Revista Colombiana de Cancerología

Julio - Septiembre / 2023

Rev Colomb Cancerol. 2023;27(3):374-379
https://doi.org/10.35509/01239015.961

REPORTE DE CASO

Tumor tritón maligno. Reporte de dos casos

Malignant triton tumor: report of two cases

Alicia Quiroga Echeverri[1], Luis Gabriel González Pérez[1], Juan Fernando Arango Arteaga[1], Jaime Andrés Triana Godoy[2], Ana María Arango Rivas[3]

[1] Oncología Clínica, Unidad de Cancerología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.
[2] Radioterapia, Unidad de Cancerología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.
[3] Medicina Interna, Clínica AUNA, Medellín, Colombia.

Fecha de sometimiento: 12/04/2023
Fecha de aceptación: 17/07/2023
Disponible en internet: 29/09/2023

Citación:
Quiroga Echeverri A, González Pérez LG, Arango Arteaga JF, Triana Godoy JA, Arango Rivas AM. Tumor tritón maligno: Reporte de dos casos. Rev Col Cancerol. 2023;27(3):374-9. https://doi.org/10.35509/01239015.961

Conflictos de interés:
Alicia Quiroga Echeverri ha sido speaker de MSD, Novartis, Takeda, Astrazeneca, J&J. Los otros autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Correspondencia:
Alicia Quiroga Echeverri
Oncología Clínica, Unidad de Cancerología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.
Correo electrónico: aquiroga@hptu.org.co

Agradecimientos:
Doctora Isabel Cristina Durango, Oncóloga del Centro Oncológico de Antioquia, quien fue la médica tratante de ambos casos.

Doctor Gabriel Jaime Varela, Patólogo del Hospital Pablo Tobón Uribe, quien aportó imágenes de la patología.

Abstract

Malignant triton tumor (TMT) refers to malignant peripheral nerve sheath tumors that, in addition to the neural component, contain tissue with musculoskeletal differentiation and may or may not be associated with neurofibromatosis. Surgical treatment is the basis of oncological therapy; radiotherapy and chemotherapy have been used when surgery is not feasible or in the case of advanced disease. Its low frequency, aggressive behavior, and poor prognosis make it relevant to report new cases.

Keywords: *Notophthalmus viridescens*, nerve sheath neoplasms, cell differentiation

Resumen

Tumor tritón maligno (TTM) se refiere a los tumores malignos de la vaina del nervio periférico que además del componente neural contienen tejido con diferenciación musculoesquelética, pueden estar asociados o no a neurofibromatosis. El tratamiento quirúrgico es la base de la terapia oncológica, se ha empleado el uso de radioterapia y quimioterapia cuando la cirugía no es posible o hay enfermedad avanzada. Su baja frecuencia, comportamiento agresivo y pobre pronóstico hacen importante el reporte de nuevos casos.

Palabras clave: *Notophthalmus viridescens*, neoplasias de la vaina del nervio, diferenciación celular.

Introducción

Los tumores malignos de la vaina del nervio periférico (TMVNP) son un amplio e inusual grupo de neoplasias con características de diferenciación neural, morfológicamente similares a otras neoplasias malignas de los tejidos blandos. Aparecen en el contexto de neurofibromas o schwannomas, asociadas con nervios periféricos o que demuestran una diferenciación neural hacia células de Schwann, células perineurales o fibrocitos, y se agrupan bajo el mismo nombre debido a la dificultad de establecer el tipo específico de la diferenciación (1).

El término *tumor tritón maligno* se utiliza para designar los TMVNP que además del componente neural contienen tejido con diferenciación musculoesquelética. Su nombre se inspiró en la salamandra tritón, la cual se creía que era capaz de generar estructuras supernumerarias a partir de tejido neural (1); sin embargo, estudios posteriores documentaron que también puede generar extremidades a partir de otros tejidos. Fue descrito por primera vez en 1938 y para el 2022 había alrededor de 170 casos reportados en la literatura (2).

El TTM constituye entre el 5% y el 10% de las neoplasias de tejidos blandos (3,4). Un poco más de dos tercios de los casos aparecen en pacientes con neurofibromatosis tipo 1 con una incidencia en esta población del 2% al 5%, y les confiere un peor pronóstico (3). Afecta principalmente pacientes jóvenes con una edad promedio de 35 años, aunque hay reportes en la literatura desde los 0 hasta los 81 años de edad, y no tiene predominancia por el sexo cuando son casos esporádicos (no asociados con neurofibromatosis). Con mayor frecuencia compromete la región de cabeza y cuello y, en segundo lugar, las extremidades y el tronco; las localizaciones abdominal y retroperitoneal, aunque inusuales, tienden a tener tasas de recurrencia más altas y tempranas con mayor compromiso metastásico (5-7).

Debutan con grandes masas irregulares de tejidos blandos de rápido crecimiento, que pueden contener áreas de necrosis o degeneración quística. Histológicamente, pueden confundirse con otras neoplasias malignas, ya que con frecuencia contienen células fusiformes con grados variables de atipia y células con diferenciación muscular; por lo tanto, las tinciones que incluyen mioglobina, actina, miogenina y desmina son de suma importancia en el diagnóstico, pues soportan su diferenciación mioesquelética.

Requiere para su diagnóstico cumplir tres criterios histopatológicos (4):

1. Surgimiento a partir del nervio periférico o en pacientes con neurofibromatosis.
2. Demostrar características de crecimiento de las células de Schwann.
3. Contener rabdomioblastos que resulten del nervio periférico, que no puedan ser atribuidos a extensión o metástasis de un rabdomiosarcoma.

Se han planteado diferentes estrategias de manejo, pero —al igual que en la mayoría de los tumores de tejidos blandos— el tratamiento quirúrgico es la base de la terapia oncológica, reservando la radioterapia y la quimioterapia solo en los casos donde no sea posible esta primera.

En general, el pronóstico de los pacientes es malo, con baja supervivencia a largo plazo, ya que la mayoría de las muertes ocurren en los primeros dos años después del diagnóstico (4,8).

Reporte de casos

Caso 1

Hombre de 67 años de edad, con antecedente de tabaquismo, consultó a hospital local por cuadro clínico de dos meses de evolución consistente en aparición de lesión nodular escapular izquierda, de rápido crecimiento, con dolor asociado. Al ingreso a la institución dicha masa tenía dimensiones aproximadas de 17×20×10cm, su epicentro era la región escapular izquierda con extensión a la fosa supraclavicular izquierda y, además, se asociaba a adenopatía axilar izquierda (figura 1). Los estudios tomográficos al ingreso revelaron compromiso metastásico pulmonar con derrame pleural bilateral (figura 2).

La biopsia extrainstitucional era sugestiva de sarcoma de alto grado. La revisión de la patología en la institución evidenció lesión mesenquimal de alto grado tipo sarcoma, constituida por proliferación de células con citoplasma amplio y eosinófilos; en algunos sectores era granular con un aspecto rabdoide (figura 3), núcleos ovales y algunos rechazados hacia la periferia en un estroma neurofibrilar, con necrosis y distribución peritelial. Perfil de inmunohistoquímica (IHQ) con positividad fuerte y difusa para proteína fibrilar glial ácida y desmina (figura 3). Focalmente reactivo para miogenina; negativo para coctel de citoqueratinas, CD10, EMA, CD38, melan A, actina de músculo liso, S100, CD31 y MyOD1, con lo cual se realizó el diagnóstico de TTM. Por el tamaño tumoral, era difícil localizar el epicentro de la lesión, aunque posiblemente estaba originada en el nervio infraespinoso, en un paciente sin antecedente de neurofibromatosis.

Se le ofreció manejo con radioterapia hipofraccionada con el fin de paliar el dolor. Presentó discreta ulceración de la masa tumoral con el inicio de la radioterapia, y en el curso temprano de la misma sufrió deterioro respiratorio por el compromiso pulmonar. Falleció tres meses después del inicio de los síntomas.

Figura 1. Lesión escapular izquierda al tercer día del inicio de la radioterapia.

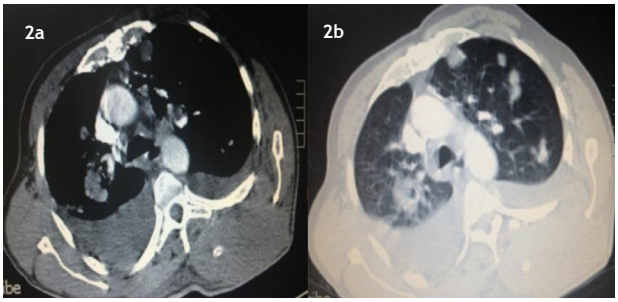

Figura 2. TAC de tórax, cortes axiales. **a.** Ventana de mediastino, se observa masa escapular izquierda y derrame pleural bilateral. **b.** Ventana de pulmón, se observan varios nódulos pulmonares sólidos, bilaterales.

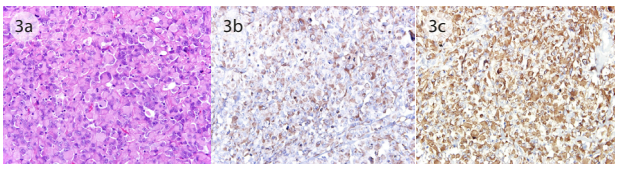

Figura 3. Patología e IHQ. **a.** Microfotografía 20x hematoxilina eosina. **b.** IHQ proteína fibrilar glial ácida 20x. **c.** IHQ desmina 20x.

Caso 2

Hombre de 30 años de edad con antecedente de neurofibromatosis tipo 1 y diagnóstico extrainstitucional de sarcoma de tejidos blandos en la pierna izquierda, sin evidencia de enfermedad metastásica. Fue llevado a amputación transfemoral; la lesión se extendía desde la región poplítea hasta el tercio distal de la pierna en relación estrecha con el paquete poplíteo y tibial posterior. El hallazgo de patología fue de TTM, patrón bifásico fusocelular y epitelioide, IHQ positiva para miogenina, desmina, actina muscular específica, CKAE1/AE3, CAM 5.2, CD99, FL1 y negativa para CD57, AML, PGF, EMA.

Un año después sufrió recaída pulmonar. Mediante tomografía axial computarizada (TAC) se encontraron múltiples nódulos sólidos (figura 4a) en el lóbulo superior derecho, el lóbulo medio, inferior derecho (11 mm), inferior izquierdo (7 mm), nódulos subcutáneos paraesternal izquierdo (13 mm) y pared torácica anterior (23 mm), y adenopatías en cadenas ilíaca común derecha, ilíacas internas, ilíacas externas y conglomerados en ambas fosas isquiorrectales. Recibió quimioterapia paliativa con ifosfamida y doxorrubicina por 5 ciclos con respuesta parcial.

Se hizo seguimiento mediante TAC de tórax tres meses después el cual mostró nueva progresión, un nódulo sólido de 10 mm, de reciente aparición en el segmento anterior del lóbulo superior derecho, aumento de tamaño en los nódulos del segmento posterior del lóbulo superior derecho de 11 mm, lóbulo medio de 15 mm, múltiples nódulos en el lóbulo inferior derecho de hasta 15 mm, nódulo en el lóbulo superior derecho de 10 mm, múltiples nódulos en el lóbulo inferior izquierdo y hacia la región parahiliar de 14,5 mm. Se inició segunda línea de quimioterapia paliativa con cisplatino más etopósido por cuatro ciclos, se realizó TAC de tórax que reportó aumento de tamaño de los nódulos pulmonares en más del 50 % del diámetro (figura 4b) y persistencia del nódulo de la pared torácica anterior de 23 mm (figura 4c), compatibles con progresión. Se le practicó una biopsia pulmonar que confirmó TTM, no candidato a metastasectomía pulmonar ni a radioterapia. Se decidió manejo de paliación de síntomas, falleció cuatro meses después, con un tiempo de supervivencia total desde el diagnóstico de 24 meses.

Figura 4. TAC de tórax, cortes axiales. **a.** Ventana de pulmón, se observan dos nódulos pulmonares pequeños sólidos, subpleurales en el segmento superior del lóbulo inferior derecho. **b.** Ventana de pulmón, se observa aumento de tamaño y aparición de nuevos nódulos pulmonares ipsilaterales y contralaterales. **c.** Ventana de mediastino, se observa nódulo subcutáneo de la pared torácica anterior derecha.

Discusión

El TTM es más común en los pacientes con neurofibromatosis tipo I y, por esto, es más frecuente a edades tempranas; sin embargo, los casos esporádicos suelen presentarse en pacientes mayores de 50 años, como es el caso 1 del reporte. La recurrencia puede ser hasta del 43% en el mejor de los casos (5) y la supervivencia fluctúa entre 12% y máximo 26% a 5 años (3). Tiene un peor pronóstico comparado con los TMVNP clásicos, en los cuales la supervivencia a 5 años puede ser del 39% al 60% (9).

El TTM representa un reto diagnóstico, pues puede llegar a ser indistinguible de otras neoplasias malignas, aunque carece de marcadores patognomónicos por inmunohistoquímica al igual que de alteraciones citogenéticas específicas. La amplificación del oncogén c-Myc parece ser importante en su agresivo comportamiento clínico (10-12).

Se desconoce la mejor opción terapéutica para este tipo de tumores. En la mayoría de los casos reportados en la literatura se ha descrito el manejo quirúrgico asociado o no a radioterapia, homologando el manejo de sarcomas de tejidos blandos. Sin embargo, la mayoría de los casos no responden bien al tratamiento y progresan a distancia o recaen localmente después de la intervención (13).

La serie de casos más grande de pacientes con TTM fue descrita por McConnell *et al.*, la cual incluyó 124 pacientes, 115 de los cuales se llevaron a manejo quirúrgico, 39% a radioterapia adyuvante y 26% a quimioterapia adyuvante. El 50% de los pacientes desarrollaron recurrencia o progresión después de la cirugía inicial, con una mediana de 6 meses de supervivencia; los tumores centrales se relacionaron con tasas más altas de progresión. La neurofibromatosis, al igual que un tamaño tumoral mayor de 10 cm, se asoció con mayor incidencia de metástasis, con una mediana de supervivencia de 11 meses. Se reportó una supervivencia global a 5 años del 14%, mientras que la supervivencia a 5 años después de resección quirúrgica y ausencia de metástasis en el primer mes posquirúrgico fue del 28% (3).

La radioterapia adyuvante redujo el riesgo de muerte con un OR (*odds ratio*) de 0,3 independientemente del margen quirúrgico, pero no el riesgo de recurrencia ni de progresión. La quimioterapia adyuvante no disminuyó la tasa de progresión, mortalidad o recurrencia (3).

La resección quirúrgica completa con márgenes negativos se ha relacionado con mejor pronóstico, por disminución de la recurrencia y de la frecuencia de metástasis; además, se ha asociado con mejor respuesta a las terapias adyuvantes. El rol de la radioterapia como tratamiento adyuvante parece tener mejor soporte en la literatura que el uso de la quimioterapia.

En 2007 se publicó un reporte de dos casos de TTM metastásico manejado con quimioterapia neoadyuvante (6). Se utilizó un esquema basado en cisplatino, etopósido e ifosfamida durante tres ciclos en uno de los pacientes, que permitió una resección quirúrgica completa abdominal inicialmente, pero con recurrencia de la enfermedad 9 meses después; el otro paciente tuvo progresión de la enfermedad, pese al manejo con quimioterapia, después de una cirugía de resección con margen microscópico comprometido (R1).

En 2017, Merter *et al.* describieron el caso de un paciente masculino de 26 años con diagnóstico de TTM glúteo, quién fue llevado a resección quirúrgica completa con bordes negativos y posteriormente recibió quimioterapia con ifosfamida y adriamicina. Nueve meses después sufrió recaída local, recibió radioterapia y resección amplia (14). Lo que muestra que posiblemente el manejo multimodal puede tener un impacto positivo en este tipo de enfermedad.

En cuanto a la radioterapia (RT) paliativa con hipofraccionamiento, Boyce-Fappiano *et al.* describieron una serie de 73 casos de pacientes con sarcomas que recibieron más de 10 fracciones de

radioterapia hipofraccionada entre 2017 y 2020. Incluyeron pacientes con intención paliativa o sintomática (34%), tumor primario irresecable (27%), enfermedad oligometastásica (16%) y enfermedad oligoprogresiva (23%). Se evidenció que la radioterapia hipofraccionada proporcionó alivio paliativo en el 95% de los casos. Un 49% de los pacientes desarrollaron toxicidad aguda por RT grado 1 a 2; no se reportaron toxicidades tardías severas (15).

Adicionalmente, Soyfer *et al*. describieron diecisiete pacientes con sarcomas de tejidos blandos metastásicos, muy sintomáticos, que requerían paliación rápida. Todos los pacientes fueron tratados con un curso de radioterapia hipofraccionada, 39 Gy en 13 fracciones de 3 Gy/día, 5 veces a la semana. Se controló el dolor en 12 de 15 casos tratados por metástasis macroscópicas; concluyeron que la RT hipofraccionada es segura y viable (16).

El primer caso de este reporte correspondió a un paciente en la séptima década de la vida, con un TTM localizado en la región escapular, con compromiso metastásico en el pulmón. Se le brindó tratamiento inicial con radioterapia buscando un rápido control local; sin embargo, el paciente sufrió deterioro respiratorio secundario al compromiso metastásico y falleció. El segundo caso se trató de un paciente más joven con antecedente de neurofibromatosis tipo I, quien desarrolló un TTM en la pierna; pese a la amputación de la extremidad, el paciente desarrolló metástasis pulmonares, con falla a dos líneas de quimioterapia paliativa. A pesar de haber tenido buena respuesta inicial a la quimioterapia, la duración de la misma fue corta.

Se requiere continuar el reporte y estudio de patologías de baja frecuencia y alta agresividad para mejorar el desenlace en este tipo de casos.

Responsabilidades éticas

La revisión de historias clínicas y reportes de caso fue avalada por el Comité de Ética del Hospital Pablo Tobón Uribe, siguiendo las normas éticas del comité de experimentación humana de la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki garantizando el derecho de los pacientes a la privacidad y confidencialidad, así como evitando cualquier tipo de dato identificativo en el texto o en las imágenes.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiación para este reporte de caso.

Referencias

1. Sangüeza OP, Requena L. Neoplasms with neural differentiation: a review. Part II: Malignant neoplasms. Am J Dermatopathol. 1998;20(1):89-102. https://doi.org/10.1097/00000372-199802000-00018

2. Woodruff JM, Chernik NL, Smith MC, Millett WB, Foote FW Jr. Peripheral nerve tumors with rhabdomyosarcomatous differentiation (malignant "Triton" tumors). Cancer. 1973;32(2):426-39. https://doi.org/10.1002/1097-0142(197308)32:2%3C426::aid-cncr2820320221%3E3.0.co;2-w

3. McConnell YJ, Giacomantonio CA. Malignant triton tumors-complete surgical resection and adjuvant radiotherapy associated with improved survival. J Surg Oncol. 2012;106(1):51-6. https://doi.org/10.1002/jso.23042

4. Stasik CJ, Tawfik O. Malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyosarcomatous differentiation (malignant triton tumor). Arch Pathol Lab Med. 2006;130(12):1878-81. https://doi.org/10.5858/2006-130-1878-MPNSTW

5. Li Z, Xiang J, Yan S, Gao F, Zheng S. Malignant triton tumor of the retroperitoneum: a case report and review of the literature. World J Surg Oncol. 2012;10:96. https://doi.org/10.1186/1477-7819-10-96

6. Thoennissen NH, Schliemann C, Brunnberg U, Schmidt E, Staebler A, Stegger L, *et al*. Chemotherapy in metastatic malignant triton tumor: report on two cases. Oncol Rep. 2007;18(4):763-7. https://doi.org/10.3892/or.18.4.763

7. Mijović Z, Mihailović D, Zivković N, Kostov M, Zivković S, Stojanović N. A rare case of retroperitoneal malignant Triton tumor invading renal vein and small intestine. Vojnosanit Pregl. 2013;70(3):322-5. https://doi.org/10.2298/vsp1303322m

8. Mae K, Kato Y, Usui K, Abe N, Tsuboi R. A case of malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyoblastic differentiation: malignant triton tumor. Case Rep Dermatol. 2013;5(3):373-8. https://doi.org/10.1159/000357610

9. Hruban RH, Shiu MH, Senie RT, Woodruff JM. Malignant peripheral nerve sheath tumors of the buttock and lower extremity. A study of 43 cases. Cancer. 1990;66(6):1253-65. https://doi.org/10.1002/1097-0142(19900915)66:6%3C1253::AID-CNCR2820660627%3E3.0.CO;2-R

10. Jaing TH, Chuang CC, Jung SM, Wu CT, Tseng CK, Chen CS. Malignant triton tumor of the cervical spine: report of one case and review of the literature. Pediatr Neonatol. 2015;56(1):58-61. https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2013.01.013

11. Smith RE, Kebriaei MA, Gard AP, McComb RD, Bridge JA, Lennarson PJ. Intracranial malignant triton tumor in a patient with neurofibromatosis type 1: case report and review of the literature. Brain Tumor Pathol. 2014;31(2):149-54. https://doi.org/10.1007/s10014-013-0147-z

12. Hennig Y, Löschke S, Katenkamp D, Bartnitzke S, Bullerdiek J. A malignant triton tumor with an unbalanced translocation (1;13)(q10;q10) and an isochromosome (8)(q10) as the sole karyotypic abnormalities. Cancer Genet Cytogenet. 2000;118(1):80-2. https://doi.org/10.1016/s0165-4608(99)00183-1

13. Ozer E, Erkiliç S, Bayazit YA, Mumbuç S, Aydin A, Kanlikama M. Malignant triton tumor of the supraclavicular region arising after radiotherapy. Auris Nasus Larynx. 2002;29(4):405-7. https://doi.org/10.1016/s0385-8146(02)00026-3

14. Merter A, Başarır K, Yıldız Y, Sağlık Y. Malignant triton tumor of the gluteal region in a patient unaffected by neurofibromatosis: A case report. Acta Orthop Traumatol Turc. 2018;52(3):236-9. https://doi.org/10.1016/j.aott.2017.07.005

15. Boyce-Fappiano D, Damron EP, Farooqi A, Mitra D, Conley AP, Somaiah N, *et al*. Hypofractionated radiation therapy for unresectable or metastatic sarcoma lesions. Adv Radiat Oncol. 2022;7(3):100913. https://doi.org/10.1016/j.adro.2022.100913

16. Soyfer V, Corn BW, Kollender Y, Tempelhoff H, Meller I, Merimsky O. Radiation therapy for palliation of sarcoma metastases: a unique and uniform hypofractionation experience. Sarcoma. 2010;2010:927972. https://doi.org/10.1155/2010/927972