

INTRODUCCIÓN:

Los **tumores de origen desconocido (TOD)** representan un grupo heterogéneo de neoplasias metastásicas en las que no se consigue identificar el tumor primario al diagnóstico. Constituyen el 3-5% de los tumores y, habitualmente, se asocian con medianas de supervivencia inferiores a 1 año.

HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA:

Varón, 73 años, fumador de 50 paquetes/año, HTA y dislipemia. Acude a Urgencias por síndrome general, dolor pleurítico y masa en pared costal derecha. **ECOG 2.** Masa en línea axilar media-anterior, dolorosa y adherida a planos profundos. Resto sin hallazgos.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

Analítica: CEA 609.6, resto normal.

TC-body: 2 nódulos de 17,3 mm y 10 mm en base pulmonar derecha. Lesión ósea lítica, con masa de partes blandas, en línea axilar anterior de 7º arco costal izquierdo.

Biopsia costal: adenocarcinoma compatible con origen en tracto digestivo superior (CK7, MOC31 y CDX2 positivo; vimentina, p40, CK5/6, GATA3, TTF-1, napsina A, SATB-2 y PAX8 negativa). HER2 negativo. Pérdida de expresión de proteínas reparadoras (dMMR) MLH1 y PM2. CPS 1%.

Colonoscopia y Gastroscopia: Sin hallazgos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

Adenocarcinoma de origen desconocido (probable tracto digestivo superior) estadio IV. dMMR.

TRATAMIENTO:

Se inicia **tratamiento de 1ª línea** con mFOLFOX6, recibiendo 2 infusiones, con aparición de dolor en cadera izquierda, múltiples nódulos subcutáneos y aumento de CEA.

En **PET-TC** se objetivan adenopatías patológicas en varias localizaciones; nódulos pulmonares bilaterales; metástasis óseas en 6º y 7º costilla izquierda, acetábulo izquierdo; y lesiones musculares múltiples.

Dada la presencia de dMMR y la ausencia de alternativas eficaces, se inicia, en septiembre 2019, **pembrolizumab 200 mg IV Q3W** recibiendo 9 ciclos hasta marzo 2020. El paciente evoluciona favorablemente con desaparición del dolor y de las lesiones subcutáneas, normalización del CEA (Fig.1) y respuesta parcial en TC (Fig.2). En marzo 2020, ante la situación epidemiológica (COVID-19), se modifica a 400 mg Q6W, recibiendo 15 ciclos hasta la actualidad. Como **toxicidades:** astenia grado II y diarrea grado I.

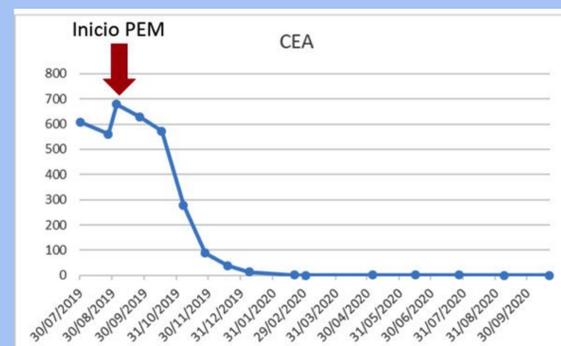


Figura 1. Evolución de los niveles de CEA.

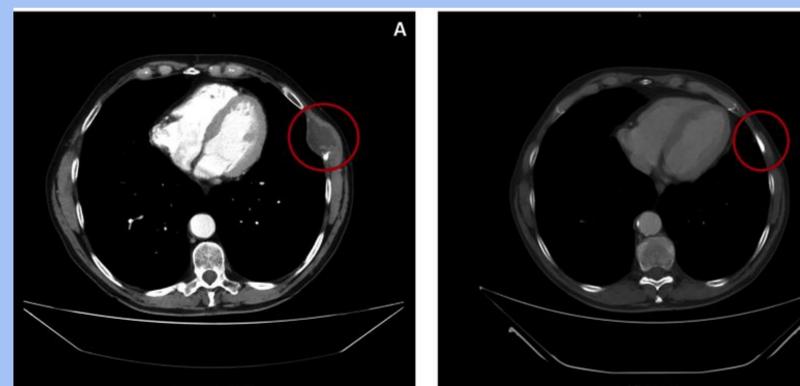


Figura 2: Lesión ósea lítica en línea axilar anterior de 7º arco costal izquierdo. A. TC basal (septiembre 2019). B. En la actualidad, tras 15 ciclos de pembrolizumab (octubre 2020).

DISCUSIÓN:

El **diagnóstico de los TOD** requiere la realización de múltiples pruebas complementarias, así como de un análisis anatomopatológico exhaustivo, incluyendo técnicas de inmunohistoquímica y/o moleculares, con el fin de identificar el origen tumoral. El **tratamiento** debe individualizarse de acuerdo al subgrupo clínico-patológico del tumor. La combinación de oxaliplatino y fluoropirimidinas ha sido testada en estudios fase II en 1ª y 2ª línea de adenocarcinomas de origen desconocido con resultados modestos y un perfil de toxicidad favorable. Recientemente, gracias al desarrollo de test moleculares y técnicas de secuenciación, se han identificado alteraciones relevantes en hasta un 85% de los tumores, permitiendo establecer estrategias de tratamiento personalizado⁵. La expresión de proteínas reparadoras (dMMR)/inestabilidad de microsatélites (MSI-H), presente en el 1.6% de pacientes con TOD, se ha identificado como un biomarcador predictivo de respuesta a inmunoterapia⁶. Pembrolizumab, un antiPD1, representa la primera terapia tumor agnóstica aprobada por la FDA, en mayo 2017, para el tratamiento de tumores sólidos dMMR/MSI-H, tras progresión a tratamiento previo y en ausencia de alternativas terapéuticas eficaces. Dicha aprobación se basa en el análisis de 149 pacientes procedentes de 5 estudios abiertos, no controlados, de un solo brazo (KN-016, KN-012, KN-028, KN-164 y KN-158) en los que se objetivó una tasa de respuestas del 39.6% (IC 95% 31.7-47.9%) con una duración de la respuesta ≥ 6 meses del 78%. **Gracias a terapias tumor agnósticas, como la que presentamos en nuestro caso, se ha abierto una importante vía de innovación en el tratamiento de los TOD permitiendo a nuestros pacientes alcanzar largas supervivencias.**

BIBLIOGRAFÍA:

1. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. Lancet. 2012; 379: 1428-35.
2. Zarkavelis G, Pentheroudakis G. Cancer of Unknown Primary Site. En: Lugowska I, Blay JY, Gelderblom H, editores. Sarcoma and Gastrointestinal Stromal Tumours plus Cancer of Unknown Primary Site Essentials for Clinicians. Lugano: ESMO Press; 2020. 58-63.
3. Greco AF, Pavlidis N. Treatment for patients with unknown primary carcinoma and unfavorable prognostic factors. Semin Oncol. 2009; 36: 65-74.
4. Ross JS, Wang K, Gay L, Otto GA, White E, Iwanik K et al. Comprehensive genomic profiling of carcinoma of unknown primary site: new routes to targeted therapies. JAMA Oncol. 2015; 1: 40-49.
5. Kato SM, Krishnamurthy N, Banks KC, De P, Williams K, Williams C et al. Utility of genomic analysis in circulating tumor DNA from patients with carcinoma of unknown primary. Cancer Res. 2017; 77: 4238-4246.
6. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. J Clin Oncol. 2020; 38: 1-10.
7. Marcus, L., Lemery, S. J., Keegan, P., & Pazdur, R. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors. Clinical Cancer Research 2019; 25(13), 3753-3758.