

# RECOMENDACIONES DEL GRUPO ESPAÑOL DE CÁNCER DE ORIGEN DESCONOCIDO PARA EL MANEJO DE PACIENTES DURANTE LA PANDEMIA POR EL VIRUS SARS- CoV-2

Dada la situación actual de emergencia sanitaria en contexto de la pandemia por virus SARS-CoV-2, teniendo en cuenta las recomendaciones de la SEOM, ESMO, NHS, SSCC, Sociedades quirúrgicas y las medidas del plan de contingencia de nuestras instituciones, el manejo de los pacientes ya diagnosticados, pendientes de inicio o en curso de tratamiento oncoespecífico puede verse alterado.

El objetivo de todos los profesionales que integramos en nuestros hospitales el manejo del Cáncer de Origen Desconocido, ante esta situación generada por la pandemia del SAR-CoV-2 en la que nos vemos obligados a tomar medidas excepcionales, es obtener el máximo beneficio de los recursos más o menos limitados de los que disponemos como consecuencia de la situación excepcional que estamos viviendo en la actualidad, minimizando el daño y ante todo, proteger a nuestros pacientes.

Con este documento, pretendemos basar nuestras recomendaciones en criterios equitativos y justos, en principios éticos y basándonos en la evidencia científica disponible. En las situaciones en las que modifiquemos el tratamiento a los pacientes debe existir transparencia y honestidad en la transmisión de la información sobre el ajuste terapéutico. Toda decisión y actuación quedará reflejada en la historia clínica.

En este documento revisamos los siguientes puntos:

- 1. PROCESO DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACION**
- 2. TRATAMIENTOS ONCOESPECIFICOS**
- 3. RECOMENDACIONES EN LA SITUACIÓN ACTUAL**
- 4. SEGUIMIENTO**

---

## **1. PROCESO DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN.**

El proceso diagnóstico en el caso del cáncer de origen desconocido (COD) es totalmente individualizado<sup>1-3</sup>.

En todos los casos se requiere un TAC toracoabdominal que, por lo general no se prevén demoras. Sin embargo, otras exploraciones de imagen no habituales en todos

los pacientes, pero sí indicadas en casos concretos como el PET/TAC, podrían sufrir demoras en algunos Centros. Otras exploraciones de imagen también de indicación particular tipo ECOgrafías o RNM, tampoco se prevén demoras significativas.

En cuanto a la obtención de biopsias, existe una gran diversidad de situaciones en las que podríamos encontrar dificultades. En el caso de biopsia endoscópicas como gastroscopias o colonoscopias, o ECO endoscopias con biopsia, la demora puede ser significativa por la reducción de actividad asociada a los gabinetes de pruebas y la selección de prioridades.

Las biopsias radiodirigidas guiadas por TAC ó ECO, por lo general, no deberían sufrir demoras y por lo general, estas exploraciones se están realizando con normalidad, aunque puede existir variabilidad según cada Centro.

Las biopsias quirúrgicas, habitualmente menos frecuentes, pueden sufrir más demoras dado que requieren de un quirófano, y estarán supeditadas al progresivo desescalamiento de las medidas de confinamiento y disponibilidad de quirófanos en los diferentes Centros.

Por último, los estudios anatomopatológicos incluyendo la inmunohistoquímica de 2º y 3er. escalón, se están realizando sin problemas<sup>4</sup>. De la misma manera, se siguen realizado los estudios moleculares en todos aquellos Centros que contaban con los dispositivos adecuados o mediante colaboraciones externas.

Los circuitos de derivación a los Servicios de Oncología Médica para primeras visitas, por lo general se siguen manteniendo sin demoras. Sin embargo, puede que estas primeras visitas se realicen telefónicamente, aunque lo deseable seguirá siendo una primera visita presencial.

## 2. TRATAMIENTOS ONCOESPECIFICOS

Los tratamientos estándar de quimioterapia en COD no han variado en los últimos años. Básicamente consisten en combinaciones de platinos con taxanos o gemcitabina, adaptados al estatus funcional de cada paciente y los datos analíticos de LDH, albúmina y hemoglobina<sup>1-3</sup>. (**figura 1**).

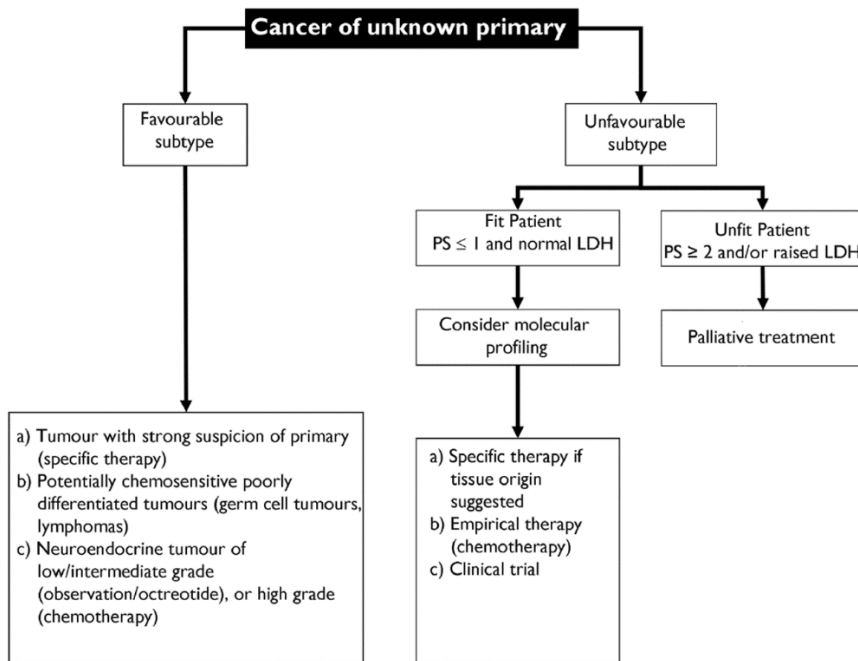


Figura 1: Algoritmo terapéutico en COD. (Consenso SEOM-SEAP<sup>2</sup>)

Tampoco han variado el grupo de pacientes considerados “favorables” que supone un 20% de los casos, cuyo tratamiento oncoespecífico es en todo semejante al indicado para el tipo de tumor con el que se le relaciona. (ej. adenopatía axilar AP. Adenocarcinoma y cáncer de mama, etc...) <sup>1-3</sup>. (figura 2).

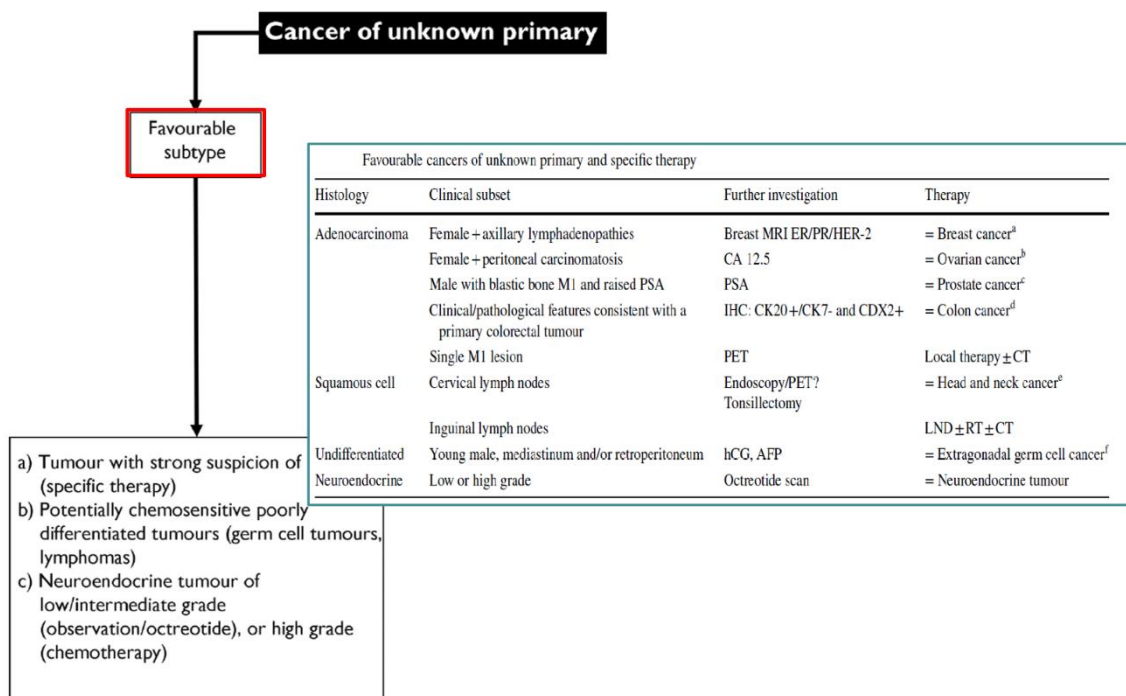


Figura 2: Algoritmo terapéutico en COD. Subgrupo favorable. (Consenso SEOM-SEAP<sup>2</sup>)

Por último, se está abriendo paso un nuevo planteamiento terapéutico basado en la biología molecular, cuyo principal objetivo es dirigir los tratamientos de manera personalizada según las dianas moleculares que detectemos tras la realización de una plataforma genómica. Este planteamiento terapéutico no es estándar, y por tanto no lo podemos plantear como una opción fuera de ensayo clínico. Sin embargo, en casos individualizados estamos realizando plataformas genómicas de secuenciación masiva de DNA tipo Next Generation Sequencing (NGS), y en aquellos casos que se detecta una mutación o alteración genómica accionable, o la presencia de una alta carga mutacional (TMB > 16 Mb), plantear tratamientos dirigidos o inmunoterapia<sup>5-7</sup>.

De esta manera, también estamos solicitando como estudio adicional de AP. estudios IHQ del estatus de las proteínas de los genes reparadores (inestabilidad de microsatélites -MSI-) y la presencia de PD-L1 en la mayoría de los casos. En el caso de obtener un MSI elevado o un PD-L1 > 50%, podríamos considerar como la primera opción realizar un tratamiento con inmunoterapia (IO), por considerarse una indicación agnóstica en esta situación, es decir, con independencia del tipo de tumor primario. Otras indicaciones agnósticas con tratamiento diana, serían por ejemplo las fusiones de NTRK, y de la misma manera, la primera opción sería un tratamiento dirigido<sup>8-11</sup>.

También estamos solicitando otras determinaciones especiales mediante estudios IHQ de AP, FISH ó plataformas genómicas NGS, asociadas a posibles tratamientos diana, pero sin considerarse agnósticas como sería mEGFR, HER2, RET, ALK, ROS1, MET, PTEN, BRCA 1 y 2, gLOH, etc<sup>12</sup>. (figura 3).

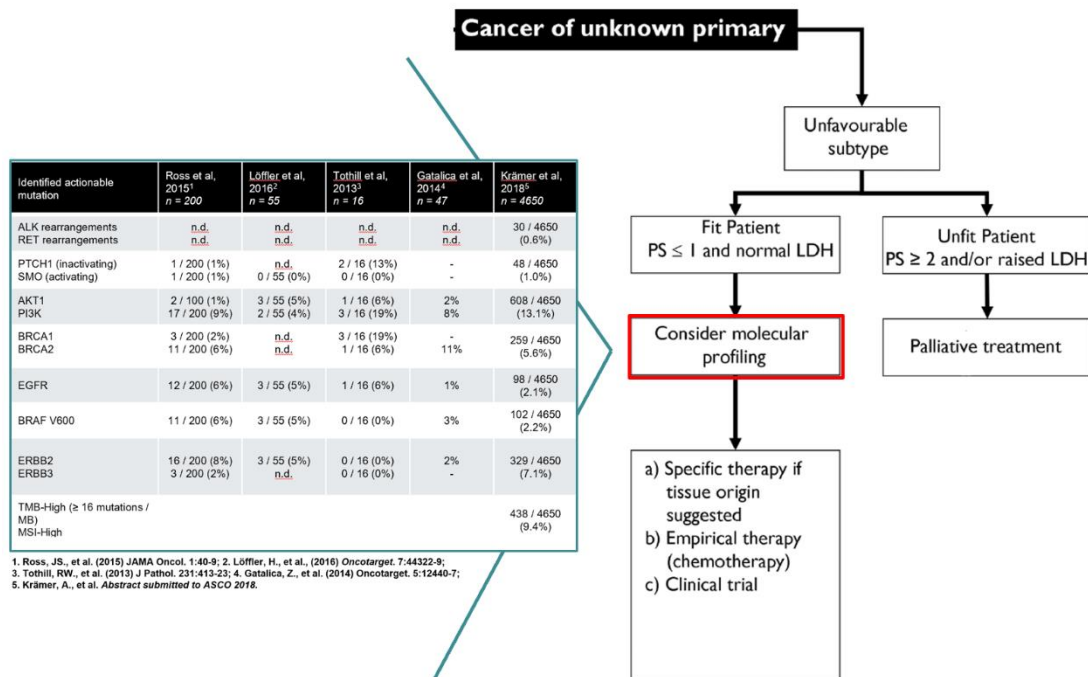


Figura 3: Algoritmo terapéutico en COD. Subgrupo no favorable. (Consenso SEOM-SEAP<sup>2</sup>)

En cualquier caso, y tal como indicamos en al inicio, fuera de un diagnóstico con un tratamiento dirigido asociado a una diana molecular, y fuera de ensayo clínico, el tratamiento estándar sigue siendo la quimioterapia empírica basada en combinaciones de platinos con gemcitabina o taxanos<sup>1-3</sup>. (figura 4).

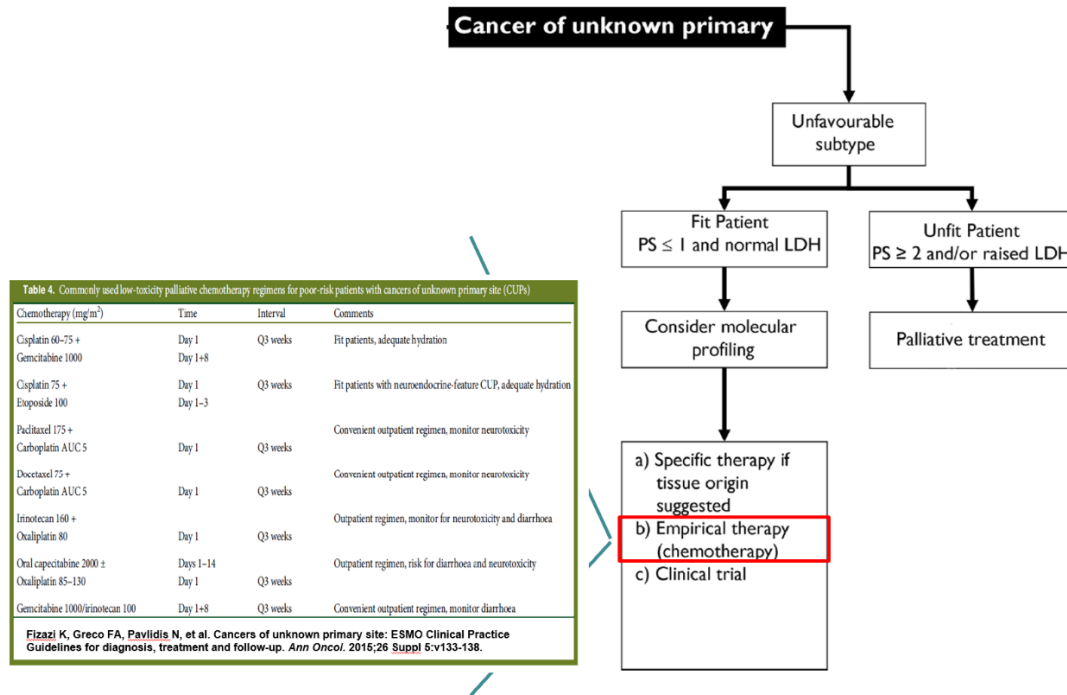


Figura 4: Algoritmo terapéutico en COD. Subgrupo no favorable. (Consenso SEOM-SEAP<sup>2</sup>)

### 3. RECOMENDACIONES EN LA SITUACION ACTUAL DURANTE LA PANDEMIA POR EL VIRUS SARS-CoV-2.

Es muy importante individualizar en cada caso valorando riesgo/beneficio de la QT.

- Iniciar o mantener los tratamientos de QT estándar, valorando añadir soporte con G-CSF en algunos casos
- Disminuir la densidad de dosis en los casos con un IK del 70-80%, o con niveles de LDH próximos a 1,5 N. Esta disminución en “densidad de dosis” consistiría en realizar los ciclos cada 4 semana o eliminar el día + 8 de la gemcitabina.
- En algún caso, plantear realizar tratamiento QT sólo con monoterapia tipo gemcitabina o capecitabina<sup>13</sup>, o incluso, suspender la QT en pacientes frágiles con mal pronóstico a corto plazo.

- Solicitar estudios por IHQ del estatus de MSI y PD-L1 en todos los casos, y plantear tratamientos con IO tanto en los MSI como indicación agnóstica como cuando el TMB > 16 Mb ó PD-L1 > 50%<sup>9,10</sup>.
- Casos individualizados en los que se ha secuenciado el tumor podrían beneficiarse de indicaciones agnósticas recientemente aprobadas (fusiones de RET ó NTRK), o tratamiento diana sobre mutaciones o alteraciones accionables<sup>11,12</sup>.

#### **4. SEGUIMIENTO**

Se recomienda, mientras la situación de pandemia no se normalice, minimizar todas las visitas presenciales de seguimiento, no así las exploraciones complementarias analíticas o radiológicas de control. Todo aquel paciente que no requiera una visita presencial urgente se contactará de manera telemática.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, et al. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26 Suppl 5:v133-138.
2. Losa F, Iglesias L, Pané M, et al. 2018 consensus statement by the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology on the diagnosis and treatment of cancer of unknown primary. *Clin Transl Oncol* 2018; 1:1-12.
3. Losa F, Soler G, Casado A, et al. SEOM clinical guideline on unknown primary cancer (2017). *Clin Transl Oncol.* 2018; 20:89-96.
4. Oien KA, Dennis JL. Diagnostic work-up of carcinoma of unknown primary: from immunohistochemistry to molecular profiling. *Ann Oncol.* 2012; 23(Suppl 10):x271-x277.
5. Ross JS, Wang K, Gay L, et al. Comprehensive genomic profiling of carcinoma of unknown primary site: new routes to targeted therapies. *JAMA oncology.* 2015;1:40-9.
6. Krämer A, Losa F, Gay LM, et al. Comprehensive profiling and molecularly guided therapy (MGT) for carcinomas of unknown primary (CUP): CUPISCO: a phase II, randomised, multicentre study comparing targeted therapy or immunotherapy with standard platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol.* 2018; 29(Suppl 8):445TiP.
7. Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med.* 2017; 9:34.

8. Trabucco SE, Gowen K, Maund SL, et al. A novel next-generation sequencing approach to detecting microsatellite instability and pan-tumor characterization of 1000 microsatellite instability–high cases in 67,000 patient samples. *J Mol Diagn.* 2019; 21:1053-66.
9. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2019; 25:3753-8.
10. Mullard A. FDA notches up third tissue-agnostic cancer approval. *Nat Rev Drug Discov.* 2019; 18:737.
11. Yoshino T, Pentheroudakis G, Mishima, et al. JSCO/ESMO/ASCO/JSMO/TOS: International expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. *Ann Oncol.* 2020. [Epub ahead of print].
12. National Cancer Institute website. Targeted cancer therapies. [www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/targeted-therapies-fact-sheet](http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/targeted-therapies-fact-sheet). Updated March 17, 2020. Accessed March 20, 2020.
13. Zarkavelis G, Mauri D, Pentheroudakis G. How I treat cancers of unknown primary. *ESMO Open* 2019; 10:4(Suppl 2).