sup>1</sup> que representan entre un 5-10% de los casos. En este grupo se encuentran aquellos tumores que tienen alterada la vía RAS/MAPK por mutaciones en RAS o BRAF.

## CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 64 años diagnosticada el año anterior de neurofibromatosis tipo 1 a raíz de lesiones cutáneas compatibles, confirmado con la realización de un estudio genético a posteriori. Además, la paciente se encontraba en seguimiento por un carcinoma de mama ductal, grado III, estadio IIIA, tipo HER2+. Había recibido tratamiento neoadyuvante con quimioterapia, con respuesta completa, y se realizó tumorectomía y linfadenectomía, completando posteriormente un año con trastuzumab.

En seguimiento por Oncología Médica sin evidencia de recaída y encontrándose asintomática, se detectaron niveles de Ca 19.9 elevados, motivo por el cual se realizó una TC de abdomen donde "se observaban múltiples lesiones nodulares hipervasculares en el flanco abdominal izquierdo. La de mayor tamaño de más de 3 cm, en íntima relación con asas intestinales, probablemente de yeyuno, de cuya pared parecen depender". Por ello se intervino mediante una resección intestinal con anatomía patológica compatible con treinta y cuatro tumores del estroma gastrointestinal en yeyuno e ileon proximal. En la anatomía patológica se detectaron veinticuatro lesiones en yeyuno proximal y diez en ileon, identificadas como tumores del estroma gastrointestinal de bajo grado histológico (G1) con bajo riesgo de la clasificación modificada de Miettinen y Lasota. Con este fenotipo clínico se reinterrogó a la paciente de forma dirigida, sospechando por historia personal y familiar un síndrome hereditario tipo neurofibromatosis tipo 1. Por eso, se solicitó un análisis genético sobre la muestra tumoral que evidenció una alteración del splicing del gen NF1; además, se analizó tanto el DNA como el RNA en sangre periférica de la paciente, encontrando

errores en el transcrito del RNA en el gen NF1. Con estos hallazgos y, junto con la evidencia disponible, asesoramos a la paciente en cuanto a la no indicación de adyuvancia.

<sup>3</sup>Bergqvist C, Wolkenstein P. MEK inhibitors in RASopathies. *Curr Opin Oncol.* 2021;33(2):110-119. doi:10.1097/CCO.000000000000071

## DISCUSIÓN

El tumor del estroma gastrointestinal se trata de una neoplasia "modelo" en cuanto a la importancia del diagnóstico molecular como predicción de riesgo, diana terapéutica, análisis de resistencias etc. En el caso que nos atañe es aún más relevante por la alta sospecha clínica entre el síndrome y la alteración, llegando hasta el origen de la misma mediante la sospecha fenotípica. Otro mensaje importante que podemos extraer es la necesidad del conocimiento de las vías moleculares para la adecuada elección de las técnicas de análisis, ya que solo el análisis del DNA no nos hubiera llevado al diagnóstico definitivo. Tras una intervención oncológica completa, son los factores de riesgo los que clásicamente nos han guiado en la indicación de adyuvancia con inhibidores de KIT y PDGFRA, pero conociendo esta alteración específica en NF1, sabremos que estas terapias no son útiles en este subtipo de pacientes<sup>2</sup>. Además, con esta información molecular disponemos de un potencial arsenal terapéutico de cara a una posible recurrencia, ya que existe una creciente evidencia de uso de inhibidores de MEK en diferentes escenarios en tumores relacionados con "RASopatías" como la neurofibromatosis tipo I<sup>3</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup>Wada R, Arai H, Kure S, Peng WX, Naito Z. "Wild type" GIST: Clinicopathological features and clinical practice. *Pathol Int.* 2016;66(8):431-437. doi:10.1111/pin.12431

<sup>2</sup>Nishida T. Therapeutic strategies for wild-type gastrointestinal stromal tumor: is it different from KIT or PDGFRA-mutated GISTs?. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:92. Published 2017 Nov 16. doi:10.21037/tgh.2017.11.05

## *¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?*

1. Por el fenotipo de afectación del GIST en esta paciente, con la correlación molecular tan atípica en un síndrome raro de predisposición a cáncer.

# ¿QUÉ ESPERAR TRAS PROGRESIÓN A INMUNOTERAPIA?

Manuela Martín Fernández de Soignie<sup>1</sup>, Elia Martínez Moreno<sup>1</sup>,  
David Gutiérrez Abad<sup>1</sup>, Nadia Sánchez Baños<sup>1</sup>, Irene Solana López<sup>1</sup>,  
Carlos de Zea Luque<sup>1</sup>, Carmen Pantín González<sup>1</sup>, Beatriz Losada Vila<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Fuenlabrada

## CASO CLÍNICO

**ANAMNESIS.** Varón de 68 años obeso, exfumador, con hábito enólico moderado y sin historia familiar de cáncer es ingresado en Noviembre de 2020 para estudio de dolor abdominal continuo epigástrico y en ambos flancos de un mes de evolución, síndrome constitucional con pérdida de hasta 5kg de peso e ictericia de nueva aparición.

**EXPLORACIÓN FÍSICA.** Afebril. Hemodinámicamente estable. Ictericia mucocutánea. Cavidad oral sin alteraciones. Auscultación cardiopulmonar rítmica con murmullo vesicular conservado. A la exploración abdominal presenta ruidos hidroaéreos normales, no presenta organomegalias palpables, resulta doloroso a la palpación de hipocondrio derecho y ambos flancos, sin signos de irritación peritoneal.

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

- Analítica: Bilirrubina 7.99 mg/dL, Bilirrubina Directa 5.45 mg/dL, GPT 678 U/L, GOT 322 U/L, Fosfatasa alcalina 456 U/L, GGT 762 U/L, LDH 304 U/L, Ca 19.9 293 UI/mL. Hemograma y coagulación sin alteraciones.
- TC abdominopélvico con contraste: masa infiltrante en el hígado izquierdo que parece depender de la vesícula e infiltra grasa peritoneal adyacente. Lesión estenosante en el colédoco proximal que se extiende hasta el hilio hepático y se asocia a marcada dilatación de vía biliar intrahepática izquierda y derecha. Se observan nódulos peritoneales sospechosos de malignidad, uno de ellos en la grasa de una hernia umbilical.

Se realiza entonces drenaje biliar intero-externo, biopsia con aguja gruesa de una lesión hepática

y posteriormente onfalectomía para toma de muestra peritoneal.

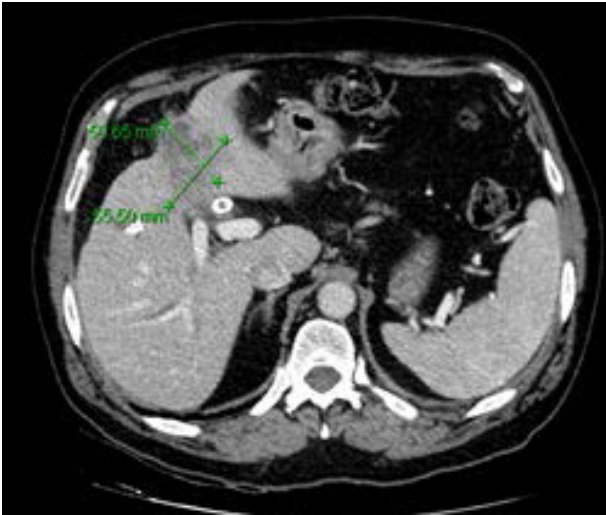
**ANATOMÍA PATOLÓGICA.** Cilindros hepáticos infiltrados por adenocarcinoma de tipo biliar de probable origen en vesícula biliar. Se confirma metástasis de adenocarcinoma en nódulo umbilical. Se realiza estudio inmunohistoquímico complementario de la expresión de mismatch repair proteins (MMR) que confirma inestabilidad de microsatélites por pérdida aislada de PMS2 (expresión conservada de MLH1, MSH2 y MSH6). Además se estudia PAN-TRK que resulta negativo, KRAS, NRAS, BRAF y EGFR resultando nativos.

**DIAGNÓSTICO.** Colangiocarcinoma de vesícula biliar estadio IV (por carcinomatosis peritoneal) con mutación patogénica de PMS2.

**TRATAMIENTO.** Inicia Cisplatino-Gemcitabina en primera línea con muy buena tolerancia. Presenta respuesta metabólica con mejoría progresiva de marcador tumoral hasta Ca 19.9 73 UI/mL. Se reevalúa con TC tras cuatro ciclos de quimioterapia presentando en Marzo de 2021 signos de respuesta parcial en masa hepática y tromboembolismo pulmonar incidental por lo que se inicia anticoagulación.

Completa seis ciclos de quimioterapia con aumento de nuevo del marcador (Ca 19.9 547 UI/mL) por lo que se solicita nuevo TC de reevaluación en el que se aprecia progresión tumoral locorregional y peritoneal (Imagen A).

Es derivado a consejo genético que confirma la mutación en PMS2 (c.241G >T, p.E81X en exón 3) truncal aislada y como único otro hallazgo una variante de significado desconocido, c.139C >G, en el gen BRIP1.

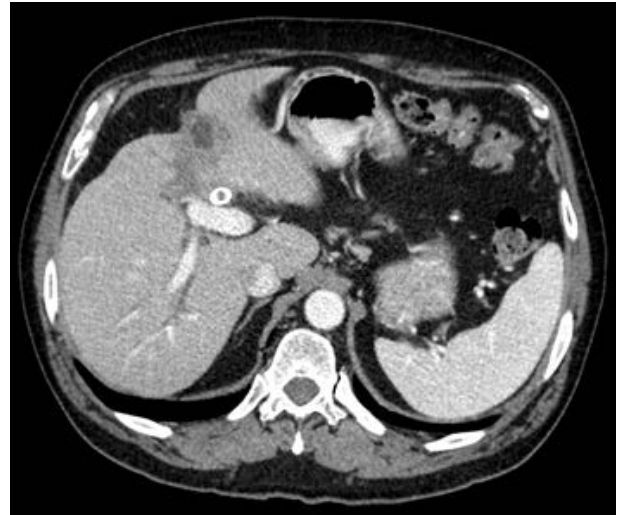


Ante los resultados de biología molecular con dMMR se solicita Pembrolizumab en Mayo 2021.

**EVOLUCIÓN.** Recibe Pembrolizumab 200mg cada 3 semanas con muy buena tolerancia clínica. Presenta descenso de Ca 19.9 progresivo hasta 64 UI/mL y en TC tras sexto ciclo (Septiembre 2021) respuesta parcial locorregional y a distancia (Imagen B). Encontrándose asintomático en analítica para inicio de séptimo ciclo se aprecia deterioro de perfil hepático (GPT 558 U/L, GOT 301 U/L, Bilirrubina Total 0.71 mg/dL, GGT 1882 U/L, FA 652 U/L) compatible con hepatitis inmunomediada grado 2 que se trata con corticoesteroides durante dos semanas con resolución y normalización analítica.

Ante beneficio obtenido con el tratamiento se reintroduce el Pembrolizumab, pero recibe únicamente dos ciclos más (completando 8 ciclos) presentando deterioro clínico, elevación de Ca 19.9 hasta 372 UI/mL y de nuevo progresión radiológica en Noviembre de 2021.

Entonces, se inicia FOLFOX en tercera línea, actualmente ha recibido diez ciclos con reducción de dosis por colitis G2-3 con mejoría clínica y descenso de marcador tumoral hasta Ca 19.9 84 UI/nL (Imagen C) y estabilidad tumoral en TC de reevaluación en Marzo de 2022.



## DISCUSIÓN

Los carcinomas de vía biliar son un grupo tumoral heterogéneo y con diverso curso clínico aunque generalmente con mal pronóstico a pesar de tratamiento quimioterápico. Su escasa frecuencia y la heterogeneidad molecular de estos tumores conlleva que no existan en la actualidad terapias dirigidas que se empleen en la práctica clínica diaria aunque sí están demostrando utilidad ciertos biomarcadores predictores de respuesta a tratamiento dirigido como FGFR, IDH, HER2, NTRK, MSI...<sup>1</sup> (Imagen D)<sup>2</sup>. El colangiocarcinoma intrahepático es más frecuentemente subsidiario de terapia dirigida por su perfil molecular, siendo más frecuentes las mutaciones en FGFR e IDH que en el extrahepático (más relacionado con alteración en genes implicados en reparación de ADN). Dada la posibilidad de tratamiento dirigido en estas ocasiones y su potencial beneficio clínico, es recomendado actualmente la caracterización molecular de colangiocarcinoma avanzado y en caso de ser candidato la entrada en Ensayos Clínicos<sup>3</sup>.

La incidencia de inestabilidad de microsatélites en carcinomas de vía biliar es escaso, en torno a un 1.3-3.3%<sup>4,5</sup> (Imagen E)<sup>6</sup> y parece más frecuente en lugar de en el fenotipo pancreatobiliar típico en histologías infrecuentes<sup>7</sup>. El potencial beneficio terapéutico en estos pacientes gracias a su

mejor respuesta a inmunoterapia (anticuerpos bloqueantes de la vía PD-1/PD-L1) implica la necesidad de analizar las proteínas MMR en estos tumores para tratar de mejorar el mal pronóstico de la enfermedad<sup>8</sup>.

El síndrome de Lynch es un síndrome de herencia autosómica dominante, que se produce por mutación en línea germinal de genes implicados en la vía reparadora de ADN (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM). Produce un aumento de susceptibilidad al cáncer especialmente de origen colorrectal y endometrio aunque también se puede relacionar con origen ovárico, gástrico, pancreatobiliar, genitourinario... Dada la heredabilidad de la mutación está indicado el estudio a familiares de primer grado. La mutación en el gen PMS2 tiene menor penetrancia que los previos, y su mutación aislada implica un aumento de riesgo de cáncer de origen colorrectal y endometrial, pero no así del resto de tumores relacionados con el síndrome<sup>9</sup>.

A pesar de la eficacia de la inmunoterapia, una importante proporción de pacientes progresan, necesitando entonces otras líneas de tratamiento oncológico como la quimioterapia<sup>10</sup>. Tal y como se ha postulado ya en melanoma<sup>10</sup>, cáncer de pulmón no microcítico<sup>11</sup> y cáncer de cabeza y cuello<sup>12</sup>, el beneficio de la inmunoterapia podría mantenerse tras su discontinuación a la progresión. La muerte celular inmunogénica con la consiguiente liberación de antígenos tumorales mediada por quimioterapia, podría potenciar el beneficio de la inmunoterapia en pacientes tratados previamente con ella<sup>13</sup>. La inhibición de la evasión del sistema inmune y los cambios en el microambiente tumoral producidos por los anti PD-1/PD-L1 parece dar lugar a que los neoantígenos expuestos durante el posterior tratamiento con citotóxicos sean reconocidos aumentando así la respuesta inmune antitumoral<sup>14</sup>. En series de casos publicadas se ha apreciado una mayor y más duradera respuesta a quimioterapia en estos casos y en algunos de ellos un aumento en la supervivencia libre de progresión y supervivencia global<sup>10</sup>. Además, parece que la toxicidad inmunomediada a estos tratamientos podría ser un predictor clínico de respuesta tumoral a tener en cuenta además de

los biomarcadores ya utilizados (PD-L1, dMMR, carga mutacional)<sup>15</sup>.

Se necesitan estudios que validen esta hipótesis o incluso planteen posibles combinaciones de quimioterapia con inmunoterapia en colangiocarcinoma como ya ocurre en otros tumores.

## BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup>Kam AE, Masood A, Shroff AT. Current and emerging therapies for advanced biliary tract cancers. *Lancet*. 2021;6(11):956-969.

<sup>2</sup>Braconi C et al. Molecular perturbations in cholangiocarcinoma: Is it time for precision medicine?. *Liver Int*. 2019;39(1):32-42.

<sup>3</sup>Gómez España MA et al. SEOM clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer. *Clin Transl Oncol*. 2021;23(5):988-1000.

<sup>4</sup>Goeppert B et al. Mismatch repair deficiency is a rare but putative therapeutically relevant finding in non-liver fluke associated cholangiocarcinoma. *Br J Cancer*. 2018;120:109-114.

<sup>5</sup>Kai Y et al. Success rate of microsatellite instability examination and complete response with pembrolizumab in biliary tract cancer. *JGH Open*. 2021;21;5(6):712-716.

<sup>6</sup>Le DT et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-413.

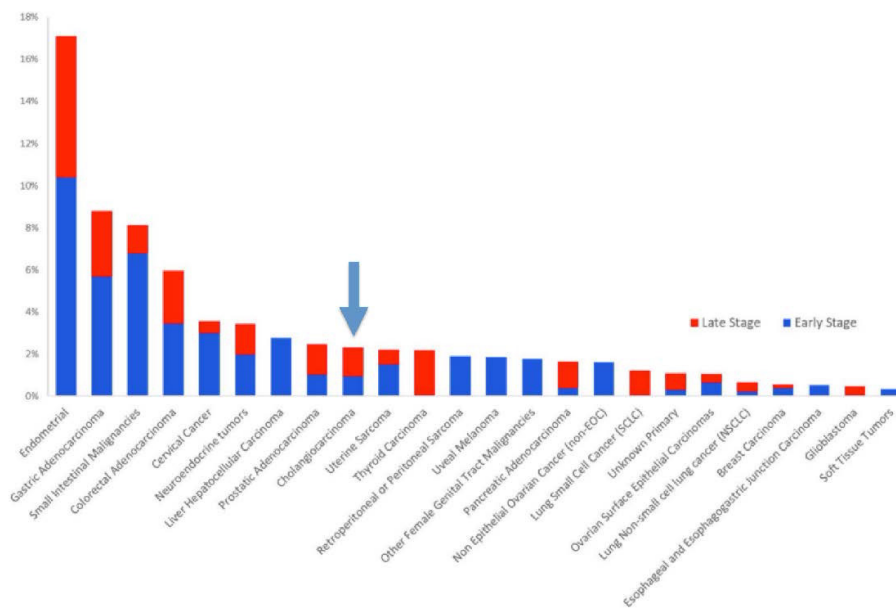
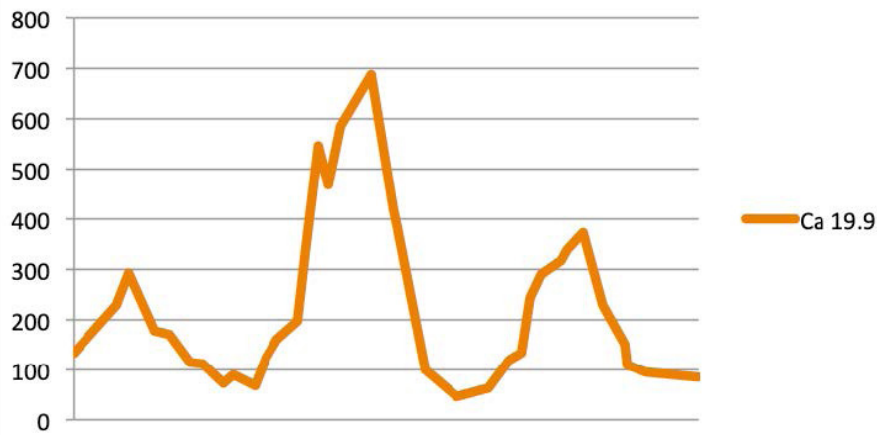
<sup>7</sup>Ju JY et al. Mismatch Repair Protein Deficiency/Microsatellite Instability Is Rare in Cholangiocarcinomas and Associated With Distinctive Morphologies. *Am J Clin Pathol*. 2020;153:598-604

<sup>8</sup>Jakubowski CD, Azad NS. Immune checkpoint inhibitor therapy in biliary tract cancer (cholangiocarcinoma). *Chin Clin Oncol*. 2020;9(1):2.

<sup>9</sup>Ten Broeke SW et al. Cancer Risks for PMS2-Associated Lynch Syndrome. *J Clin Oncol*. 2018;36(29):2961-2968.

<sup>10</sup>Hadash-Bengad R et al. Immunotherapy Potentiates the Effect of Chemotherapy in Metastatic Melanoma: A Retrospective Study. *Front. Oncol*. 2020;10(70).

## Evolución Ca 19.9



### Genetic alterations

- IDH1, IDH2

- EPHA1

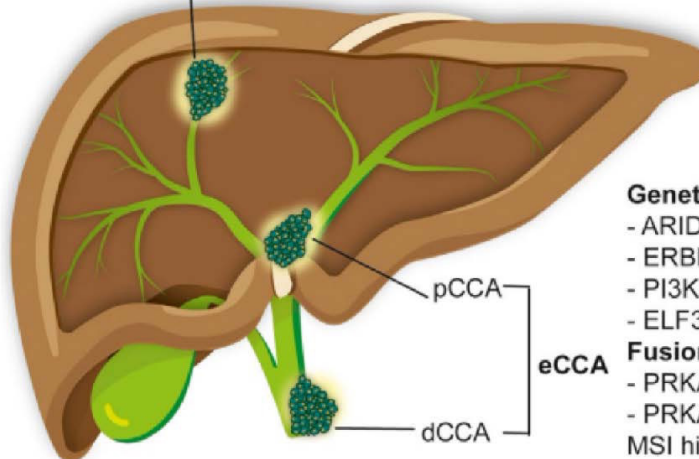
- BAP1

**Fusion**

- NTRK

- FGFR2

iCCA



### Genetic alterations

- ARID1A/ARIDB

- ERBB family

- PI3KCA

- ELF3

**Fusion**

- PRKACA

- PRKACB

MSI high

eCCA

pCCA

dCCA

<sup>11</sup>Schvartsman G et al. Response rates to single-agent chemotherapy after exposure to immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2017;112:90-95.

<sup>12</sup>Saleh K. Response to salvage chemotherapy after progression on immune checkpoint inhibitors in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer*. 2019;121:123-129

<sup>13</sup>Saint-Jean M, Fronteau C, Peuvrel L, Khammari A, Vareyc E, Quéreux G et al. Chemotherapy efficacy after first-line immunotherapy in 18 advanced melanoma patients. *Medicine(Baltimore)*. 2020;99(29):e21329.

<sup>14</sup>Park SE et al. Increased Response Rates to Salvage Chemotherapy Administered after PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2018;13(1):106-111.

<sup>15</sup>Das S, Johnson BD. Immune-related adverse events and antitumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):306.

## *¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?*

1. Demuestra el beneficio de la inmunoterapia en un tumor poco frecuente, con mal pronóstico y escasas opciones terapéuticas.
2. Es un ejemplo de excepcional respuesta a quimioterapia en

tercera línea tras tratamiento con inmunoterapia en colangiocarcinoma.

3. Pone de manifiesto la importancia de determinar la biología molecular de los tumores para poder ofrecer la mejor opción terapéutica/manejo más personalizado.

# CARCINOMA DE ORIGEN DESCONOCIDO: A PROPÓSITO DE UN CASO SOBRE COMO CONTEXTUALIZAR LOS NUEVOS RECURSOS DE ANÁLISIS GENÓMICOS

Calvo Castillo ML<sup>1</sup>, Vacas Rama A<sup>1</sup>, Santos Peña M<sup>1</sup>, Beato Zambrano C<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Jerez de la Frontera (Cádiz)  
Correo electrónico: mlcc93@hotmail.es

## INTRODUCCIÓN

Los tumores de origen desconocido son un verdadero reto diagnóstico- terapéutico. En los últimos años, los avances en tecnologías genómicas han condicionado un mejor conocimiento de éstos, aunque aún existen ciertas limitaciones en la identificación del origen de estas neoplasias. En este sentido, la historia natural de la enfermedad resulta, en ocasiones, poco esperada, sorprendente y reveladora.

Exponemos un caso clínico que constituye un buen ejemplo del desafío que suponen los tumores de origen desconocido, así como de la utilidad de las nuevas plataformas genómicas para filiar el origen de la enfermedad o predecir su sensibilidad a fármacos.

## CASO CLÍNICO

**ANAMNESIS.** Mujer de 68 años con antecedentes personales de obesidad, hipertensión, diabetes mellitus y bloqueo auriculoventricular de primer grado. Ingresa en el servicio de Medicina interna para estudio de masa en cadera izquierda dolorosa con limitación funcional de un año de evolución aproximadamente. Además del cuadro anterior, astenia y anorexia con importante pérdida de peso. Sin otra sintomatología de interés.

**EXPLORACIÓN FÍSICA.** Auscultación cardiopulmonar sin hallazgos patológicos. Masa palpable en región acetabular de cadera izquierda, dolorosa con la palpación, de unos 10 cm en su diámetro máximo. Limitación de las rotaciones internas y externas de dicho miembro. Marcha con ligero apoyo de carga sobre miembro inferior derecho.

Sin alteraciones de la sensibilidad. Fuerza MII 3/5, fuerza MID sin alteraciones.

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

- TAC TÓRAX-ABDOMEN-PELVIS: Tórax sin alteraciones. Abdomen-Pelvis: Lesión lítica que afecta al hueso ilíaco izquierdo, expansiva, con importante componente de partes blandas (9 x 4 cm aproximadamente) y realce heterogéneo. Produce una infiltración del músculo psoas-ilíaco izquierdo y se extiende hacia la hemipelvis izquierda y la pared lateral del hemiabdomen izquierdo. Engloba a la arteria ilíaca izquierda sin ocluirarla y al uréter izquierdo distal condicionando hidronefrosis moderada. Adenopatías patológicas inguinales de hasta 2 cm.
- RMN CRANEO Y COLUMNA CERVICO-DORSAL: Cráneo sin hallazgos patológicos. La médula es normal en toda su extensión. Discretos signos de atrofia frontoparietal. Listesis grado I L4-L5 de probable origen degenerativo y moderada estenosis de canal a este nivel. Cambios degenerativos generales.
- FOUNDATION ONE LIQUID: mutación en p53 y ATM.

**ANATOMÍA PATOLÓGICA.** Carcinoma poco diferenciado. Se solicitaron técnicas inmunohistoquímicas con resultado, en células neoplásicas, positivo intenso y difuso para CK7/CD138/GATA3/P63/P40, positivo intenso focal para EMA, y negativo para CK5- 6/CK20/CD99/TTF1/Receptores hormonales de estrógenos y progesterona/uroplaquina 3. Todo lo anterior permitió concluir, unido al estudio histomorfológico, en el resultado de neoplasia maligna de estirpe epitelial (carcinoma) sin origen concreto, con inmunofenotipo sugestivo de diferenciación escamosa/urotelial/mama (células epiteliales tipo basal) y/o cutáneo-anexial.



**DIAGNÓSTICO.** Carcinoma de origen desconocido pobremente diferenciado (lesión lítica en el hueso ilíaco izquierdo con masa de partes blandas asociada que infiltra el músculo ilíaco) con mutación en p53 y ATM por Foundation One Liquid.

**TRATAMIENTO.** Tratamiento de primera línea según esquema de carboplatino + paclitaxel. Tratamiento de soporte con filgrastim x 4 días tras cada ciclo + bemparina 3.500 UI/día profiláctica+ hierro oral + EPO semanal.

**EVOLUCIÓN.** Hasta la fecha actual la paciente ha completado un total de 9 ciclos con el esquema planteado en primera línea con carboplatino + paclitaxel con excelente tolerancia (intervalo libre de progresión de 11 meses). Fue necesario durante el proceso diagnóstico RT antiálgica en hueso ilíaco y acetábulo izquierdos y además, la colocación de una nefrostomía percutánea por atrapamiento de uréter izquierdo con buen funcionamiento del mismo y seguimiento por Urología.

La última RMN de pelvis de control sospechó progresión de enfermedad que finalmente fue descartada tras nueva prueba de imagen realizada de manera precoz. Esta buena evolución puede ser esperable gracias al perfil mutacional combinado de nuestro paciente, pudiendo ser la presencia simultánea de alteraciones en p53 y ATM predictoras de una mejor respuesta a la quimioterapia genotóxica.

Ante la situación anterior y en previsión de probable progresión futura, se revisó la bibliografía actual y se valoró tratamiento dentro de ensayo clínico aprovechando como diana terapéutica una de las mutaciones encontradas. El ensayo más interesante, estaba basado en una molécula inhibidora de la enzima ATR, relacionada con la reparación del ADN en tumores con defectos en genes como ATM. En caso de no ser candidato a la opción anterior, se planteó considerar entonces FOLFIRI vs capecitabina en monoterapia como tratamiento asistencial.

## DISCUSIÓN

El cáncer de origen desconocido es la cuarta causa de mortalidad relacionada con cáncer en el mundo, siendo su incidencia más alta entre los 60 y 75 años de edad. El pronóstico de la enfermedad es desalentador, con una supervivencia global de 2,7 a 11 meses después del diagnóstico, donde sólo un 15-20% alcanzan un año de vida. Solo el 22-23% de los pacientes con cáncer de origen desconocido presentan pronóstico favorable.

Los tumores de origen desconocido se diferencian de otros tumores primarios en sus características biológicas y en cómo se diseminan, lo que significa que pueden considerarse una entidad totalmente diferente. Existen varias hipótesis sobre su origen, pero la explicación más plausible de su agresividad y quimiorresistencia parece estar relacionada con la inestabilidad cromosómica.

Las estrategias de tratamiento para estos tumores son bastante desafiantes. Para establecer un enfoque racional del tratamiento en estos escenarios, es importante diferenciar aquellos casos en los que el sitio primario de origen del tumor es fuertemente sospechoso por las características clínicas y patológicas, en cuya situación el plan de tratamiento debe basarse en las mismas estrategias estándar establecidas para los tumores considerados primarios.

Las tradicionales biopsias de tejido tumoral presentan ciertas limitaciones como por ejemplo que en algunos casos, el tumor es de difícil accesibilidad y además pueden suponer un sesgo de muestra, ya que ofrecen un retrato del tumor en un solo punto, lo cual obvia la heterogeneidad genética espacial de los tumores, afectando negativamente a la precisión y sensibilidad de los datos obtenidos.

En los últimos años, los esfuerzos de numerosos grupos de investigación y el desarrollo de diferentes tecnologías han permitido mejorar en la detección de material tumoral en fluidos biológicos, generalmente torrente sanguíneo, impulsando el empleo de metodologías más

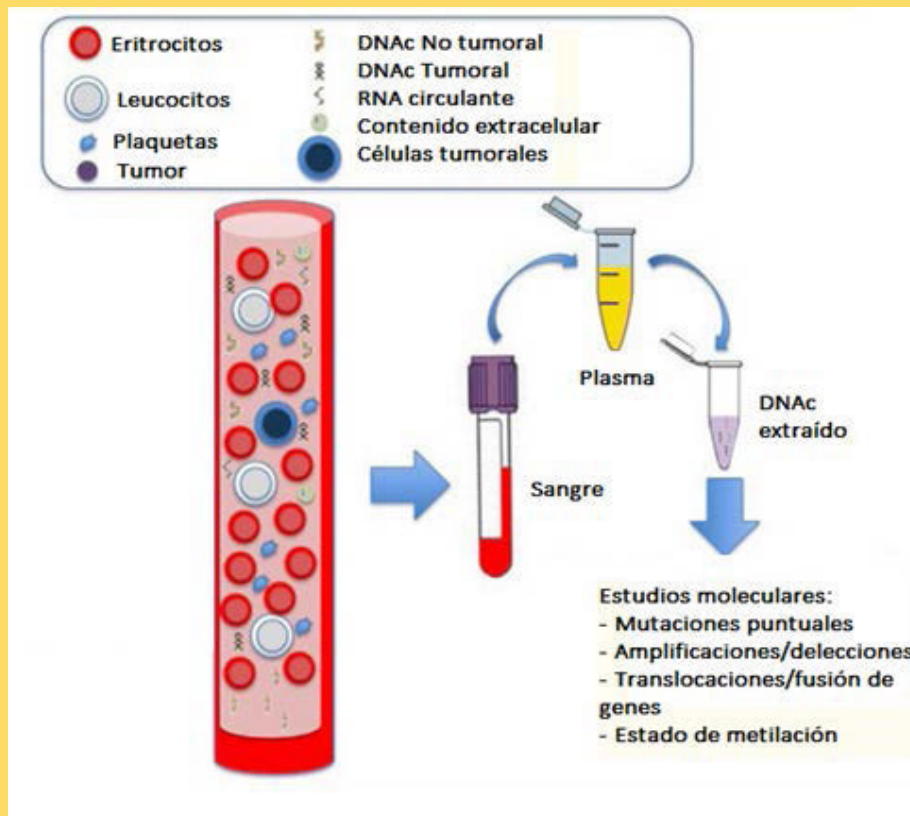


Imagen 1. Descripción del proceso durante la biopsia líquida.

## ¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?

1. El presente caso expresa las limitaciones de las nuevas tecnologías, que siempre deben ser integradas con la clínica y la evolución de la propia enfermedad.
2. Este caso supone también un aliciente para no abandonar la búsqueda de opciones diagnósticas y terapéuticas, que ayuden a mejorar el mal pronóstico de este grupo de pacientes.
3. En este supuesto se dispuso de un amplio conjunto de pruebas diagnósticas, entre ellas las de tipo genómico, y sin embargo, fue la aceptable evolución de la enfermedad lo que supuso la clave terapéutica de una neoplasia tan poco frecuente.

específicas para el diagnóstico, pronóstico, y selección de tratamientos.

La biopsia líquida es una técnica poco invasiva que puede establecer el perfil molecular del tumor al inicio del tratamiento y durante la progresión, y también puede capturar la heterogeneidad genómica dinámica intrapaciente. Incluye la prueba de ADN tumoral circulante (ctDNA), células tumorales circulantes o exosomas, ARN plaquetario y ARN tumoral circulante (ctRNA) en diferentes fluidos. Las mutaciones en el gen TP53 son las mutaciones más comúnmente adquiridas en las neoplasias pero actualmente no hay terapias que se dirijan contra esta vía al igual que ocurre con las mutaciones presentes en el gen ATM.

A medida que las técnicas de secuenciación masiva brindan más información, interpretar y priorizar las alteraciones genómicas clínicamente relevantes plantea un desafío importante.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hernández Jiménez J, Borrás Blasco C. Análisis de biopsias líquidas para el diagnóstico del cáncer: revisión sistemática. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2020;55(6):343-349.
- Morris SM. A role for p53 in the frequency and mechanism of mutation. *Mutat Res.* 2002;511(1):45-62.
- Maximiano Alonso C. Carcinoma de origen desconocido: ¿nos acercamos al origen?. *Rev Clin Esp.* 2009;209(9):407-408.
- Losa F, Iglesias L, Pané M, et al. Declaración de consenso de 2018 de la Sociedad Española de Patología y la Sociedad Española de Oncología Médica sobre el diagnóstico y tratamiento del cáncer de primario desconocido. *Clin Transl Oncol.* 2018;20(11):1361-1372.
- Remón J, García-Campelo R, de Álava E, et al. Biopsia líquida en oncología: una declaración de consenso de la Sociedad Española de Patología y la Sociedad Española de Oncología Médica. *Clin Transl Oncol.* 2020;22(6):823-834.
- Poulet G, Massias J, Taly V. Liquid Biopsy: General Concepts. *Acta Cytol.* 2019;63(6):449-455.
- Junqueira-Neto S, Batista IA, Costa JL, Melo SA. Liquid Biopsy beyond Circulating Tumor Cells and Cell-Free DNA. *Acta Cytol.* 2019;63(6):479-488.
- Costa JL, Schmitt FC. Liquid Biopsy: A New Tool in Oncology. *Acta Cytol.* 2019;63(6):448.

# NUEVO PARADIGMA EN COLANGIOCARCINOMA: SUMANDO VÍAS ACCIONABLES ¿SUMAMOS SUPERVIVENCIA?

Facundo Alberti Vargas<sup>1</sup>, Alberto Varas Perez<sup>2</sup>, Pau Frías Ruiz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Genesiscare Jerez <sup>2</sup>Hospital Universitario de Jerez  
Correo electrónico: facundoalbertivargas@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

Los colangiocarcinomas constituyen un grupo de tumores heterogéneos muy agresivos considerados tumores raros, que surgen del epitelio biliar y se dividen, en función de su localización, en peri hiliar (50-60%), distal (20-30%) e intrahepático (10-20%)<sup>1</sup>.

A pesar del mayor conocimiento, diagnóstico y desarrollo de terapias en pacientes con colangiocarcinoma, el pronóstico de estos pacientes no ha mejorado sustancialmente en la última década, con una supervivencia a 5 años que se sitúa entre un 7 y un 20%<sup>2</sup>.

Los grandes avances tecnológicos de las últimas décadas, destacando reducciones de tiempo y coste de secuenciación por los métodos basados en next-generation sequencing (NGS) ha permitido abordar el estudio exhaustivo del genoma, poniendo de manifiesto la heterogeneidad genética de estos tumores y ha permitido descubrir nuevas dianas farmacológicas prometedoras en colangiocarcinoma como son las mutaciones BRAF<sup>3</sup> y de FGFR<sup>4</sup>.

## CASO CLÍNICO

**ANAMNESIS.** Mujer de 55 años con antecedentes personales de artritis reumatoide. En su tratamiento habitual destaca deflazacort e ibuprofeno si precisa.

**EXPLORACIÓN FÍSICA.** Paciente con ECOG 0 que acude en septiembre de 2018 consulta a digestivo por epigastralgia de 2 años de evolución, se palpa tumoración en hipocondrio derecho por lo que se realiza RMN y TAC.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** Se realiza RMN hepática, detectándose una masa en los segmentos laterales (II-III y IV) del lóbulo hepático izquierdo de 51 x 87 x 55 mm y TAC de tórax-abdomen-pelvis que informa de una masa hepática de 87 x 55 x 55 mm cuyas características sugieren colangiocarcinoma intrahepático.

**DIAGNÓSTICO.** Con la sospecha de colangiocarcinoma intrahepático, se intervino en octubre de 2018 mediante hepatectomía izquierda y colecistectomía sin complicaciones.

El resultado anatomopatológico fue de colangiocarcinoma tipo adenocarcinoma con patrón acinar y trabecular pobremente diferenciado que presentaba invasión linfovascular y perineural. Cápsula hepática sin infiltración y bordes de resección libres, el más cercano a 3 mm pT3NxM0, R0.

**TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN.** Se decide en comité iniciar tratamiento adyuvante con esquema Gemcitabina-Capecitabina en paciente con ECOG 0. Recibió 4 ciclos desde diciembre de 2018 hasta febrero de 2019.

En Julio de 2019 se produce recaída hepática y aparición de adenopatías y nódulo suprarrenal con un intervalo libre de enfermedad de 8 meses. Se realiza PAAF con citología altamente sospechosa de malignidad y se inicia tratamiento para primera línea metastásica con Cisplatino-Gemcitabina desde agosto hasta diciembre de 2019 (6 ciclos).

En enero de 2020 el TAC de control muestra progresión de enfermedad con aumento de tamaño de la lesión hepática con un intervalo libre de progresión (ILP) de 5,5 meses. En febrero de 2020 se exploran los ensayos clínicos disponibles y se remite a la paciente para "prescreening" en

un ensayo tipo "basket" cuyo objetivo es tratar mutaciones de FGFR 1 y 2. Se le realiza NGS Foundation One® en febrero de 2020 siendo fallo de screening al no encontrarse dichas mutaciones.

En marzo inicia tratamiento de segunda línea con folfox hasta noviembre de 2020 donde se evidencia progresión con un ILP de 8 meses (Imagen 1, 2 y 3).

Se revisaron las mutaciones encontradas en el Foundation One®, informándose como significado incierto: BRAF G469R, pérdida de CDKN2A, pérdida CDKN2B, EPHA6 R337H y significado desconocido FGFR4 G430R. Tras revisión bibliográfica, haber agotado las líneas convencionales de tratamiento y sin ensayo clínico disponible en aquel momento, se solicita uso combinado fuera de indicación del inhibidor de RAF Dabrafenib y el inhibidor de MEK Trametinib al presentar la mutación BRAF G469R.

Se inicia tratamiento con Dabrafenib Trametinib en noviembre de 2020 con buena tolerancia, alcanzando enfermedad estable (Imagen 4).

**SITUACIÓN ACTUAL.** Tras 10 ciclos de tratamiento la paciente presenta progresión de las lesiones hepáticas en septiembre de 2021 con un ILP de 9,5 meses, manteniendo ECOG 0 (Imagen 5).

Se presenta el caso en el comité molecular del Grupo Español Transversal de Tumores Huérfanos e Infrecuentes, tras el mismo y con el informe del comité de expertos se solicita uso compasivo con el pan-inhibidor de FGFR erdafitinib para la mutación FGFR4 G430R, iniciándose tratamiento en octubre de 2021.

## DISCUSIÓN

En el presente caso se detectó una mutación BRAF G469R, asociada a activación de quinasas y, por tanto, considerada driver<sup>5</sup> en cáncer de pulmón y en melanoma. Se han visto respuestas duraderas con la administración de inhibidores de BRAF y MEK en pacientes con cáncer de pulmón<sup>6</sup>, sin embargo, no hay ningún caso publicado

en colangiocarcinoma con mutación BRAF-no V600E.

Además, se detectó mutación FGFR4, por lo que a la progresión con dabrafenib trametinib se intentó incluir a la paciente en el ensayo Ragnar<sup>7</sup> para pacientes con colangiocarcinoma y mutaciones en FGFR 1-4. Actualmente no existen datos de eficacia para pacientes con mutaciones en FGFR4 tratados con inhibidores de FGFR. Ante la falta de alternativas terapéuticas y estar cerrada la cohorte de colangiocarcinoma en el ensayo Ragnar, se solicita uso compasivo al laboratorio y la AEMPS.

Este caso pone de manifiesto la oportunidad que brindan las nuevas técnicas de secuenciación en los tumores huérfanos e infrecuentes en los que, de forma general, reciben menor financiación para la investigación y, por tanto, existe menor evidencia y mayor incertidumbre en la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas de estos pacientes<sup>8</sup>.

El desarrollo en los últimos años de la tecnología NGS ha supuesto una revolución y ha permitido la aproximación agnóstica, en función de una determinada alteración genómica, de numerosos tumores infrecuentes. Se ha observado que una muestra secuenciada de tumor puede identificar un amplio rango de mutaciones accionables por diferentes fármacos y que entre un 39 y 90% de los pacientes a los que se les realiza NGS presentan al menos una mutación diana con potencial fármaco dirigido. Además, el tratamiento con fármacos dirigidos se ha asociado con una mayor supervivencia libre de progresión y mayores tasas de respuesta que la terapia convencional<sup>9</sup>.

Sin embargo, debido a la complejidad de los paneles genéticos y la comprensión limitada de los datos genómicos, la interpretación de dichas pruebas moleculares para la toma de decisiones no es sencilla. Únicamente el 30-50% de los oncólogos se sienten con confianza sobre sus conocimientos en genómica que guíen la toma de decisiones sobre el tratamiento<sup>10</sup>. En este escenario los comités multidisciplinares moleculares de tumores ofrecen una herramienta muy útil, pues están constituidos por expertos con



Imagen 1.



Imagen 2.



Imagen 3.



Imagen 4.



Imagen 5.

## ¿POR QUÉ ES ESPECIAL ESTE CASO?

1. No hay casos publicados de pacientes con colangiocarcinoma que presenten mutación BRAF-no V600E tratados con inhibidores de BRAF y MEK.
2. En la última década no se ha producido aumentos de supervivencia notables en colangiocarcinoma con la quimioterapia. El desarrollo de las nuevas técnicas de secuenciación y descubrimiento de dianas moleculares brindan una oportunidad para los pacientes que presentan en este tipo de tumor raro, donde se ha puesto de manifiesto la heterogeneidad genética del mismo.
3. Los comités multidisciplinares moleculares de tumores son imprescindibles en la interpretación de los resultados de NGS, la interpretación de las diferentes mutaciones encontradas y en la toma de decisiones que orienten el tratamiento.
4. -Es de vital importancia conocer los aspectos regulatorios y vías de acceso a medicamentos en usos especiales: importancia de explorar la posibilidad de utilizar los medicamentos dirigidos dentro de ensayo clínico siempre que sea posible. Cuando no sea posible debe conocerse el procedimiento para utilizarlos fuera de indicación o como uso expandido.

experiencia en el manejo de estas plataformas, en la interpretación de los resultados genéticos y en investigación, pues conocer los ensayos que hay en marcha es fundamental para orientar la posible inclusión de pacientes, al igual que conocer las diferentes opciones terapéuticas disponibles.

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup>Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v28-v37.
- <sup>2</sup>Banales JM, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Sep;17(9):557-588.
- <sup>3</sup>Subbiah V, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol*. 2020 Sep;21(9):1234-1243.
- <sup>4</sup>Silverman IM, Murugesan K, Lihou CF, et al. Comprehensive genomic profiling in FIGHT-202 reveals the landscape of actionable alterations in advanced cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2019; 37(Suppl. 15): 4080.
- <sup>5</sup>Negrao MV, et al. Molecular Landscape of BRAF-Mutant NSCLC Reveals an Association Between Clonality and Driver Mutations and Identifies Targetable Non-V600 Driver Mutations. *J Thorac Oncol*. 2020 Oct;15(10):1611-1623.
- <sup>6</sup>Kwang Chae Y, et al. Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: A Focused Analysis of BRAF Alterations and Case Report of a BRAF Non-V600-Mutated Tumor Responding to Targeted Therapy. *JCO Precision Oncology* 2018 :2, 1-12
- <sup>7</sup>A Study of Erdafitinib in Participants With Advanced Solid Tumors and Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Gene Alterations. [disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04083976>].
- <sup>8</sup>Dugger SA, Platt A, Goldstein DB. Drug development in the era of precisión medicine. *Nat Rev Drug Discov*. 2018 March ; 17(3): 183–196.
- <sup>9</sup>Schwaederle M, et al. Association of Biomarker-Based Treatment Strategies With Response Rates and Progression-Free Survival in Refractory Malignant Neoplasms: A Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016 Nov 1;2(11):1452-1459.
- <sup>10</sup>Gray SW, Hicks-Courant K, Cronin A et al. Physicians' attitudes about multiplex tumor genomic testing. *J Clin Oncol* 2014;32:1317–1323.





**GETTHI**  
Grupo Español de Oncología Transversal  
y Tumores Huérfanos e Infrecuentes