



Abordaje diagnóstico de tumor primario desconocido: la fiebre de origen oscuro de las neoplasias

Diagnostic approach of unknown primary tumor: fever of obscure origin of neoplasms.

Daniel Rebolledo-García,¹ Sergio Contreras,² Diana Laura Granados-Moreno³

Resumen

El diagnóstico de un tumor primario desconocido suele ser difícil por su comportamiento clínico-patológico, su clínica emerge tardíamente de tal manera que la integración de un protocolo diagnóstico a partir de un síntoma o hallazgo clínico inespecífico condiciona el retraso de su abordaje. Las características propias de este tumor le confieren las herramientas mínimas necesarias para abandonar tempranamente su nicho de origen, diseminándose y alojándose distante al mismo, es decir, una metástasis temprana. El desarrollo de técnicas moleculares que sobrepasan la patología clásica ha sido una herramienta invaluable para su clasificación, teniendo la intención absoluta de separar los potencialmente sensibles a un tratamiento oncológico de los que no lo son. Sin rasgos distintivos que te permitan suponerlo, ante un clínico avezado la sospecha inicial de esta entidad es la mejor herramienta diagnóstica.

PALABRAS CLAVE: Tumor primario desconocido.

Abstract

The diagnosis of an unknown primary tumor is usually difficult due to its clinical-pathological behavior; its clinical manifestation is delayed so that the integration of a diagnostic protocol from a symptom or nonspecific clinical finding determines the delay of its approach. The characteristics of this tumor give it the minimum necessary tools to leave its niche of origin early, disseminating and staying distant from it, that is, an early metastasis. The development of molecular techniques that surpass the classic pathology has been an invaluable tool for its classification, having an absolute intention to separate those potentially sensitive to oncological treatment from those that are not. Without distinctive features that allow supposing it, before a seasoned clinician the initial suspicion of this entity is the best diagnostic tool.

KEYWORDS: Unknown primary tumor.

¹ Médico residente de tercer año de Medicina Interna, Hospital General Dr. Nicolás San Juan, Toluca, Estado de México.

² Médico residente de primer año de Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

³ Médico pasante del servicio social, Unidad de Medicina Familiar núm. 250, IMSS, Toluca, Estado de México.

Recibido: 27 de marzo 2018

Aceptado: agosto 2018

Correspondencia

Daniel Rebolledo García
neurosrc1967@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Rebolledo-García D, Contreras S, Granados-Moreno DL. Abordaje diagnóstico de tumor primario desconocido: la fiebre de origen oscuro de las neoplasias. Med Int Méx. 2018 noviembre-diciembre;34(6):896-909.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2116>



ANTECEDENTES

El tumor primario desconocido es un síndrome clínico heterogéneo complejo que consiste en el diagnóstico histopatológico de cáncer sin un sitio anatómico bien definido a pesar de un extenso protocolo clínico (incluida la adecuada examinación rectal y pélvica), bioquímico (estudios séricos básicos, prueba de sangre oculta en heces, análisis de orina), de imagen (radiografías simples, tomografía computada simple y contrastada, mamografía, tomografía computada por emisión de positrones) e incluso invasivo (en el sistema respiratorio, digestivo, laparotomía protocolizada) sin éxito en la búsqueda del tumor oculto.¹ En esta definición se excluyen los pacientes con estudio de metástasis que permitan revelar el tumor primario después de una biopsia.

Un tumor primario desconocido usualmente cursa indolente por largos periodos hasta etapas más tardías con metástasis de diseminación agresiva y progresión rápida.² Desde el punto de vista molecular se tiene la hipótesis en la que cierta inhibición por parte de las colonias metastásicas es ejercida sobre el tumor primario, limitando su crecimiento y, por ende, su ubicación anatómica precisa. Se estipula que 50 a 80% de estas neoplasias tienen sobreactivada la angiogénesis, sobreexpresión de varios oncogenes en 10-30%, proteínas asociadas con hipoxia en 25%, marcadores de transición epitelio-mesenquimatoso y la activación persistente de genes asociados con el crecimiento y la proliferación celular como AKT y la vías de las MAPK cinasas en 20-35%, compartiendo un fenotipo “común” con otro tipo de cánceres.^{3,4} Identificar la procedencia del tumor resulta el punto crítico en el manejo de estos pacientes porque permite identificar los pacientes que son aptos para recibir un esquema específico de tratamiento, predecir su respuesta al mismo y tener un margen de supervivencia en algunos casos, los mejores determinantes actual-

mente en el uso clínico son los reportados por el médico patólogo quien inicialmente permite discriminar o descartar los posibles orígenes del tumor, sin existir al momento marcadores con alta especificidad de la procedencia del tumor primario desconocido, el análisis de microarreglos de ADN y los caracteres epigenéticos se perfilan como los marcadores más prometedores en este aspecto.⁵

Epidemiología

Sin variantes en los últimos 10 años el tumor primario desconocido representa 3 a 5% de todas las neoplasias, tiene incidencia de 4 a 19 casos por cada 100,000 habitantes, la edad promedio de su diagnóstico ronda en torno a los 60 años.⁶ Van de Wouw y su grupo⁷ reportan predilección por el sexo masculino con 6.7 por cada 100,000 hombres en contraste con 5.3 por cada 100,000 mujeres; es extremadamente raro en niños. En términos de pronóstico, 20% tiene un comportamiento favorable, mientras que el 80% restante tiene el peor pronóstico respecto a la mortalidad, porque la supervivencia media es de 8 a 11 meses y según las series 20-25% sobrevive más allá de un año. El **Cuadro 1** revela la prevalencia de las estirpes más frecuentes en los reportes internacionales.

En 20% de las variedades favorables suelen encontrarse los de origen en el colon, lo que refleja las altas tasas de respuesta a los nuevos esquemas planteados en estos últimos 20 años. El porcentaje restante suele dividirse en dos grupos: los que tienen un estado funcional favorable y LDH normal y los que no cumplen con éstos, con supervivencia cercana a un año y de tan sólo cuatro meses, respectivamente.⁸

La supervivencia se ha dividido por sexo, tipo de tumor, periodo de diagnóstico, afectación ganglionar y edad. Fue peor en casos de adenocarcinoma y carcinoma indiferenciado

Cuadro 1. Origen de los tumores en pacientes con tumor primario desconocido

Origen	Incidencia (%)
Páncreas	20-26
Pulmón	17-23
Colon y recto	4-10
Hígado	3-11
Riñón	3-8
Estómago	4-6
Ovario	3-4
Próstata	3-4
Mama	2
Otro	< 2

Tomado de la referencia 6.

comparado con otros subtipos de la enfermedad; respecto a la edad, las edades avanzadas se han relacionado directamente con el incremento de la mortalidad. No hay diferencias entre el sexo. Los pacientes con daño ganglionar tienen mejor pronóstico que los casos extraganglionares (70 vs 20% a 12 meses, respectivamente). En una minoría de pacientes se han llevado a cabo estudios *postmortem* donde las autopsias revelaron sólo 55-85% de los tumores primarios, la mayor parte pequeños tumores asintomáticos en el páncreas, el pulmón, el intestino y el riñón. El resto de los pacientes que permanecen con autopsia negativa pudieron beneficiarse de los avances en la tomografía, como la modalidad de emisión por positrones o la resonancia magnética. El promedio de supervivencia de los pacientes con tumor primario desconocido de los estudios a seguimiento es de 6-10 meses y menos de 25% sobrevive más de un año.^{7,8}

En los estudios de seguimiento la mortalidad y la supervivencia se correlacionan directamente con el subtipo histopatológico, como se muestra en el **Cuadro 2** de un estudio sueco contemporáneo.⁹ Todas las tasas de supervivencia se incrementaron una vez que los casos fatales se excluyeron.

Para el caso del tumor primario desconocido con sitio extranodal la media fue de siete meses cuando el seguimiento se realizó a partir del tercer mes de diagnóstico.

A pesar de los avances de las técnicas moleculares de diagnóstico, aún no se encuentran factores de riesgo asociados con su desarrollo y su fisiopatología es escasamente entendida. Diversos estudios demuestran que el tabaquismo puede incrementar 1.8 a 3.6 veces el riesgo en fumadores con alto índice tabáquico (> 26 cigarrillos/día) y exponencialmente hasta 4.9 veces cuando las metástasis son pulmonares, con riesgo relativo de 2.03 veces en metástasis hepáticas. En la actualidad no se ha relacionado el consumo del alcohol y los antecedentes heredofamiliares como factores agregados que influyan en su desarrollo, probablemente por tratarse de series de casos y controles de poco poder muestral.¹¹

Fisiopatología

Múltiples investigaciones han demostrado que el tumor primario desconocido raramente activa puertos de mutaciones puntuales en oncogenes o genes supresores de tumores, a pesar de la esperada persistencia de aberraciones en el gen de TP53, la incidencia no es mayor que la reportada para sus correspondientes primarios conocidos, se tiene sobreactivada la angiogénesis en 50 a 80% con perfil de expresión del VEGF aumentada, sobreexpresión de múltiples oncogenes de 10-30%, proteínas relacionadas con la hipoxia en 25%, marcadores de transición epitelio-mesénquima en 16% y tienen activadas vías de señalización intracelular dependiente de tirosina-cinasas como AKT o MAPK en 20-35%.¹² Los perfiles recientes de evaluación de microarreglos (*microarrays*) de ARN no muestran diferencias en la expresión de genes respecto a los tumores primarios conocidos fallando en la identificación del origen del tumor primario desconocido.

Cuadro 2. Seguimiento de pacientes con tumor primario desconocido desde el inicio de diagnóstico, a tres y siete meses, respectivamente

Sitios de metástasis	Inicio de seguimiento								
	0 meses +			3 meses +			7 meses +		
	Casos (%)	Muertes por cáncer	Media de supervivencia	Casos (%)	Muertes por cáncer	Media de supervivencia	Casos (%)	Muertes por cáncer	Media de supervivencia
Nodos linfáticos	576	434	8	405	286	15	292	185	28
Axilares	131 (3.7)	67	74	107 (6.2)	46	119	92(10)	33	.
Cabeza y cuello	202 (5.7)	167	7	136 (7.8)	111	12	97(10.5)	77	16
Extranodal	5576	4934	3	2824	2479	7	1523	1288	11
Hígado	2650 (74.1)	2407	2	1121 (64.5)	1014	7	540 (58.4)	476	10
Hueso	552 (15.4)	475	5	344 (19.8)	296	7	174 (18.8)	147	14
Mediastino	40 (1.1)	33	7	31 (1.8)	25	14	21 (2.3)	16	19

Nótese la heterogeneidad en la supervivencia debido a la localización anatómica del sitio de metástasis. Tomado de la referencia 10.

En la actualidad se hacen esfuerzos por identificar si más allá de arreglos puntuales en el ADN demuestran asociaciones con el tumor de origen, es decir, ¿qué marcador puede ser la huella que revele dónde se originó tal cáncer? De esto resulta novedoso mencionar que perfiles de expresión epigenética podrían estar asociados con el comportamiento de esta variedad oncológica y con su origen anatómico.

Para evidenciar un potencial candidato a la carcinogénesis se solía comentar la existencia de mutaciones en sus diferentes variedades que representaban potenciales genotipos que probabilísticamente podrían alterar el ciclo celular, los mecanismos de replicación, reparación de ADN y los vinculados con el fenómeno de muerte celular programada; sin embargo, esto ya no resulta suficiente para entender el comportamiento tumoral y predecir sus desenlaces, múltiples modificaciones en el genoma que no involucran secuencias de nucleótidos se han evidenciado alteradas y vinculadas con diferentes tipos de

neoplasias, donde caracterizarlas y correlacionarlas sugiere ser prometedor para identificar el comportamiento cancerígeno y desde luego asociarse con el origen tumoral, otorgando una oportunidad significativa al clínico para el abordaje y tratamiento específico. Para un tumor primario desconocido se espera una pérdida considerable de su metilación como ocurre en otros cánceres metastásicos (20-60%).^{13,14}

Clasificación

La estandarización de la enfermedad incluye examinación clínica y paraclínica, la evaluación histológica es la piedra angular en la clasificación de utilidad para el clínico. El 80% de los tumores primarios desconocidos son carcinomas, de los que se reconocen cuatro subtipos mayores: adenocarcinoma, adenocarcinoma moderadamente diferenciado, carcinoma o adenocarcinomas poco diferenciados, carcinoma epidermoide y neoplasias poco diferenciadas (**Figura 1**).¹ El abordaje de un tumor primario

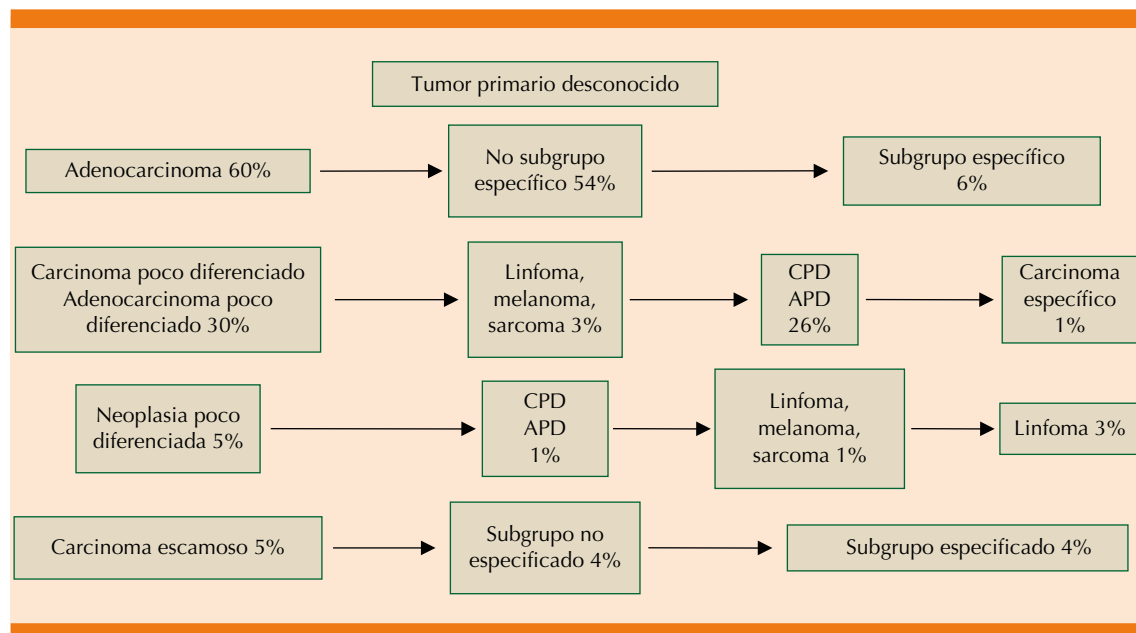


Figura 1. Clasificación clásica del tumor primario desconocido por microscopia de luz convencional. Las flechas indican el orden de frecuencia según los subtipos. CPD: carcinoma escasamente diferenciado; ADP: adenocarcinoma escasamente diferenciado. Tomado de la referencia 1.

desconocido debe plantearse tres objetivos fundamentales al momento de la diferenciación; primero, identificar una de las siguientes variantes: carcinoma, linfoma, sarcoma o melanoma, segundo, reconocer el subtipo, adenocarcinoma, de células germinales, escamoso, hepático, renal o tiroideo y finalmente reconocer el órgano que da origen a la neoplasia.

Historia natural de la enfermedad

Es variable en estos pacientes, comparada con los tumores primarios que muestran la cascada de Correa¹⁵ (progresión tipo 1; tejido normal-metaplasia, displasia de bajo grado, displasia de alto grado, carcinoma *in situ*, carcinoma invasor); el tumor primario desconocido inicia en malignidad y continúa en ella (progresión tipo 2). Más de 50% tiene involucramiento múltiple, 30% daño de tres sitios al momento del diagnóstico, con base en sus características

moleculares particulares lleva una única historia natural, que incluye característicamente diseminación temprana, patrón metastásico impredecible y agresividad del tumor con 80% de los casos de mal pronóstico.^{6,16} El patrón metastásico impredecible se refiere a las diferencias en la incidencia de los sitios de metástasis del tumor primario desconocido respecto al tumor primario conocido. Por ejemplo, el carcinoma pancreático con presentación de tumor primario desconocido tiene cuatro a cinco veces más incidencia de afectación pulmonar y ósea que el carcinoma pancreático conocido. Hasta ahora podemos reconocer que las metástasis al hígado suelen tener origen en el tubo gastrointestinal, los pulmones y las mamas, mientras que las metástasis pulmonares suelen originarse en el tubo gastrointestinal, las mamas, los riñones o la próstata; éstos resultan sólo sugerentes y desde luego insuficientes para tomar decisiones clínicas; de esta manera, resaltamos la importancia de

la complementación con estudios paraclínicos, auxiliares de imagen, inmunohistoquímica y, desde luego, los prometedores estudios moleculares. En el **Cuadro 3**¹⁷ se describe la clasificación convencional de acuerdo con los grupos de estudios internacionales recientes.

El papel de la clínica y los estudios de gabinete básicos

Son indispensables la historia clínica completa y la exploración física exhaustivas. La semiología debe incluir cabeza, cuello, tiroides, exploración pélvica y examen rectal; en mujeres las mamas y la pelvis y en hombres la próstata y los testículos. Inicialmente debe solicitarse biometría hemática y química sanguínea. Debe incluirse radiografía de tórax (aunque no es útil para diferenciar entre enfermedad primaria o metástasis). Como regla general, todo paciente deberá contar con tomografía de tórax, abdomen y pelvis. Si hay signos, síntomas o alteraciones que orienten hacia la localización del tumor primario se realizarán de forma opcional las pruebas diagnósticas que se consideren indicadas.^{1,2,6,8}

La endoscopia de oídos, nariz y garganta con toma de biopsias está indicada en pacientes con daño de ganglios linfáticos cervicales. En

los pacientes con carcinoma epidermoide primario desconocido con daño de los ganglios linfáticos cervicales superiores o medios debe sospecharse el origen en la cabeza y el cuello. En estos pacientes la evaluación debe incluir la visualización directa de la orofaringe, la nasofaringe, la laringe y el esófago superior con toma de biopsia de áreas sospechosas.

La broncoscopia está indicada en caso de hallazgos en la radiografía de tórax o en presencia de síntomas. El daño de los ganglios linfáticos cervicales inferiores o supraclaviculares sugiere origen en el pulmón. En ocasiones un cáncer epidermoide tiene como manifestación inicial daño de los ganglios linfáticos inguinales. En estos casos el primario frecuentemente se localiza en el área ano-rectal o perineal.¹ En estos pacientes la evaluación debe incluir anoscopia y colposcopia en búsqueda de origen primario en la vulva, el cuello uterino, la vagina, el pene o el ano. Los pacientes con carcinoma poco diferenciado o adenocarcinoma poco diferenciado constituyen un grupo de edad menor generalmente, con tumores comúnmente localizados en el mediastino y los ganglios linfáticos periféricos. En este grupo de pacientes está indicada la realización de tomografía de tórax y medición de alfa-feto-proteína y gonadotropina coriónica hu-

Cuadro 3. Clasificación clínico-patológica del tumor primario desconocido

Localización-órgano	Tipo	Histología
Hígado u otros órganos gastrointestinales	No aplicable	Adenocarcinoma (escasamente diferenciado)
	Mediastinal-retroperitoneal (distribución de la línea media)	Carcinoma (indiferenciado-escasamente diferenciado)
Nódulos linfáticos	Axilar, cervical	Células escamosas (escasamente diferenciado o bien diferenciado)
	Inguinal	Carcinoma escamoso o mixto (indiferenciado)
Cavidad peritoneal	Carcinoma peritoneal en mujer	Carcinoma papilar o adenocarcinoma bien diferenciado
	Ascitis maligna de otro origen desconocido	Adenocarcinoma productor de mucina (escasa o moderadamente diferenciado)
Pulmones	Metástasis pulmonares	Adenocarcinoma (o varios grados de diferenciación)

Tomado de la referencia 17.

mana. Otro grupo especial son las mujeres con metástasis a ganglios linfáticos axilares quienes deben realizarse mastografía. En el **Cuadro 4**¹⁸ se resume el protocolo básico de abordaje en sospecha de tumor primario desconocido.

Estudios de imagen especializados

Debido a la naturaleza heterogénea de la enfermedad no existe un patrón de referencia de estudio de imagen específico que ayude a agilizar el diagnóstico del paciente. Lo redituable en estos casos es un estudio de imagen global para su pronta localización. En la práctica diaria la tomografía computada y la resonancia magnética representan los estudios más usados con este objetivo.²⁰ La combinación de tomografía con emisión de positrones (TC-PET) y 18-fluorodes-

oxiglucosa ha ganado mucha aceptación en el diagnóstico del tumor primario desconocido. Las lesiones pequeñas en los tejidos pudieran no ser detectadas por la tomografía computada o la resonancia magnética; sin embargo, la TC-PET proporciona información metabólica y funcional según las guías internacionales de medicina nuclear; a pesar de lo comentado, la TC-PET no es una herramienta sugerida como necesaria en el abordaje inicial, es más bien complementaria, con un papel relevante inicial sólo para el abordaje en la variedad clínica de carcinoma de células escamosas con ganglio cervical.²¹

Uso de las técnicas de inmunohistoquímica en el diagnóstico diferencial, tendencias en la clasificación del tumor primario desconocido y perspectivas

Cuadro 4. Investigación requerida para la búsqueda del tumor primario desconocido

Datos clínico-patológicos

- Confirmación histopatológica de cáncer metastásico
- Historia médica detallada
- Examen físico completo (incluido examen pélvico y rectal)
- Revisión histopatológica con estudio inmunohistoquímico

Trabajo para todos los pacientes

- Citometría hemática completa
- Química sanguínea completa
- Examen general de orina (citológico)
- Sangre oculta en heces
- Tele de tórax
- TAC de tórax, abdomen y pelvis

Trabajo para pacientes selectos

- Mastografía
- Resonancia magnética de mama
- Ultrasonido testicular
- Tomografía computada (TC) o TC por emisión de positrones
- Concentración de alfa-fetoproteína y gonadotropina coriónica humana
- Concentración de antígeno prostático sérico (para todos los hombres)
- Concentración de antígeno CA 125 y 15.3
- Endoscopia

Tomado de la referencia 19.

El dogma central en la oncología es establecer el diagnóstico de la neoplasia con la ayuda del estudio histopatológico. Tradicionalmente es sencillo realizar el diagnóstico de los tumores primarios y las metástasis de primario conocido; sin embargo, en el caso del tumor primario desconocido las características morfológicas son poco usuales y raramente contribuyen al diagnóstico. Con la microscopia de luz inicialmente se clasificaron los cuatro grandes grupos comentados.

El papel de la inmunohistoquímica es primordial para la correcta subclasificación de las grandes categorías; el patólogo experto sigue los cuatro pasos para su correcta clasificación.^{6,22,23} El primer paso es identificar de las grandes categorías el tipo de tumor. De resultar un carcinoma un panel de 19 anticuerpos puede ayudar a reclasificar el tipo de tumor (**Cuadro 5**). El segundo paso es encontrar el perfil de antígeno anti-citoqueratina (anti CK7, CK20) que ayuda a distinguir el mimetismo del tumor primario desconocido de carcinomas primarios, como se ilustra en el **Cuadro 6**. La aplicación de estos dos marcadores

Cuadro 5. Marcadores inmunohistoquímicos de tamizaje para el diagnóstico de tumor primario desconocido

Tipo de tumor	Citoqueratina	EMA	LCA	Vimentina	PS 100	PLAP
Carcinoma	+	+	-	-	-	-
Linfoma	-	-	+	+	-	-
Sarcoma	-	-	-	+	-	-
Melanoma	-	-	-	+	+	-
No seminoma	+	-	-	-	-	+
Seminoma	-	-	-	-	-	+

EMA: antígeno de membrana epitelial; LCA: antígeno común leucocitario; PLAP: fosfatasa alcalina placentaria.

es relevante por encontrarse en 30 a 40% de todos los carcinomas. En el estudio de Dennis y colaboradores^{24,25} se encontró el diagnóstico correcto en 88% de los carcinomas metastásicos aplicando un algoritmo de 10 marcadores inmunohistoquímicos; esto conduce al tercer paso de la subtipificación del tumor de acuerdo con la línea celular (epitelial, melanocítica, mesenquimatoso, germinal). Los marcadores específicos son Ca 125, CDX2, citoqueratina-7 y 20, receptor de estrógenos proteína 15 del quiste grueso, lisozima, mesotelina, antígeno prostático específico y el factor de transcripción tiroideo (**Cuadro 6**) de los que derivan al menos otros 13 marcadores inmuno-específicos que ayudan a mejorar la especificidad y sensibilidad en el diagnóstico de la enfermedad, lo que constituye el cuarto paso definitivo en el diagnóstico.

Debido al amplio espectro de mutaciones *de novo* y la conducta insidiosa de los mismos, Varadhachary y su grupo,²⁰ y recientemente Greco y Hainsworth²⁶ propusieron el logaritmo inmunohistoquímico orientativo en la clasificación del tumor primario desconocido, que influye en el tratamiento y los resultados al mismo a largo plazo (**Figura 2**).

El uso rutinario de la evaluación de perfiles genéticos también puede ayudar a identificar un tumor primario por medio de un tratamiento sistémico que incluya blancos terapéuticos es, al momento, una realidad. Como dato, las pruebas de expresión genética múltiple que están en desarrollo han mostrado ser una poderosa herramienta en el diagnóstico pronto del tumor primario desconocido. Tothill y su grupo²⁷ des-

Cuadro 6. Perfil de antígeno anti-citoqueratina

Perfil de citoqueratina	CK20-negativo	CK-20 positivo
CK-7 positivo	Cáncer de pulmón (80%, TTF1-positivo) Cáncer de mama (ER, PR, HER2) Cáncer no mucinoso de ovario Cáncer endometrial Cáncer tiroideo Colangiocarcinoma Cáncer de páncreas	Cáncer pancreático Cáncer vesical Cáncer gástrico Colangiocarcinoma
CK-7 negativo	Hepatocarcinoma Carcinoma de células renales Cáncer de próstata Cáncer gástrico	Cáncer de colon Cáncer de ovario mucinoso

CK: citoqueratina; ER: receptor de estrógeno; PR: receptor; TTF1: factor de transcripción tiroideo 1.

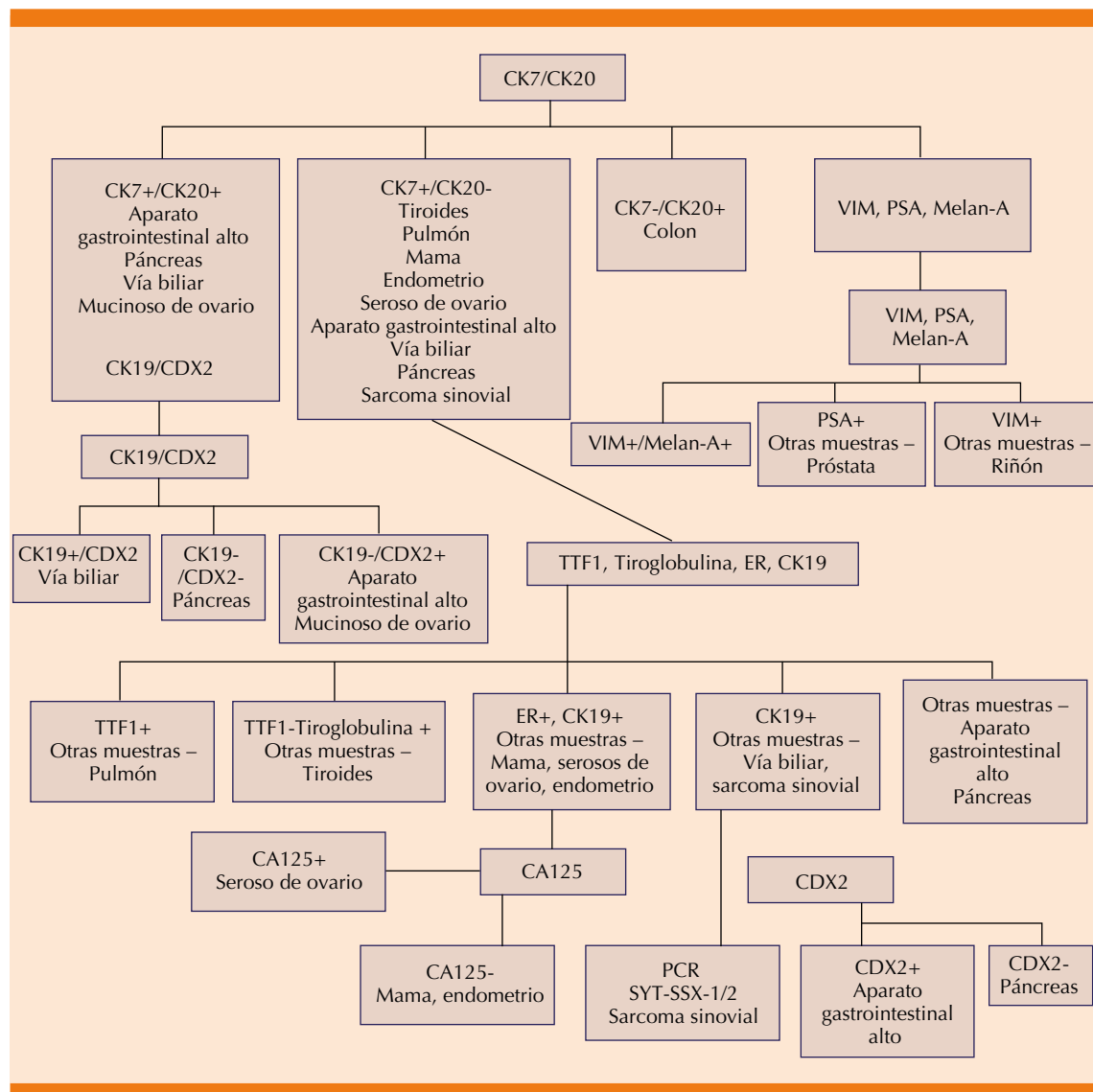


Figura 2. Modelo propuesto por Varadhachary y modificado por Greco y Hainsworth para establecer el fenotipo del tumor primario desconocido.

cribieron un sistema de clasificación basado en la expresión de ensayos de microarreglos que envuelven 79 genes con identificación de cinco tipos de tumores usando bases de marcadores genéticos realizados por Ma y colaboradores. Asimismo, Horlings y su grupo²⁸ desarrollaron un clasificador denominado Cuprint® que envuelve al menos 495 genes encontrados en

ciertos lugares de Holanda (Ámsterdam, Agencia) como herramienta de uso diario para la práctica clínica; en contraste con el clasificador Pathwork®TOO Test, que es capaz de identificar 12 estirpes tumorales con al menos 1550 genes; estas herramientas se han validado en estudios multicéntricos que encuentran resultados similares a la clasificación hecha por los cuatro pasos



comentados, la ventaja de estos últimos es el tiempo del diagnóstico, debido a que los costos económicos de ambos son similares.

La descripción de las subtipificaciones con base en los múltiples protocolos de la patología molecular divide al tumor primario desconocido en dos grandes entidades desde 2003: favorables y no favorables.²⁹ Las entidades del tumor primario desconocido definidas como fenotipos favorables incluyen el carcinoma de nódulos linfáticos cervicales, adenocarcinoma de nódulos linfáticos axilares en la mujer, carcinoma escasamente diferenciado de retroperitoneo o de mediastino en hombres jóvenes, adenocarcinomatosis peritoneal papilar serosa y los carcinomas neuroendocrinos escasamente diferenciados.

Entre los subtipos denominados no favorables están el adenocarcinoma con metástasis a hígado o a otros órganos, carcinoma escasamente diferenciado, carcinomatosis peritoneal no papilar (adenocarcinoma), metástasis cerebrales múltiples (adenocarcinoma o carcinoma escamoso), metástasis pleurales o pulmonares múltiples (adenocarcinoma), enfermedad ósea metastásica múltiple (adenocarcinoma) y el adenocarcinoma escamoso de cavidad abdominal.

Pronóstico y tratamiento del tumor primario desconocido

El objetivo primordial del protocolo patológico es la búsqueda de subgrupos tumorales tratables (menos de 15% de los pacientes) que pueden lograr una respuesta favorable al tratamiento sistémico o local y obtener un mejor pronóstico. Sin embargo, 85% de los pacientes no entran en los subgrupos favorables y son usualmente tratados con quimioterapia con base en platínos de manera empírica; estos subtipos no son quimiosensibles y el tiempo de supervivencia de estos pacientes es corto.^{2,6,16,18} En los pacientes que no fueron sometidos a regímenes

quimioterapéuticos de los estudios controlados, el promedio varía entre dos y tres meses. Se comentan brevemente los tratamientos de algunos de los subtipos favorables con base en los protocolos internacionales.¹⁹

Paciente femenina con adenocarcinoma que afecta un nódulo axilar

Estas pacientes deben ser tratadas con disección axilar completa, radioterapia ipsilateral que incluya la región mamaria seguida de quimioterapia coadyuvante, hormonoterapia dependiendo de los factores de riesgo o ambas. Las pacientes asignadas a este protocolo tienen tasas de remisión de la enfermedad aceptables (40-55%). La supervivencia de las pacientes que reciben radioterapia única *versus* terapia sistémica coadyuvante es similar en ambos grupos.³⁰

Carcinomatosis peritoneal con componente papilar

Esta población de pacientes (que padecen adenocarcinoma peritoneal) debe tratarse con los esquemas similares al cáncer de ovario estadio III-IV de acuerdo con los protocolos de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), la cirugía citorreductora seguida de platínos y paclitaxel como tratamiento de elección. La tasa media de respuesta es de 80% con 30% a largo plazo y supervivencia de 36 meses, baja en comparación con la de las pacientes que tuvieron primario de ovario.³¹

Carcinoma escamoso con linfadenopatías cervicales

Los pacientes con enfermedad en estadio N1 o N2a sin extensión extracapsular deben tratarse con cirugía únicamente que incluya biopsia por escisión, con disección radical y amigdalectomía bilateral. El control locorregional es de 80 a 90% a cinco años con supervivencia del mismo

periodo de 65%. La radioterapia coadyuvante se considera si hay extensión extranodal o una reestadificación N2b, linfadenopatías fijas a estructuras vitales y bajo estado funcional global. Los campos de irradiación incluyen los relevos ganglionares (65-70 Gy), sitios no afectados adyacentes (50 Gy) y las mucosas (50-60 Gy), la quimioterapia se reserva para estadios N2-N3 con base en platinados.³²

Carcinomas neuroendocrinos escasamente diferenciados

Estos pacientes deben tratarse con quimioterapia mediante cisplatino y derivados o cisplatino-taxanos, con respuesta de 55%, respuesta completa de 20% y supervivencia de 15% del primer grupo de pacientes.³³

Adenocarcinoma con perfil colónico

Este subtipo debe ser tratado con el esquema quimioterapéutico de un carcinoma colorrectal en estadio avanzado (esquema FOLFOX, ácido folínico, fluoracilo y oxiplatino). La tasa de respuesta es de 50% con únicamente 15% de respuesta completa y 35% de respuesta parcial, con supervivencia media de 21-37 meses.¹⁹

Subtipos desfavorables

Desafortunadamente este grupo representa 80% de los casos. Las series demuestran tratamientos empíricos sustentados en combinaciones de cisplatino y taxanos. La respuesta a la terapéutica es de 20% con supervivencia de seis meses. La coadyuvancia con anticuerpos antiangiogénicos como erlotinib y bevacizumab logra respuesta terapéutica de 53% e incremento de la supervivencia incluso de 13 meses.³⁴ La administración de bevacizumab y erlotinib en biterapia de segunda línea no es efectiva, con supervivencia media de siete meses y sólo 10% de respuesta al esquema. Además, se han realizado estudios

que buscan identificar blancos potenciales a tratar mediante técnicas como FISH y CISH (**Cuadro 7**);³⁵ sin embargo, se carece de ensayos clínicos que demuestren su eficacia, sustentándose sólo teóricamente.

El **Cuadro 8** resume el promedio de vida de los denominados subtipos favorables de tumor primario desconocido sometidos a los regímenes estándar de manejo médico-quirúrgico. En el **Cuadro 9** se proponen los esquemas de tratamiento de estos subtipos y brevemente se describen las opciones terapéuticas de los no favorables que aumentan la supervivencia.

CONCLUSIONES

Las limitaciones en el diagnóstico y tratamiento del tumor primario desconocido permanecen en constante cambio en comparación con el resto de los tumores primarios. Los estudios clínicos con distribución al azar en los que se compara la totalidad en la supervivencia y progresión con la quimioterapia empírica *versus* personalizada pueden definir el estándar de cuidados en estos pacientes. Los ensayos diagnósticos han mejorado en la última década con la introducción de múltiples herramientas moleculares en la patología clásica que ayudan a realizar un diagnóstico temprano del gran espectro que tiene la enfermedad. A pesar de estos avances la mortalidad en los subtipos no favorables no se ha modificado, por lo que se necesita mejor comprensión del sustrato fisiopatológico para aumentar la supervivencia y posiblemente lograr la curación en estos casos. El reto para el clínico avezado es siempre tener la pericia para la sospecha del diagnóstico y conocer el camino para encontrarlo. El perfil epigenético esperado para un tumor que inicialmente se identifica como metastásico promete auxiliar para reclasificar un tumor primario desconocido, considerando que los perfiles de expresión epigenética del ADN son sumamente estables en condiciones de fijación e inclusión en

Cuadro 7. Mutaciones blanco a terapia específica en tumor primario desconocido

Gen propuesto	Tasa de amplificación	Fármaco a administrar
cMET	8/577 (1%)	TKI (inhibidores de tirosin- cinasa)
EGFR	83/490 (17%)	Anticuerpos anti-EGFR
HER2	42/879 (5%)	Anticuerpos anti-HER2
PIK3CA	1/7 (14%)	TKI vía PAM
TOP2A	4/151 (3%)	Antraciclina
ALK	0/108 (0%)	Ceritinibx (TKI)
ROS1	0/12 (0%)	Crizotinib (TKI)

Tomado de la referencia 35.

Cuadro 8. Promedio de supervivencia de acuerdo con el subtipo de tumor primario desconocido reportado en las series internacionales

Subtipo de tumor primario desconocido	Supervivencia
Paciente femenina con adenocarcinoma que envuelve nódulos linfáticos axilares	Media de supervivencia a 5 años: 72%
Paciente femenina con adenocarcinoma papilar de cavidad peritoneal	Media de supervivencia a 5 años: 36 meses (2-6 meses menos que el cáncer primario de ovario)
Carcinoma escamoso que envuelve nódulos cervicales	Media de supervivencia a 5 años: 60-65%
Carcinoma neuroendocrino escasamente diferenciado	Media de supervivencia: 15.5 meses con 2 años 33-50%. Supervivencia larga 10-15%
Adenocarcinoma con comportamiento de cáncer de colon	Media de supervivencia: 20-36 meses

Cuadro 9. Pautas terapéuticas del tumor primario desconocido de acuerdo con los grupos de estudio internacionales

Subtipos de tumor primario desconocido	Tratamiento recomendado de acuerdo con las guías ESMO (<i>European Society for Medical Oncology</i>)
Carcinoma neuroendocrino escasamente diferenciado	Quimioterapia combinada de etopósido y platinados
Adenocarcinoma peritoneal seroso papilar	Reducción quirúrgica de masa tumoral voluminosa seguida de citoreducción con base en cisplatino y taxanos
Metástasis aisladas axilares nodales	Disección nodal axilar radical, mastectomía o radioterapia locorregional más quimio-hormonoterapia coadyuvante
Carcinoma escamoso que envuelve nódulos linfáticos cervicales	Disección radical y radioterapia total del cuello en estadios avanzados, quimioterapia de inducción con combinación de cisplatino, quimiorradiación o ambos
Adenocarcinoma de perfil colónico	Regímenes de quimioterapia contra cáncer de colon
Paciente masculino con metástasis óseas blásticas con expresión de antígeno prostático	Terapia de privación de andrógenos + radioterapia
Único depósito metastásico de origen desconocido	Resección, radioterapia local (o ambas) + terapia sistémica
Subtipos no favorables	Quimioterapia empírica basada en cisplatino

parafina, y se proyectan como susceptibles para su interpretación y análisis de uso clínico, además, estas condiciones permitirán analizar muestras con cierta antigüedad para correlacionar con los datos ya conocidos.

REFERENCIAS

- Almeda-Valdés P, Pichardo-Bahena R. Cáncer de primario desconocido. Revisión basada en evidencias. *Medigraphic* 2003;10(3):1-8.
- Tomuleasa C, Zaharie F, et al. How to Diagnose and treat a cancer of unknown primary site. *J Gastrointest Liver Dis* March 2017;26(1):69-79.
- A. Krämer, H. Löffler. Chapter 1: Defining cancer of unknown primary. In: Krämer A, Löffler H, editors. Switzerland: Springer International Publishing, 2016;1-4.
- Friedl P, Wolf K. Tumour-cell invasion and migration: diversity and escape mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2003;3:362-374. Doi: 10.1038/nrc1075.
- Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell* 2011;147:275-292. doi:10.1016/j.cell.2011.09.024.
- Massard C, et al. Carcinomas of an unknown primary origin—diagnosis and treatment. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:701-710. doi:10.1038/nrclinonc.2011.158.
- Van de Wouw AJ, Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW, Hillen HF. Epidemiology of unknown primary tumours; incidence and population-based survival of 1285 patients in Southeast Netherlands, 1984-1992. *Eur J Cancer* 2002;38:409-13.
- Pavlidis, N. & Fizazi, K. Carcinoma of unknown primary (CUP). *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;69:271-278.
- Hemminki K. Chapter 2: Epidemiology, risk factors, and survival in CUP: Pointers to disease mechanisms. Krämer A, Löffler H, editors. Switzerland: Springer, 2016;5-22.
- Hemminki K, Bevier M, Hemminki A, Sundquist J. Survival in cancer of unknown primary site: population-based analysis by site and histology. *Ann Oncol* 2012;23:1854-63.
- Pukkala E, Martinsen JI, Lynge E, Gunnarsdottir HK, Sørensen P, Tryggvadottir L, et al. Occupation and cancer—follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol* 2009;48:646-790.
- Golfopoulos V, Pentheroudakis G, Goussia A, Siozopoulou V, Bobos M, Krikelis D, et al. Intracellular signaling via the AKT axis and downstream effectors is active and prognostically significant in cancer of unknown primary (CUP): a study of 100 cases. *Ann Oncol* 2012;23(10):2725-30.
- Pentheroudakis G, Spector Y, Krikelis D, Kotoula V, Meiri E, Malamou-Mitsi V, et al. Global microRNA profiling in favorable prognosis subgroups of cancer of unknown primary (CUP) demonstrates no significant expression differences with metastases of matched known primary tumors. *Clin Exp Metastasis* 2013;30(4):431-9.
- Stoyianni A, Pentheroudakis G, Benjamin H, Cervantes A, Ashkenazi K, Lazaridis G, et al. Insights into the epithelial mesenchymal transition phenotype in cancer of unknown primary from a global microRNA. *Clin Transl Oncol* 2014 Aug;16(8):725-31. doi: 10.1007/s12094-013-1139-5.
- Correa P, Piazuelo BM. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis* 2012;13:2-9.
- Varadhachary GR, Raber MN. Cancer of unknown primary site. *N Engl J Med* 2014;371:757-65.
- Pavlidis N, Briasoulis E, Pentheroudakis G & ESMO Guidelines Working Group. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;(Suppl. 5):v228-v231.
- Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. *Lancet* 2012;379:1428-35.
- Pavlidis N, Khaled H, Gaafar R, et al. A mini review on cancer of unknown primary site: A clinical puzzle for the oncologists. *J Adv Res* 2015;6:375-382.
- Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Lenzi R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. *Cancer* 2004;100:1776-85.
- Burglin SA, Hess S, et al. 18F-FDG PET/CT for detection of the primary tumor in adults with extracervical metastases from cancer of unknown primary: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2017;96:16.
- Oien KA. Pathologic evaluation of unknown primary cancer. *Semin Oncol* 2009;36:8-37.
- DeYoung BR, Wick MR. Immunohistologic evaluation of metastatic carcinomas of unknown origin: an algorithmic approach. *Semin Diagn Pathol* 2000;17:184-193.
- Stella GM, Senetta R, et al. Cancers of unknown primary origin: current perspectives and future therapeutic strategies. *J Transl Med* 2012;10:12.
- Dennis JL, Hvidsten TR, Wit EC, et al. Markers of adenocarcinoma characteristic of the site of origin: development of diagnostic algorithm. *Clin Cancer Res* 2005;11(10):3766-3772.
- Greco FA, Oien K, Erlander M, et al. Cancer of unknown primary: progress in the search for improved and rapid diagnosis leading toward superior patient outcomes. *Ann Oncol* 2011.
- Tothill RW, et al. An expression-based site of origin diagnostic method designed for clinical application to cancer of unknown origin. *Cancer Res* 2005;65:4031-4040.
- Horlings HM, et al. Gene expression profiling to identify the histogenetic origin of metastatic adenocarcinomas of unknown primary. *J Clin Oncol* 2008;26:4435-4441.
- Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer* 2003;39:1990-2005.
- Pentheroudakis G, Lazaridis G, Pavlidis N. Axillary nodal metastases from carcinoma of unknown primary (CUPAX):



- a systemic review of published evidence. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119:1-11.
31. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Serous papillary peritoneal carcinoma: unknown primary tumor, ovarian cancer counterpart or a distinct entity? A systemic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;75:27-42.
32. Pavlidis N, Pentheroudakis G, Plataniotis G. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary site: a favourable prognosis subset of patients with CUP. *Clin Transl Oncol* 2009;11:340-8.
33. Stoyianni A, Pentheroudakis G, Pavlidis N. Neuroendocrine carcinoma of unknown primary: a systematic review of the literature and comparative study with other neuroendocrine tumours. *Cancer Treat Rev* 2011;37:358-65.
34. Hübner G. Chapter 8: Treatment of disseminated CUP. Krämer A, Löffler H, editors. Switzerland: Springer Int., 2016;113-121.
35. Gatalica Z, et al. Comprehensive tumor profiling identifies numerous biomarkers of drug response in cancers of unknown primary site: analysis of 1806 cases. *Oncotarget* 2014;5:12440-12447.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.