

Artículo Original

Cáncer metastásico de primario desconocido

Cancer of unknown primary

Prof. Dra. Ita Yoffe de Quiroz¹

RESUMEN

Introducción: El cáncer metastásico de origen desconocido representa del 0,5 al 15% de los cánceres. Si bien la identificación del primario es importante para la conducta terapéutica, muchas veces esto no se logra, y es discutible hasta donde se debe llegar con los estudios, dado el costo de los mismos y el tiempo perdido, que puede ser crítico para el inicio de un tratamiento. **Objetivos:** revisar nuestra casuística y rever la literatura sobre el tema. **Materiales y métodos:** Se efectuó una somera revisión de la literatura al respecto y un análisis retrospectivo de 34 pacientes que consultaron con este diagnóstico en el Departamento de Oncología del Hospital de Clínicas. **Resultados:** Encontramos que es un grupo muy heterogéneo en el que hay pacientes gravemente enfermos sin posibilidades de soportar un tratamiento oncológico y otros con supervivencias prolongadas luego de tratamientos combinados. Concluimos la importancia de seguir un algoritmo diagnóstico y de un exhaustivo estudio anatomopatológico con técnicas de inmunohistoquímica del tumor y emergentes como las técnicas de microarray.

Palabras Claves: Metástasis, primario desconocido.

SUMMARY

Introduction: Cancer of unknown primary represents 0.5 to 15% of all cancer patients. Although the identification of the primary is important, it is true that most of the time the search is unsuccessful. It remains controversial the extent of diagnostic work up, in part because the financial cost and mainly because sometimes results in waste of time, a time that is crucial for patients. **Objectives:** Review of the literature and analysis of our experience. **Material and Methods:** We review the literature and we made a retrospective analysis of 34 patients treated in our service. **Results:** We found a diversity of situations with very ill patients not capable to receive any specific treatment, and in the other hand, patients with long survivals after combined treatment. We conclude that its important to follow a diagnostic algorithm and the importance of an accurate pathologic diagnosis, including immunohistochemistry and emerging techniques such as microarray exam.

KEY WORDS: Cancer, unknown primary.

1) Departamento de Oncología del Hospital de Clínicas

INTRODUCCIÓN

La incidencia de tumores metastásicos con primario desconocido varía en la literatura en porcentajes que oscilan entre el 0,5 a 15% (1,2,3,4,5,6,7).

Podemos definirlo como un cáncer confirmado por biopsia, cuyo origen permanece desconocido luego de una evaluación diagnóstica que consiste en: Historia clínica completa, examen físico exhaustivo, un perfil laboratorial básico, radiografía de tórax, tomografías abdominales y pélvicas y mamografía en las mujeres (6) y algunos estudios dirigidos por hallazgos positivos en la evaluación inicial (4). Según las distintas series reportadas, el tumor permanece sin ser identificado, aún en la autopsia, en el 15 al 30% de los casos (4,5,8).

Cuando nos referimos a estos pacientes, estamos hablando de un grupo muy heterogéneo, con pronósticos diferentes, los cuales lo único que tienen en común es que el origen primario de su tumor no ha podido ser identificado, y en algunos casos aún hasta después de su muerte (5,8).

Como grupo en general tienen una media de supervivencia corta, de 2 a 6 meses con menos del 25% de vivos al año del diagnóstico (2).

El dilema del oncólogo es hasta donde se debe llegar en la pesquisa del primario si tomamos en cuenta, por un lado, que se trata de pacientes con enfermedad diseminada, algunos de ellos con escasa expectativa de vida, y para quienes un trabajo diagnóstico extenso puede resultar costoso, tanto en recursos económicos como en tiempo dedicado a esta elaboración, en desmedro de un tratamiento que quizás les pueda mejorar su calidad de vida y su supervivencia. Por el otro lado el conocer el origen de las metástasis nos permitiría un tratamiento dirigido específico con más posibilidades de eficacia (6).

Las causas de esto son desconocidas y las hipótesis planteadas son: 1) regresión espontánea del tumor primario con persistencia de focos metastásicos quiescentes que luego comienzan a crecer y manifestarse, 2) Tumores muy pequeños imposibles de diagnosticar con las técnicas actuales, 3) la posibilidad de lesiones resecadas en el pasado del paciente y olvidadas por no haber sido estudiadas histológicamente y que el paciente no menciona al momento de la historia clínica. (8).

De hecho cuando estos tumores llegan a ser identificados son en general pequeños y asintomáticos (4). Tienen según algunos autores algunas características especiales como un patrón inusual de diseminación no característica de los tumores con primario conocido (4,8). Esto último hace difícil la búsqueda del primario basándonos en los tumores que habitualmente dan metástasis en los locales que los pacientes

presentan afectados.

Algunos autores encuentran que estos pacientes tienen una historia corta, en general menor de 3 meses, una rápida progresión y corta supervivencia (4). Por lo que son tumores agresivos que ponen rápidamente en peligro la vida y por tanto una larga investigación paraclínica podría representar una pérdida valiosa de tiempo, además de los inconvenientes de cada procedimiento, para pacientes en los cuales quizás no resulten de utilidad.

Otro de los hechos resaltantes es que, cuando se descubren los tumores primarios, no son en general los que mas frecuentemente se ven en la práctica oncológica, la localización más frecuentes son páncreas y pulmón seguidos de riñón y colon y muy infrecuentemente en próstata, ovario o mama (4, 5, 8).

Existe sin embargo la controversia, entre los diferentes investigadores, de que si en realidad el pronóstico del paciente mejora cuando el primario es hallado (4) luego de una investigación intensiva, siendo que esta es exitosa en apenas el 25% de los pacientes durante la vida del mismo, y que en 30% permanecerá desconocida aún en el estudio postmortem.

En USA se estimó que los estudios completos incluyendo endoscopías, en pacientes con primario desconocido, podían alcanzar la suma de 8000 dólares, siempre y cuando no se produjeran complicaciones derivadas del procedimiento (3). Es por eso que el oncólogo debe emplear aquellos métodos que considere que tendrán mayor probabilidad de éxito. Luego de una rigurosa historia clínica y un examen físico exhaustivo, uno de los pilares del diagnóstico es la anatomía patológica.

OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son:

1. Revisar nuestra casuística de pacientes atendidos en el Departamento de Oncología del Hospital de Clínicas con tumores metastásicos de primario desconocido
2. Analizar la literatura al respecto.
3. Elaborar un algoritmo diagnóstico

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos realizado un estudio retrospectivo de las historias clínicas de 34 pacientes admitidos en el Departamento de Oncología del Hospital de Clínicas con el Diagnóstico de tumores metastásicos de primario desconocido, en el periodo de Enero de 2001 a Diciembre 2006.

Hemos estudiado los datos epidemiológicos, los tipos histológicos, la distribución de las metástasis al momento del ingreso, el estado general, los estudios

realizados, los tratamientos y la evolución de los pacientes.

Hemos además realizado una revisión de los datos de la literatura al respecto del tema en el campo del abordaje diagnóstico de estos pacientes.

RESULTADOS

Desde enero del año 2001 a diciembre del 2006 fueron atendidos en el departamento de Oncología del Hospital de Clínicas 845 pacientes. De estos 34 se presentaron con tumores metastáticos con primario desconocido (TMPD), representando el 4% del total. De estos 21 eran mujeres (62%) y 13 varones (38%). Las edades estaban comprendidas entre los 17 y 79 años con una media de 56 años y mediana de 58, desvío estándar ± 15 .

Diez y seis pacientes se presentaron con una sola localización metastásica, 5 pacientes con dos localizaciones, y 13 con localizaciones múltiples.

En la **tabla 1** se ilustran los diagnósticos histológicos de estos casos

En 7 de los 34 pacientes se realizaron estudios de inmunohistoquímica. Uno fue en un caso histológicamente diagnosticado como adenocarcinoma, en el cual la inmunohistoquímica confirmó el diagnóstico sin agregar más información sobre el probable origen del tumor. Los otros seis eran tumores indiferenciados y los diagnósticos por inmunohistoquímica fueron: linfoma en un caso, carcinoma neuroendócrino en 3 casos, sarcoma en un caso y un caso no pudo definir el tipo

Los pacientes en los cuales no se pudo conseguir material para comprobar histológicamente fueron: un paciente con metástasis pulmonares múltiples, una paciente con metástasis cerebrales y óseas y cuatro pacientes con enfermedad muy avanzada y mal estado general (estado de performance ECOG 3/4), en los que se decidió hacer tratamiento paliativo. Tres de ellos tenían metástasis hepáticas múltiples, uno presentaba además un cuadro de anasarca. El cuarto era un paciente con múltiples metástasis cerebrales que

estaba postrado en cama imposibilitado de moverse por sí mismo.

En la **tabla 2** vemos las localizaciones de las metástasis que presentaban los pacientes

En trece casos (38%) la localización fue exclusivamente ganglionar con la siguiente presentación: 7 casos con ganglios cervicales, 3 pacientes con presentación axilar, 2 casos con localización inguinal y un caso con ganglios axilares e inguinales.

En 16 pacientes se estudió por imágenes el tórax, en tres se usó tomografía y radiografía, en 6 sólo radiografía y en 7 solamente tomografía. En 16 pacientes se realizaron estudios exploratorios de abdomen, en 10 por tomografía, en 3 por ecografía y en tres por laparotomía exploradora.

Cuatro pacientes fueron estudiadas con mamografías y 5 con estudios endoscópicos (3 del área otorrinolaringológica, una broncoscopia y una colonoscopia).

Los estudios serológicos de marcadores tumorales solo fueron realizados en 5 de estos pacientes. En todos ellos se encontraron elevación de marcadores. El Ca-125 en 3 pacientes, el CEA en 3 pacientes, el Ca. 125 en 3 y el Ca. 19-9 en uno. En cuatro de estos pacientes más de un marcador estaba elevado.

Catorce pacientes no recibieron ningún tratamiento en el Departamento, uno de ellos porque al ser diagnosticado como un linfoma se envió a hematología para tratamiento, seis pacientes no tenían confirmación anatomopatológica, cinco estaban con muy mal estado general, uno no consiguió los medicamentos para el tratamiento y uno no regresó luego de la primera consulta.

Veinte pacientes fueron tratados, de estos doce recibieron tratamiento con quimioterapia, 3 recibieron quimioterapia y radioterapia y cinco, cirugía quimioterapia y radioterapia.

De 19 pacientes desconocemos su evolución, en un caso porque se envió a hematología, otro se trasladó a IPS para el tratamiento, 7 no aceptaron el tratamiento propuesto, un paciente abandonó el tra-

Tabla 1: Tipos histológicos de los pacientes con TMPD

Tipo histológico	Nº pacientes
Tumor indiferenciado	8
Adenocarcinoma	8
Sin comprobación histológica	6
Carcinoma (sin más especificación)	4
Carcinomas indiferenciados	4
Sarcomas	2
Tumor neuroendócrino	1

Tabla 2: Localizaciones de las metástasis

Local afectado	Nº total de pacientes	Localización única	Asociado a otras localizaciones
Ganglios	18	13	5
Hígado	4	2	2
Pulmón	4	1	3
Pleura	5	3	2
Carcinom. peritoneal	5	2	3
Huesos	3	0	3
Cerebro	2	1	1

tamiento luego del primer ciclo de quimioterapia y 5 considerados fuera de posibilidades terapéuticas específicas fueron enviados a tratamiento paliativo. Dos pacientes fueron enviados a radioterapia y fueron perdidos de control a los 2 y 7 meses de la primera consulta. Una paciente nunca pudo iniciar tratamiento por repetidas complicaciones de una laparotomía exploradora y no supimos más de ella luego de 5 meses. Una paciente completó 6 ciclos de quimioterapia con remisión completa de la enfermedad pero no volvió para los controles. Con controles completos tenemos actualmente a 15 pacientes Su evolución se ilustra en la *tabla 3*.

Ocho pacientes superaron los 12 meses de supervivencia (23%) y 4 los dos años, dos pacientes están vivos y asintomáticos a los 40 y 60 meses del diagnóstico. Una de ellas es una mujer de 65 años operada de ganglios inguinales metastáticos de un tumor neuroendócrino, tratada con quimioterapia adyuvante, persiste sin síntomas a 60 meses del diagnóstico y sin manifestación del primario, el otro es un paciente de 59 años con metástasis cervicales de un carcinoma indiferenciado al cual se le sometió a quimio-radioterapia con remisión parcial de la tumoración por lo cual fue sometido a un vaciamiento ganglionar donde se comprobó remisión completa con fibrosis residual, está vivo y sin síntomas a los 40 meses del diagnóstico.

DISCUSIÓN

Los pacientes con metástasis de tumores de primario desconocido forman un grupo heterogéneo de enfermos, que en nuestra casuística representó el 4% de los pacientes que consultaron en el Departamento de Oncología.

Comprenden una variedad de situaciones que lo único que tienen en común es no conocer el sitio de origen de las metástasis.

Tabla 3: Evolución de los pacientes con controles actualizados

Estado actual	Nº pacientes	Media supervivencia	Rango
Óbitos	5	17 meses	4-39 meses
Vivos con enfermedad	6	7 meses*	3-20 meses
Vivos asintomáticos	4	32 meses**	12-60 meses

* 3 pacientes iniciando tratamiento con 3 y 4 meses de evolución respondiendo al tratamiento ** Media de supervivencia actual, total no alcanzada.

En nuestro caso tenemos pacientes que acudieron en tan grave estado de salud que ni siquiera se pudo confirmar anatomopatológicamente el tumor y fueron derivados a cuidados paliativos

Sin embargo es importante un diagnóstico lo más acertado, y en ese sentido la anatomía patológica con las nuevas técnicas de inmunohistoquímica y de perfilado genético son de mucha ayuda para clasificar con más certeza a estos tumores así como para orientar una terapéutica.

Como hemos dicho previamente el oncólogo ante estos casos se enfrenta con el dilema de que tan exhaustiva debe ser la investigación paraclínica, en la búsqueda del primario.

Son pacientes con enfermedad avanzada, algunos de ellos incurables por lo que se debe racionalizar los recursos y el tiempo empleado en la búsqueda del primario.

Si bien muchos de ellos están demasiado enfermos como para recibir un tratamiento oncológico, otros pueden beneficiarse con mejoría de la calidad de vida e incluso algunos obtener supervivencias prolongadas.

Es importante antes de someter al paciente a extensos y costosos estudios tener una guía de la anatomía patológica.

Estudio Anatomopatológico

Importantes datos se pueden sacar del correcto estudio del material obtenido por biopsia. Es importante el diálogo entre el clínico y el patólogo ya que de un intercambio de ideas entre ambos se pueden sacar mejores conclusiones. Datos de la historia clínica pueden orientar la interpretación de los hallazgos por parte del patólogo y por su parte el clínico puede requerir datos al patólogo sobre tumores potencialmente tratables y entre ambos considerar tumores que cada uno por su lado no hubiese considerado (3).

Inmunohistoquímica: Además del estudio histológico convencional las técnicas de inmunohistoquímica pueden ser de gran ayuda al diagnóstico (7, 9, 10,11).

La inmunohistoquímica es el método de elección para la clasificación de los tumores indiferenciados. Diferentes antígenos caracterizan a diferentes tipos celulares. Lo ideal sería contar con marcadores órgano específicos (7,9) que nos permitieran establecer el origen del tumor. Estos antígenos existen. Uno de ellos es el antígeno prostático específico que se expresa tanto en el epitelio prostático benigno como en el adenocarcinoma prostático. Otro de ellos es el factor de transcripción tiroideo-1, que se expresa en los tumores tiroideos, pero puede estar también expresado en cáncer de pulmón de células grandes.

Otros son la proteína-15 de la enfermedad macrófagica de la mama presente en el 60% de los cánceres de mama y también en tumores de glándulas salivales.

En los tumores indiferenciados lo primero es tratar de distinguir, de qué línea celular se trata. Entonces una primera distinción se puede hacer con antígenos comunes leucocitarios: CD45 que nos haría un diagnóstico de linfoma; antígenos comunes epiteliales: CK EMA para los carcinomas; antígenos mesenquimales: Vimetina para los sarcomas; y el S-100 para el melanoma (8).

La citoqueratinas, (CK) son una familia de proteínas constituidas por 23 polipéptidos. Estos pueden ser ácidos o básicos y de peso molecular variable. En general en vivo existen en pares de dos polipéptidos básicos con dos ácidos formando tetrámeros. A los diferentes pares así constituidos se les da diferentes números. Los diferentes tipos de queratinas varían en los diferentes tipos de epitelios, siendo diferentes en los escamosos y en los glandulares (7). Las queratinas particularmente útiles son: la CK7 y la CK20.

En los tumores presuntamente mamarios se pueden detectar los receptores hormonales de estrógeno y progesterona y en aquellos en que sospechamos un origen prostático el PAS.

Técnica de identificación genética Microarray o

biochips: Sin embargo muchas veces los métodos histológicos convencionales y la inmunohistoquímica no logran identificar el primario. Con el advenimiento de las técnicas genéticas modernas podemos decir que en biología estamos en la era "genómica". El perfilado de expresión genética ofrece una técnica promisorio para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer. Tothill y col han aplicado esta tecnología para la elaboración de un clasificador del sitio de origen de los carcinomas con el objetivo de aplicarlo en la determinación del origen del carcinoma de primario desconocido (12). La tecnología de microarray o biochips es una técnica que permite el análisis comparativo y simultáneo de cómo se expresan cientos de genes en un solo experimento. Un biochip es una micromatriz donde existen miles de sondas de material genético con secuencias conocidas. Estas matrices al ponerse en contacto con muestras provenientes de tejidos con secuencias complementarias se hibridan y con diversas técnicas computarizadas se pueden poner en evidencias mutaciones genéticas (13). El perfilado puede hacerse tanto con ADN como con ARN. Su y col. han utilizado la técnica del perfilado de ARN en gran escala para la clasificación de carcinomas de próstata, mama, pulmón, ovario, colon y recto, riñón, hígado, páncreas, vejiga, uréter, esófa-

Tabla 4: Patrones de expresión de CK7 y CK 20 en tumores malignos epiteliales (7,8,9)

CK7 + CK 20 +	CK7 + CK 20 -
Carcinoma células transicionales	Carcinoma de mama
Carcinoma de páncreas	NSCLC
Carcinoma mucinoso ovario	Carcinoma seroso de ovario
Carcinoma gástrico	Mesotelioma
CK7- CK20 -	Carcinoma de endometrio
Carcinoma hepatocelular	CK7 - CK 20 +
Carcinoma renal	Carcinoma colorectal
Carcinoma de próstata	Carcinoma gástrico
Carcinoma escamoso de pulmón	
Carcinoma neuroendócrino	

Otro de los marcadores es el antígeno carcinoembrionario CEA

Tabla 5: CEA en carcinoma de primario desconocido (7, 8,9)

CEA +	CEA -
Cáncer colorectal	Carcinoma de células renales
NSCLC	Carcinoma de próstata
Carcinoma hepatocelular	Carcinoma de endometrio
Adenocarcinomas mucinosos	Mesotelioma

go y gástricos. Con esto consiguieron una predicción precisa y segura del origen de las metástasis en 90% de los casos de 175 carcinomas (14).

Por su parte Bloom y col. utilizaron la técnica de las redes neuronales artificiales (ANNs por su sigla en inglés) para la clasificación de estas plataformas de ADN (15). La utilidad de estas plataformas se avizora en la precisión del diagnóstico, como determinante del pronóstico y en la predicción a las respuestas a los diversos tratamientos (*Figura 1*).

Marcadores serológicos tumorales: Los marcadores serológicos tumorales son sustancias cuya producción se realiza o está inducida por las células neoplásicas de un tumor maligno, de forma que su determinación nos permite establecer la presencia de tumor (16). Los requisitos de un marcador tumoral ideal serían : que se sintetice únicamente por ese tumor, que se exprese en la totalidad de los pacientes que presentan el tumor, que no esté presente en ausencia de enfermedad maligna, que se pueda detectar en los estadios iniciales de la enfermedad y que se normalicen al erradicar el tumor. Muchos tumores producen antígenos específicos capaces de ser detectados en sangre y que se denominan marcadores tumorales. Estos son muy útiles para el seguimiento de la evolución del

paciente pero son inespecíficos por lo cual no nos sirven para confirmar ni desechar un diagnóstico (17,18).

Estudios por imágenes: Con el uso de la ra-



Figura 1: Agrupación jerárquica de ocho diferentes adenocarcinomas. El test de Kruskal-Wallis H fue usado para identificar aquellos genes más correlacionados con cada tipo de tumor seleccionando 700 genes de un chip de 30 849 transcripciones de cDNA. Tomado de Bloom y col.

Tabla 6: Marcadores serológicos tumorales en afecciones benignas y malignas (16,17,18)

Marcador	Valor normal	Tumor específico	Otros tumores	Afecciones benignas
Ca 15-3	<58 U/ ml	Cáncer de mama	Cánceres de ovario, pulmón, próstata	Enf. benignas de las mamas y ovarios, endometriosis, inflamaciones pélvicas, hepatitis
Ca 27.29	<38 U/ml	Cáncer de mama	C. de colon, estómago, hígado, pulmón, ovario, próstata	Enf. benignas de las mamas Enf. hepáticas, Renales Quistes de ovario
CEA	< 2,5ng/ml en no fumadores <5 ng/ml en fumadores	Cáncer colorectal	C. mama, pulmón, estómago, páncreas, medular de tiroides, cabeza y cuello, útero, hígado, linfomas, melanoma	Fumadores, ulcera péptica, inflamación intestinal, pancreatitis, hipotiroidismo, cirrosis, obstrucción biliar
Ca 19.9	<37 U/ml	Ca de páncreas	C. colon, esófago, y vías biliares hígado	Pancreatitis, enfermedad biliar y cirrosis
α FP	10 ng/ml	Hepatocarcinoma	Hepatoblastoma Tumores germinales Tumores gastrointestinales	Hepatitis viral y cirrosis
β HCG	< 5ng/ml	Enfermedad del trofoblasto, coriocoarcinoma testículo	Tumores de ovario, hígado, estómago y páncreas	Embarazo Consumo de marihuana

diología convencional y los estudios de tomografía, de 3 al 10% de los tumores permanecen aún sin ser detectados. El estudio de tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica en la cual un azúcar radiactivo es inyectado al paciente. Este se concentra en las células tumorales debido a que el metabolismo de estas es mayor que el de las células normales y emite desde allí positrones que son captados por el scanner, generando una imagen radiante. Esta, cuando se combina con la imagen de tomografía computadorizada, se obtiene la fusión de ambas imágenes y se pueden visualizar tumores que con las técnicas de tomografía y resonancia magnética no se logra. Gutzeit y col consiguieron con esta técnica fusionada, descubrir el tumor en 33% de 45 pacientes estudiados, mientras que usando solo el PET lo consiguió en 24% y con TAC solamente en 18%. Pero aún usando esta técnica combinada el tumor permaneció oculto en 67% de los casos (19). Una experiencia similar fue la de Joshi y col, quienes pesquisaron el primario de pacientes que se presentaban con metástasis extracervicales en los cuales usando solo el PET encontraron apenas 15% de primarios confirmados histológicamente. En este grupo de pacientes el primario se hizo evidente en la evolución clínica posterior en un 33% de pacientes (6). Ya en su estudio Rades logró localizar el 43% de tumores con esta técnica en 42 pacientes estudiados (20).

Tratamiento: El tratamiento de un paciente con un carcinoma de primario desconocido dependerá de una serie de factores. Uno de ellos es distinguir diferentes subgrupos de pacientes que tienen un pronóstico y un tratamiento diferente (21) Estos grupos son:

- **Mujeres con adenocarcinomas metastásicos a ganglios axilares:** Debe buscarse un primario de mama y tratarse como un estadio II de cáncer de mama. Muchas de estas pacientes sobreviven muchos años
- **Mujeres con carcinomatosis peritoneal:** Buscar un cáncer de ovario, y tratarlas como si este fuera el caso, si no se encuentra el primario pero hay datos sugestivos de este origen, como un padrón papilar, o niveles elevados de Ca 125. Este tratamiento puede incluso incluir la cirugía citorreductora si la paciente está en buen estado general, seguida de quimioterapia para cáncer de ovario avanzado. O sea tratamiento como ECIII de cáncer de ovario
- **Carcinoma epidermoide que afecta a ganglios cervicales o supraclaviculares:** Tratarlos como cáncer de cabeza y cuello

localmente avanzado con quimiorradioterapia concurrente o secuencial. En caso de que las metástasis cervicales sean resecables se puede hacer previamente un vaciamiento cervical seguido de quimiorradioterapia. La radioterapia debe hacerse con campos que involucren a todos los posibles primarios (22). Algunos presentan luego del tratamiento supervivencias prolongadas sin evidencia de enfermedad

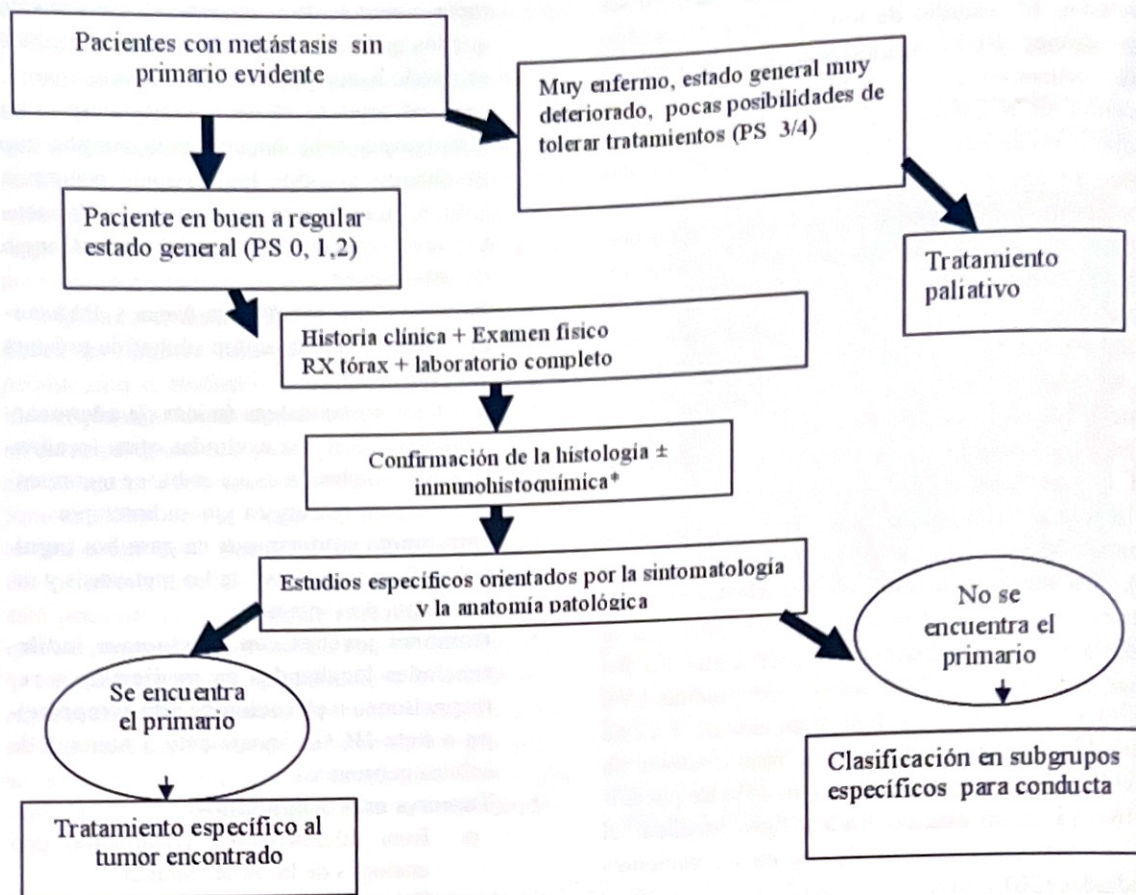
- **Hombres con metástasis óseas y PAS aumentado:** Tratarlos como cáncer de próstata avanzado
- **Lesiones metastásicas únicas de adenocarcinomas:** Una vez excluidas otras localizaciones y si la lesión es accesible se recomienda resección quirúrgica y/o radioterapia
- **Carcinoma epidermoide en ganglios inguinales:** Resección local de las metástasis y radioterapia postoperatoria
- **Hombres jóvenes con carcinomas indiferenciados localizados en mediastino o retroperitoneo o elevación de alfa-fetoproteína o beta-HCG:** Tratamiento a tumores de células germinales.
- **Tumores neuroendócrinos:**
 - o Bien diferenciados: Tratamiento con análogos de la somatostatina
 - o Pobrementemente diferenciados: Tratamiento con quimioterapia basada en cisplatino y etopósido

En aquellos que no llenan estos requisitos se han intentado múltiples esquemas de poliquimioterapia en pacientes con buen estado general como para tolerar estos esquemas. Los que han dado mejores resultados son los basados en paclitaxel – carboplatino (21, 23, 24)

Como ya lo hemos mencionado anteriormente es crucial el diálogo entre el médico y el anatomopatólogo ya que ambos guiados por la historia clínica y las figuras que se ven en el microscopio pueden llegar a conclusiones que ambos por su lado no podrían. El uso de la inmunohistoquímica es fundamental en los tumores indiferenciados y en los carcinomas indiferenciados. Estos estudios no requieren demasiadas molestias para el paciente ya que todo se hace en la muestra obtenida para el diagnóstico y nos permitiría orientar la búsqueda y evitar estudios costosos, e invasivos, en algunos casos y como ya nos hemos referido anteriormente con pocas probabilidades de éxito

Es importante por lo tanto en cada caso seguir algunas guías para saber hasta donde llegar con los estudios por lo que proponemos un algoritmo básico de diagnóstico y conducta:

Algoritmo diagnóstico propuesto



* Cuando la histología es bien específica como por ejemplo un carcinoma epidermoide bien diferenciado la inmunohistoquímica no es necesaria

CONCLUSIONES

Un 4% de los pacientes del Departamento de Oncología se presentaron con tumores de primario desconocido, dato semejante a las cifras encontradas en la literatura. El grupo era heterogéneo como describen otros autores, algunos demasiado enfermos como para recibir tratamiento específico, otros vivos y asintomáticos por periodos prolongados

Es necesario un algoritmo diagnóstico para evitar

costos elevados en tiempo y dinero destinado a estudios que en general aportan poco. La clasificación de los pacientes en subgrupos es de gran ayuda para el abordaje terapéutico.

El estudio anatomopatológico es crucial para el abordaje de estos enfermos. Las nuevas técnicas que se avizoran en el futuro podrán ser de gran aporte para el esclarecimiento de estos casos y su tratamiento como es el caso de la biotecnología aplicada al diagnóstico

BIBLIOGRAFÍA

1. Bernardo MR y Robustelli G. Neoplasias de Primario Desconocido, En Manual de Oncología Médica 1ª Edición Edit MASSON, Barcelona, 1983 ; Cap. 48 : 829-833.
2. Altman E and Cadman E. An Analysis of 1539 patients with Cancer of unknown primary site. Cancer, 1986; 57: 120-124.
3. Mennel R. Clinical evaluation of the patient with an unknown primary tumour. Educational Book ASCO, 2002:327-334.
4. Hilen HPF. Unknown primary tumours. Postgrad. Med. J., 2000;76: 690-693.
5. file:///E:/primario%20desconocido%20htm#- General information. Carcinoma of unknown primary.
6. Joshi U, Vander Hoeven JJM, Comens EF, Herder GJ, Teule GJJ and Hoekstra OS, In search of an unknown

- primary presenting with extranodal metastasis, The diagnostic performance of FDG-PET Br. J. Radiology, 2004;77: 1000-1006.
7. Minstzer D, Warhol M, Martin AM and Greene G. Cancer of unknown primary: Changing approaches. A multidisciplinary case presentation from the Johan Karnell Cancer Center of Pennsylvania Hospital. The Oncologist, 2004; Vol. 9: 330-338.
 8. Levin R, Viola A. Cáncer metastásico de primario desconocido, en Aspectos Prácticos de la Clínica Oncológica. 1ª Edición. Editores Mussé-Viola Sabini. Ed Sudamericana. Montevideo., 2004: 475.
 9. Jabboure Netto G. Tumors of Unknown Primary origin. The roll of Immunohistochemistry and molecular diagnosis. Educational Book ASCO, 2002: 343.
 10. Ismael G, Azambuja E and Awada A. Molecular profiling of a tumour of unknown origin. The New Engl. J. of medicine, 2006;355,1071-1072.
 11. Richard Aznar P. Metástasis de primario no evidente. Disertación noviembre 2006 Hospital de la fè Valencia España.
 11. Tothill R W, Kowakzy A, Rischin D, Bousioutas A, Aviv I, van Laar R K et al. An Expression Based Site of Origin for clinical Application to cancer of unknown origin. Cancer Research 2005; 65: 4031-4040.
 12. <http://www.biologia-en-internet.com.asp?Id=108Fd=2>.
 13. Su A I, Welsh JB, Sapinoso L M, Kern SG, Dimitrov P Lapp H et al. Molecular classification of Human Carcinomas by use of Gene Expression Signatures. Cancer Research, 2001; 61:7388-7393.
 14. Bloom G, Yang I V, Boulware D, Kwon K Y, Coppola D, Eschrich S et al. Multiplatform, Multisite, Microarray-Based Human tumor classification. Am. J. of Pathology, 2004;1649-16.
 15. Morel A., Margazo J. Marcadores tumorales serológicos en cirugía hepatobiliopancreática. Cir. Española, 2004; 76: 276-83.
 16. <http://www.meb.uni.bonn.de/cancernet/spanish/600518.html>.
 17. Perkins G, Slater ED, Sanders GK and Prichard MD Serum tumor markers. Am. Fam. Physician 2003; 68: 1075.
 18. Gutzeit A, Antoch G, Kuhl H, Egelhof T, Fisher M, Haut E et al. Unknown Primary Tumours_ Detection with Dual Modality PET/CT Initial experience Radiology, 2005; 234: 227-234.
 19. Rades D, Kühnel G, Wildfang I, Borner A, Schmoll H.J. y Knapp W. Localized Disease in cancer of unknown primary (CUP): The value of positron emission tomography (PET) for individual therapeutic management. Annals of Oncology, 2001;12: 1605-1609.
 20. Hainsworth JD. Carcinoma of Unknown primary site: Current treatment recommendations. Educational Book ASCO, 2002: 335-342.
 21. Dedivitiid RA and Braga Riveiro K. Metástase cervical de carcinoma com primario oculto. Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço, 2006; 35: 44-46.
 22. de Campos ES, Menasce LP, Radford J, Harris M, and Thacher N. Metastatic carcinoma of uncertain primary site: A retrospective review of 57 patients treated with vincristine, doxorubicin, ciclofosfamide (VAC) or VAC alternating with Cisplatin and Etoposide (VAC/PE) Cancer 1994; 73: 470-475.
 23. Briasoulis E, Kalafonos H, Bafaloukus D, Samantas E, Fountzilas G, Xiros N, et al Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: A phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study. J. Clin. Oncol. 2000;18:3101-3107.