

## Caso clínico

# Metástasis en hueso malar de tumor neuroendocrino oncocítico pulmonar

Carlos Prol<sup>a,b,c</sup>, Jesús Carmelo Martín<sup>a,b,c</sup>, Eider Azkona<sup>d</sup> y Ayman Gaafar<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España. <sup>b</sup>Grupo de Cirugía Maxilofacial, Instituto de Investigación Sanitaria BioCruces, Barakaldo, España. <sup>c</sup>Departamento de Estomatología, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Leioa, España. <sup>d</sup>Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España. <sup>e</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España.

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de enero de 2019

Aceptado el 6 de marzo de 2019

Palabras clave:

Metástasis ósea, tumor neuroendocrino, oncocítico, somatostatina, tektrotyd, bifosfonato.

Keywords:

Bone metastasis, neuroendocrine neoplasm, oncocytic, SSTR, tektrotyd, bisphosphonate.

### RESUMEN

Las metástasis en hueso malar de tumores sólidos infraclaviculares son excepcionales. En aquellos de estirpe neuroendocrina, se debe considerar la expresión de receptores de somatostatina mediante diferentes técnicas de medicina nuclear para realizar terapias dirigidas. Se presenta un caso clínico de un varón de 66 años con neoplasia pulmonar con diferenciación oncocítica, cuyo debut es una metástasis malar de lenta evolución. Es tratado con lanreotido y ácido zolendrónico con enfermedad estable al año de seguimiento.

### Malar bone metastasis of oncocytic neuroendocrine tumour of the lung

### ABSTRACT

Malar bone metastases of solid infraclavicular tumours are exceptional. Expression of somatostatin receptors should be considered in neuroendocrine strains, in order to carry out targeted therapies. We report a clinical case of a 66-year-old man with a tumour of the lung with oncocytic features, which debut is a malar metastasis of slow evolution. He is treated with Lanreotide and Zoledronic acid with stable disease at 1-year follow-up.

\*Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [drprolteijeiro@gmail.com](mailto:drprolteijeiro@gmail.com) (Carlos Prol Teijeiro).

DOI: [10.20986/recom.2019.1038/2019](https://doi.org/10.20986/recom.2019.1038/2019)

1130-0558/© 2019 SECOM. Publicado por Inspira Network. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son neoplasias raras, actualmente con incidencia y prevalencia en aumento, con metástasis a distancia al diagnóstico inicial en más del 50 % de casos. El 75 % son de origen gastro-entero-pancreático, el 25 % broncopulmonares y menos del 1 % otras localizaciones. La mayoría sobreexpresan receptores de somatostatina (SSTR) con implicaciones en los estudios de extensión y tratamiento<sup>1,2</sup>.

## CASO CLÍNICO

Varón de 66 años, fumador de 50 paquetes-año, bebedor de 8 UBEs/día, con antecedentes de hipertensión arterial tratada con ramipril y exposición laboral a amianto. Consulta por episodios repetidos de inflamación facial derecha con buena respuesta a antibióticos. Se descarta origen odontogénico, identificando en tomografía computarizada (TC) una tumoración ósea malar expansiva, bien delimitada y sin masa de partes blandas. Tras consensuar actitud conservadora, dos años después refiere de nuevo inflamación local y dolor. La actual TC no identifica cambios morfológicos (Figura 1A-D) y se realiza una biopsia ecoguiada evidenciando una proliferación tumoral epitelial con diferenciación oncocítica e inmunohistoquímica (IHQ): AE1/AE3+, cromogranina+, CK7-, CK20-, TTF1- y napsina- (Figura 1E-G). La tomografía por emisión de positrones (PET)/TC con <sup>18</sup>F-deoxiglucosa muestra una masa en lóbulo pulmonar inferior derecho de 34 x 18 mm y SUV<sub>máximo</sub> 2, nódulo satélite en mismo lóbulo, adenopatías patológicas infracarinal-paratraqueal-hiliar ipsilaterales, implantes metastásicos hepáticos

y óseos en esternón, vértebras y pelvis, incluyendo la lesión malar conocida (Figura 2A-C). Se biopsia la masa pulmonar, con hallazgos superponibles a la anatomía-patológica malar, concluyendo un tumor neuroendocrino de grado intermedio (Ki67 3-4%) e IHQ: cromogranina+, sinaptofisina+, CD56+, CK7-, CK20-, S100-, p40-, TTF1- y HMB45-. La tomografía de emisión monofotónica (SPECT) con <sup>99m</sup>Tc-tektrotyd, evidencia expresión de SSTR por parte del tumor primario y metástasis (Figura 2D-F). El paciente, clínicamente asintomático, inicia tratamiento con lanreotido 120 mg y ácido zolendrónico 4 mg mensuales. Tras un año de seguimiento permanece asintomático y con enfermedad estable en control SPECT.

## DISCUSIÓN

La principal causa de muerte en pacientes oncológicos son las metástasis. Su número se correlaciona habitualmente con estadios avanzados del tumor primario; sin embargo, la diseminación hematogena o linfática puede ocurrir en cualquier momento, pudiendo tratarse del debut neoplásico. El hueso es diana frecuente de metástasis de tumores sólidos y hematológicos, destacando por orden de incidencia el mieloma múltiple, mama, próstata y pulmón. Clínicamente, y según la localización, pueden cursar con dolores refractarios a analgesia convencional, compresión medular, fractura patológica y desequilibrios metabólicos. Radiológicamente las lesiones son de predominancia lítica, aunque también pueden ser blásticas o mixtas; hay tendencias según el origen y patología ósea de base, pero sin patrones específicos. El tratamiento pasa por cirugías profilácticas de estabilización y complicaciones, incluso resectivas en casos seleccionados de lesiones únicas,

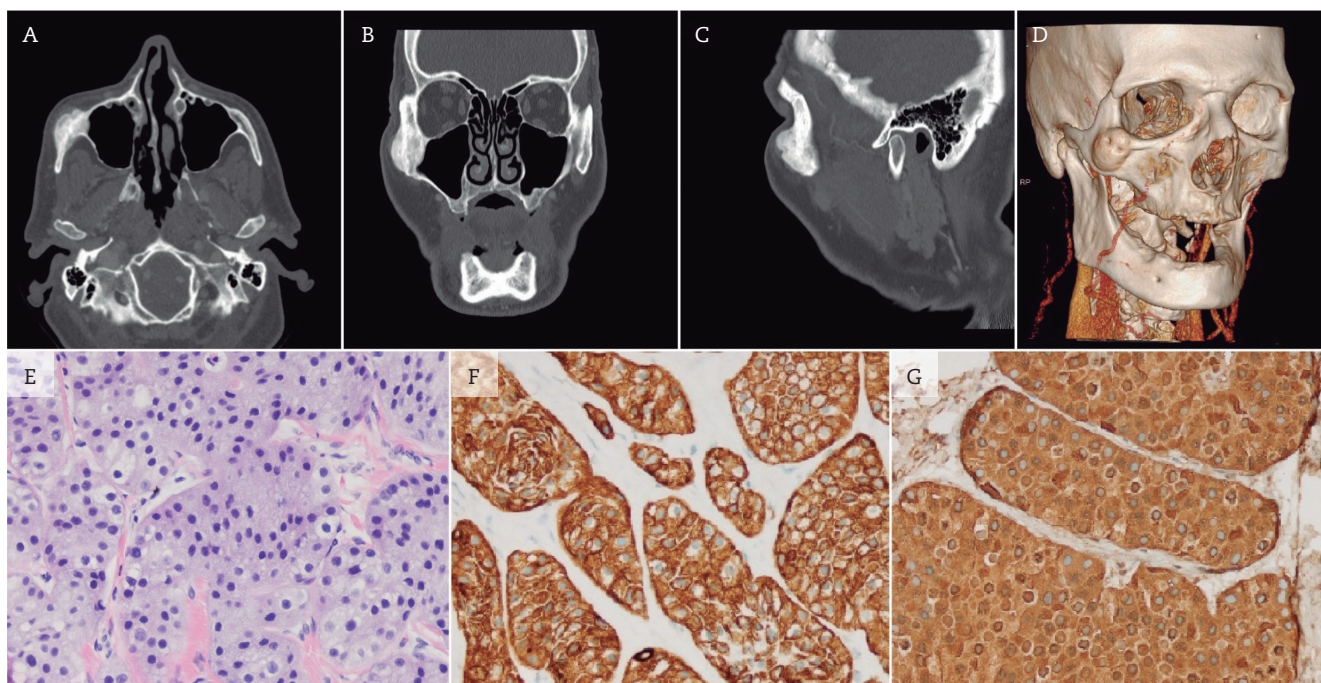


Figura 1. A-D. TC sin contraste; tumoración malar derecha de patrón escleroso predominante. E. Hematoxilina & Eosina 400x. F. AE1/AE3+ 200x. G. Cromogranina+ 200x.

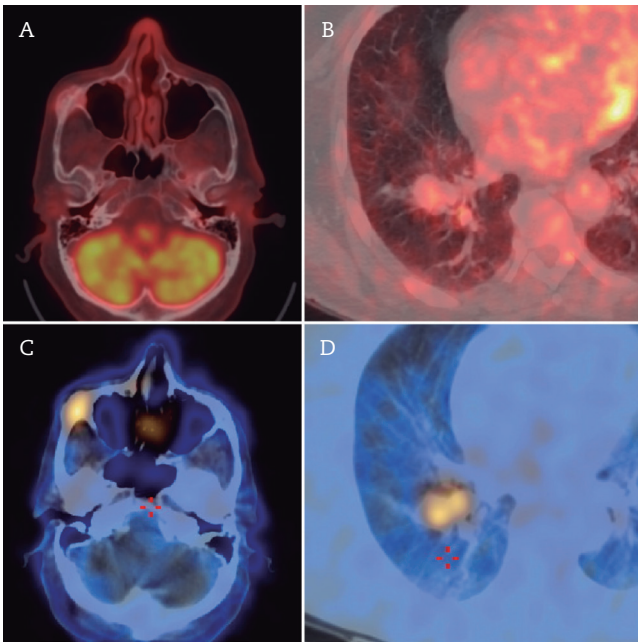


Figura 2. A-C. PET/TC  $^{18}\text{F}$ -deoxiglucosa con actividad metabólica patológica en lesión malar y masa pulmonar. D-F. SPECT/TC  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tekrotyd con actividad metabólica patológica en mismas localizaciones.

radioterapia y terapias sistémicas. Los bifosfonatos inhiben la reabsorción ósea, disminuyendo la hipercalcemia tumoral además de efecto analgésico. La osteonecrosis, efecto secundario conocido, en fase de infección activa, implica un diagnóstico diferencial complejo con las propias metástasis craneofaciales, ya que muchos pacientes han recibido previamente el tratamiento por otros focos óseos<sup>3-6</sup>.

La diana ósea metastásica craneofacial más frecuente es la mandíbula en zona de molares, área con gran aporte vascular y un remanente de médula ósea hematopoyética en adultos<sup>4</sup>. Los excepcionales casos reportados con epicentro óseo de la lesión o infiltración secundaria malar, predominando estirpes epiteliales, son de origen pulmonar<sup>7,8</sup>, colorrectal<sup>9</sup>, hepático<sup>10</sup>, tiroideo<sup>11</sup>, mamario<sup>12</sup> y prostático<sup>13</sup>.

Las metástasis óseas en TNE son menos habituales que las viscerales, aunque su detección es cada vez mayor por los nuevos marcadores disponibles de SSTR (DOTATATE, DOTATOC, DOTANOC) para PET. Otras técnicas de medicina nuclear menos específicas para descartar metástasis en TNE son gammagrafía ósea, octreoscan o PET con otros radiotrazadores. Concretando en TNE intratorácicos, se prefiere el  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tekrotyd, con gran afinidad por SSTR 2, 3 y 5; altamente expresados en esta localización<sup>1,2,5,14,15</sup>.

Algunos TNE broncopulmonares tienen fenotipo histológico oncocítico, es decir, agrandamiento citoplasmático por acumulación de mitocondrias. Estos cambios ocurren en procesos reactivos y neoplásicos muy variados, siendo recomendable realizar IHQ de TNE (cromogranina A, sinaptofisina, CD56). Predominan de bajo grado según el Ki67, pero pueden ser de cualquiera. Respecto a TNE no oncocíticos no hay rasgos clínicos diferenciales (edad, localización, supervivencia)<sup>16</sup>.

No hay consenso en el manejo de TNE con metástasis óseas. A parte de bifosfonatos o inhibidores de RANK-L y tratamientos locales para metástasis óseas en general, fármacos dirigidos a SSTR parecen mejorar el control de TNE con expresión positiva, frente a quimioterapia convencional u otros agentes de terapia dirigida (everolimus, sunitinib). Los péptidos análogos de la somatostatina disponibles actualmente para tratamiento son octeotrida, lanreotida y pasireotida; empleados incluso ligados a radionúclidos, con resultados prometedores. En una neoplasia rara, tan heterogénea y con supervivencia cada vez mayor aún en estadios avanzados, la colaboración multinstitucional con una base de datos común sería fundamental<sup>1,15,17</sup>.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## FINANCIACIÓN

No se ha recibido fuente de financiación para la elaboración del artículo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Scharf M, Petry V, Daniel H, Rinke A, Gress TM. Bone Metastases in Patients with Neuroendocrine Neoplasm: Frequency and Clinical, Therapeutic, and Prognostic Relevance. *Neuroendocrinology*. 2018;106(1):30-7. DOI: 10.1159/000457954.
- Johnbeck CB, Knigge U, Kjær A. PET tracers for somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors: current status and review of the literature. *Future Oncol*. 2014;10(14):2259-77. DOI: 10.2217/fon.14.139.
- Vicent S, Luis-Ravelo D, Antón I, Hernández I, Martínez S, de las Rivas J, et al. [Bone metastases]. *An Sist Sanit Navar*. 2006;29(2):177-88.
- Prol C, Ruiz-Osle S, Malaxetxebarria S, Álvarez J. Metastatic prostate adeno-carcinoma and Paget's bone disease of the mandible. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2018;10(1):37-40. DOI: 10.4321/S1889-836X2018000100006.
- Bongiovanni A, Recine F, Celli M, Marcantognini G, Foca F, Liverani C, et al. Osteoblastic bone metastases from neuroendocrine tumor (NET) of unknown origin detected by 18fluorocholeline PET/CT and its comparison with 68gallium-DOTATOC PET/CT: Case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(46):e8567. DOI: 10.1097/MD.00000000000008567.
- Diaz-Reverand SA, Naval-Gíaz L, Muñoz-Guerra MF, Sastre-Pérez J, Rodríguez-Campo FJ, Gil-Diez JL. Management of medication-related osteonecrosis of the jaw according to the clinical grade: An analysis of 19 cases. *Rev Esp de Cirug Oral y Maxilofac*. 2018;40(3):104-11. DOI: 10.1016/j.maxilo.2017.06.001.
- Veerappan G, Lettieri C, Cuneo B. Squamous cell lung cancer presenting as a malar mass. *Neoplasia*. 2003;5(5):467-8. DOI: 10.1016/s1476-5586(03)80049-0.
- Shimizu K, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Hayashi R, Yokose T. Successful management of solitary malar metastasis from lung cancer. *Lung Cancer*. 2002;36(3):337-9.
- Danikas D, Theodorou SJ, Arvanitis ML, Zinterhofer LM, Rienzo AA. Malar metastasis from rectal carcinoma: a case report. *Am Surg*. 1999;65(12):1150-2.

10. Neff BA, Pribitkin EA, Willcox TO. Hepatocellular cancer metastatic to the zygoma: primary resection and immediate reconstruction. *Ear Nose Throat J.* 2002;81(1):57-8.
11. Slim I, Mhiri A, Meddeb I, Goucha A, Gritli S, Ben Slimene MF. Malar bone metastasis revealing a papillary thyroid carcinoma. *Case Rep Otolaryngol.* 2012;2012:795686. DOI: 10.1155/2012/795686.
12. Brucoli M, Arcuri F, Stellin L, Benech A. Zygomatic metastasis from breast cancer. *J Craniofac Surg.* 2010;21(6):2012-4. DOI: 10.1097/SCS.0b013e3181f538b4.
13. Harlan JW, Petty PM, Bostwick DG. Prostate cancer masquerading as a zygomatic posttraumatic mass. *Mayo Clin Proc.* 1997;72(3):248-50. DOI: 10.4065/72.3.248.
14. Sergieva S, Robev B, Dimcheva M, Fakirova A, Hristoskova R. Clinical application of SPECT-CT with 99mTc-Tektrotyd in bronchial and thymic neuroendocrine tumors (NETs). *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2016;19(2):81-7. DOI: 10.5603/NMR.2016.0017.
15. Van Loon K, Zhang L, Keiser J, Carrasco C, Glass K, Ramirez MT, et al. Bone metastases and skeletal-related events from neuroendocrine tumors. *Endocr Connect.* 2015;4(1):9-17. DOI: 10.1530/EC-14-0119.
16. Tsuta K, Kalhor N, Raso MG, Wistuba II, Moran CA. Oncocytic neuroendocrine tumors of the lung: histopathologic spectrum and immunohistochemical analysis of 15 cases. *Hum Pathol.* 2011;42(4):578-85. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.10.030.
17. Hervás I, Bello P, Falgas M, Del Olmo MI, Torres I, Olivás C, et al. Lu-DOTATATE treatment in neuroendocrine tumours. A preliminary study. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2017;36(2):91-8. DOI: 10.1016/j.remnie.2017.01.008.