

Fernández Calvo, Ovidio\*; Mejuto Rodríguez, Concepción\*\*; Rodríguez Gamundi, Santiago\*\*\*; Pérez López, María Eva\*

\* **Servicio de Oncología**

\*\* **Servicio de Medicina Interna**

\*\*\* **Servicio de Radiología**

#### **DEFINICIÓN.**

Se definen como tumores metastáticos, los tumores confirmados histológicamente, en los que no se identifica el origen primario durante la evaluación pretratamiento.

Es un problema clínico relativamente frecuente que representa del 3 al 7 % de todos los cánceres diagnosticados. Se caracteriza clínicamente por una presentación metastásica inicial con un patrón de diseminación impredecible, agresividad en su comportamiento y sin clínica evidente que oriente hacia un determinado origen del mismo. Los pacientes suelen referir un síndrome constitucional con astenia, anorexia y pérdida de peso.

La edad media de diagnóstico es entorno a los 60 años, no existiendo diferencias de incidencia en cuanto al sexo.

El pronóstico es generalmente malo con una mediana de supervivencia en torno a 6-9 meses y pobres respuestas a los tratamientos con quimioterapia, aunque existen determinadas situaciones clínicas que muestran una mayor sensibilidad a los tratamientos citostáticos y que es importante identificar.

#### **CLASIFICACION HISTOLÓGICA.**

Se clasifican en cinco subtipos histológicos:

1. Adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado, que es el tipo más frecuente (60%).
2. Carcinoma pobremente diferenciado, incluyendo el adenocarcinoma pobremente diferenciado (30%).
3. Tumores pobremente diferenciados (5%).
4. Carcinoma de célula escamosa (5%).
5. Carcinoma neuroendocrino, que puede ser bien o pobremente diferenciado (1%).

Los tumores pobremente diferenciados son aquellos en los que no se puede diferenciar entre un adenocarcinoma y otros tipos de tumores como linfoma, melanoma o sarcoma. Es muy importante un diagnóstico más preciso especialmente para delimitar neoplasias quimiosensibles.

#### **EVALUACIÓN INICIAL.**

Una vez confirmado el diagnóstico de cáncer el objetivo es localizar e identificar el tumor primario si es factible. La evaluación inicial debe incluir:

1. Revisión minuciosa de la biopsia ya que es el elemento más importante en la evaluación inicial del cáncer de origen desconocido (COD).

El estudio inmunohistoquímico es de gran importancia especialmente en los carcinomas y neoplasias poco diferenciadas. También pueden ser de utilidad en determinados casos, estudios con microscopía electrónica y citogenéticos

2. Historia clínica completa con anamnesis por aparatos, antecedentes personales y familiares así como hábitos tóxicos previos.
3. Exploración física, incluyendo cabeza y cuello, tiroides, mamaria, aparato génito urinario y tacto rectal.
4. Análítica completa con hemograma y bioquímica.
5. Rx Tórax y TAC Abdomen-Pelvis. El TAC de tórax debe realizarse en determinadas situaciones y para completar la estadificación.
6. PET-TAC: Es una prueba con una importancia creciente en el diagnóstico y estadificación del COD.

Los estudios endoscópicos no están indicados salvo que la sintomatología del paciente o las pruebas de laboratorio orienten a un origen digestivo de la neoplasia. La determinación de marcadores tumorales de forma indiscriminada debe evitarse, aunque en determinadas situaciones pueden ser de utilidad, así como para monitorizar la respuesta al tratamiento.

### SITUACIONES CLÍNICAS ESPECÍFICAS: ESTUDIOS ADICIONALES Y TRATAMIENTO.

La realización de pruebas adicionales depende de la histología, localización y situación clínica del paciente.

- *Adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado*. Suelen ser pacientes con extensa enfermedad metastásica y mal estado general. Las localizaciones más frecuentes del tumor primario en series de autopsias son pulmón, páncreas, árbol biliar y riñón.

- Varones con lesiones metastásicas óseas blásticas, especialmente de avanzada edad sugiere la posibilidad de un origen prostático. El estudio debe incluir la determinación sérica de PSA. La elevación del mismo o una tinción positiva en la muestra apoyan este diagnóstico.

- En mujeres, especialmente ante la presencia de adenopatías axilares, la exploración incluye una mamografía, así como la determinación del marcador CA 15.3. En estos casos debe realizarse una determinación en la muestra, de receptores hormonales (estrógenos y progesterona) así como del Her2. La resonancia nuclear magnética se reserva para aquellos casos con sospecha de neoplasia mamaria cuando la mamografía y ecografía mamaria son normales.

En caso de confirmar la presencia de una neoplasia mamaria y siempre que el estudio de extensión sea negativo debe tratarse como un tumor primario de mama.

- Mujeres con carcinomatosis peritoneal. Normalmente el origen del tumor suele ser el ovario o tejidos extraováricos con similar histología.

Ha de realizarse determinación del marcador CA 125. Deben ser tratadas como un cáncer de ovario estadio III, realizándose una cirugía citoreductora inicial y tratamiento posterior con quimioterapia con el esquema carboplatino y paclitaxel.

- Pacientes con una localización única metastásica. Debe realizarse una estadificación completa para descartar la presencia de enfermedad a otro nivel. La realización de un PET/TAC puede ser de utilidad. Si se confirma, la excisión de la lesión es el tratamiento de elección. En caso de no ser posible debe valorarse la posibilidad de tratamientos locales con radioterapia. Además en algunas localizaciones debe contemplarse la administración de tratamiento radioterápico tras la cirugía. El papel de la quimioterapia en estas situaciones no está definido.

- Pacientes con perfil de cáncer colónico. Son aquellos con:

\*Afectación predominante hepática y peritoneal.

\*Adenocarcinoma con histología típica de origen gastrointestinal.

\*Perfil inmunohistoquímico compatible: CK 20 positivo, CK 7 negativo y CDX-2 positivo.

Deben ser tratados como tumores colónicos.

La gran mayoría de pacientes con adenocarcinoma no se incluye en ninguna de estas situaciones clínicas. El pronóstico es pobre. El mejor régimen de quimioterapia no ha sido establecido. Las combinaciones de carboplatino y paclitaxel ó gemcitabina e irinotecan han demostrado eficacia y un buen perfil de toxicidad.

- *Carcinoma escamoso*. Deben considerarse las siguientes situaciones clínicas:

- Metástasis en ganglios cervicales superiores y medios: La sospecha diagnóstica es de un tumor de cabeza y cuello. Debe realizarse una exploración ORL completa y un TAC cérvico-torácico.

El tratamiento depende del grado de afectación ganglionar e incluye modalidades con cirugía, radioterapia y quimioterapia.

- Metástasis en ganglios cervicales inferiores o supraclaviculares: La sospecha diagnóstica es de un tumor primario de pulmón, aunque puede tratarse también de un tumor de cabeza y cuello. Por lo tanto los estudios deben incluir una fibrobroncoscopia y un TAC. En caso de localizar un tumor primario de pulmón debe tratarse como tal. Si no se detecta ningún tumor por debajo de la clavícula el tratamiento es similar a los pacientes con afectación cervical.

- Metástasis en ganglios inguinales: La localización primaria más frecuente suele ser el área genital o anorectal. Los estudios incluyen colposcopia y colonoscopia. En mujeres debe realizarse exploración de vulva, vagina y cérvix y en hombres del pene. En caso de no identificarse, el tratamiento consiste en la linfadenectomía seguida o no de radioterapia, objetivándose supervivencias prolongadas en algunos pacientes.

- Metástasis de carcinoma epidermoide en otras localizaciones: La mayoría son metástasis de tumores primarios de pulmón. La quimioterapia con esquemas basados en platino es el tratamiento de elección.

- *Tumores pobremente diferenciados.*

Es muy importante una revisión adecuada de la muestra de anatomía patológica. Se recomienda, siempre que sea posible, la obtención de una biopsia con suficiente material para realizar estudios adicionales. Deben realizarse estudios específicos que incluyan inmunohistoquímica, microscopía electrónica, cromosómicos y marcadores tumorales. Son de importancia las siguientes situaciones:

- Los tumores pobremente diferenciados (Incluyendo carcinomas pobremente diferenciados) localizados en la línea media (mediastino, retroperitoneo) con o sin elevación de marcadores séricos (Alfa-fetoproteína y B-HCG), sobre todo en pacientes jóvenes, varones, deben ser tratados como un tumor germinal no seminomatoso de mal pronóstico.

- Tumores cuyas características son compatibles con linfomas.

- En los pacientes que no presentan ninguna de estas características, el tratamiento con quimioterapia basada en platino obtiene tasas de respuestas en torno al 60%.

<b>Tipo histológico</b>	<b>Localización inicial</b>	<b>Consideraciones adicionales</b>
<b>Adenocarcinoma</b>	<u>Masa en el cuello:</u> <b>RX simple/TC de tórax + TC/RM cervical</b> <b>PET/PET-TC cervical</b> (si negativos).	
	<u>Resto de los casos:</u> <b>TC Tóraco-abdomino-pélvico</b>	<u>En mujeres:</u> <b>Mamografía / ECO mamaria</b> (especialmente indicado si existen adenopatías axilares) <b>RM de mamas</b> (si negativo).
<b>Carcinoma pobremente diferenciado</b>	<u>Masa en el cuello:</u> <b>RX simple/TC de tórax + TC/RM cervical</b> <b>PET/PET-TC cervical</b> (si negativos).	<u>Paciente varón, &lt; 65 años, con elevación de AFP/ b-HCG:</u> <b>Ecografía testicular.</b>
	<u>Resto de los casos:</u> <b>TC</b> <b>Tóraco-abdomino-pélvico</b>	<u>En mujeres:</u> <b>Mamografía / ECO mamaria</b> (especialmente indicado si existen adenopatías axilares) <b>RM de mamas</b> (si negativo)
<b>Ca. Epidermoide</b>	<u>Masa en el cuello:</u> <b>RX simple/TC de tórax + TC/RM cervical</b> <b>PET/PET-TC cervical</b> (si negativos).	
	<u>Solo adenopatías inguinales:</u> <b>Rx simple/TC de tórax + TC</b> <b>abdomino-pélvico.</b>	
	<u>Resto de los casos:</u> <b>TC Tóraco-abdomino-pélvico</b>	
<b>Ca. neuroendocrino y tumor indiferenciado</b>	<b>TC tóraco-abdomino-pélvico.</b>	

Figura 2. Algoritmo de diagnóstico por imagen del COD.

**\*NOTA:** Si la localización inicial es una metástasis ósea se realizará gammagrafía ósea.

**\*\*NOTA:** La utilización del PET/ PET-TC se valorará de manera individual (en los casos en los que la expresión inicial de proceso no haya sido la presencia aislada de adenopatías cervicales), con especial relevancia en los casos de metástasis única en los que se plantea un tratamiento regional/local con intención curativa.

#### BIBLIOGRAFIA.

1. Occult Primary (Cancer of Unknown Primary [CUP]). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 1.2012. NCCN.org.
2. Hainsworth JD, Greco FA. Overview of the classification and management of neoplasm of unknown primary site. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).