

CÁNCER DE ORIGEN DESCONOCIDO

Dr. Alfredo Navigante. Jefe Dto. de Clínica Oncológica.

Dr. Juan Ignacio Hernández Morán. Jefe de Sala Dto. de Clínica Oncológica.

Dr. Sergio Daniele. Jefe de Sala Dto. de Clínica Oncológica.

Dr. Hernán Cutuli. Médico oncólogo Dto. de Clínica Oncológica.

Declaramos que los autores no presentan conflictos de interés.

INTRODUCCION

Los tumores primarios ocultos o Cáncer de Origen Desconocido (COD), son tumores metastásicos, confirmados histológicamente; cuyo sitio primario no puede ser identificado durante la evaluación estándar pretratamiento (**Greco FA 2014**). Se caracterizan por su heterogeneidad, variedad de presentación clínica y mal pronóstico en la mayoría de los pacientes. La imprevisibilidad del patrón metastásico es la característica central de estos tumores. La mediana de supervivencia es de 8 a 12 meses; conforme a diferentes factores pronósticos; en aquellos favorables la sobrevida global (SG) es de 28 meses (rango:12 a 36 meses)

Epidemiología

La edad promedio de presentación es de 60 a 75 años. Representan del 2 al 9% de los tumores sólidos. Entre el 20 al 50% de los casos, el cáncer primario no logra identificarse ni siquiera por autopsia.

Presentación Clínica

Los pacientes presentan manifestaciones clínicas en relación con los sitios metastásicos. Los más frecuentes son: hígado, pulmones, hueso y ganglios. El “*homing*” metastásico está determinado por: a) el tropismo propio de cada tumor; 2) las variables intervinientes en la angiogénesis; 3) el microambiente tumoral que provee de factores de crecimiento a las células neoplásicas.

Atención al detalle: en la Anamnesis tener en cuenta: a) historia de malignidades y biopsias anteriores; b) lesiones removidas, particularmente nevos; c) lesiones que regresaron espontáneamente.

Materiales y Métodos Diagnósticos

- TOMOGRAFIA DE TORAX ABDOMEN Y PELVIS
- AGREGAR SECCION DE ACUERDO A CLINICA
- BIOPSIA CON AGUJA GRUESA DE LESION ACCESIBLE, CON REDITO DIAGNOSTICO Y CON MENOR RIESGO DE COMPLICACIONES
- VALORACION CON ANATOMIA PATOLOGICA DE GENES VINCULADOS A REPARACION POR AJUSTE Dmmr
- UTILIZACION DE PLATAFORMAS GENETICAS EN CASO DE ESTAR DISPONIBLES PARA COLABORAR EN EL DIGANOSTICO, PRONOSTICO Y EVENTUALMENTE EN EL TRATAMIENTO, LUEGO DEL ESTUDIO HISTOLOGICO Y CON INMUNOISTOQUIMICA

Ante esta evaluación inicial los diagnósticos probables serán **MELANOMA, TUMOR GERMINAL, TUMORES MALIGNOS MESENQUIMATICOS, TUMORES HEMATOLOGICOS, Y TUMORES EPITELIALES, ADENOCARCINOMAS O CARCINOMAS INDIFERENCIADOS.**

Como se destacó previamente: territorio nodal, hepático, pulmonar y óseo, pueden ser los sitios metastásicos más frecuentes en el caso de los carcinomas o adenocarcinomas, que son los 2 tipos de tumores malignos que desarrollaremos.

FEMENINO

MAMOGRAFIA Y EVENTUAL

RESONANCIA MAGNETICA SI BIOPSIA

E INMUNOHISTOQUIMICA NO

ARROJA RESULTADOS ORIENTADORES
DEL PRIMARIO. AGREGAR TAC CUELLO

MESTÁSTASIS AXILAR O
SUPRACLAVICULAR

MASCULINO

CONSIDERAR PSA EN MAYORES DE 40
AÑOS.

LESION EN
MEDIASTINO

AGREGAR MARCADORES SÉRICOS: BHCG,
ALFA-FETO
PROTEÍNA, LDH. CONSIDERAR ISOCr-12 CON
SONDA
COMPLEMENTARIA. EN CASO DE ELEVADA
SOSPECHA
DE TUMOR GERMINAL.

LESION EN TORAX CON EFUSION
PLEURAL, PERICARDICA O PERITONEAL

EXAMEN
GINECOLÓGICO Y CA

LESION RETROPERITONEO
ULTRASONIDO TESTICULAR

AGREGAR

LESION INGUINAL
ULTRASONIDO y TESTICULAR

AGREGAR
EXAMEN GINECOLÓGICO

HUESO
OSEO O PET/TC FDG

AGREGAR CENTELLOGRAMA

HIGADO
DIGESTIVAS

CONSIDERAR ENDOSCOPIAS

Hasta aquí el estudio según la presentación de la enfermedad y el estudio recomendado de acuerdo con la presentación. Es importante destacar que dado que el 95% de los tumores primarios

desconocidos están representados por adenocarcinomas bien o moderadamente diferenciados (60%), seguidos de adenocarcinomas pobremente diferenciados 25%, carcinoma escamoso 5% y carcinoma pobremente diferenciado 5%. Es respecto a ellos que se desarrollarán las conductas terapéuticas recomendadas.

Atención al detalle: Tomografías Computadas y Resonancias deben solicitarse con contraste EV, a menos que esté contraindicado.

MARCADORES TUMORALES ESPECIFICOS POR INMUNOHISTOQUIMICA

Arginase-1: Carcinoma Hepatocelular.

Calretinin: Mesotelioma, tumor estromal de cordones sexuales y adrenocorticales.

CDX2: Cáncer Colorrectal; Otros tumores gastrointestinales y bilio-pancreáticos.

D2-40: Mesotelioma; Tumores Linfo-endoteliales

EBV: Carcinoma Nasofaríngeo.

ER/PR: Cánceres de Mama, Ovario, Endometrio

GATA3: Cánceres de Mama, Vejiga, Glándulas Salivares.

HPV (P16): Cánceres de Cérvix, Vulva, Vagina, Pene, Canal Anal, Orofaringe. Laringe.

Melanina: Melanoma, Tumores Adrenocorticales.

Napsina A: Cáncer de Pulmón.

NKX3-1: Cáncer de Próstata.

Fosfatasa Ácida Prostática: Cáncer de Próstata

PSA: Cáncer de Próstata

PAX8: Cánceres de Tiroides, Riñón, Ovario, Endometrio,
Timoma

Tiroglobulina: Cáncer de Tiroides.

TTF-1: Cáncer de Tiroides, Pulmón.

WT1: Cáncer de Ovario, Mesotelioma, Tumor de Wilms

MARCADORES TUMORALES QUE EXPRESAN LINAJE

Panqueratina (AE1/AE3 & CAM5.2): Carcinoma

CK5/6, p63/p40: Carcinoma de células escamosas

S100, SOX10: Melanoma

CD45± CD20± CD3±: Linfomas

OCT3/4± SALL4±: Tumor de células germinales

WT1, Calretinina, Mesotelina, D2-40: Tumor maligno mesotelial

Cromogranina, CD56, Sinaptofisina: Tumores Neuroendocrino

Cd10, EMA, PAX-8: Tumor de riñón.

MANEJO TERAPÉUTICO

La mayoría de COD son carcinomas indiferenciados. Es así que, según la presentación, estos tumores, aún sin tener un diagnóstico preciso por inmunohistoquímica pueden ser tratados, según el caso, como síndrome que simula: cáncer de cabeza y cuello, mama, ovario, germinal y próstata principalmente. Esta presentación como síndrome-like, mejora el pronóstico de los pacientes respecto a un debut que no encuadra con estas manifestaciones y conlleva peor

pronóstico.). De acuerdo con la estirpe histológica los esquemas de quimioterapia en la actualidad son:

Adenocarcinomas (sin biomarcadores de origen torácico, digestivo ni ginecológico): CARBOPLATINO-PACLITAXEL o CAPECITABINA+OXALIPLATINO. Ambos son bien tolerados y con tasa de respuestas promedio de 30%.

Carcinoma de células escamosas: CARBOPLATINO-PACLITAXEL o GEMCITABINE-DOCETAXEL, con tasa de respuestas similares a la mencionada para adenocarcinomas.

Alerta al detalle: en caso de paciente, adolescente o adulto joven, con sospecha clínica de probable tumor germinal: Ej.: gran masa retroperitoneal, ausencia de células redondas y pequeñas en histología, IMC > 20 kg / m², PS ECOG: 0-2; puede estarse ante un cuadro de Síndrome Germinal Desconocido, los marcadores son normales, suele informar AP: Adenocarcinoma poco diferenciado o Carcinoma Indiferenciado. Se considera que la respuesta al Cisplatino es diagnóstica de tal Síndrome, por lo tanto, el tratamiento es BEP o TIP. Recomendamos TIP (taxol -ifosfamida -platino) -taxol, con t minúscula es genérico como paclitaxel (recordar que la droga se extrae de la raíz de la planta *taxus brevifolia*). En caso de metástasis pulmonares que el clínico considera que pueden ser pasible de futuro rescate quirúrgico.

El énfasis en esquemas bien tolerados y ambulatorios es el pobre pronóstico de los pacientes con carcinoma de origen desconocido.

Por último; pembrolizumab es un anti-PD-1, aprobado en pacientes con inestabilidad micro satelital alta o alteraciones en los genes

vinculadas a la reparación por ajuste MSH2-MSH1-MSH6- PMS2. Lo cual vale para adenocarcinomas o carcinomas escamosos.

Bibliografía

Administration, U. S. F. a. D. (2017). FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication.

Briasoulis, E., et al. "Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: a phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study." *J Clin Oncol* 2000; **18**(17): 3101-3107.

Bugat, R., et al. Summary of the Standards, Options and Recommendations for the management of patients with carcinoma of unknown primary site *Br J Cancer* 2003; **89 Suppl 1**: S59-66.

Greco FA, H. J. Cancer of Unknown Primary Site. *Cancer: Principles & Practice of Oncology* (ed 10th). DeVita and L. T. VT, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's. Philadelphia:, Lippincott Williams & Wilkins;: **2014**; 1720-1737.

Hainsworth, J. D., et al. Oxaliplatin and capecitabine in the treatment of patients with recurrent or refractory carcinoma of unknown primary site: a phase 2 trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium. *Cancer* **2010**; **116**(10): 2448-2454.

Lee, J., et al. . Evaluation of survival benefits by platinum and taxanes for an unfavourable subset of carcinoma of unknown primary: a systematic review and meta-analysis. Br J Cancer 2013; **108**(1): 39-48.

Pavlidis, N. and G. Pentheroudakis Cancer of unknown primary site Lancet 2012; **379**(9824): 1428-1435.