

OSTEOSARCOMA METASTASICO CON SUBUNIDAD β HCG COMO MARCADOR TUMORAL

Dras. C. Zunana*, P. Califano**, S. Sassi Presti***, P. García Arrigoni****

INTRODUCCION

La producción de subunidad β HCG (beta gonadotropina coriónica humana) por sarcomas es un fenómeno sumamente infrecuente. Presentamos un caso de una paciente de 15 años con osteosarcoma de fémur izquierdo y niveles elevados de subunidad β HCG como marcador tumoral.

CASO CLINICO

Paciente de sexo femenino, de 15 años de edad, que consultó en febrero de 2010 por dolor, impotencia funcional y tumoración del tercio distal del fémur izquierdo. Se realizó diagnóstico de osteosarcoma de fémur izquierdo por biopsia incisional con metástasis en tobillo homolateral. En la estadificación no presentaba metástasis pulmonares.

Recibió 6 ciclos de quimioterapia (doxorubicina, cisplatino y metotrexato); último ciclo en septiembre de 2010.

La paciente era poco adherente al tratamiento, no cumplía con los turnos programados, y por ello se prolongaron los tiempos estipulados de quimioterapia y cirugía. Diez meses después se realizó la resección total del fémur izquierdo con márgenes oncológicos libres y colocación de endoprótesis. La biopsia de la pieza quirúrgica informó: "hueso (fémur izquierdo); pieza de amputación: compatible con osteosarcoma convencional (tamaño tumoral 17

cm. de longitud) con aproximadamente un 60% de cambios regresivos postratamiento. Borde quirúrgico de sección libre de lesión".

Durante el tratamiento quimioterápico presentó un episodio de metrorragia en el cual se descartó embarazo, dado que el estudio de la subunidad β HCG resultó negativo.

Como antecedentes ginecológicos, la paciente refería menarca a los 13 años, ritmo menstrual regular hasta el inicio de la quimioterapia. Luego presentó oligomenorrea. Inició relaciones sexuales a los 14 años, tuvo 3 parejas. Refería uso ocasional de preservativo. Al momento del tratamiento presentaba una única pareja sexual estable.

En agosto del año 2011 por desarrollo de metástasis pulmonar comenzó con quimioterapia paliativa con ciclofosfamida y metotrexato por vía oral. Presentó trombosis venosa crónica poplítea recanalizada. Frente a una paciente de alto riesgo de embarazo no planificado, con múltiples parejas sexuales y uso irregular de método de barrera, en situación de quimioterapia, se inició aplicación trimestral de medroxiprogesterona considerándose no conveniente la colocación de DIU. Los métodos hormonales combinados estaban contraindicados en esta paciente por el antecedente de la trombosis. La paciente no cumplía las indicaciones médicas por lo que el uso anticonceptivos orales únicamente con progestágenos no parecía una alternativa factible.

En octubre del 2012 presentó una recaída local. En dicha oportunidad se tomó una biopsia que informó: "tumor hueso poplíteo, sarcoma de alto grado".

*Médica Becaria, Ginecología Infanto-juvenil. **Médica Asistente, Ginecología Infanto-juvenil. ***Médica Asistente, Cuidados Paliativos. ****Médica Pediatría-Adolescencia. Servicio Clínica Pediátrica. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan

Se aclaró en el informe que dado el antecedente, se interpretaba que podría corresponder a un área desdiferenciada del osteosarcoma previo o un segundo tumor con morfología de liposarcoma. Sin embargo, en este material no se observaban elementos para el primero de estos diagnósticos, ya que no presentaba osteoide.

Se informó además: "lesión en contacto con margen quirúrgico. PAS y Sudan Black (sobre corte en parafina) negativos".

Se realizó inmunohistoquímica con los siguientes resultados: VIM: (+) CD68, S100, desmina, HMB45: (-), actina: (+), de difícil interpretación. La marcación para P53 fue débilmente positiva en células aisladas.

Posteriormente presentó infección de sitio quirúrgico con rescate de *Staphylococcus aureus* sensible a metilina, por lo que recibió antibioticoterapia con rifampicina y cefalotina endovenosa durante 30 días y al alta, rifampicina y cefalexina por vía oral.

En el mes de enero 2013 se propuso la desarticulación del miembro inferior izquierdo con fines paliativos para mejorar calidad de vida de la paciente, ya que presentaba clara progresión de la recidiva local con ulceración de la piel, sangrado frecuente y dolor severo que imposibilitaba la movilización y deambulación.

Se aplicó medroxiprogesterona mientras realizaba tratamiento con metotrexato y ciclofosfamida. En el mes de abril no se aplicó inyección anticonceptiva acorde a indicaciones médicas.

Dos meses después de la desarticulación de miembro inferior izquierdo comenzó con sangrado uterino anormal (polimenorrea), luego de una relación no protegida por lo que se solicitó entre otros estudios la subunidad β HCG que arrojó un valor de 196 mUI/ml (22/5). (Valor de referencia fuera de embarazo: menor a 5 mUI/ml)

Dado que se presentaba sin dolor abdominal con un examen ginecológico normal y metrorragia escasa se decidió solicitar hormonas pareadas cada 48 horas: 230 mU/ml a las 24 horas y luego 164 mU/ml. Se realizó una ecografía ginecológica que se informó como normal. Por aumento en la intensidad de sangrado, dosaje hormonal en descenso, ecografía negativa y anemia con deterioro del estado general de la paciente se indicó benzoato de estradiol 10 mg con caproato de hidroxiprogesterona 250 mg en forma intramuscular y luego etinilestradiol 0,01 mg + acetato de noretisterona 2 mg en dosis decrecientes hasta completar 21 días. A las 48 horas se constató cese del sangrado.

Se repitieron dosajes a los 3 días: 259 mU/ml y luego a los 7 días: 272 mU/ml, así como la ecografía ginecológica que fue normal.

Se interpretó el hallazgo como síndrome paraneoplásico por lo que se decidió suspender los dosajes.

El día 5 de julio de 2013 ingresó al hospital por presentar disnea, dolor torácico tipo puntada de costado secundario a metástasis pulmonares francamente empeoradas con requerimientos de oxígeno según necesidad para alivio de la falta de aire. Recibió morfina para alivio de los síntomas. Falleció el 23 de julio luego de redactar una carta de despedida a sus familiares y amigos.

DISCUSION

La subunidad β HCG es una hormona glucoproteica comúnmente sintetizada por el sinciotrofo- blasto por lo que se encuentra relacionada al embarazo aunque muchas veces se sintetiza en relación a tumores de células germinales¹. La producción de β HCG relacionada a osteosarcoma ha sido reportada pero su existencia es muy infrecuente.

A pesar de ser un marcador biológico de tumores trofoblásticos se ha descrito su asociación a tumores no trofoblásticos: carcinomas testiculares, de vejiga, renales, de páncreas, de pulmón, de cabeza y cuello y neuroendócrinos².

En el caso de sarcomas, la producción de β HCG se ha reportado asociada a condrosarcomas, leiomiomas y raras veces a osteosarcoma (31 casos hasta 2004)³.

El osteosarcoma es el tumor maligno primario de hueso más frecuente durante la segunda y tercera década de la vida. Se trata de un tumor agresivo con alto potencial metastásico, especialmente en pulmón.

El tratamiento consiste en cirugía radical con quimioterapia la cual ha mejorado su pronóstico a largo plazo. Sin embargo aquellos pacientes con tumores metastásicos presentan un pronóstico muy desfavorable: 20% sobrevida a 5 años⁴.

El valor de la subunidad β HCG como marcador biológico y método diagnóstico complementario o marcador terapéutico en tumores no trofoblásticos ha sido cuestión de debate⁵.

En el caso de nuestra paciente, la subunidad β HCG en el contexto de sangrado uterino disfuncional y olvido en la aplicación de anticonceptivos, fue interpretada en primera instancia como embarazo. Sin embargo niveles estables de hormonas, con examen físico normal y ecografías ginecológicas con hallazgos que descartaban patología gestacional o embarazo fueron interpretados como indicativos de síndrome paraneoplásico.

En la actualidad no existen marcadores tumorales probadamente eficaces para el manejo del osteosarcoma; sin embargo algunos trabajos mostraron al dosaje de subunidad beta como adecuado para su monitoreo. De todos modos, la evidencia en este punto es contradictoria⁶.

Se ha descrito cierto nivel de correlación entre los niveles de β HCG, producto de síntesis tumoral y el estadio de la enfermedad e incluso han sido

utilizados como herramienta adicional para el monitoreo terapéutico^{6,7}. Podría asimismo ser un marcador de recurrencia o de desdiferenciación^{3,8}. Sería interesante en este punto contar con dosajes pre-tratamiento y marcación de tejido tumoral. En este caso, niveles negativos hormonales previos que positivizaron frente a una recidiva tumoral podrían interpretarse como marcador de desdiferenciación en concordancia con la histología tumoral, aunque no se haya contado con marcación de piezas histológicas. Asimismo coinciden con la progresión de la enfermedad y su pobre pronóstico².

CONCLUSIONES

Ante una paciente con diagnóstico de enfermedad maligna no trofoblástica con subunidad β HCG positiva, se enfatiza la necesidad de tener presente que una vez descartados embarazo o patología gestacional, este aumento puede corresponder a secreción tumoral ectópica. Es fundamental considerar que si bien son pacientes crónicamente enfermas, su condición de adolescentes hace que la

anticoncepción y la prevención de infecciones de transmisión sexual continúen siendo una prioridad y emergencia en la atención.

REFERENCIAS

1. Keay SD, Vatish M, Karteris E, et al. The role of hCG in reproductive medicine. *BJOG* 2004; 111: 1218-28.
2. Stenman UH, Alfthan H, Hotakainen K. Human chorionic gonadotropin in cancer. *Clin Biochem* 2004; 37: 549-61.
3. Leiding B, Bielack S, Koehler G, et al. High level of beta-hCG simulating pregnancy in recurrent osteosarcoma: case report and review of literature. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004; 130: 357-61.
4. Lamoureux F, Trichet V, Chipoy C, et al. Recent advances in the management of osteosarcoma and forthcoming therapeutic strategies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; 7: 169-81.
5. Gailani S, Ming Chu T, Nussbaum A, et al. Human chorionic gonadotropins (HCG) in non-trophoblastic neoplasms. *Cancer*.1976; 38: 1684-6.
6. Boss D S, Glen H, Beijnen J, et al. Serum β -HCG and CA-125 as tumor markers in a patient with osteosarcoma: case report. *Tumori* 2011; 97: 109-14.
7. Ordóñez NG, Ayala AG, Raymond AK et al. Ectopic production of the beta-subunit of human chorionic gonadotropin in osteosarcoma. *Arch Pathol Lab Med*. 1989; 113: 416-9.
8. Masouha KZ, Khattab R, Tawil A, et al. A preliminary investigation of beta -hCG expression in patients with osteosarcoma. *J Bone Surg Br* 2012; 94: 419-24.