

ONCOLOGÍA

**CARCINOMA DE SITIO PRIMARIO
DESCONOCIDO**

Diego Andrés Vargas Celaya*

SUMMARY

Carcinomas of unknown primary have a big impact on the patient's survival rate, this being that it has been proven that their molecular genetic bases are different from those primary cancers where origin is known, tending to behave differently and making treatment unspecific. Clinical evaluation has improved greatly due to merit on diagnostic development and empirical treatment, thus significantly increasing the median patient survival rate.

INTRODUCCIÓN

El Cáncer metastásico de origen primario desconocido (CUP, carcinoma of unknown primary), son tumores sólidos cuyo lugar de origen no se logra identificar a pesar de una anamnesis, exploración física y exámenes completos². Los CUP son el 3 a 5% de todos los cánceres diagnosticados, del cual dos tercios se presentan como adenocarcinomas de sitio primario desconocido (ACUP). Tiene igual frecuencia en hombre como mujeres, con una edad media de 60 años. Los lugares más frecuentes de presentación

son el hígado (25%), ganglios linfáticos (19%), peritoneo (7%), tejidos blandos (6%), hueso (5%), cerebro (5%), piel (4%) y pleura (3%)⁷. Al momento de la presentación 60% de los pacientes tienen metástasis al menos en 2 órganos y 30 % en más de tres. Las localizaciones más frecuentes de tumor primario son pulmón (20%), y páncreas (25%)⁸. Se debe mencionar que la diseminación metastásica puede ocurrir en ausencia de crecimiento de un tumor primario, en virtud de la agresividad de la célula cancerosa⁴. Se ha propuesto que el CUP, aparece por expansión clonal de predominio de

* Medicina general- UCIMED

células malignas con fenotipo y genotipo que favorecen la habilidad metastásica, pero no al crecimiento local. La distribución de metástasis es diferente en los pacientes con CUP, que aquellas metástasis de origen conocido¹. Las alteraciones genéticas más frecuentes son el TP53 (50%), KRAS (20%), CDKN2A (19%) y MYC (12%), entre otras. Las mutaciones de genes se presentan en diferente frecuencia en casos de ACUP y los no-CUP, por ejemplo las alteraciones o amplificaciones de *erbB2* son más frecuentes en los ACUPS en comparación a los no-ACUP; de la misma manera sucede en *EGFR*, *BRAF*, excepto en *MLL2* que predomina en no-ACUP. Las alteraciones de receptores de tirosin kinasa/ vías de señalización Ras se encontraron en un 72% de los ACUP y un 39% en los no-ACUPS. Se ha demostrado que los CUP exhiben expresiones incoherentes de biomarcadores de cáncer convencional con un aumento de expresión de genes implicados en la reparación del ADN e inestabilidad cromosómica en comparación con metástasis de origen conocido. La inestabilidad cromosómica presenta un peor pronóstico en los pacientes con CUP, una presentación de clínica infrecuente y quimioresistencia⁹.

DIAGNÓSTICO

Según la clasificación histopatológica de Hainsworth y Greco, podemos dividirlos en los siguientes grupos.

- **Adenocarcinomas bien-moderadamente diferenciados:** Constituyen el 50 al 60% de los CUP; la localización más frecuente de tumor primario es pulmón y páncreas; tiene mal pronóstico con una supervivencia media de 3 a 4 meses.
- **Carcinoma de células escamosas:** Constituyen el 2 a 5% de los CUP, se relaciona más con personas etilistas y/o tabaquistas. Las localizaciones más frecuente de tumor primario son nasofaringe, piel, tercio proximal de esófago, pulmón, ano, vulva y pene.
- **Carcinoma indiferenciado, con rasgos de ACUP pobremente diferenciado o sin estos:** son el 30 a 40% de los CUP, se presenta en jóvenes, con rápido crecimiento tumoral, afectan comúnmente retroperitoneo, ganglios linfáticos y mediastino. Los tumores primarios que más se asocian son los tumores germinales atípicos, timomas malignos, melanomas, etc.
- **Neuroendocrino:** son el 5% de los CUP, tienen un pronóstico favorable^{4,3,8}.

Los marcadores tumorales no tienen utilidad para determinar el sitio primario del tumor primario. En varones con adenocarcinoma y metástasis osteoblásticas, se debe realizar Antígeno prostático específico y tratarse como carcinoma de próstata. En cambio, si tenemos cáncer indiferenciado o carcinoma con pobre diferenciación, con elevación de β hCG y AFP nos orienta hacia la posibilidad de un tumor de células germinales⁶. Se recomienda que en ausencia de contraindicaciones se realice una tomografía de tórax, abdomen y pelvis con contraste intravenoso. La resonancia magnética de las mamas esta indicada en mujeres que presentan adenopatías axilares aisladas y un adenocarcinoma de hallazgo patológico, y si los resultados de mamografía y ecografía son negativos. Las pruebas invasivas como son la broncoscopia, endoscopia digestiva y colonoscopia debe limitarse a pacientes sintomáticos. El uso electivo de la tomografía por emisión de positrones (PET) se limita a pacientes con diagnóstico de cancer de células escamosas del cuello: este ayuda a tomar biopsia, valorar la extensión, la planificación de radioterapia y vigilancia. La F-Fluorodesoxiglucosa-PET sirve como prueba diagnóstica de cáncer extracervical de origen desconocido. En

estudios retrospectivos se logro localizar en un 39% el tumor primario con FDG-PET, del cual aproximadamente el 50 % de los pacientes tenían de tumor primario, el pulmón. La inmunohistoquímica tiene una especificidad y sensibilidad modesta, pero su valor predictivo puede mejorar con la agrupación y el reconocimiento de patrones que indican tumores en específico. Un ejemplo es el fenotipo para el factor TTF1 positivo, CK7 positivo, CK20 positiva y CDX-2 positivo; CK7 negativo ha sido reportado como sugestivo de cáncer de pulmón y perfiles más bajos de cáncer gastrointestinal. En estudios retrospectivos con CDX-2 positivos, se trató con régimen de tratamiento para cáncer Gastrointestinal, teniendo una supervivencia de más de 30 meses¹⁰.

TRATAMIENTO

En estudios fase 2 los regímenes empíricos han mostrado tasas de supervivencias de 25 a 35%, con una supervivencia de 6 a 9 meses; los pacientes con enfermedad metastásica pleural, peritoneal, nodal o serosa tienen una supervivencia más larga (14-16 meses), en comparación con aquellos con afectación visceral (6-9 meses)¹⁰. Para la mayoría de los CUP el tratamiento recomendado

incluye quimioterapia empírica, por lo general con un taxano/ platino o gemcitabina/régimen de platino. La Sociedad Europea de Oncología Medica propone terapias con riesgo favorables de CUP:

- Los CUP tipo escamoso que involucran afección de ganglios cervicales, sobre todo superiores y medios, recomiendan disección y/o radiación del cuello, y si se encuentra en etapa avanzada, se aplica quimioterapia de inducción con platino o quimiorradioterapia.
- Hombres con lesiones blásticas y aumento de PSA se dará terapia de privación de andrógenos con o sin radioterapia.
- Carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados se recomienda quimioterapia combinada de un platino mas etopósido, estreptozicina mas 5-Fluorouracilo, sunitinib, everolimus.
- Adenocarcinomatosis peritoneal tipo papilar seroso en una paciente femenina se propone como tratamiento citorreducción quirúrgica seguida de terapia basada en platino con taxano.
- Metastasis ganglionares axilares aislados en una mujer se tratara como cáncer de mama estadio II, se propone disección ganglionar,

mastectomía o radioterapia y quimiohormonoterapia adyuvante.

- Los CUP de la línea media se trata con quimioterapia basada en platino tratándolo al equivalente de un tumor de células germinales extragonadales^{3,4,6}.
- Los CUP de carcinoma microcítico poco diferenciados suelen mostrar una gran sensibilidad a la quimioterapia basada en platino más etopósido y se considera la aplicación de radioterapia. Los de bajo grado son relativamente resistentes a la quimioterapia.

En los actuales tratamientos, se busca el estudio adecuado de perfil molecular para predecir un tejido de origen y poder aplicar una terapia específica. En un ensayo prospectivo del Instituto de Investigación Sarah Cannon, se trataron a 194 pacientes quienes recibieron terapia de sitio específico basado en el diagnóstico de ensayo molecular; la mediana de supervivencia para estos 194 pacientes fue de 12.5 meses, en comparación con otros ensayos (con más de 100 pacientes) que usaron tratamiento empírico, del cual la supervivencia media reportada fue menos de 10 meses⁵.

RESUMEN

Los cánceres metastásicos de origen primario desconocido tienen un gran impacto en la sobrevida del paciente, ya que se ha comprobado que sus bases genéticas moleculares son diferentes a metástasis de cánceres de origen conocido y tienden a comportarse de diferente manera, por lo que su tratamiento no es específico. Con los avances de diagnóstico se ha mejorado la evaluación clínica y el tratamiento empírico y además de aumentar la supervivencia media del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Acosta, R. R., González, J. C., Ramos, C. S., & Velázquez, R. T. (2015). Cáncer metastásico de origen primario desconocido. *Revista Archivo Médico de Camagüey*, 9(2).
2. Casciato, D; Territo, M. (2013). *Manual de Oncología Clínica* (7ma. Edición). Wolters Kluwer Health, Barcelona España, página 493- 505.
3. DeVita V., Lawrence T., & Rosenberg S., (2011). *CANCER PRINCIPLES & PRACTICE OF ONCOLOGY* (10ma. Ed.) United States of America; Wolters Kluwer Health, página 2516 – 2536.
4. Fizazi, K., Greco, F. A., Pavlidis, N., Pentheroudakis, G., & ESMO Guidelines Working Group. (2011). Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 22(suppl 6), vi64-vi68.
5. Hainsworth, J. D., Rubin, M. S., Spigel, D. R., Boccia, R. V., Raby, S., Quinn, R., & Greco, F. A. (2013). Molecular gene expression profiling to predict the tissue of origin and direct site-specific therapy in patients with carcinoma of unknown primary site: a prospective trial of the Sarah Cannon research institute. *Journal of Clinical Oncology*, 31(2), 217-223.
6. Longo, L., Jamenson, L., Fauci, A., Hausen, S. & Loscalzo, J. (2015). *HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE* (19 EDITION). McGraw-Hill Education, United States. Pág. 120e1.
7. Ross, J. S., Wang, K., Gay, L., Otto, G. A., White, E., Iwanik, K., & Stephens, P. J. (2015). Comprehensive genomic profiling of carcinoma of unknown primary site: new routes to targeted therapies. *JAMA Oncology*, 1(1), 40-49.
8. Senra Armas, L. A., & Menéndez Pérez, R. (2014). Identificación de tumor primario en pacientes con metástasis como forma de presentación de cáncer. *Revista Cubana de Medicina*, 53(4), 402-416.
9. Vikeså, J., Møller, A. K., Kaczkowski, B., Borup, R., Winther, O., Henao, R., & Nielsen, F. C. (2015). Cancers of unknown primary origin (CUP) are characterized by chromosomal instability (CIN) compared to metastasis of known origin. *BMC cancer*, 15(1), 151.
10. Varadhachary, G. & Raber, M. Cancer of Unknown Primary Site (August 21, 2014). *The New England Journal Medicine*, 371:757-765.