

## ❖ CÁNCER DE PRIMARIO DESCONOCIDO

### **DEPARTAMENTO CLÍNICA ONCOLÓGICA**

**Jefe.** Prof, Adj. Dr. Oscar Rafael De Cristóforo

#### **Médicos de Planta**

Dr. Ricardo Kirchuk

Doc. Aut. Dr. Alfredo Navigante

Dr. Juan I. Hernández Moran

Dr. Sergio Daniele

#### **Autores Invitados**

**Dra. Silvia B. Agosto**

**Ex Director Administrativo Instituto de Oncología Ángel H Roffo U.B.A.**

**Ex Jefe de Residentes de Clínica Oncológica Instituto de Oncología Ángel H. Roffo U.B.A.**

**Dra. María Clara Horsburgh**

**Ex Instructor de Residentes de Clínica Oncológica Instituto de Oncología Ángel H. Roffo U.B.A**

### • **INTRODUCCIÓN**

Entre los diagnósticos en oncología que generan mayor pesimismo se incluye el de cáncer de primario desconocido (CPD).

Esta entidad comprende aproximadamente el 7 al 10 % de los enfermos con entidades malignas.

Se entiende por cáncer de primario desconocido a la neoplasia metastática cuyo origen permanece indeterminado luego de realizar una historia clínica extensa, examen físico, radiografía de tórax y tomografía computada abdomino-pelviana.

El dilema para clínicos y oncólogos es determinar cual es el abordaje diagnóstico apropiado, la tendencia inicial era la de planificar estrategias diagnósticas exhaustivas indicando procedimientos endoscópicos y exámenes radiológicos contrastados de regiones subclínicas. Desde el punto de vista costo-eficacia los programas diagnósticos extensos demostraron que la búsqueda genérica inespecífica es irrelevante y no garantiza la identificación del tumor desconocido. En los EEUU el costo estimativo de evaluar al paciente portador de un tumor primario desconocido con fibrobroncoendoscopia, esofagogastroduodenoscopia y colonoscopia es de estimativamente u\$s 8 mil solamente para los exámenes endoscópicos; por lo tanto, las estrategias diagnósticas empleando exámenes endoscópicos de áreas preclínicas además de generar un gasto injustificado expone al paciente a los riesgos de complicaciones por los procedimientos.

Como comentaremos mas adelante, existen en el momento actual conceptos fundamentales en el cáncer de primario desconocido: 1. se deberá concentrar la

pesquisa tumoral en las regiones con elevada probabilidad de diagnosticar el tumor original, 2. hacer una rigurosa revisión de la anatomía patológica, 3. realizar una detallada historia clínica, y 4. tener un profundo conocimiento de la historia natural de los diferentes tumores y especialmente interpretando el patrón metastático de las neoplasias primarias; ejemplo de esto último, si un enfermo presenta enfermedad metastática en los huesos solamente no se debe considerar la posibilidad de cáncer colónico ya que esta malignidad inusualmente produce metástasis óseas pero si se disemina en hígado y pulmón.

Históricamente este síndrome oncológico era considerado marginalmente sensible a las terapias específicas y por ende de pronóstico letal; por otra parte no existían programas de quimioterapia empírica eficaces comunes o globales para los diferentes linajes histopatológicos que componen la entidad.

Los enfermos portadores de cáncer de primario desconocido (CPD) se presentan frecuentemente con deficiente capacidad funcional física o pobre estado clínico global, siendo habitual que la enfermedad tumoral invada múltiples sitios viscerales, con mayor frecuencia: hígado y pulmón, además de metastatizar el sistema esquelético. En oposición a los patrones metastáticos comunes identificados en los tumores sólidos de primario conocido es frecuente que las metástasis en el verdadero cáncer de primario desconocido se localicen en territorios impredecibles. Un ejemplo de esta diferencia lo constituyen las metástasis óseas en el cáncer de pulmón que se presenta como malignidad de primario desconocido (4%) en comparación con aquellas producidas en el cáncer pulmonar de origen conocido (30 – 50 %). Aproximadamente el 30 % de los pacientes con cáncer de primario desconocido presentan metástasis en mas de una localización. Las metástasis mas comunes son a nivel hepático en el 24 % de los casos, pulmón y pleura 12 %, nódulos linfáticos 11 %, peritoneo 9 %, hueso 8 %, cerebro 2 % y otras regiones 8 %.

Aún con una exhaustiva búsqueda del tumor primario, éste se diagnostica clínicamente sólo en el 15 a 20% de los casos, comúnmente enfermedades neoplásicas de pulmón en el 30 % de los casos, páncreas 10 % y mama 4 %. En un estudio post mortem de 1982 el sitio tumoral primario fue identificado en el 20 al 50 % de los casos y en una reciente revisión de estudios autopsicos publicados, el sitio tumoral primario fue identificado en el 73 % de los casos. Las entidades malignas primarias diagnosticadas en examen pos mortem fueron pulmón 27%, páncreas 19%, intestino 11 %, riñón/adrenales 6%, hepatobiliar 6 %, estomago 5 %, ovario/útero 3 %, próstata 2 % y otros 21 %. Notablemente el cáncer mamario fue pesquisado como sitio primario en menos del 1 % de los casos.

No existe evidencia clara que sugiera que el cáncer de primario desconocido este ocasionado por fenómenos diferentes con alteraciones únicas de expresión genética y fenotípica. No se identificaron anomalías consistentes comunes entre los diferentes canceres de primario desconocido. No existe tampoco evidencia de diferencia genéticas entre estos tumores que expliquen los patrones metastáticos atípicos entre estas neoplasias con las metástasis de tumores de origen conocido. En la explicación de por que el tumor primario no es diagnosticado se han propuesto varias hipótesis. Estas incluyen involución o regresión del tumor primario antes que las metástasis ocurran. Algunas neoplasias pueden generarse en células epiteliales embrionarias diferenciadas que no completan su migración desde el útero y se presentan como lesión “metastásica”. Alternativamente, la neoplasia primaria permanece no reconocida por su pequeño tamaño o localización (oscurecida por tejido

circundante). También una secuencia de eventos genéticos durante la carcinogénesis supondría crecimiento metastásico, pero no local. Finalmente, el CPD puede generarse en células indiferenciadas pluripotenciales las cuales podrían estar presentes en la vida posnatal; las mismas tendrían la habilidad de diferenciarse en linajes múltiples.

Era usual que los resultados terapéuticos obtenidos al emplear quimioterapia empírica generaban reducida eficacia (bajas tasas de respuesta), sin incidir o prolongar la sobrevida, que habitualmente es de 4 a 9 meses.

Recientemente, sin embargo, el tratamiento de algunos pacientes ha mejorado sustancialmente debido al advenimiento de técnicas más sofisticadas, que permiten la identificación de subgrupos de tumores de origen desconocido pasibles, potencialmente de ser rescatados o controlados con tratamientos oncológicos aislados o en combinación, (cirugía, radio y/o quimioterapia).

Esencialmente, a través de métodos patológicos, básicamente la inmunohistoquímica, se ha facilitado el reconocimiento, dentro de este grupo heterogéneo de síndromes que constituyen el CPD, de entidades quimiosensibles. Paralelamente, estrategias diagnósticas más puntuales y limitadas, implementadas en reducidos lapsos, también han contribuido a definir con mayor precisión los subgrupos de neoplasias de sitio primario desconocido, que presentan mayores tasas de respuesta terapéutica y sobrevidas prolongadas.

Por lo tanto, cualquier plan o rutina diagnóstica debe focalizarse a documentar los subgrupos de CPD, potencialmente tratables y curables, por ejemplo: linfomas, tumores de células germinales extragonadales, cáncer de mama-símil, cáncer de ovario-símil y cáncer de próstata-símil, y algunos carcinomas indiferenciados que remedan en su biología, a tumores germinales; entre otros síndromes, utilizando para este fin, los test que brindan comúnmente información de mayor relevancia.

Entonces, ante diagnóstico basal, presuntivo de CPD, los objetivos de cualquier estrategia diagnóstica deberán ser los siguientes:

- Establecer el tipo histopatológico de la metástasis.
- Evaluar el sitio o territorio primario donde se originó el tumor metastático.
- Explorar los sitios habituales de metástasis: hígado, pulmón y nódulos linfáticos.
- Analizar las manifestaciones clínicas del tumor y/o signosintomatología constitucional presente.

Enfatizaremos sobre los dos puntos de mayor trascendencia en el abordaje global de las neoplasias de sitio primario desconocido.

- **METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA DEL TUMOR PRIMARIO**

En 1979 Stewart y Tattersall describieron las desventajas de una evaluación general o pesquisa del tumor primigenio en los pacientes con metástasis de adenocarcinoma de origen desconocido; estos autores desaconsejaban ya hace 39 años la planificación de programas diagnósticos extensos que incluyeran la evaluación de áreas que no expresaran manifestaciones clínicas.

Existe hoy consenso acerca de la estrategia diagnóstica inicial en el cáncer de primario desconocido (CPD); la misma debe ser limitada y conservadora, o sea explorar únicamente las regiones que generan sintomatología y concomitantemente, efectuar exámenes basales, comunes a todos los enfermos portadores del síndrome. Así entonces la rutina diagnóstica primaria o inicial en las neoplasias de sitio primario desconocido incluirá:

- ✓ Revisión del material patológico (determinación o confirmación del tipo histopatológico del tumor de origen indeterminado).
- ✓ Confección de historia clínica; examen físico, que incluirá también: examen mamario, pelviano y rectal.
- ✓ Test de sangre oculta en materia fecal.
- ✓ Radiografía de tórax.
- ✓ Test bioquímicos completos (a considerar marcadores biológicos tumorales: CA125 o CA15.3 en mujeres,  $\alpha$ FP y  $\beta$ GCH en hombres y mujeres, PSA en hombres).
- ✓ Tomografía computada abdomino-pelviana.
- ✓ Mamografía en mujeres.

Utilizando exclusivamente esta rutina diagnóstica limitada, en el MD Anderson Cancer Center de Houston (EE.UU.) se obtuvo el diagnóstico de certeza topográfico del tumor primario en el 25% de los casos (incluyendo neoplasias que no sean linfoma, melanoma o sarcoma); correspondiendo el 33% a cánceres de pulmón, 10% a cáncer de páncreas y 7% a cáncer de mama.

Empleando entonces un diagnóstico conservador, se identificó el tumor de origen desconocido, en similar número de casos que utilizando estrategias diagnósticas extensas y engorrosas (con las mismas se documenta el blastoma original en el 15 a 20% de los pacientes).

Queda entonces indudablemente demostrado que la exploración de áreas asintomáticas, mudas o silentes, es decir, que no produzcan manifestaciones clínicas, indicando fundamentalmente exámenes contrastados y/o endoscópicos, no tiene relevancia, o sea, no genera rédito diagnóstico (ya expuesto en 1979 por Stewart y Tattersall).

- **BENEFICIO DE LOS DIFERENTES EXÁMENES DIAGNÓSTICOS RADIOLÓGICOS EN EL CÁNCER DE SITIO PRIMARIO DESCONOCIDO**

***Tabla I: Detección de enfermedad neoplásica por estudio de imágenes en pacientes con cáncer primario desconocido.***



De manera similar, el campo diagnóstico del urograma excretor en pacientes con neoplasias de sitio primario desconocido es sólo del 9 %.

### ➤ ESTUDIOS ESCINTIGRÁFICOS O RADIOISOTÓPICOS

Las escintigrafías de tiroides, cerebro, hígado y con Galio-67, tienen todas muy bajo rédito diagnóstico. La escintigrafía de tiroides, en ausencia de masa palpable es insensible y en la serie de Didolker y colaboradores de 51 centellogramas tiroideos, ninguno fue positivo (0 %), en ausencia de sintomatología.

### ➤ RESONANCIA NUCLEAR MAGNÉTICA (RNM)

Más recientemente con el uso de la resonancia nuclear, una pregunta inequívoca fue: ¿en qué situaciones la resonancia nuclear magnética (RNM) de tórax o abdominopelviana, podría reemplazar a la TC?, la RNM demostró clara superioridad sobre la TC en cerebro y médula espinal. En la actualidad, también, la RNM tiene notable importancia en la evaluación de la glándula mamaria cuando mamografía y ecografía no documentan lesiones o identifican imágenes controversiales.

Sin embargo, no existe evidencia aún a cerca de las ventajas o mayor sensibilidad de la RNM abdomino - pelviana, sobre la TC de dichas localizaciones, no hay reportes sobre la utilidad de RNM de tórax, abdomen o pelvis en las neoplasias de sitio primario desconocido.

### ➤ TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET) FLUORODEOXIGLUCOSA (FDG)

La tomografía por emisión de positrones utiliza el radiotrazador 2-fluoro-deoxi-d-glucosa para revelar información anatómica y metabólica en los pacientes con cáncer basado en la propiedad de las células tumorales de captar a la glucosa con mayor avidéz que las células normales y, por lo tanto, de acumular este análogo en forma mayor en su interior. En la actualidad se está intentando establecer en que situaciones clínicas específicas tendría indicación inequívoca la utilización del PET. En cuanto a la metodología de búsqueda de un tumor primario de origen desconocido es en el subgrupo de adenopatías cervicales patológicas en el cual mas ensayos clínicos se han realizado y cuyos resultados son más alentadores.

En un estudio se comparó el PET con la RNM/TAC en 15 pacientes con metástasis linfoganglionares cervicales de carcinoma epidermoide de primario desconocido, se identificó el tumor primigenio en el 47% de los casos con PET y en el 33% de los casos con RNM/TAC, con una diferencia a favor del PET del 14%.

Bohuslavizki utilizó PET en 53 pacientes de similares características oncológicas, obteniendo hipercaptación del radiotrazador en el 50% de los estudios analizados, pero documentó el tumor original en el 38% de los casos.

Se ha observado en estudios recientes que la combinación de PET con TAC puede identificar el tumor primario en el 33 a 35 % de los pacientes con CPD y en ensayos mas reducidos hasta en el 57 %.

Sin embargo, a pesar de los trabajos promisorios antes mencionados aún no se ha establecido al PET como método de diagnóstico inicial en los pacientes con CPD, ya que no se han realizado ensayos randomizados que incluyeran un número importantes de pacientes, tampoco se han efectuado estudios costo –beneficio que justifiquen la utilización del PET como método standard. Finalmente, no se ha demostrado que el uso del PET haya modificado la conducta terapéutica en el cáncer de primario desconocido en forma estadísticamente significativa, generando de ese modo una mejoría en la sobrevida.

- **MARCADORES BIOLÓGICOS TUMORALES**

En el escenario diagnóstico clínico del CPD juegan un rol trascendental (Tabla II), los marcadores biológicos tumorales, sin embargo, salvo excepciones que inmediatamente comentaremos, los marcadores biológicos no son eficaces en el diagnóstico absoluto del sitio tumoral primario específico; se pueden sugerir posible o eventual neoplasia oculta, con un fin práctico, los agruparemos en 3 categorías:

- **Beneficio inequívoco del sitio tumoral primario**

- **Antígeno prostático específico (PSA)**

Es una proteasa sérica que tiene un peso molecular de 33.000 kd.

El PSA fue purificado por Wang y colaboradores, se localiza en el citoplasma de las células ductales epiteliales de la próstata, el PSA es un marcador muy sensible y específico para monitorear la progresión del cáncer prostático y su respuesta a la terapia. Más recientemente, el PSA es también utilizado como test de “screening” para cáncer de próstata.

En el estudio reportado por Catalona y colaboradores, se realizó a 1653 varones dosaje sérico de PSA, en ausencia de examen rectal, de 1653 varones evaluados, 107 tenían niveles de PSA de 4 a 9,9 ug/l y 30 niveles mayores de 10 ug/l, de los 107 varones con PSA entre 4 a 9,9 ug/l, en 85 se realizó biopsia prostática y 19 (22 %) tenían cáncer. De los 30 varones con niveles de PSA sérico mayor de 10 ug/l, se realizó biopsia en 27 y se identificó carcinoma en 18 (67 %). Catalona y colaboradores concluyen entonces, comentando la elevada eficacia del PSA sérico como test de “screening” y la superioridad del mismo, comparándolo con el examen rectal y la ultrasonografía prostática.

Por lo tanto, el PSA sérico debe ser obtenido en individuos varones de mediana edad o añosos con cáncer de primario desconocido y metástasis óseas difusas o metástasis difusas en hueso y pulmón; el cáncer de próstata aún diseminado puede ser paliado fácilmente con terapia hormonal.

- **Alfa feto proteína ( $\alpha$ FP)**

Es una proteína producida durante el desarrollo fetal en el *hígado* fetal y en el saco vitelino. Niveles de  $\alpha$ FP que exceden 1000 mgr/ml están asociados usualmente con malignidades.

Neoplasias vinculadas con incremento de  $\alpha$ FP son: carcinoma hepatocelular, tumores de testículo no seminomatosos y tumores germinales extra-gonadales. La presencia de tumor en línea media, en un varón joven, hace mandatorio el dosaje de  $\alpha$ FP; la movilización de este marcador biológico en dicha situación, indica alta probabilidad de tumor germinal extragonadal (extra-testicular) que puede ser curado con terapia apropiada.

- **Gonadotropina coriónica humana (GCH)**

Está compuesta por dos cadenas polipeptídicas y dos subunidades alfa ( $\alpha$ ) y beta ( $\beta$ ). Los tumores asociados con niveles elevados de GCH, incluyen: neoplasias gestacionales trofoblásticas (coriocarcinoma y mola hidatiforme); la subunidad beta, le confiere a la GCH especificidad inmunológica y biológica. La  $\beta$ GCH, está frecuentemente elevada en cánceres testiculares no seminomatosos, tumores germinales de ovario y tumores germinales extragonadales.

Al igual que la  $\alpha$ FP el aumento de la subunidad  $\beta$ GCH en un varón joven con tumor en línea media es indicador de neoplasia primaria germinal.

Por lo tanto, el incremento sérico del PSA,  $\alpha$ FP, y  $\beta$ GCH potencia el diagnóstico de tumor primario prostático o de origen germinal respectivamente, neoplasias con elevada probabilidad de control.

➤ **Beneficio intermedio**

- **Antígeno carbohidratado (CA) 125 sérico**

Es común en muchos tumores epiteliales de ovario no mucinosos. Este antígeno no es hallado en tejido ovárico normal, pero está presente en el 82% de pacientes con cáncer de ovario y también es detectado en tejido fetal ductos mullerianos remanentes y fluido amniótico. Einhorn y colaboradores mensuraron los niveles séricos de CA 125 en 100 mujeres a quienes se les realizó laparotomía por masa anexial palpable. De 18 pacientes en quienes se identificó cáncer de ovario, 11 presentaron elevación de niveles humorales de CA 125, otros investigadores documentaron elevación de CA 125 en mujeres con endometriosis, hepatitis, enfermedad pelviana inflamatoria y *pregnancia*. En una mujer con neoplasia de sitio primario desconocido, que presenta masa pelviana y/o ascitis, es totalmente posible el diagnóstico de cáncer ovárico; en esta situación médica debe obtenerse CA 125 sérico. El incremento del mismo confirmaría la presunción diagnóstica; por ende, el tratamiento oncológico debe focalizarse directamente a esa posibilidad; es decir, semejante a la de blastoma anexial de origen conocido.



- **El antígeno carbohidratado (CA) 15.3**

Se ha investigado como marcador para evaluar y monitorear pacientes con cáncer de mama.

Niveles séricos superiores a 35 u/ml son considerados anormales. En 158 pacientes con estadio 4 de cáncer mamario, 88 (55%) tenían niveles elevados de CA 15.3.

Se debe efectuar dosaje de CA 15.3 sérico en una paciente mujer con cáncer de origen desconocido que presente metástasis nodales axilares, con o sin diseminación metastásica en otros territorios (fundamentalmente en hueso). Niveles incrementados, son fuertemente sugestivos de cáncer mamario; sin embargo, aún en ausencia de elevación del marcador tumoral, el tratamiento a instaurar será empírico pertinente a neoplasia epitelial de mama, especialmente en pacientes con metástasis nodales axilares aisladas o solitarias.

La hepatitis aguda y la hepatitis activa crónica pueden elevar niveles de CA 15.3.

- **Beneficio dudoso o controversial**

- **Antígeno carbohidratado (CA) 19.9**

Es un antígeno asociado a tumor novedoso. En una evaluación prospectiva de CA 19.9 en pacientes con cáncer pancreático conducida por Glenn y colaboradores se concluyó que este marcador sérico podía ser de utilidad para determinar la resecabilidad de enfermos con cáncer pancreático. En adición, aparentemente el CA 19.9 habría sido predictivo de enfermedad recurrente luego de resección quirúrgica por cáncer de páncreas. Tempero reportó la disminución de niveles séricos de CA 19.9, correlacionado con respuesta a la quimioterapia en pacientes con carcinoma pancreático metastático.

Pero aún cuando el CA 19.9 puede constituir un adjunto diagnóstico, al carecer de sensibilidad y especificidad para cáncer de páncreas, no puede ser utilizado como test de "screening" para este blastoma. El CA 19.9 se moviliza también en neoplasias gástricas y colangiocarcinomas, además en cirrosis biliar primaria; el CA 19.9 tampoco juega un rol significativo en el manejo del cáncer colorrectal y en el tiempo presente, su espacio en el abordaje diagnóstico de las neoplasias de sitio primario desconocido es limitado.

- **Antígeno carcinoembrionario (CEA)**

El CEA fue descrito inicialmente en la década del 60 por Gold y Freedman e identificado básicamente en tumores colorectales. Sin embargo, este marcador biológico puede elevarse a nivel sérico en cualquier neoplasia epitelial; por lo tanto, su valor en las neoplasias de origen desconocido es pobre. Pero si puede ser de utilidad para diferenciar carcinoma de sarcoma o de tumor linfoproliferativo.

Ulteriormente a la rutina diagnóstica inicial o primaria, se inicia la segunda fase en la búsqueda del tumor indeterminado, obviamente si el mismo no fue identificado utilizando el plan diagnóstico limitado y conservador; denominaremos a la misma: estrategia diagnóstica secundaria. En esta, las anomalías detectadas en el plan

diagnóstico primario deberán ser investigadas empleando nuevos procedimientos diagnósticos.

**Tabla II. Marcadores tumorales útiles en pacientes seleccionados con neoplasias de sitio primario desconocido**

| Situación clínica  | Tumor a identificar          | Marcador sérico apropiado |
|--|------------------------------|---------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Hombre o mujer joven con masas mediastinales y/o retroperitoneales</li> </ul>   | Tumor germinal extra gonadal | $\alpha$ FP - $\beta$ GCH |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Hombre con enfermedad metastática difusa en hueso y/o hueso y pulmón</li> </ul> | Cáncer próstata              | PSA                       |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Mujer con adenocarcinoma metastático en nódulo linfático axilar</li> </ul>      | Cáncer mama                  | CA 15.3                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Mujer con ascitis con o sin masa pelviana</li> </ul>                            | Cáncer ovario                | CA 125                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Mujer u hombre con masa única o masas múltiples en hígado</li> </ul>            | Carcinoma hepatocelular      | $\alpha$ FP               |

Citaremos ejemplos

1. Enfermos con manifestaciones clínicas del tracto gastrointestinal y/o sangre oculta en materia fecal positiva, estos pacientes se explorarán con exámenes complementarios pertinentes: radiológicos contrastados y/o endoscópicos: colon por enema, seriada gastroduodenal, gastroscopía, colonoscopia.
2. Radiografía de tórax anormal y/o síntomas del tracto respiratorio: se indicará TC de tórax, examen citológico de esputo y endoscopia bronquial.
3. Nódulo linfoganglionar cervical superior y medio: se realizará, panendoscopia evaluando: orofaringe, hipofaringe, nasofaringe, laringe y esófago cervical, además es mandatoria la realización de tomografía por emisión de positrones fusionada con tomografía computada (PET/TC).
4. Nódulo linfoganglionar laterocervical inferior y/o en fosa supraclavicular: se solicitará TC torácica y examen citológico de esputo y/o fibrobroncoendoscopia.
5. Nódulo linfoganglionar inguinocrural: la exploración diagnóstica incluirá examen anal y/o endoscopia. Examen pelviano genital: evaluando pene, vulva, vagina, cérvix uterino, cuerpo uterino, ovario y recto.
6. Nódulo linfático axilar: se planificará mamografía y ecografía mamaria. A considerar RNM mamaria.

## ➤ **METODOLOGÍA O EVALUACIÓN PATOLÓGICA**

Utilizando la técnica patológica de microscopia óptica, se identifican cuatro grupos de cáncer de primario desconocido (CPD): adenocarcinomas que constituyen el 60% del mismo, carcinomas indiferenciados y adenocarcinomas indiferenciados el 30%, carcinomas escamosos el 5% y el 5% restante, neoplasias pobremente diferenciadas. Secundariamente a través de inmunopatología o inmunohistoquímica (inmunoperoxidasa), microscopia electrónica, exámenes citogenéticos, y también paralelamente en base a rasgos clínicos, es factible la identificación de subgrupos o síndromes de neoplasias de sitio primario desconocido; éstos usualmente, son candidatos para efectivizar terapias oncológicas combinadas: quimioterapia, radioterapia y/o cirugía, con elevadas posibilidades de eficacia.

Así en el grupo de adenocarcinomas bien diferenciados, que abarca la mayoría de tumores de origen indeterminado (60%), clasificados a través de microscopia óptica, empleando técnicas de inmunohistoquímica y adicionando características o rasgos clínicos, se posibilita la categorización de síndromes, con implicancias terapéuticas: cáncer de próstata-símil (PSA tisular positivo identificado con técnicas inmunopatológicas, metástasis óseas difusas, sin masa prostática), cáncer de mama-símil (receptores hormonales estrogénicos y progestínicos tisulares positivos determinados por inmunohistoquímica y nódulo axilar) y cáncer de ovario-símil (CA 125 tisular positivo inmunopatológicamente, carcinomatosis peritoneal sin masa anexial); estos subgrupos comprenden el 6% de las neoplasias de sitio primario desconocido y habitualmente, presentan significativa respuesta terapéutica, similar a su contraparte de origen conocido.

Los carcinomas indiferenciados y adenocarcinomas indiferenciados (30% del cáncer de primario desconocido por microscopia óptica) son reclasificados, el 3% como linfoma, melanoma y sarcoma y el 1% como tumores germinales extragonadales, a través de inmunopatología: antígeno común leucocitario, proteína S-100, antígeno HMB 45, etc.

Finalmente, las neoplasias pobremente diferenciadas (5%) se reclasifican con técnicas patológicas sofisticadas: el 3% como linfoma, el 1% melanoma y sarcoma y el 1% carcinomas indiferenciados.

- **EXAMEN INMUNOHISTOQUÍMICO**

Ver capítulo de Anatomía Patológica.

- **EXÁMENES CITOGENÉTICOS Y ULTRAESTRUCTURA**

Otros métodos diagnósticos, han contribuido también a definir con mayor precisión entidades del cáncer de sitio primario desconocido: la microscopia electrónica y los exámenes citogenéticos.

La ultraestructura o microscopia electrónica juega un rol de importancia en el cáncer de primario desconocido (CPD). La demostración de desmosomas en el tejido de un paciente con CPD es altamente sugestivo de carcinoma escamoso; la presencia de microvilli tisular es compatible con adenocarcinoma. La identificación de melanosomas

por microscopia electrónica es consistente con el diagnóstico de melanoma amelanótico.

La presencia de ribosomas numerosos en examen de ultraestructura y la ausencia de desmosomas y microvilli, es indicativo de linfoma indiferenciado o a grandes células. La microscopia electrónica tiene un importante rol en el diagnóstico definitivo de tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados de sitio primario desconocido, neoplasias incluidas dentro del grupo de carcinomas indiferenciados y sensibles a quimioterapia; la documentación por ultraestructura en el tejido, de gránulos neurosecretorios, confirma el diagnóstico de tumor neuroendocrino.

Con respecto a los exámenes cromosómicos y citogenéticos, desde hace dos décadas se han demostrado anomalías cromosómicas asociadas específicamente a neoplasias malignas.

Recientemente se ha reportado, que pacientes con cáncer de colon o formas familiares de cáncer mamario tienen pérdidas del gran supresor tumoral P53 o mutación de dicho gen.

Adicionalmente, Fletcher y colaboradores, reportaron la relevancia diagnóstica de anomalías citogenéticas en adultos y niños con sarcomas de partes blandas. Este grupo halló en 40 de 62 pacientes anomalías cromosómicas, consistentes con tipos específicos de sarcomas de partes blandas; el diagnóstico sugerido o confirmado por análisis citogenético fue certificado finalmente por examen histopatológico. En 15 de los 62 tumores analizados, las anomalías cromosómicas fueron trascendentes para establecer el diagnóstico último, ya que la microscopia óptica no determinó el diagnóstico inequívoco.

Esto fue particularmente cierto para pacientes con tumores de células redondas y pequeñas de sitio primario desconocido. El diagnóstico diferencial de esas malignidades en niños incluye: neuroblastoma, sarcoma de Ewing, linfomas, carcinomas indiferenciados, histiocitosis y osteosarcoma de células pequeñas. Un diagnóstico preciso de estas neoplasias tendrá un significativo impacto en el abordaje terapéutico. Otro ejemplo, la documentación de translocación del cromosoma 8 y 14 en pacientes con cáncer de primario desconocido es sugestivo de linfoma a células pequeñas no clivadas, el cual es potencialmente curable con terapia apropiada.

La translocación del cromosoma 11 y 22, se observa en el sarcoma de Ewing y tumores neuroendocrinos. El isocromosoma en el brazo corto del cromosoma 12, se identifica en el 80% de los tumores germinales extragonadales. Al presente constituye entonces el marcador citogenético de estas malignidades.

## ❖ CARCINOMAS INDIFERENCIADOS

Previamente a ingresar en el área de tratamiento onco-específico, pertinente a cada grupo y subgrupo (síndromes) del cáncer de primario desconocido, definidos en base a rasgos clínicos y patológicos, comentaremos elementos distintivos de la entidad más atractiva de los tumores de sitio primario desconocido: los carcinomas indiferenciados que constituyen el 30% de los tumores de origen indeterminado; este grupo tiene características específicas que lo distinguen taxativamente del adenocarcinoma bien diferenciado que comprende la mayor parte (60%) del cáncer de primario desconocido. Usualmente los enfermos son de menor grupo etáreo, presentan preponderantemente enfermedad metastática nodal en línea media y nódulos linfoganglionares periféricos.

Ulteriormente a exámenes patológicos especiales, microscopia electrónica, inmunohistoquímica y/o exámenes citogenéticos, algunos carcinomas indiferenciados y adenocarcinomas indiferenciados, se reclasifican como linfomas (4%), melanomas y sarcomas (2%) y carcinomas específicos, comúnmente tumores germinales extragonadales (1 a 2%).

Con respecto al último síndrome, en ciertos casos los estudios patológicos pueden ser controversiales y continuar identificando, a posteriori de los mismos la neoplasia como carcinoma indiferenciado o adenocarcinoma indiferenciado; en esta situación si el enfermo es varón, joven, tiene lesión metastática en mediastino y retroperitoneo y presenta incremento de  $\alpha$ FP y  $\beta$ GCH, la estrategia terapéutica debe ser planificada de manera similar a la de los tumores germinales extragonadales (como neoplasias germinales gonadales de “pobre riesgo”, es decir con metástasis nodales y/o viscerales, sincrónicas al diagnóstico del tumor primario testicular).

El 27% restante de los tumores indiferenciados de origen desconocido, continúa clasificándose luego de efectuados métodos patológicos especiales como carcinomas indiferenciados y adenocarcinomas indiferenciados. Esta entidad la componen un grupo heterogéneo de neoplasias, a las que podemos dividir en 2 categorías, la primera constituida por tumores marcadamente quimiorresistentes y la segunda por síndromes droga-sensibles. Así, dentro de este grupo identificaremos a su vez dos subgrupos, que presentan como denominador común quimiosensibilidad. En primer lugar, tumores atípicos de células germinales o neoplasias germinales-símil, no tipificados como tales utilizando, microscopia óptica, inmunohistoquímica y ultraestructura, pero sí tal vez pasibles de ser documentados a través de anomalías cromosómicas, como ya describimos en el 80% de los tumores germinales extragonadales está presente el isocromosoma en el brazo corto del cromosoma 12; dicha aberración citogenética ya constituye un marcador biológico cromosómico de este síndrome.

Estos pacientes, portadores de tumores germinales-símil de origen desconocido, pero con diagnóstico patológico final de carcinoma indiferenciado o adenocarcinoma indiferenciado, presentan frecuentemente, metastatización ganglionar en línea media y reducido grupo etéreo.

El segundo subgrupo de carcinomas indiferenciados y adenocarcinomas indiferenciados, potencialmente tratable y quimiosensible es el de tumores neuroendocrinos indiferenciados de origen desconocido; estas neoplasias son descubiertas empleando inmunoperoxidasa (enolasa neuroespecífica y/o cromogranina y/o sinaptofisina positiva), ultraestructura (presencia de gránulos neurosecretorios) e incluso a través de exámenes citogenéticos (translocación cromosoma 11.22).

La característica distintiva de estos 2 síndromes es entonces, la elevada respuesta terapéutica que presentan a regímenes de quimioterapia en combinación, basados en cisplatino.