

Primer caso de respuesta de carcinoma adenoide quístico metastásico a sunitinib: la importancia de las nuevas terapias en los “tumores raros”

Alba Hernández García^a, David S. Rosero Cuesta^b, Ana Cebollero de Miguel^a, Jorge Hernando Cubero^a, Carlos Muñoz Montano^c e Isabel Pajares Bernad^{a,d}

^aServicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

^bServicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

^cServicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

^dSupervisora del artículo

RESUMEN

Varón de 55 años que en noviembre de 2009 se interviene de tumoración submandibular derecha, siendo diagnosticado de carcinoma adenoide quístico (CAQ) localizado de patrón sólido con márgenes quirúrgicos libres. Posteriormente presenta dos recaídas de enfermedad tumoral, en octubre de 2010 a nivel local y pulmonar y en marzo de 2012 a nivel pulmonar, ambas resecables. En febrero de 2013 adelanta la revisión en oncología médica por tos y dolor pleurítico en el hemitórax izquierdo, confirmando enfermedad metastásica a nivel pleuropulmonar. Inicia la primera línea de quimioterapia paliativa con esquema ciclofosfamida, adriamicina y cisplatino ([CAP]¹) (del 8 de febrero al 2 de julio de 2013) por 6 ciclos, con regular tolerancia, y se obtiene respuesta parcial (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* [RECIST] 1.1). Al mes y medio de finalizar el tratamiento consulta por deterioro del estado general y disnea progresiva, evidenciando progresión pleuro-pulmonar de la enfermedad neoplásica. Basándonos en literatura disponible² se solicita por uso fuera de indicación e inicia tratamiento con sunitinib 37,5 mg/día, con mejoría clínica importante y aceptable tolerancia, evidenciando a los dos meses de tratamiento respuesta parcial que mantiene actualmente (mayo de 2014).

Hasta el momento los ensayos clínicos fase II con sunitinib en CAQ metastásico habían evidenciado estabilización de enfermedad (RECIST 1.1), por lo que este caso refleja la primera respuesta de un CAQ metastásico a tratamiento con sunitinib tras 8 meses de tratamiento.

Correspondencia:

Alba Hernández García
Hospital Universitario Miguel Servet
Paseo Isabel La Católica n.º 1-3
50009 Zaragoza
Correo electrónico:
albhergar00@gmail.com,
terrywau@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El carcinoma adenoide quístico es un tumor infrecuente (< 1% de los tumores de la cabeza y el cuello). Su principal localización son las glándulas salivares mayores, aunque se ha descrito también en otras localizaciones, incluso fuera del área de la cabeza y el cuello. Se caracteriza por ser un tumor de crecimiento lento pero progresivo, así como por su heterogeneidad clínica, histológica y molecular. Es frecuente la recurrencia local, independiente de que la cirugía sea óptima, y hasta un tercio de los pacientes desarrollarán metástasis, principalmente en el pulmón y el hueso, siendo la supervivencia de la enfermedad diseminada de 20-32 meses³.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Varón de 55 años, con antecedentes de hipertensión arterial (HTA) (1998) en tratamiento con atenolol 50 mg día. No refiere alergias medicamentosas ni hábitos tóxicos. Tampoco antecedentes familiares de interés.

En noviembre de 2009 acude al otorrinolaringólogo, refiriendo molestias en el área submandibular derecha secundarias a tumoración de crecimiento lento y progresivo. Refiere que hace 10 años había consultado por tumefacción ipsilateral, tratándose en aquel momento como un flemón dentario.

Exploración física

Eastern Oncology Cooperative Group (ECOG 0). Tumoración submandibular derecha de 3 × 4 cm, de consistencia pétreo no adherido ni a planos profundos ni superficiales. El resto de la exploración fue normal.

Pruebas complementarias

- Ecografía cervical (26 de noviembre de 2009): tumoración sólida, hipoecógena, polilobulada, con múltiples microcalcificaciones, de unos 33 mm, dependiente de glándula submandibular derecha.
- Punción-aspiración con aguja fina de nódulo laterocervical derecho (30 de noviembre de 2009): tumor epitelial de bajo grado.
- Radiografía de tórax (1 de diciembre de 2009): sin alteraciones.

Anatomía patológica

Sin contraindicación quirúrgica; se practica submandibulectomía derecha (1 de febrero de 2010).

La anatomía patológica confirma: CAQ de patrón sólido, con ki67 variable (20-55%), con invasión perineural y márgenes libres (fig. 1).

Tratamiento y evolución

Posterior a la cirugía continúa con controles periódicos en cirugía maxilofacial.

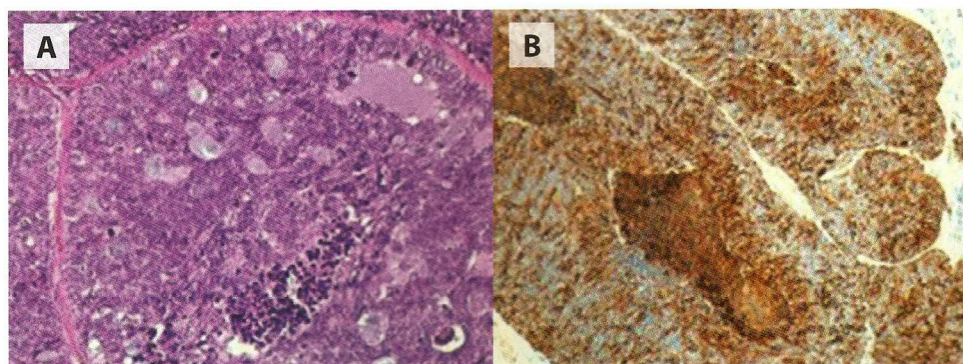


Figura 1. Diagnóstico (noviembre de 2009): carcinoma adenoide quístico submandibular derecho de patrón sólido (A). CK AE1/AE3, positiva en las células tumorales (B).

En octubre de 2010 se evidencia en la tomografía axial computarizada (TAC) recidiva local, así como nódulo pulmonar subpleural en el lóbulo inferior izquierdo. Se remite a oncología médica y se valora en el comité de tumores de cabeza y cuello. Se decide cirugía de recidiva local submandibular derecha (19 de enero de 2011). La anatomía patológica confirma recidiva de CAQ de patrón sólido con márgenes libres, aplicando radioterapia radical posterior sobre el lecho tumoral y las cadenas ganglionares (DT 62 Gy en el lecho tumoral y 54 Gy en cadenas ganglionares). Posteriormente se reevalúa por imagen, confirmando solo la presencia del nódulo pulmonar subpleural izquierdo, por lo que se practica resección sublobar atípica (26 de agosto de 2011) que confirma metástasis de CAQ. El paciente queda libre de enfermedad y continúa los controles.

En marzo de 2012 se evidencia en la TAC un nódulo pulmonar en la cisura del lóbulo superior izquierdo; se solicita tomografía por emisión de positrones (PET) que descarta enfermedad a otro nivel, y tras la valoración en el comité de tumores torácicos se interviene el 11 de mayo de 2012, confirmándose metástasis de CAQ. Posteriormente continúa los controles.

En febrero de 2013 el paciente adelanta la consulta en oncología médica por tos y dolor pleurítico en el hemitórax izquierdo, confirmándose por TAC enfermedad metastásica a nivel pleuro-pulmonar. Inicia la primera línea de quimioterapia paliativa con esquema CAP. Tras 6 ciclos con regular tolerancia: varios retrasos por neutropenia afebril grado 3, astenia

grado 2 y mucositis grado 2, obtiene estabilización de enfermedad (RECIST 1.1).

En agosto de 2013, al mes y medio de acabar la quimioterapia, consulta por deterioro del estado general, confirmándose progresión pleuro-pulmonar de la enfermedad (fig. 2). Basándonos en la literatura disponible se solicita por uso fuera de indicación e inicia tratamiento con sunitinib 37,5 mg/día, y tras 2 meses de tratamiento se evidencia respuesta parcial (RECIST 1.1) (fig. 3). Como toxicidad presenta hipotiroidismo subclínico, en control con levotiroxina, y en diciembre de 2013 es necesario reducir la dosis de sunitinib a 25 mg/día por astenia grado 2.

Desde la quimioterapia el paciente presenta varios episodios de mucositis refractarios al tratamiento, por lo que en enero de 2014 se biopsia confirmando osteonecrosis mandibular, que se subsana de forma importante con legrado dentario (16 de enero de 2014).

En mayo de 2014, el paciente continúa tratamiento con sunitinib 25 mg/día, con buena tolerancia, y mantiene respuesta parcial radiológica (fig. 4).

DISCUSIÓN

Este caso clínico refleja la evolución heterogénea y atípica de un CAQ. A pesar de la existencia de factores de mal pronóstico desde el diagnóstico: localización submandibular, patrón sólido e invasión perineural³, presenta una supervivencia de 4 años y medio.

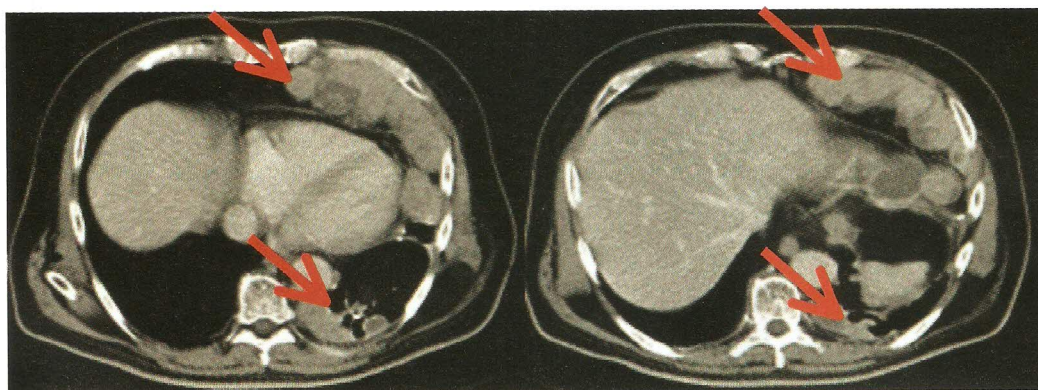


Figura 2. Tomografía axial computarizada (2 de septiembre de 2013): progresión pleuro-pulmonar con inicio de sunitinib a 37,5 mg (12 de septiembre de 2013).

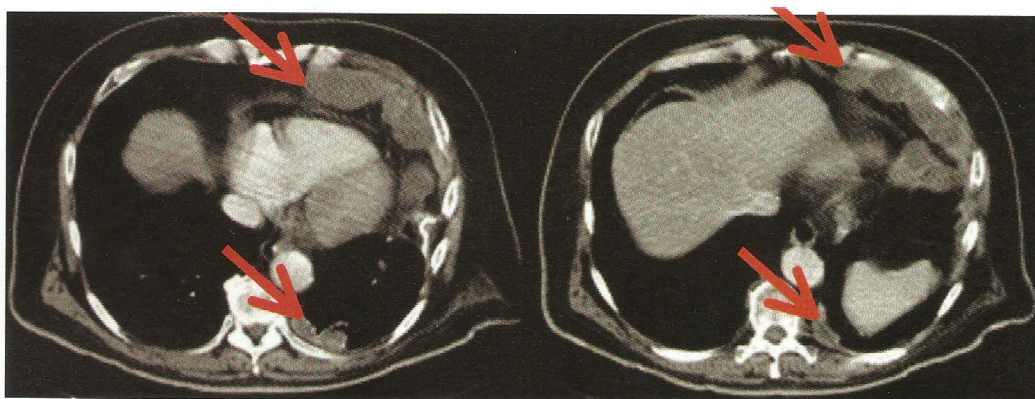


Figura 3. Tomografía axial computarizada (15 de noviembre de 2013): respuesta parcial pleuro-pulmonar (RECIST 1.1) tras dos meses de tratamiento con sunitinib en carcinoma adenoide quístico metastásico.

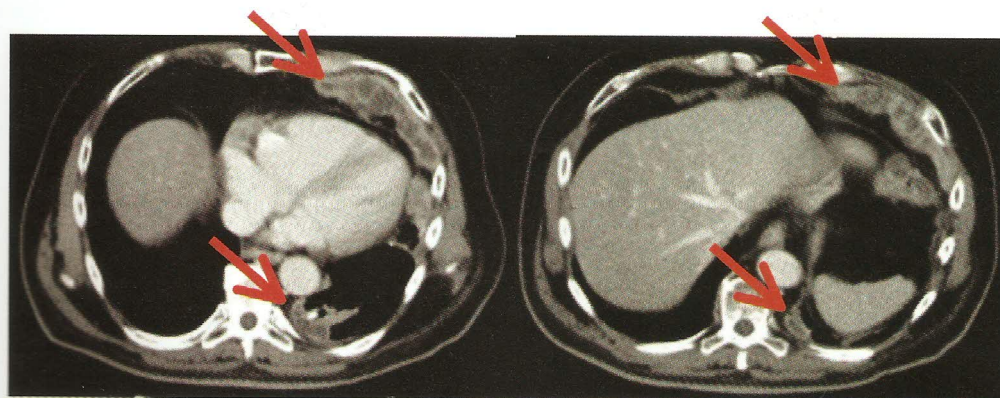


Figura 4. Tomografía axial computarizada (4 de marzo de 2014): respuesta parcial pleuro-pulmonar mantenida (RECIST 1.1) tras 7 meses de tratamiento con sunitinib en carcinoma adenoide quístico metastásico.

Hasta el momento solo la quimioterapia había resultado efectiva en el tratamiento del CAQ diseminado, siendo de elección la poliquimioterapia con esquema CAP en aquellos pacientes con ECOG 0/1 y sin comorbilidad asociada, con una mediana de supervivencia de hasta 34 meses¹.

El desarrollo de la biología molecular ha permitido conocer la heterogeneidad del CAQ: C-kit: 90%, EGFR/ErB2: 0-37%, VEGF: 85%, HER2: rarísimo y t(6;9) (q22-23;p23-24) hasta 1/3 de los pacientes afectados. Esto, paralelo al desarrollo de las “nuevas terapias dirigidas”, ha hecho que se hayan ensayado varios fármacos en CAQ metastásico, pero solo sunitinib², cetuximab⁴ y lapatinib⁵ han demostrado estabilización de la enfermedad. En la actualidad hay varios ensayos

clínicos en marcha con terapias dirigidas, algunas ya usadas en otras neoplasias (dasatinib, axatinib, regorafenib...) y otras nuevas, solas o en combinación con quimioterapia; incluso hay un ensayo clínico fase II que evidencia estabilización de la enfermedad con un antirretroviral: nefilnavir (Hoover 2014).

Sin embargo, ninguna de las nuevas moléculas ha evidenciado en ensayos clínicos hasta el momento respuestas en CAQ diseminado, si bien es cierto que los criterios clásicos de respuesta a citotóxicos (RECIST 1.1) basados en tamaño pueden no ser adecuados para los agentes citostáticos, tal como ha quedado evidenciado en algunos tumores como los del estroma gastrointestinal o los renales, cuyo tratamiento son las terapias dirigidas. La evaluación

de respuesta, además de tamaño, se basa en atenuación, densidad y estructura interna. ¿Requieren pues las terapias dirigidas nuevos criterios de respuesta?

Hasta el momento hay publicados 7 casos clínicos en los que se ha reflejado la respuesta de esta enfermedad a oxaliplatino en combinación con cetuximab

(De Dosso 2009), imatinib (Bhattacharya 2013; Alcedo 2004), sorafenib (Dammrich 2011) y nelfinavir (De la Garza 2012), siendo el caso clínico presentado el primer caso descrito de un CAQ metastásico con respuesta a sunitinib.

Conflicto de intereses: Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Licitra L, Cavina R, Grandi C, Palma SD, Guzzo M, Demicheli R, et al. Cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide in advanced salivary gland carcinoma. A phase II trial of 22 patients. *Ann Oncol.* 1996; 7(6):640-2.
2. Chau NG, Hotte SJ, Chen EX, Chin SF, Turner S, Wang L, et al. A phase II study of sunitinib in recurrent and/or metastatic adenoid cystic carcinoma (ACC) of the salivary glands: current progress and challenges in evaluating molecularly targeted agents in ACC. *Ann Oncol.* 2012; 23(6):1562-70.
3. Bradley PJ. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a review. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;12(2):127-32.
4. Locati LD, Bossi P, Perrone F, Potepan P, Crippa F, Mariani L, et al. Cetuximab in recurrent and/or metastatic salivary gland carcinomas: A phase II study. *Oral Oncol.* 2009;45(7):574-8.
5. Agulnik M, Cohen EW, Cohen RB, Chen EX, Vokes EE, Hotte SJ, et al. Phase II study of lapatinib in recurrent or metastatic epidermal growth factor receptor and/or erbB2 expressing adenoid cystic carcinoma and non adenoid cystic carcinoma malignant tumors of the salivary glands. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3978-84.