

De los retos en la era de la medicina de precisión y recursos diagnóstico-terapéuticos, a propósito de un tumor digestivo de origen desconocido.

García, Esmeralda¹. García, María Teresa². Vicente, María Ángeles¹. Chaves, Asunción¹. Carmona, Alberto¹.
1: Hospital Universitario Morales Meseguer (Murcia). 2: Hospital Universitario Santa Lucía (Cartagena).

RESUMEN

Presentamos el caso de un paciente diagnosticado de un **tumor digestivo de origen desconocido, metastásico al début**. En él sintetizamos algunas de las **dificultades diagnósticas y terapéuticas características** de estas neoplasias, así como el beneficio que puede suponer el empleo de plataformas genómicas de sensibilidad a fármacos, que en nuestro caso han condicionado una respuesta completa mantenida durante al menos 11 meses, siendo previsible una supervivencia de tan sólo unos meses si tenemos en cuenta la evolución típica de un TOD estadio IV al diagnóstico.

INTRODUCCIÓN

Los TOD representan un **grupo muy heterogéneo** de neoplasias que suponen un **reto en la práctica clínica diaria**.

La **secuenciación masiva de genes** y los avances en **tecnologías genómicas** han permitido un mejor conocimiento de los mismos.

El caso presentado constituye un ejemplo de las dificultades diagnósticas y terapéuticas que supone un tumor digestivo de primario desconocido, y la **utilidad cada vez mayor de los estudios genómicos de sensibilidad a fármacos**. Además, supone un **aliciente** para no desistir en la búsqueda de nuevas opciones para pacientes con previsible mal pronóstico, pero con adecuada situación funcional.

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN

Varón de **72 años**, **exfumador**, con antecedentes de enfermedad cardiovascular y síndrome de Gilbert (homozigosis UGT1a1*28).

Consultó en **abril 2016** por **adenopatías cervicales derechas**, sin otros síntomas ni hallazgos de interés a la exploración.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Estudio anatómico-patológico compatible con metástasis de **adenocarcinoma poco diferenciado con células en anillo de sello, CK-7, 19 (+), TTF-1, CK-20 (-)**.

Se realizó estudio con marcadores tumorales, exploración ORL, gastroscopia, broncoscopia, ecografía urológica, mamaria y PET-TC que objetivó hipercaptaciones en las **adenopatías laterocervicales descritas** (Figura 1), y **axilar derecha, sin hallazgos sugestivos de neoplasia primaria**. La PAAF axilar fue también compatible con adenocarcinoma.

Se solicitó una prueba epigenética basada en los perfiles de metilación (**EPICUP®**) en tejido tumoral, cuyos **resultados no fueron concluyentes**.

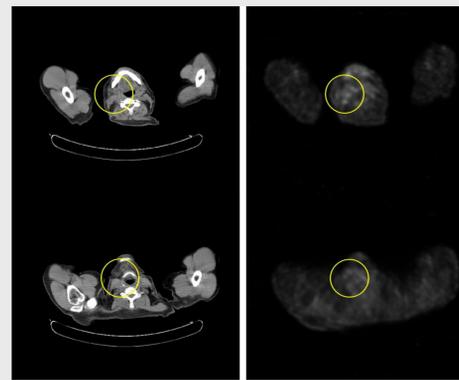


Figura 1. PET-TAC al diagnóstico. Pequeñas adenopatías laterocervicales derechas hasta 8 mm, con SUV máx 2.3.

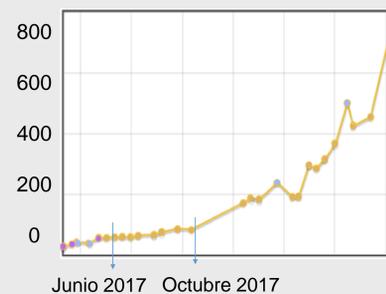


Figura 2. Curso del marcador CEA (Límites de normalidad 0 – 5 ng/ mL, según nuestro laboratorio).

DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Ante el diagnóstico de **adenocarcinoma con células en anillo de sello de primario desconocido, probable origen digestivo, y metástasis ganglionares**, se planteó una primera línea según esquema **CAPOX**, inicio en febrero 2017.

Tras 8 ciclos, alcanzó **respuesta completa**, pero el marcador **CEA** fue en aumento paulatino (Figura 2). En agosto 2017 se decidió continuar con Capecitabina x 12 ciclos.

En septiembre 2017: **progresión ósea múltiple, dorsolumbar e ilíaca**, confirmada mediante biopsia (Figuras 3, 4). El análisis genómico mediante ultrasecuenciación de genes (**OncoDEEP®**) informó del potencial beneficio del tratamiento con fluoropirimidinas (recibidas previamente); antraciclinas, irinotecan (contraindicados por síndrome de Gilbert e historia de cardiopatía), etopósido y taxanos. Por consiguiente, en enero 2018 se **inicia tratamiento con Paclitaxel semanal, sin evidencia de enfermedad en la última reevaluación mediante PET-TC (septiembre 2018)**.

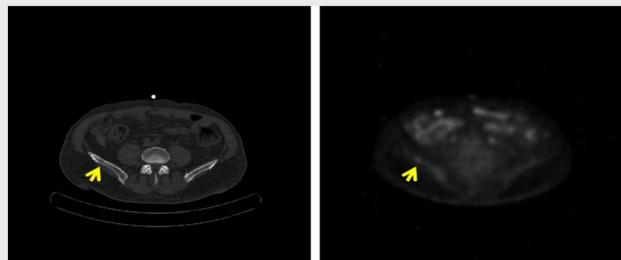


Figura 3. PET-TAC de reevaluación, donde se objetiva progresión ósea a nivel ilíaco derecho (flecha amarilla), sin evidencia de enfermedad en otras localizaciones.

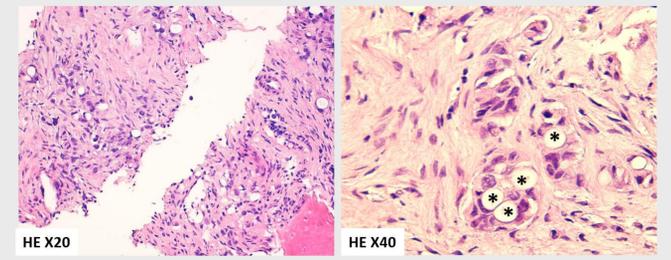


Figura 4. Biopsia ósea: Hallazgos compatibles con metástasis de adenocarcinoma poco diferenciado con células en anillo de sello (asteriscos).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los TOD suponen un **reto en la práctica diaria** por la presentación inusual, resistencia al tratamiento y **mal pronóstico** (1) (2).

Tradicionalmente, el diagnóstico y manejo se han basado en las características clínico-patológicas, sin una búsqueda exhaustiva del tumor primario. Actualmente existe **evidencia suficiente** para **recomendar la identificación del tumor original**, a fin de mejorar la supervivencia de estos pacientes, fundamentado en el **desarrollo de un plan terapéutico específico** (3).

En la última década, la **secuenciación masiva de genes** y los avances en **tecnologías genómicas** han permitido un **mejor conocimiento** de estos tumores. Varios **test genéticos** (4), como el EPICUP® y OncoDEEP® empleados, exploran paralelismos genómicos con tumores primarios conocidos, pudiendo **orientar así el manejo terapéutico** y siendo **alternativas razonables cuando la información es insuficiente**. Sin embargo, estos esfuerzos se ven obstaculizados por la ausencia de un tratamiento estándar (5) y la dificultad para validar los resultados en ensayos clínicos (6).

En nuestro caso, y teniendo en cuenta las limitaciones para el tratamiento expuestas, la plataforma OncoDEEP® proporcionó la opción terapéutica con Paclitaxel, que ha condicionado una **respuesta completa mantenida desde hace 11 meses**.

Este caso constituye un claro ejemplo de los retos diagnósticos y terapéuticos que supone un TOD, y de la utilidad cada vez más clara de los estudios genómicos de sensibilidad a fármacos para reducir el empirismo en el tratamiento. Además, supone un aliciente para no desistir en la búsqueda de nuevas opciones para pacientes con previsible mal pronóstico, pero con adecuada situación funcional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fizazi K, et al. 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 Oct.
3. Moran S, et al. Epigenetic profiling to classify cancer of unknown primary: a multicentre, retrospective analysis. Lancet Oncol. 2016 Oct;17(10):1386–95.
4. Epigenetic Profiling of CUP. Cancer Discov. 2016 Nov;6(11):1203–1203.
5. Tomuleasa C, et al. How to diagnose and treat a cancer of unknown primary site. J Gastrointest Liver Dis. 2017 Mar;26(1):69–79.
6. Economopoulou P, et al. Cancer of Unknown Primary origin in the genomic era: Elucidating the dark box of cancer. Cancer Treat Rev. 2015 Jul;41(7):598–604.

CONTACTO

Esmeralda García Torralba,
esmeraldagarciaorrallba5@gmail.com