

# *Comité multidisciplinar de Sarcoma Infrecuente*

*Dra. Sara Campos*

*Hospital Univ. Miguel Servet,  
Zaragoza*



**Universidad  
Europea** MADRID



*Máster en Tumores Musculoesqueléticos*

# Caso clínico

Varón 44 años.

**Antecedentes personales:** Alergia a AAS y budesonida nasal. Exfumador (20paq/año). Migrañas. Necrosis avascular de cadera derecha (2009).

## Historia oncológica:

Mayo 2015: consulta por cuadro de 5-6 meses de astenia + febrícula + alteración ritmo deposicional + dolor en flanco izquierdo. Se realiza:

**Analítica:** Fe 25 (IST 10%), Hb 13.1 (Hto 40.5%).

Gastroscofia y colonoscopia: normales.

**TC TAP (13/05/15):** masa sólida en polo inferior del riñón izquierdo (17x13cm), con hipodensidad central, que infiltra parénquima renal.

Dos micronódulos pulmonares inespecíficos.



**...se remite a Urología**

# ¿Cuál es la sospecha diagnóstica?

- Carcinoma renal de células claras.
- Metástasis de cáncer de pulmón.
- Carcinoma de medula renal.
- Sarcoma renal.

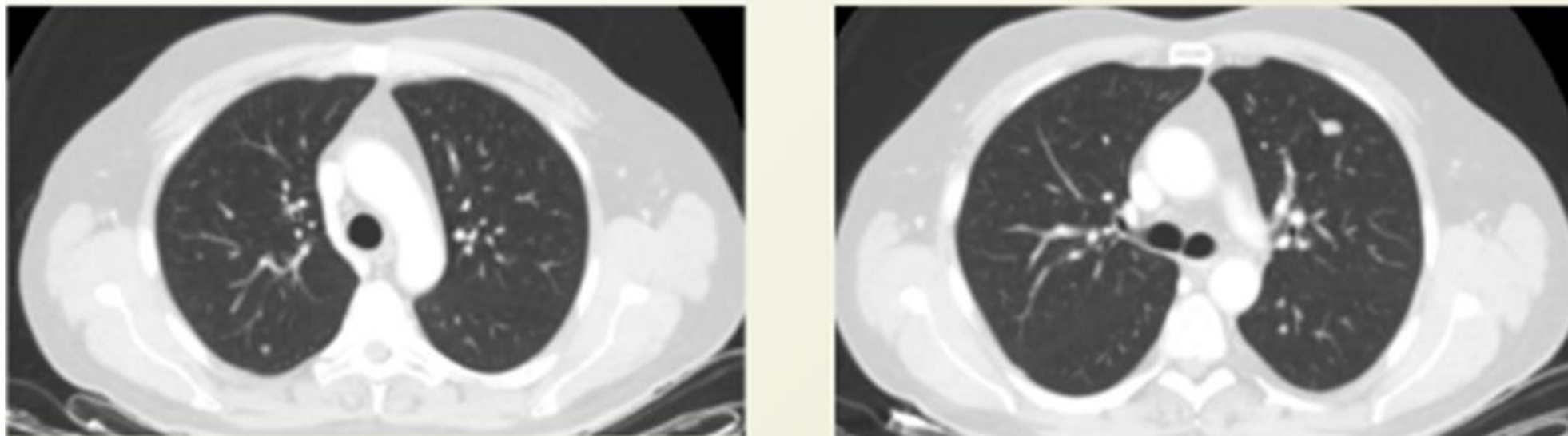
# Caso clínico

**Julio 2015:** se interviene mediante nefrectomía radical izquierda.

AP: ***CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS*** pT3a pN0, de 12.5cm, grado Fuhrman 4.

**Julio 2015-Noviembre 2016:** siguió controles en Urología sin evidencia de enfermedad.

**Diciembre 2016:** se objetivan 2 nódulos pulmonares de nueva aparición, uno de 5mm en LSD y otro de 11mm en LSI, sospechosos de metástasis.



# ¿Qué actitud tomar a continuación?

- Pedir PET/TC para continuar estudio.
- Programar metastasectomías pulmonares.
- Observación y control en 3 meses.
- Esperar a la siguiente diapositiva.

# Caso clínico

**Marzo 2017:** tras revisar el caso en Comité, se decide resección atípica de varios nódulos del campo pulmonar izquierdo.

AP: *metástasis de ANGIOMIOLIPOMA EPITELIOIDE...*



# Caso clínico

## REPASEMOS...

**Julio 2015:** nefrectomía radical izquierda.

AP: *Carcinoma renal de células claras* pT3a pN0, de 12.5cm, grado Fuhrman 4

**Marzo 2017:** resección atípica de varios nódulos del campo pulmonar izquierdo.

AP: *metástasis de Angiomiolipoma epitelióide*

# ¿Qué hacemos ahora?

Revisar comparativamente las dos AP.

Continuar controles como dos primarios diferentes.

Iniciar QT adyuvante.





# Caso clínico

...Revisión AP pieza nefrectomía...

***ANGIOMIOLIPOMA EPITELIOIDE*** con atipia y expresión IHQ de HMB 45, actina de músculo liso, Melan A y focal de CD10 y vimentina. También expresa TFE-3. CK7 (-).

¿Qué es esto?



# Angiomiolipoma epiteliode renal

Los angiomiolipomas renales (**AML**) son tumores mesenquimales **benignos**, que pertenecen al grupo de tumores de células epitelioides perivasculares (**PEComas**).

AML epiteliode es una variante histológica **poco común**: supone 1% de los tumores renales y 4.6%–7.7% de los AML renales.

**Más frecuente en mujeres en la 4ª década de la vida.**

Generalmente se presenta como masa única de aparición esporádica.

Tienen un **comportamiento clínico agresivo** y pueden malignizar.

**Un tercio de los casos desarrollan metástasis a distancia.**

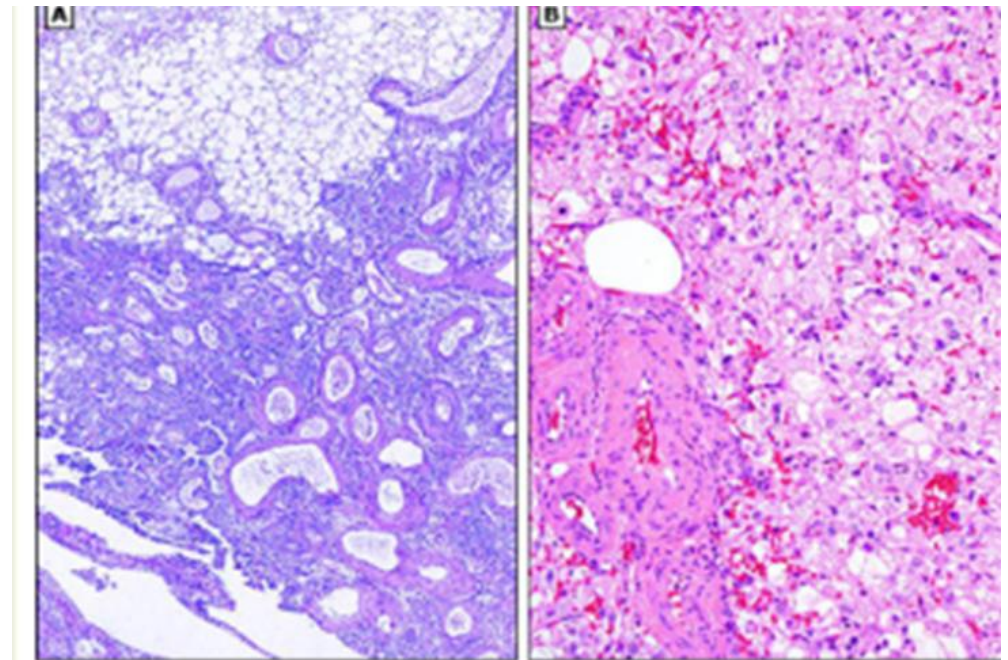
# Angiomiolipoma epitelióide renal

Los AML están constituidos por vasos sanguíneos dismórficos, **tejido adiposo maduro** y **músculo liso**.

2 variantes histológicas:

- **CLÁSICA** (<10% componente celular epitelióide).
- **EPITELIOIDE** (>10% componente celular epitelióide). Suelen ser pobres en grasa.

IHQ: positivo para actina de músculo liso, HMB-45, Melan-A. Negativo para CK.



(A) Classic AML containing adipose tissue, abnormal blood vessels with thickened walls, and spindle smooth muscle-like cells.

(B) Epithelioid AML containing round-to-polygonal epithelioid cells with round nucleoli and abundant granular cytoplasm.

# Angiomiolipoma epitelióide renal

Prueba de imagen: TC +/- RM

Característica distintiva de los AML: presencia de grasa...

AML epitelióide frecuentemente es POBRE EN GRASA.

Si no se detecta grasa, difícil diagnóstico diferencial con otras masas renales BIOPSIA y/o exéresis de la lesión (AP)

Mayor riesgo de transformación maligna...

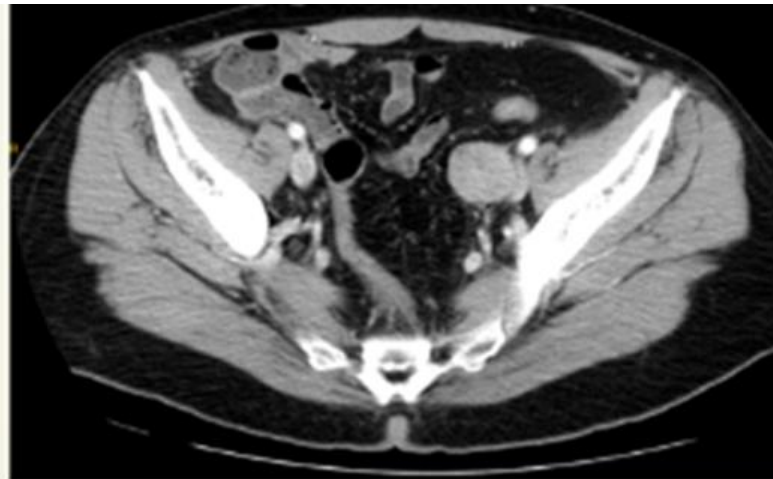
- $\geq 70\%$  atipia nuclear epitelial.
- Recuento mitótico  $\geq 2/10$  campos de alta potencia.
- Figuras mitóticas atípicas.
- Necrosis
- $>70\%$  células epitelioides o  $>60\%$  células atípicas.
- Tamaño del tumor  $>9$  cm.
- Trombos tumorales



# Caso clínico

**Julio 2017:** se objetiva progresión en TC... (4 meses tras metastasectomías pulmonares).

- Masa en flanco izquierdo (104x87mm), con áreas de hipodensidad central y componente de partes blandas de predominio periférico.
- Nódulo en región ilíaca externa izquierda (33x27mm), sugestivo de implante o adenopatía.
- Aumento de tamaño de varios micronódulos en campo pulmonar derecho.



# ¿Qué actitud terapéutica realizarías?

- Iniciar tratamiento con QT con adriamicina.
- Rescate quirúrgico de todas las lesiones.
- Continuar seguimiento hasta empeoramiento sintomático.
- Iniciar inhibidor de m-TOR.



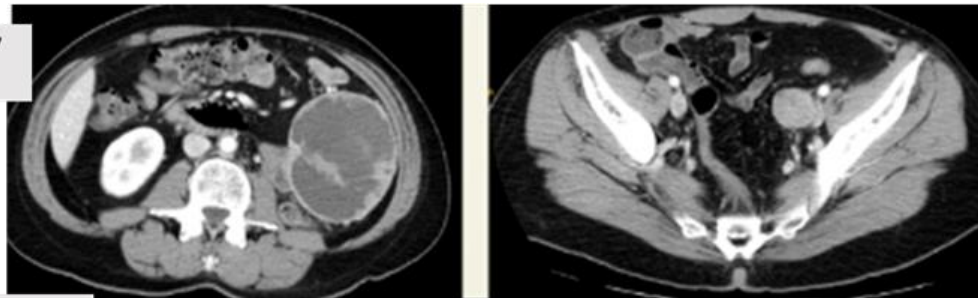
# Caso clínico

**Julio 2017:** ante progresión, se solicita uso fuera de indicación de *Everolimus*.

Inicia tratamiento con dosis 10mg/día el 26/07/17, que hay que reducir en 2 semanas a 5mg/día por mala tolerancia (astenia G3).

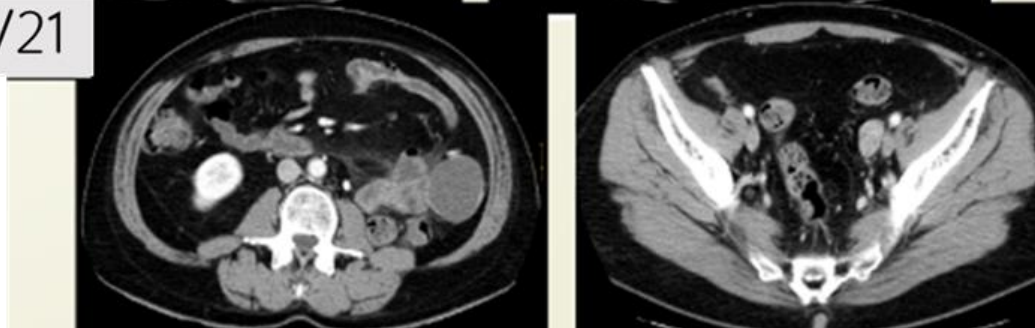
**Julio 2017 - Febrero 2022:** siguió controles con disminución progresiva de las lesiones y estabilidad de la enfermedad.

TC 19/07/17



- Implante en flanco izquierdo (104x87mm).
- Adenopatía iliaca externa izquierda (33x27mm).

TC 20/01/21



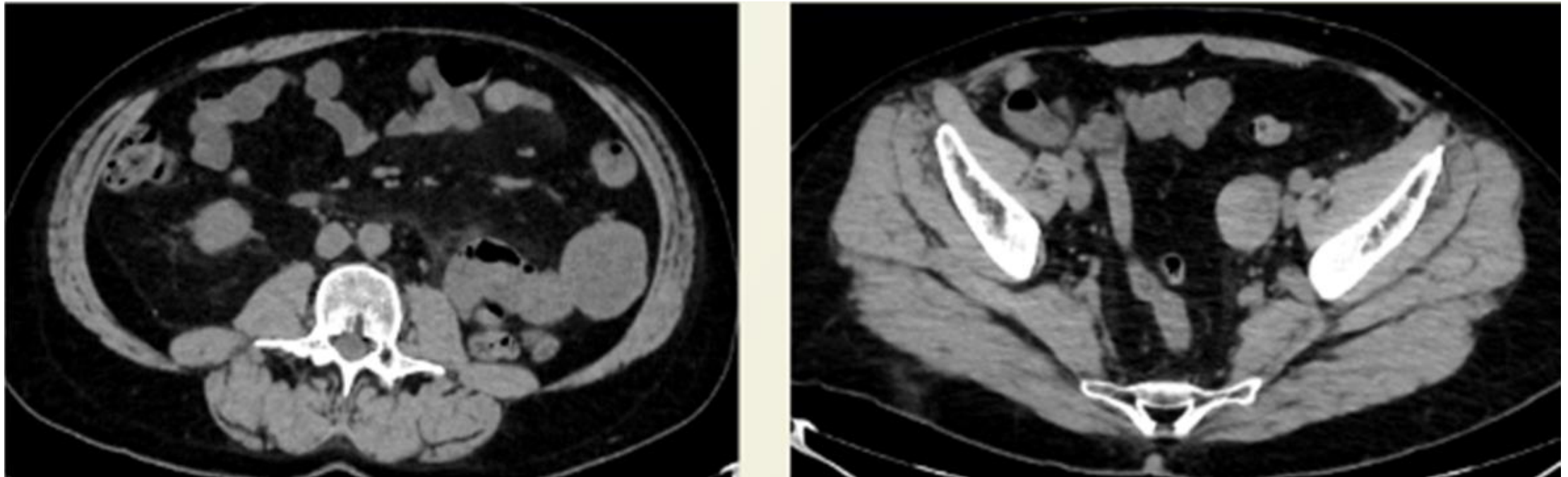
- Implante en flanco izquierdo (53mm)
- Adenopatía iliaca externa izquierda (19mm).



# Caso clínico

Marzo 2022 (4 años y 7 meses desde el inicio):

- Implante en flanco izquierdo (49mm vs 53), menor que en estudio previo.
- Adenopatía iliaca izquierda (32 mm vs 19) mayor que en estudio anterior.



## ¿Qué actitud tomarías?

- Continuar everolimus hasta progresión franca sintomática
- Cambiar a sirolimus.
- Cambiar a adriamicina.
- Plantear cirugía de la lesión en progresión

## Caso clínico

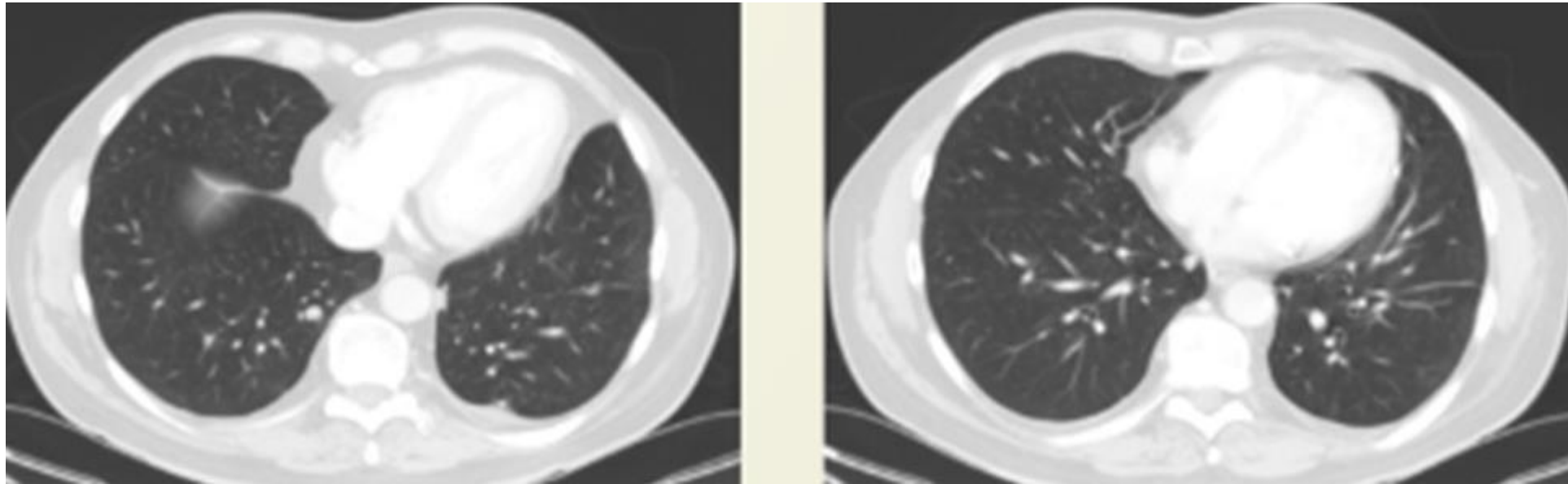
**Abril 2022:** tras presentar el caso en Comité, se decide *resección de ambas lesiones (flanco izquierdo e iliaca izquierda)*.

AP: metástasis de **ANGIOMIOLIPOMA EPITELIOIDE**. Necrosis: presente, 85% y 25% (implante del flanco y de cadena iliaca externa respectivamente).

## Caso clínico

**Junio 2022:** tras conocer resultados AP, ante astenia limitante, se decide suspender Everolimus durante 3 semanas.

**Julio 2022:** tras descanso terapéutico, se objetiva progresión pulmonar. Se decide retomar Everolimus 5mg/día y seguir controles.



## Caso clínico

Septiembre de 2023 (1 año y 3 meses desde el reinicio):  
estabilidad radiológica, continua Everolimus.

Lleva más de 5 años de enfermedad metastásica en  
tratamiento con Everolimus, con buena respuesta.

# Tratamiento

## Fundamental valorar:

- Signos/síntomas
- Tamaño (>4-6cm)
- Tumor único o múltiple
- Riesgo de transformación maligna
- Riesgo de hemorragia

### Mayor riesgo de hemorragia...

- AML >6 cm
- Tasa de crecimiento AML >2.5 mm al año
- Aneurisma intralesional >5 mm
- Embarazada o terapia hormonal
- Anticoagulación o coagulopatía
- HTA no controlada

### Mayor riesgo de transformación maligna...

- $\geq 70\%$  atipia nuclear epitelial.
- Recuento mitótico  $\geq 2/10$  campos de alta potencia
- Figuras mitóticas atípicas
- Necrosis
- $>70\%$  células epiteloides o  $>60\%$  células atípicas
- Tamaño del tumor  $>9\text{cm}$
- Trombos tumorales

# Tratamiento

## Si $\leq 4$ cm y asintomático:

- Conducta expectante (seguimiento anual)

## Si $>4-6$ cm y/o sintomático...

- Cirugía
  - Preservadora de nefronas: Nefrectomía parcial/enucleación
  - Nefrectomía completa o radical
- Embolización selectiva de arteria renal
- Ablación por radiofrecuencia o crioablación
- Inhibidores mTOR

# Tratamiento

- **PEComas:** mutaciones en TSC1/TSC2, translocación gen TFE3  
hiperactivación cascada mTOR contribuye al crecimiento y progresión de los AML.
- **Inhibidores mTOR (Everolimus...):**
  - AML múltiples o bilaterales, con evidencia de crecimiento ( $\geq 2.5\text{mm/año}$ ) y aquellos sometidos previamente a embolización o nefrectomía.
  - Reducen el volumen del tumor y disminuyen el riesgo de progresión de las lesiones.



# Tratamiento

## INDICACIONES EVEROLIMUS (FDA)

- Cáncer de mama avanzado, RH positivo y Her2 negativo.
- Tumores neuroendocrinos avanzados de origen pancreático.
- Tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal o pulmonar.
- Carcinoma de células renales avanzado tras fracaso de sunitinib o sorafenib
- Astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) asociado con esclerosis tuberosa, no susceptible de cirugía.
- Angiomiolipoma renal asociado con esclerosis tuberosa que no requieren cirugía inmediata.

# Caso clínico

Mujer de 58 años de edad. No antecedentes personales de interés, salvo fistula anal.

## HISTORIA ONCOLÓGICA:

Enero de 2008: exéresis de una masa pleural 7 cm → AP: *Tumor fibrótico de bajo grado.*

Abril de 2012: exéresis de un nódulo pulmonar de 9 mm en lingual → AP: *Tumor Fibroso Solitario/Hemangiopericitoma.*

Julio de 2016: resección de 7 nódulos pulmonares (6 LII y 1 en la fisura pulmonar) → AP: *Fibrosarcoma Epitelioide Esclerosante.*

AP: No reordenamiento de FUS, alta expresión de vimentina, negativo para EMA, desmina, CD34, S100, SCA (Smooth Cell Actina), citoqueratinas AE1/AE3.

Se realizó estudio NGS no encontrando mutaciones tratables, pero sí la mutación característica de este tipo de tumor: **traslocación EWSR1-CREB3L1.**

En el TC postoperatorio persistía enfermedad en ambos pulmones (más de 7 nódulos) y se habían añadido **adenopatías mediastínicas.**

## ¿Qué actitud terapéutica tomarías?

- Iniciar adriamicina
- Iniciar pazopanib
- Iniciar Gemcitabina + DTIC
- Seguimiento.

# Fibrosarcoma epitelioides esclerosante

- Los fibrosarcomas corresponden al 1 – 2% de todos los sarcomas. Hay múltiples variantes incluyendo al Fibrosarcoma Epitelioides Esclerosante, que es una variante rara de mal pronóstico.
- Se caracteriza por una evolución lenta, con recurrencias locales y metástasis que ocurren principalmente a nivel pulmonar y pleural.
- AP: expresión de vimentina. Puede expresar MUC4, EMA. Negativo para SMA, desmina, CD34, Citoqueratina AE1/AE3 y S100 (como en nuestro caso). Es frecuente la presencia de la fusión EWSR1-CREB3L.

# Fibrosarcoma epitelioides esclerosante

- El tratamiento se basa en la cirugía.
- La QT se utiliza en casos de recurrencia y puede incluir una combinación de distintas moléculas (Doxorrubicina, ifosfamida, gemcitabina, docetaxel, trabectedina...).
- Recientemente se ha intentado el tratamiento con inmunoterapia.
- Pazopanib → sarcomas de partes blandas no adipocíticos tratados previamente con quimioterapia.
- Más controversial → RT.

# Caso clínico

Casi un año de seguimiento, presenta progresión a nivel pulmonar:

Fecha	Tratamiento	Comentario
Marzo a Junio de 2017	6 ciclos de <b>Adriamicina</b>	Enfermedad estable
Julio a Septiembre de 2020	<b>Pazopanib</b>	Reducciones de dosis por diarrea y síndrome palmo-plantar. Inicialmente enfermedad estable con posterior lenta progresión
Octubre de 2020 a Febrero de 2021	9 ciclos de <b>Gemcitabina + DTIC</b>	Hasta progresión pulmonar
Marzo de 2021 a Enero de 2022	<b>Pazopanib</b>	Progresión lenta

## Caso clínico

RT antiálgica por mal control del dolor en hemitórax derecho (5 sesiones de 4 Gy, dosis total de 20 Gy), en **Febrero de 2022**.

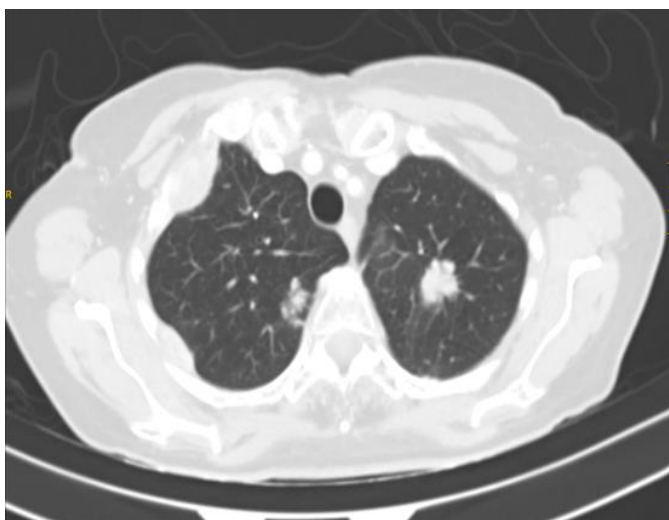
Tras RT la paciente presente buen control sintomático, y dado que se mantenía estable clínicamente y asintomática.

## ¿Qué actitud tomarías?

- Iniciar trabectedina
- Iniciar inmunoterapia
- Iniciar Ifosfamida.
- Vigilancia activa.



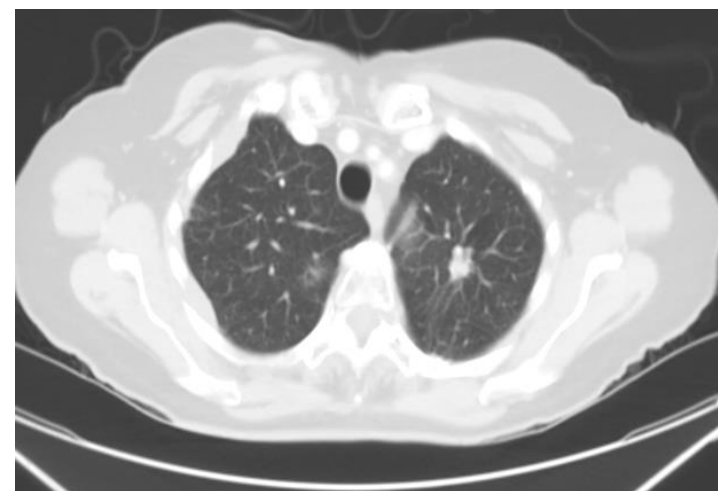
# Caso clínico



Enero de 2022



Marzo de 2022



Noviembre de 2022



RT 5 sesiones

Vacunación Covid

# Caso clínico



Enero de 2022

Marzo de 2022

Noviembre de 2022



RT 5 sesiones

Vacunación Covid



# Remisión espontánea

- **Remisión espontánea:** regresión completa o parcial, temporal o permanente, de una enfermedad maligna diagnosticada, en ausencia de tratamiento o con un tratamiento que no explica de forma adecuada la regresión observada.
- Muy pocos casos de RE se han reportado en sarcomas → el más frecuente (3 casos) es el **sarcoma cutáneo mieloide** y en todos los casos asociado a leucemia.
- Los autores apoyan el rol del **sistema inmunológico** del paciente, dado que en todos se han descrito **infecciones previo a la RE** que llevaron a elevación de diversas citoqueratinas plasmáticas.

## ¿Vacunación Covid?

Hay varios casos de RE en linfomas en pacientes que habían tenido infección por coronavirus, pero no hay ningún caso reportado asociado a la vacunación en sí misma.

# Efecto abscopal

- Otra posibilidad puede ser la inducción de un Efecto Abscopal.
- **Efecto abscopal:** respuesta sistémica inmune mediada por los efectos de la radiación en el sistema inmune, y que describe la regresión tumoral fuera del campo irradiado.
- Se ha observado en numerosos tipos de cáncer.
- La RT puede incrementar la inmunogenicidad de un tumor.
- Ensayos preclínicos muestran que dosis de 8-12 Gy son más efectivas induciendo actividad antitumoral comparado con dosis mayores (que incluso pueden reducir el EA al dañar la vascularización tumoral y reduciendo la infiltración de células inflamatorias).

# Referencias

1. Bleeker JS, Quevedo JF, Folpe AL. “Malignant” perivascular epithelioid cell neoplasm: risk stratification and treatment strategies. *Sarcoma*. 2012; 2012.
2. Chuang CK, et al. Clinical presentations and molecular studies of invasive renal epithelioid angiomyolipoma. *International urology and nephrology*. 2017; 49(9): 1527-1536
3. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska, E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2013: 381(9869);817-824.
4. Sanfilippo R, Jones RL, Blay JY, Cesne AL, Provenzano S, Antoniou G, et al.. Role of chemotherapy, VEGFR inhibitors, and mTOR inhibitors in advanced perivascular epithelioid cell tumors (PEComas). *Clin Cancer Res*. 2019;25(17):5295-300.
5. Akumalla S, Madison R, Lin DI, Schrock AB, Yakirevich E, Rosenzweig M, et al.. Characterization of clinical cases of malignant PEComa via comprehensive genomic profiling of DNA and RNA. *Oncology*. 2020;98(12):905-912.
6. Khaddam S, Gulati S. Spectrum of Presentations and Management Strategies in Renal Angiomyolipoma. *J Kidney Cancer VHL*. 2022;9(1):42-47.
7. Yang JW, Liang C, Yang L. Advancements in the diagnosis and treatment of renal epithelioid angiomyolipoma: A narrative review. *Kaohsiung J Med Sci*. 2022;38(10):925-932.
8. |Gönlügür, U., & Akkurt, I. (2004). Kanserin spontan remisyonu [Spontaneous remission in cancer]. *Tuberkuloz ve toraks*, 52(1), 95-97.
9. |Yahyaoui M, Benhammou M, Aharram S, Amghar J, Sadougui M, Agoumi O, Daoudi A. Sclerosing epithelioid fibrosarcoma: rare and serious. *Pan Afr Med J*. 2020 Jun 25;36:131. doi: 10.11604/pamj.2020.36.131.18668. PMID: 32849986; PMCID: PMC7422754.
10. |Murshed, K. A., Al-Bozom, I., & Ammar, A. (2021). Sclerosing epithelioid fibrosarcoma: in-depth review of a genetically heterogeneous tumor. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*, 129(8), 455-460. <https://doi.org/10.1111/apm.13157>
11. |Chew W, Benson C, Thway K, Hayes A, Miah A, Zaidi S, Lee ATJ, Messiou C, Fisher C, van der Graaf WT, Jones RL. Clinical Characteristics and efficacy of chemotherapy in sclerosing epithelioid fibrosarcoma. *Med Oncol*. 2018 Sep 5;35(11):138. doi: 10.1007/s12032-018-1192-6. PMID: 30187231; PMCID:PMC6132781.
12. |Allard T, Ezine E, Baudry A, Rioult G, Joly E, Anger E, Pédaillès S. Régression spontanée d'un sarcome myéloïde cutané [Spontaneous remission of cutaneous myeloid sarcoma]. *Ann Dermatol Venerol*. 2020 Nov;147(11):755-759. French. doi: 10.1016/j.annder.2020.07.006. Epub 2020 Aug 24. PMID:32854968.
13. |Challenor, S., & Tucker, D. (2021). SARS-CoV-2-induced remission of Hodgkin lymphoma. *British journal of haematology*, 192(3), 415. <https://doi.org/10.1111/bjh.17116>
14. |Baptista, R. L., Moreira, R., & Rego, E. (2022). COVID-19 induced follicular lymphoma remission. *Hematology, transfusion and cell therapy*, 44(2), 291-292. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.01.017>
15. |Kurlapski, M., Romanowicz, G., Taszner, M., & Zaucha, J. M. (2022). SARS-CoV-2-induced remission of advanced classical Hodgkin lymphoma. *Polish archives of internal medicine*, 132(7-8), 16266. <https://doi.org/10.20452/pamw.16266>
16. |Nabrinsky E, Macklis J, Bitran J. A Review of the Abscopal Effect in the Era of Immunotherapy. *Cureus*. 2022 Sep 26;14(9):e29620. doi: 10.7759/cureus.29620. PMID: 36321062; PMCID: PMC9604762.
17. Ashrafizadeh, M., Farhood, B., Eleojo Musa, A., Taeb, S., Rezaeyan, A., & Najafi, M. (2020). Abscopal effect in radioimmunotherapy. *International immunopharmacology*, 85, 106663.



**Universidad  
Europea** MADRID

