

CASO CLINICO**Metastásis en clavícula y ovarios de carcinoma primario desconocido. A propósito de un caso**

Vilma Rebolledo P, Nestor Gutiérrez M, Antonio Gómez M, Nery Uzcategui M, Ricardo González D, Eddy V Mora.

Servicio de Tumores Mixtos y Partes Blandas. Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño. Valencia - Venezuela.

rebvilma@hotmail.com

Recibido: mayo 2006

Aprobado: julio 2006

RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente de sexo femenino, de 30 años de edad, quien consulta por un tumor en tercio distal de clavícula derecha desde octubre 2004 y en preoperatorio para protocolo óseo, acude en diciembre del mismo año por dolor intenso en región lumbosacra, hemipelvis izquierda y parestesia de miembros inferiores, con RMN de columna donde se aprecia tumor en S1-S2. Es hospitalizada y durante su permanencia aparece aumento de volumen abdominal con tumor palpable, ascitis, derrame pleural a predominio derecho por lo que se realiza laparotomía exploradora y protocolo óseo, concluyendo la biopsia definitiva: adenocarcinoma metastático de clavícula y ovarios. Se practicaron estudios en busca del tumor primario, no encontrándose lesión. La paciente recibe tratamiento paliativo de radioterapia a columna y se planifica para tratamiento sistémico con quimioterapia falleciendo a los seis meses. La combinación de la localización de las metástasis en este caso de carcinoma de primario desconocido, resultan interesantes para la presentación del mismo y la revisión de la literatura.

Palabras Clave: Carcinoma primario desconocido. carcinoma metastático. Tumor de ovario. Tumor de clavícula.

ABSTRACT**Metastasis in clavicle and ovaries of unknown primary carcinoma. A case report**

The case of a 30-year-old female patient complaining of a tumor in distal third of right clavicle since October 2004 is presented. In December of the same year she attended a preoperative visit for bony protocol complaining of intense pain in lumbar and sacred region, left hemipelvis and parestesia of inferior members. Spinal RMN revealed tumor in S1-S2. During hospitalization she presented increased abdominal volume with palpable tumor, ascitis,

pleural spill with right prevalence which leads to exploratory laparotomy and bone protocol. Definitive biopsy concludes: metastatic adenocarcinoma of clavicle and ovaries. Studies were done in search of primary tumor but no lesion was found. The patient received palliative treatment with spine radiotherapy; she had been scheduled for systemic treatment with chemotherapy, but died six months later. The combination of localization of the metastases of a carcinoma of unknown primary lesion constitutes an interesting case for discussion and literature review.

Key words: Unknown primary carcinoma. metastatic carcinoma. Ovary tumor. Clavicle tumor.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma metastásico de un primario desconocido es una neoplasia de muy difícil diagnóstico tanto para el clínico como para el patólogo, ya que en la mayoría de los casos no se llega al diagnóstico preciso. Esta entidad representa un grupo heterogéneo de tumores que se caracterizan por presentar metástasis de forma temprana sin identificación de un sitio primario al momento de su presentación, por lo general los pacientes tienen enfermedad metastásica diseminada y aún después de la realización de una historia clínica detallada, la exploración física, los estudios paraclínicos y hasta cirugía no se logra identificar al tumor primario (1,2,3,4). Esta puede ser considerada incluso como un síndrome caracterizado por metástasis generalizada que involucran múltiples órganos, por lo general con mala respuesta al tratamiento con quimioterapia y una supervivencia en promedio muy baja que puede no alcanzar los tres o cuatro meses (1,2,4). Otros han pensado que el tumor primario puede tener un crecimiento muy lento o regresión tumoral durante la evolución de la enfermedad, características cromosomales distintas de los de tumores primarios o que se trata de un primario que imita una enfermedad metastásica. En este sentido se ha demostrado que expresan una mayor inestabilidad cromosomal (aneuploidia), como también mutación o translocación del cromosoma 1p (gen supresor de metástasis) y presencia de oncogenes tales como c-myc, ras, Bcl-2 y Her-2/neu, además de una mayor densidad microvascular (5 - 9).

De lo que sí se esta seguro, es que se trata de una lesión caracterizada por diseminación temprana, ausencia clínica de tumor primario, patrón metastático impredecible, comportamiento agresivo, de incidencia variable y una edad media al momento del diagnóstico de 59 años con mayor predominio en hombres (4,11-14). Este caso clínico muestra las características que se observan en un primario desconocido, con algunas variantes.

CASO CLINICO

Se presenta el caso clínico de un paciente de sexo femenino, de 30 años de edad, natural y procedente del estado Carabobo, quien acude a la consulta del Servicio de Tumores Mixtos y Partes Blandas del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño en octubre del 2004 por presentar tumor en tercio distal clavícula derecha. En preoperatorio para protocolo óseo, inicia clínica de dolor lumbosacro y en hemipelvis izquierda con parestesias en miembros inferiores, por lo que acude en diciembre del mismo año con resonancia magnética (RMN) de columna, con hallazgo de tumor en S1-S2. Es

hospitalizada por dolor en miembros inferiores y en región lumbosacra refractarios a tratamiento, con limitación funcional. La historia clínica y el interrogatorio solo revelaron el antecedente de exéresis de múltiples tumores de partes blandas en miembros superiores e inferiores en el 2003, cuyo reporte histológico concluyo: lipomas múltiples. Al examen físico inicial: T.A. 120/60 mmHg, FC: 110 lpm FR: 26 rpm; en regulares condiciones generales, palidez cutáneo mucosa, tumor en tercio distal de clavícula derecha de aproximadamente 6 cms, tórax simétrico normo expansible, abdomen blando, sin tumor palpable y extremidades con dolor a la movilización pasiva y activa. Durante su hospitalización aparece dolor abdominal con aumento de volumen del mismo y se aprecia tórax hipo expansible, murmullo vesicular audible en ambos hemitórax con roncus y bulosos, hasta hacerse abolido en ambas bases a predominio derecho; abdomen que se hace globoso con onda ascítica, tumor palpable que ocupa fosa iliaca derecha y otro en fosa iliaca izquierda, ambos móviles, con dolor a la palpación en fosa iliaca derecha; fondo de saco laterales abombados y al tacto rectal bi-manual, tumor abdomino-pélvico voluminoso, renitente y doloroso; extremidades simétricas, hipotrofias, con limitación funcional. La dificultad respiratoria se acentúa y la ascitis se hace a tensión, por lo que se realiza toracocentesis y paracentesis, obteniendo liquido serohemorrágico, enviando muestra de ambos para bloque celular. En el laboratorio se evidencia: anemia e hipoproteinemia.

La revisión de las biopsias previas de los tumores de partes blandas concluyó igual diagnóstico, mientras que la citología de tumor de clavícula fue reportada con escasas células redondas aisladas y no concluyente para diagnóstico. En la radiología (Fig.1)

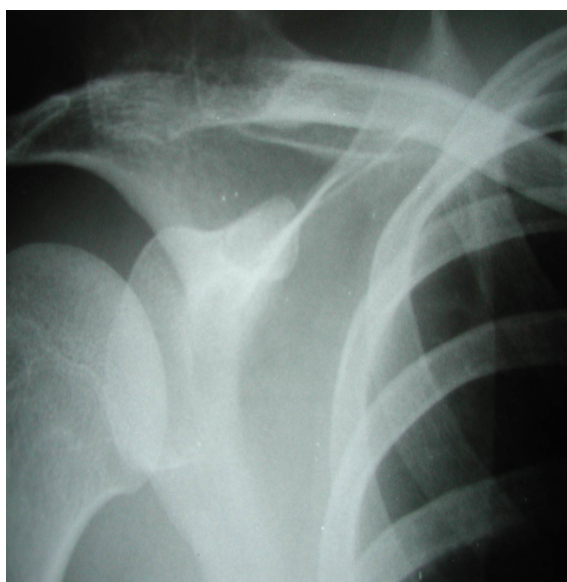


Fig 1. Radiología de hombro derecho. Lesión en tercio distal de la clavícula, lítica, trabeculada, expansiva con interrupción de la cortical.

como en la TAC de hombro derecho, se evidenció una lesión en tercio distal de la clavícula, lítica, trabeculada, expansiva con interrupción de la cortical mientras que la radiología de tórax inicial, no reveló lesiones y en la que se realiza con clínica respiratoria se evidencia derrame pleural bilateral a

predominio derecho. En la RMN de columna lumbo sacra, se evidenció lesión expansiva de S1-S2 provocando compresión de las raíces nerviosas (Fig, 2).



Fig. 2. RMN de columna lumbo sacra. Lesión expansiva de S1-S2 provocando compresión de las raíces nerviosas.

Por la clínica y como parte de protocolo de estudio de los tumores de origen abdomino-pélvico se realiza, endoscopia digestiva superior e inferior concluyendo ambas sin lesiones y una TAC de abdomen y pelvis, en la que se aprecia un tumor mixto abdomino-pélvico con abundante líquido ascítico y lesiones osteolíticas en S1-S2 y en cuello de fémur izquierdo (figura 3 y 4).



Fig. 3. TAC de abdomen y pelvis. Tumor mixto intraabdominal y pélvico con abundante líquido ascítico.

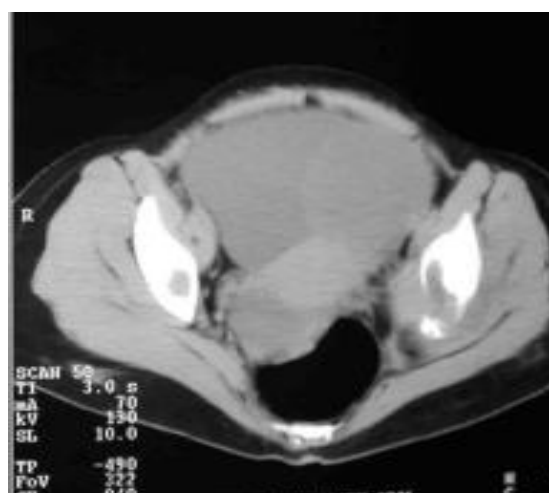


Fig. 4. TAC de abdomen y pelvis. Tumor mixto intraabdominal y pélvico y lesiones osteolíticas en cuello de fémur izquierdo.

El bloque celular del líquido obtenido en la paracentesis y la toracocentesis reveló células inflamatorias negativas para malignidad. En vista de los estudios y la clínica se realiza laparotomía exploradora con evidencia 2000 cc de líquido serohemático, tumor de ovario derecho de aproximadamente 14 x 10 cm, sólido-quístico con áreas hemorrágicas, torcido sobre su eje, tumor de ovario izquierdo de aproximadamente 10 x 7 cm, sólido de aspecto cerebroide y útero de 8 x 4 x 3 cm de superficie irregular multitumoral, sin otras lesiones en cavidad pélvica o abdominal, procediéndose a histerectomía total con salpingooforectomía bilateral, como seguidamente, también al protocolo óseo para el tumor de la clavícula (punción aspiración con aguja fina, trocar óseo y biopsia a cielo abierto), evidenciando una cortical delgada y frágil con tejido óseo desmesurable; recibiendo el resultado de la biopsia extemporánea de ovarios como diferida; mientras que el estudio histológico definitivo concluyó: adenocarcinoma metastático de ovarios y adenocarcinoma metastático de clavícula derecha.

En vista del resultado histológico se practicaron otros estudios en busca del tumor primario, no evidenciándose lesión, por lo que recibe para el dolor radioterapia en columna lumbosacra y cuello de fémur izquierdo y se planifica para tratamiento sistémico con quimioterapia, acentuándose la pérdida de peso y apareciendo otras lesiones líticas en cráneo (hueso frontal y occipital) falleciendo a los seis meses.

DISCUSION

No existe ninguna parte del cuerpo humano inmune al desarrollo de focos metastáticos. El carcinoma metastático de un primario desconocido es una entidad relativamente frecuente que en algunas series alcanza del 3 al 10% de todas las neoplasias (1,2,3,4), siendo las características fundamentales de estos como observamos en el presente, la ausencia clínica de un tumor primario, un patrón metastático impredecible y la agresividad, por lo que dependen, por tanto, sus manifestaciones clínicas del sitio de las metástasis dada, como fue el ovario y el tejido óseo en este caso. El 60% de estos enfermos presentan más de dos localizaciones al diagnóstico, lo raro es la combinación ósea y de ovarios que es muy infrecuente aunque tiene alta incidencia por separado (9,13,14,16,17). El deterioro del estado general, la anorexia, la astenia, la pérdida de peso, la palidez cutáneo mucosa, el dolor y la fiebre constituyen los síntomas acompañantes más habituales, pero puede haber hepatomegalia hasta en un 37% y dolor fundamentalmente óseo por las metástasis en el 26% (18,19,20,21), además de ascitis, ictericia, derrame pleural y otras manifestaciones, como las respiratorias. Otros autores opinan que la presentación clínica de estos pacientes es en extremo variada, lo cual justifica cualquier diferencia porcentual entre las manifestaciones clínicas, ello también depende de la extensión y de los órganos metastizados como surgió en el presente caso. Son indispensables una buena y completa historia clínica, como una exploración física exhaustiva, que debe incluir la evaluación de cabeza, cuello, tórax, mamas, axilas, abdomen, región inguinal, pelvis y ampolla rectal (17). Los estudios paraclínicos iniciales son biometría hemática y química sanguínea y posteriormente se realizan pruebas diagnósticas que han demostrado utilidad en estos casos, como son radiografía de tórax, aunque esta, no permite diferenciar entre enfermedad

primaria o metastásica, la tomografía de tórax y la broncofibroscopia, como también la endoscopia digestiva, tanto superior como inferior, la tomografía de abdomen y pelvis, la mamografía u otros tales como, el PET y en algunos casos los marcadores tumorales, como referencia y de valor para el pronóstico (22).

Todos o cada uno de estos estudios se realizan según la ubicación de la metástasis, su probable origen, los síntomas o según el sexo del paciente. En definitiva los métodos diagnósticos son variados y deben estar encaminados a corroborar la sospecha clínica, posterior a un interrogatorio bien dirigido (1,2,13, 20,21) . El diagnóstico patológico inicial permite distinguir los tumores que se beneficiaran de estudios más concretos e inmunohistoquímica (5,6,24,25)

La distribución del carcinoma primario en este caso es diferente al de las otras neoplasias evidentes y por supuesto por la combinación de órganos con metástasis, a otros carcinomas metastáticos con primario desconocido que abarcan un gran número de sitios primarios que van desde pulmón, páncreas, estómago, mama, órganos pelvianos, hígado y vías biliares y otras localizaciones que resultan secundarias o terciarias. La mayoría de los autores coinciden en plantear que el estudio post mortem logra identificar del 30 al 82% de los tumores primarios responsables, no obstante, en aproximadamente el 16% de los fallecidos no se logra diagnosticar el sitio primario, lo cual puede ser explicado por regresión espontánea del tumor primario o porque este fuera tan pequeño que no se pudiera identificar, incluso en la autopsia. La mayoría de los autores coinciden que el ovario es uno de los órganos viscerales de distribución metastásica poco frecuente oscilando entre el 3 al 18% siendo desplazado al quinto lugar después de hígado, pulmón, hueso y encéfalo, mientras que otros lo reportan después de pleura y piel (11,13,25).

Hay que tener presente que estas metástasis tienen un comportamiento diferente a la de los carcinomas manifiestos, por ejemplo las metástasis óseas y de ovarios no son comunes en el carcinoma pancreático obvio, no así en el que esta clínicamente oculto. En general para la mayoría de los pacientes con carcinoma metastático de origen primario desconocido, el pronóstico es malo y el reto médico insuperable, con una supervivencia media de 5 a 10 meses, aunque en cuatro series con un número sustancial de enfermos se ha informado una supervivencia media de 12 meses (3,13,14,15,16).

Los reportes revisados plantean una mortalidad superior al 70% durante el primer año del diagnóstico, la supervivencia varía en los diferentes subgrupos y depende de factores pronósticos reconocidos como son la histología, quimiosensibilidad, el sexo, masa tumoral, los órganos afectados y condiciones subyacentes del paciente, sin embargo, se plantea que cierto grupo de pacientes pueden lograr una sobrevida prolongada en dependencia del tipo histológico y del esquema terapéutico que se emplee; en el caso del adenocarcinoma este entra en el grupo de baja supervivencia y mal pronóstico desde su inicio (1,3,10,14,22).

La mayoría de los pacientes con carcinoma metastásico de primario desconocido son candidatos a tratamiento de soporte únicamente, una minoría de pacientes son buenos candidatos para tratamiento paliativo y solo unos cuantos son candidatos a recibir tratamiento curativo. La disponibilidad de técnicas anatomopatológicas en el estudio de estos tumores en la práctica médica habitual y como parte de ensayos clínicos, tratando de identificar características que orienten hacia subgrupos de pacientes con capacidad de respuesta, que podrían beneficiarse de un tratamiento específico, ha mejorado el resultado para algunos enfermos (2,6,23 - 25).

La inmunohistoquímica empleada en aquellos con metástasis de un primario desconocido no solo ha permitido precisar un origen para estos tumores, sino, actualmente también, según diversos estudios, clasificar o establecer subgrupos de pacientes con real capacidad de respuesta a tratamiento, con el fin de administrar aquellos que proporcione un mayor beneficio para estos. En estos subgrupos de pacientes, algunos incluso pueden alcanzar una curación a largo plazo y una supervivencia por tanto mayor (6,24,25,26). En la actualidad, el tratamiento óptimo debe hacer hincapié en una valoración diagnóstica enfocada, con el fin de identificar individuos para quienes hay tratamiento eficaz (subgrupos favorables) (5,6,12,15).

Desafortunadamente, alrededor de 60% de los enfermos no cae en los subgrupos favorables y en la actualidad no se dispone de un tratamiento para eso individuos. Casi todos los regímenes incluyen cisplatino o doxorrubicina y las tasas de respuesta varían de 20 a 50%, pero por lo general son de duración breve y la supervivencia media puede ser de solo 2 a 11 meses (20,27,28,) otros regímenes incluyen taxanos con gencitabina y carboplatino como también taxanos, carboplatino, etopósido y otros agentes aún en ensayos clínicos por demás no controlados, lo cual limita las comparaciones entre y dentro de las series, además de la existencia de varios factores que difieren de un estudio a otro, haciendo difícil la comparación de los resultados obtenidos por cada uno de ellos. Entre estos factores cabe citar diferencias en la evaluación clínica y anatomopatológica de los pacientes, inclusión en algunos estudios de pacientes en los que en realidad se pudo identificar el primario, metástasis viscerales frente a sólo ganglionares y carácter multicéntrico en unos casos frente a otros llevados a cabo en una sola institución médica (29 - 33).

En este sentido se continua trabajando, en futuro, las mejoras continuas de la caracterización molecular de esas neoplasias probablemente aumentaran la comprensión del proceso metastásico (2,6,20,15,16,28) y permitirán emitir definiciones más específicas de líneas celulares, y proporcionaran información para un mejor tratamiento y una sobrevida mayor.

BIBLIOGRAFIA

1. Seve P, Stankovic K, Charhon A, Broussolle C. Carcinoma of unknown primary site. 2006; 27(7):532545.
2. Sánchez BC, Sánchez RA, Alonso CM, Hurtado NA, Sánchez MR. Carcinoma de origen desconocido: diagnóstico y manejo terapéutico Oncología 2006; 29(3):1122.

3. Lortholary A, AbadieLacourtoisie S, Guerin O, Mege M, Rauglaudre GD, Gamelin E. Cancers of unknown origin: 311 cases. *Bull cancer* 2001; 88(6):619627.
4. Culine S, Kramar A, Saghatchian M, Bugart R, Lortholary A, Merrouche Y, Laplanche A, Fizazi K. Development and validation of a prognostic model to predict the length of survival in patients with carcinomas of an unknown primary site. *J Clin Oncol* 2002; 24(20):46794683.
5. Pavlidis N: Cancer of unknown primary: biological and clinical characteristics. *Ann Oncol* 2003;14 Suppl 3:iii1118.
6. Van de Wouw AJ, Jansen RL, Griffioen AW, Hillen HF: Clinical and immunohistochemical analysis of patients with unknown primary tumour. A search for prognostic factors in UPT. *Anticancer Res* 2004; 24(1):297301.
7. Van de Wouw AJ, Jansen RL, Speel EJ, Hillen HF: The unknown biology of the unknown primary tumour: A literature review. *Ann Oncol* 2003; 14(2):191196.
8. Van de Wouw AJ, JanssenHeijnen ML, Coebergh JW, Hillen HF. Epidemiology of unknown primary tumours; incidence and populationbased survival of 1285 patients in Southeast Netherlands, 19841992. *Eur J Cancer*. 2002 Feb;38(3):409413.
- 9 Almeda VP, PichardoBR. Cáncer de primario desconocido. Revisión basada en evidencias. *Médica Sur*. 2003; 10(3):115121.
- 10..Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary *Eur J Cancer*. 2003; 39(14):19902005.
11. Hillen HF. Unknown primary tumours. *Postgrad Med J*.2000; 76(901):690693.
12. Motzer R J, Rodriguez E, Reuter V E, Molecular and cytogenetic studies in the diagnosis of patients with poorly differentiated carcinomas of unknown primary site. *J Clin Oncol*. 1995; 13(1):274282.
13. Le Chevalier T, Cuitkovic E, Caille P. Early metastatic Cancer of unknown primary origen at presentation: a clinical study of 302 consecutive autopsied patients. *Arch Intern Med*. 1988; 148(9):20352039.
14. Le Cesne A, Le Chevalier T, Caille P, Cvitkovic E, Contesso G, Spielmann M, Rouesse J. Metastases from cancers of unknown primary site.Data from 302 autopsies. *Press Med*. 1991; 20(29):13691373.
15. Hashin AR, AlQurni AM. Carcinoma of unknown primary site. *Saudi Med J* 2005; 26(1):4750.
16. .Martínez González J. Estudio de 43 pacientes con tumores metastáticos con primitivo desconocido. *Rev Cubana Oncol* 1996;(3):317326.
17. Vasquez RF, Baron DF, Lopez LR. Diagnosis and treatement of cancer unknown origin. *An Med Interna* 2000; 17(11):603608.
18. Lembersky BC, Thomas LC. Metastases of unknown primary site. *Med Clin Nort Am* 1996;1(80):153171.
19. Van der Gaast A, Verweiji J, Planting AS, Hop WC, Storter G. Simple prognostic model to predict survival in patients with undifferentiated carcinoma of unknown primary site. *J Clin Oncol*. 1995; 13(7):17201725.
20. Shahab N, Perry M. Metastatic cancer un known primary 2002. ([http:// www.emedice.com/med/topic1463](http://www.emedice.com/med/topic1463)). (gratuito).
- 21.Abbuzzese JL, Abbuzzese MC, Lenzi R, Hess KR, Raber MN. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *J Clin Oncol*. 1995; 13(8):2094103.
22. Rusthoven KE, Koshy M, Paulino A. The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from unknown primary tumor. *Cancer* 2004; 101(11): 26412649.
23. Abbuzzese JL, Abbuzzese MC, Hess KR. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol*. 1994;12(6):12721280.

24. Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Lenzi R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. *Cancer*. 2004 May 1;100(9):17761785.
25. Didolkar M. S, Fanous N, Elias E. G. Metastatic carcinomas from occult primary tumors: study of 254 patients. *Ann Surg*. 1997;186(85):625630.
26. Fizazi K, Culine S. Metastatic carcinomas of origin. *Bull Cancer* 1998; 85(7):609617.
27. Greco FA, Burris HA 3rd, Erland JB, Gray JR, Kalmam LA, Schreeder MT, Hainsworth JD. Carcinoma of unknown primary site. *Cancer* 2000; 89(12):26552660.
28. Mayordomo JI, Guerra JM, Guijarro C. Neoplasms of unknown primary site. clinicopathological study of autopsied patients. *Tumori* 1999;79:(5)321324.
29. Murphy G P, Lawrence W, Lenhard R E. *Clinical oncology*. 2ed. American cancer society, Inc., Atlanta, Georgia USA. 2000;714718.
30. Greco FA, Erland JB, Morrissey LH, Burris HA 3rd, Hermann RC, Steis R, Thompson D, Gray J, Hainsworth JD. Carcinoma of unknown primary site: phase II trials with docetaxel plus cisplatin or carboplatin. *Ann Oncol*. 2000 Feb;11(2):211215.
31. Greco FA, Rodriguez GI, Shaffer DW, Hermann R, Litchy S, Yardley DA, Burris HA 3rd, Morrissey LH, Erland JB, Hainsworth JD. Carcinoma of unknown primary site: sequential treatment with paclitaxel/carboplatin/etoposide and gemcitabine/irinotecan: a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *Oncologist*. 2004; 9(6):644652.
32. Hainsworth JD, Spigel DR, Raefsky EL, Kuzur ME, Yost K, Kommor M, Litchy S, Greco FA. Combination chemotherapy with gemcitabine and irinotecan in patients with previously treated carcinoma of an unknown primary site: a Minnie Pearl Cancer Research Network Phase II trial. *Cancer*. 2005 Nov 1; 104(9):19921997.
33. Piga A, Gesuita R, Catalano V, Nortilli R, Cetto G, Cardillo F, Giorgi F, Riva N, Porfiri E, Montironi R, Carle F, Cellerino R. Identification of clinical prognostic factors in patients with unknown primary tumors treated with a platinumbased combination. *Oncology*. 2005;69(2):135144.