

TUMORES DE ORIGEN DESCONOCIDO: CUANDO EL TUMOR DECIDE MOSTRAR SU PROCEDENCIA. INFORME DE UN CASO Y DISCUSIÓN SOBRE LA DISPARIDAD ENTRE LOS RECURSOS DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICOS DISPONIBLES Y LA CAPRICHOSA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD



ESMERALDA GARCÍA TORRALBA

Hospital Universitario Meseguer

Tutor: Marta Zafra Poves

INTRODUCCIÓN

Los tumores de origen desconocido (TOD) suponen un verdadero reto diagnóstico-terapéutico. En la última década, los avances en tecnologías genómicas han permitido un mejor conocimiento de éstos, si bien persisten ciertas limitaciones en la identificación del origen primario. En este sentido, la historia natural de la enfermedad resulta, en ocasiones, imprevisible, sorprendente y reveladora. Presentamos un caso clínico que constituye un claro ejemplo del desafío que suponen los TOD, así como de la utilidad de las nuevas plataformas ómicas para filiar el origen de la enfermedad y/o predecir su sensibilidad a fármacos. No obstante, el presente caso pone también de manifiesto las limitaciones de estas nuevas tecnologías, que siempre deben ser integradas con la clínica y la evolución de la propia neoplasia. Finalmente, este caso supone también un aliciente para no desistir en la búsqueda de nuevas opciones diagnósticas y terapéuticas, que contribuyan a mejorar el mal pronóstico de este grupo de pacientes.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Antecedentes

Se trata de un paciente, varón, de 72 años, exfumador desde 1980 (10 paquetes/año), con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus insulino-requiriente, dislipemia y cardiopatía isquémica estable, así como síndrome de Gilbert (homozigosis UGT1a1*28).

Diagnóstico y tratamiento

Abril de 2016, diagnóstico y pruebas adicionales: el paciente acude a consulta por autopalpación de un nódulo cervical derecho de 2 cm, sin otros síntomas en la anamnesis por aparatos y sistemas, con ECOG 0. A la exploración, no se objetivaban otros hallazgos patológicos.

- 1. TC cervical y biopsia:** se evidencian múltiples adenopatías laterocervicales derechas, la mayor de hasta 2,1 cm, cuya biopsia fue compatible con metástasis de adenocarcinoma poco diferenciado con células en anillo de sello, inmunofenotipo positivo para CK-7 y 19 y negativo para TTF-1 y CK-20.
- 2. Estudio completo:** ante dichos hallazgos, se realizó un estudio completo, que incluyó exploración ORL, broncoscopia y gastroscopia, TC cervical-toraco-abdomino-pélvico con respuesta negativa.
- 3. PET/TC:** ante negatividad de las pruebas anteriores, se solicita PET/TC, en el que sólo se visualizan hiper captaciones a nivel de las adenopatías cervicales previamente descritas y axilares derechas (SUV máx 2,3), (**Figura 1**) sin hallazgos sugestivos de neoplasia primaria.

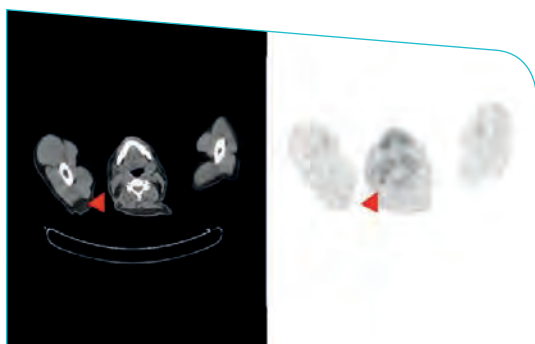


Figura 1 Estudio PET/TC al diagnóstico del TOD. Presentaba adenopatías cervicales derechas (niveles II y V) y ganglio axilar derecho, de hasta 2,1 cm de diámetro, SUV máx 2,3, sin hallazgos sugestivos de neoplasia primaria

- 4. PAAF:** el examen de la punción-aspiración (PAAF) axilar fue también compatible con metástasis de adenocarcinoma. El Antígeno Carcinoembrionario (CEA) fue de 25 ng/mL (0-5ng/mL).
- 5. Biopsia y prueba epigenética:** de forma adicional, se solicitó en tejido tumoral (biopsia ganglionar) una prueba epigenética basada en los perfiles de metilación (EPICUP®), cuyos resultados no fueron concluyentes.

Se diagnostica adenocarcinoma de células en anillo de sello de primario desconocido y metástasis ganglionares, pensando en un origen digestivo como primera opción dada la elevación de CEA.

Febrero de 2017, primera línea de tratamiento: se plantea primera línea de quimioterapia según esquema CAPOX (Capecitabina 825 mg d+1-d+15 – Oxaliplatino 160 mg/ml cada 21 días d+1).

Tras 8 ciclos, alcanzó respuesta completa por PET/TC.

Agosto de 2017, tratamiento de mantenimiento: se decide continuar con Capecitabina x 12 ciclos de mantenimiento.

Seguimiento y evolución

Septiembre de 2017, progresión: tras ILP de 7 meses, el paciente presenta progresión ósea múltiple asintomática en PET-TAC, con nuevas lesiones a nivel cervical, dorsal, costal y en ambas palas ilíacas. (**Figura 2**) La biopsia de la lesión ilíaca derecha mostró compatibilidad con adenocarcinoma de células en anillo de sello. (**Figura 3**) El análisis genómico de la misma mediante la ultrasecuenciación de genes OncoDEEP® informó de tumor primario desconocido, con potencial beneficio del tratamiento con fluorpirimidinas (recibidas previamente), antraciclina (contraindicadas por historia de cardiopatía), irinotecan (no candidato por presentar síndrome de Gilbert), etopósido y taxanos.

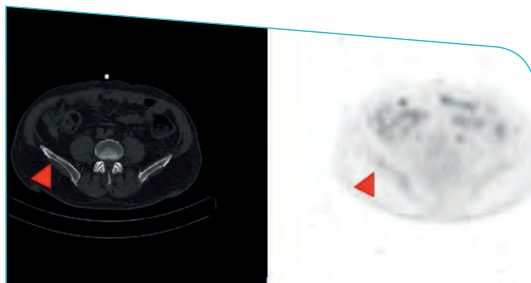


Figura 2 Progresión ósea múltiple en PET/TC de reevaluación (septiembre 2017). Presentaba afectación vertebral, costal, ilíaca izquierda y derecha (Flecha roja, lesión biopsiada), sin evidencia del tumor primario

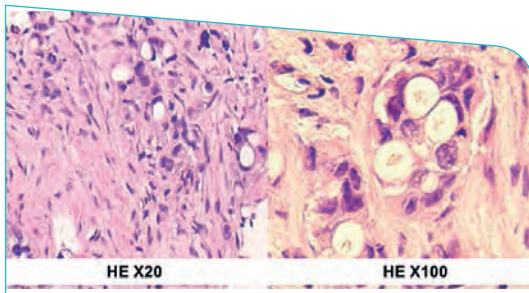


Figura 3 Imágenes al microscopio óptico de la biopsia ósea. Proliferación neoplásica que se dispone formando grupos sólidos, con ocasionales luceas glandulares y células en anillo de sello, rodeada por abundante tejido fibroso hialinizado. Los hallazgos fueron compatibles con metástasis de adenocarcinoma poco diferenciado de células en anillo de sello.

HE: Hematoxilina-Eosina

Enero de 2018, segunda línea de tratamiento y respuesta completa: el paciente inicia tratamiento con Paclitaxel 80 mg/m² semanal, logrando respuesta completa mediante PET/TC tras 8 ciclos.

Septiembre de 2018, reevaluación: hasta diciembre de 2018 recibe un total de 11 ciclos, manteniendo respuesta completa en la última reevaluación mediante PET/TC.

Enero de 2019, progresión: a raíz de cuadro de dolor óseo generalizado, se solicitó un TC total-body en el que no se evidenciaba complicación ósea, pero en el que se objetivó una lesión parotídea derecha sospechosa. Revisando el TAC inicial de forma retrospectiva, la lesión parotídea ya estaba presente, aunque de menor tamaño y en contacto con la afectación ganglionar, lo que probablemente dificultó su detección. El estudio histológico mediante biopsia de la lesión fue compatible con adenocarcinoma con células en anillo de sello. En consecuencia, con la sospecha de un tumor primario parotídeo metastásico, se solicita determinación de receptores de andrógenos, HER2 e inestabilidad de microsatélites en tejido tumoral, resultados que están pendientes en el momento actual.

CONCLUSIONES

- Los TOD representan un grupo muy heterogéneo de neoplasias que continúa suponiendo un desafío en la práctica clínica, caracterizándose por la presentación inusual, la resistencia a la quimioterapia y el mal pronóstico.^{1,2}

Tradicionalmente, su diagnóstico y manejo se han basado en las características clínico-patológicas, sin un claro beneficio de la búsqueda exhaustiva del tumor primario, y el tratamiento ha sido fundamentalmente empírico. Sin embargo, actualmente existe evidencia suficiente para recomendar la identificación del tumor original, a fin de desarrollar un plan terapéutico específico, en un intento de mejorar la supervivencia de estos pacientes.³

- En la última década, los avances en las tecnologías ómicas han permitido un mejor conocimiento sobre la biología de este tipo de tumores. Varias plataformas, como el EPICUP® y OncoDEEP® empleados, exploran paralelismos moleculares entre los TOD y tumores primarios conocidos;⁴ lo cual puede aportar información sobre el origen del primario. No obstante, en el presente caso los resultados de estas plataformas no fueron concluyentes, y fue la propia evolución de la enfermedad la que nos hizo presumir la glándula parotídea como localización originaria.
- Los adenocarcinomas secretores de mucina de las glándulas salivales son tumores extremadamente raros y forman un grupo dispar de neoplasias. Dentro de estos, el adenocarcinoma de células en anillo de sello es una entidad muy infrecuente, y excepcional en la parotídea. La afectación ganglionar ipsilateral y la enfermedad ósea son lugares frecuentes de metástasis. Hasta el momento actual, la evidencia disponible es escasa, y se limita a pocos casos clínicos publicados.⁵ Esto es fundamental, tanto por lo fortuito del caso como por su probable contribución a la dificultad diagnóstica.
- Otra de las aplicaciones potenciales de estas plataformas ómicas es el análisis de la sensibilidad a fármacos, lo cual puede abrirnos un abanico de nuevas posibilidades terapéuticas. De hecho, en el presente caso, los resultados de predicción de sensibilidad a fármacos del test OncoDEEP® nos permitieron plantear tratamiento con taxanos, con los cuales el paciente alcanzó respuesta completa radiológica mantenida durante 12 meses. Cabe destacar que la supervivencia de nuestro paciente es superior a la esperada para un TOD metastásico al debut. En este sentido, presentaba factores clínicos sugestivos de un TOD de curso menos agresivo, tales como ECOG < 2, origen en las glándulas salivales y extensión no visceral.^{5,6} No obstante, dicho beneficio en la supervivencia podría también ser atribuible, al menos en parte, a los resultados aportados por la plataforma genómica aplicadas.

COMENTARIOS DEL TUTOR

- En relación al tratamiento, si bien no existen ensayos clínicos adecuados que marquen la pauta óptima de quimioterapia en pacientes afectos por tumores de glándulas salivales metastásicos, el uso de taxanos en combinación o en monoterapia^{7,8} podría ser eficaz en algunos pacientes. Asimismo, en el momento actual algunos estudios retrospectivos proponen tratamientos alternativos, tales como anti-HER2,^{9,10} terapia hormonal^{11,12} e inmunoterapia. En consecuencia, hemos solicitado en tejido tumoral la expresión de HER2, receptores de andrógenos y la inestabilidad de microsatélites.
- En conclusión, el presente caso sintetiza la complejidad excepcional de los TOD en la práctica clínica diaria, pese a los avances continuos en su diagnóstico y tratamiento. El beneficio potencial, frente a las limitaciones, que ofrecen las nuevas tecnologías ómicas, supone un aliciente para no desistir en su desarrollo y perfeccionamiento, en pos de una mejora en el pronóstico y calidad de vida de estos pacientes.

Los tumores de origen desconocido suponen un reto en la consulta de oncología. En este caso se dispuso de una amplia batería diagnóstica de tipo genómico, y sin embargo, fue la propia evolución de la enfermedad, y las pruebas radiológicas las que dieron la clave del diagnóstico de una neoplasia extremadamente rara. Esto, además, supone en este caso la posibilidad real de ampliar el arsenal terapéutico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Daugaard G, Oien K, Pentheroudakis G. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up on behalf of the ESMO Guidelines Committee. 2015.
2. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site: 20 questions to be answered. *Ann Oncol.* 2010;21(Supplement 7):VII303-VII307.
3. Moran S, Martínez-Cardús A, Sayols S, Musulén E, Balañá C, Estival-Gonzalez A, et al. Epigenetic profiling to classify cancer of unknown primary: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2016;17(10):1386–95.
4. Epigenetic Profiling of CUP. *Cancer Discov.* 2016;6(11):1203–1203.
5. Singh M, Khurana N, Wadhwa R, Gulati A. Signet ring carcinoma parotid gland: A case report. Rosenthal EL, editor. *Head Neck.* 2011;33(11):1656–9.
6. Losa F, Iglesias L, Pane M et al. 2018 consensus statement by the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology on the diagnosis and treatment of cancer of unknown primary. *Clinical and Translational Oncology.* 2018; 20(11): 1361–1372.
7. Nakano K, Sato Y, Sasaki T, Shimbashi W, Fukushima H, Yonekawa H, et al. Combination chemotherapy of carboplatin and paclitaxel for advanced/metastatic salivary gland carcinoma patients: differences in responses by different pathological diagnoses. *Acta Otolaryngol.* 2016;136(9):948–51.
8. Ruzich JC, Ciesla MC, Clark JL. Response to paclitaxel and carboplatin in metastatic salivary gland cancer: a case report. *Head Neck.* 2002;24(4):406–10.
9. Issing WJ, Dreps A, Heptt WJ, Wustrow TP, Riederer A, Zagury JF. erbB-2/Her-2 gene amplification and overexpression in parotid gland tumors. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1993 ;250(3):150–3.
10. Krishnamurthy J, Krishnamurthy DM, Baker JJ, Zhen W, Lydiatt D, Ganti AK. Salivary duct carcinoma responding to trastuzumab-based therapy: Case report and review of the literature. *Irish J, editor. Head Neck.* 2013;35(12):E372–5.
11. Alfieri S, Granata R, Bergamini C, Resteghini C, Bossi P, Licitra LF, et al. Systemic therapy in metastatic salivary gland carcinomas: A pathology-driven paradigm? *Oral Oncol.* 2017;66:58–63.
12. Locati LD, Perrone F, Cortelazzi B, Imbimbo M, Bossi P, Potepan P, et al. Activity of abiraterone in rechallenging two AR-expressing salivary gland adenocarcinomas, resistant to androgen-deprivation therapy. *Cancer Biol Ther.* 2014;15(6):678–82.