

Enfermedad metastásica sin primario conocido

Metastatic disease without known primary

ALEJANDRO REYES • BOGOTÁ

Introducción

El sitio de origen de una neoplasia maligna, histológicamente documentada, no se identifica clínicamente en aproximadamente 3% de los pacientes; esta situación por lo general se conoce, como carcinoma de origen primario desconocido (UPC, por su sigla en inglés) (1-6).

Para definir que un paciente tiene un UPC se debe tener una biopsia del tumor, acompañada de una historia clínica completa y un adecuado examen físico. El valor de exámenes radiológicos o endoscópicos sin correlación clínica es dudoso. En aproximadamente un 15% a 25% de pacientes el sitio primario no puede determinarse, ni aún mediante exámenes *post mortem* (7).

El pronóstico para los pacientes con UPC es precario. La supervivencia media es de aproximadamente tres a cuatro meses; con menos de 25% y 10% de los pacientes vivos a uno y cinco años, respectivamente. UPC está representado por un grupo heterogéneo de enfermedades, las cuales se presentan con metástasis como la manifestación primaria. Aunque la mayoría de las enfermedades son relativamente refractarias a tratamientos sistémicos, ciertas presentaciones clínicas de UPC tienen un pronóstico mucho mejor. Nuestro esfuerzo se debe de dirigir a ubicar al paciente dentro de un grupo con potencial terapéutico; no debemos gastar el tiempo de vida del paciente, ni recursos, en exámenes no relacionados con el cuadro clínico o en estudio de localizaciones sin potencial de tratamiento.

El patrón de presentación del UPC, en el momento del diagnóstico puede proporcionar indicios, en cuanto a la probabilidad de que el sitio primario se encuentra arriba o debajo del diafragma. Por ejemplo: las metástasis pulmonares son causadas generalmente por sitios primarios que se encuentran encima del diafragma. Las metástasis hepáticas son más comunes a partir de la enfermedad primaria debajo del diafragma. Sin embargo, el patrón de metástasis de un carcinoma que se presenta como UPC puede ser

significativamente diferente al que se esperaría de una presentación usual (7).

Aunque sólo una minoría de pacientes tendrá enfermedad curable o una enfermedad para la cual exista un beneficio paliativo substancial, no se debe perder o ignorar el uso apropiado del diagnóstico patológico y estudios radiográficos seleccionados especiales, que identifiquen a los pacientes para quienes la terapia específica proveerá la mejor oportunidad posible de respuesta.

Papel de la patología

El patólogo tiene una función central en la evaluación CUP. Se requiere de un espécimen adecuado para una minuciosa evaluación histológica. Otras pruebas especiales como la inmunohistoquímica y la microscopía electrónica pueden estar indicadas. Las evaluaciones patológicas proporcionan orientación para una evaluación clínica apropiada. Un corolario obvio a la función del patólogo es la interacción crítica entre el médico primario, el patólogo y el oncólogo clínico (8).

La complejidad de la evaluación patológica tiende a estar inversamente relacionada con el grado de diferenciación tumoral. Para tumores bien o moderadamente diferenciados, el diagnóstico patológico de un cáncer epitelial versus linfoma, sarcoma, melanoma o un tumor de células germinales, por ejemplo, a menudo es evidente. Estudios especiales pueden ayudar a clasificar tumores precariamente diferenciados, identificar que un tumor mal diferenciado es de origen epitelial, hematopoyético o neuroectodérmico (por ejemplo, melanoma) (9, 10).

Ciertas pruebas diagnósticas como la inmunohistoquímica, la citogenética o la microscopía electrónica se deben utilizar para identificar patologías con alto potencial

Dr. Alejandro Reyes: Internista, Oncólogo y Hematólogo, Coordinador de Oncología Clínica, Instituto de Cancerología. Instituto de Cancerología S.A. Bogotá

de tratamiento; por ejemplo linfomas, tumores germinales, carcinoma de la próstata. No se deben utilizar de manera indiscriminada o para satisfacer necesidades académicas. Un informe básico de patología nos debe aclarar si estamos ante un adenocarcinoma, un carcinoma escamocelular, un carcinoma pobremente diferenciado o una neoplasia maligna pobremente diferenciada.

Grupos con potencial de tratamiento

Ganglios linfáticos cervicales

Un diagnóstico histológico de carcinoma escamocelular metastático en ganglios cervicales, requiere un examen meticuloso del tracto digestivo superior, del árbol bronquial y de la nasofaringe (endoscopia triple). Aproximadamente 2% a 5% de pacientes con carcinoma primario de células escamosas de la cabeza y región del cuello se presentarán con adenopatía cervical como manifestación primaria de la enfermedad; cerca del 10% de este grupo se presentará con adenopatía bilateral. La tasa de supervivencia a 3 años oscila entre 35% y 59%, cuando los pacientes con tumores escamosos o indiferenciados se tratan con radioterapia radical, cirugía o ambos (11-14). El adenocarcinoma metastático en esta localización está asociado por lo general con un pronóstico precario y no se beneficia de esta aproximación terapéutica.

Carcinomas pobremente diferenciados

Se ha descrito una subpoblación de pacientes potencialmente curables con una o más de las siguientes características:

- Menores de 50 años de edad.
- Distribución del tumor en las regiones de la línea media.
- Metástasis pulmonares múltiples o ganglios linfáticos.
- Concentraciones séricas elevadas de gonadotropina coriónica humana (b-HCG) o Alfa-fetoproteína (AFP).
- Células positivas a b-HCG o AFP por coloración inmunohistoquímica.
- Presencia de componente neuroendocrino.

Este subgrupo de pacientes suele responder a esquemas de quimioterapia similares a los utilizados para tumores germinales; es decir, quimioterapia basada en cisplatino. En este grupo de pacientes se han informado trastornos cromosómicos específicos (i12p).

Metástasis axilar aislada

La presencia de adenocarcinoma metastático a la axila en mujeres, añade otro grupo con buenas posibilidades de tratamiento. Algunos estudios han demostrado, que aproximadamente 50% de las pacientes, cuya primera manifestación clínica es una metástasis axilar aislada de un adenocarcinoma, finalmente mostrarán tener cáncer del seno. Aunque algunas de estas pacientes tendrán una mamografía positiva, después de la evaluación inicial, aproximadamente 50% de éstas no la tendrán positiva. Cuando estas pacientes son tratadas como un estadio II de mama (cirugía ±

Radioterapia y quimioterapia complementaria), se ha obtenido una supervivencia de entre 2 y 10 años en aproximadamente 50% de las pacientes. La presencia del receptor de estrógeno (ER) y/o el receptor de progesterona (PR) en la biopsia nos puede ayudar en este diagnóstico.

Metástasis en un ganglio inguinal

El carcinoma escamoso detectado en los ganglios linfáticos inguinales es casi siempre metastático del área genital o anal/rectal. En las mujeres se aconseja un examen cuidadoso de la vulva, vagina y cuello uterino, con biopsia de cualquier área sospechosa. El pene de hombres no circuncidados debe de inspeccionarse cuidadosamente. En ambos sexos, el área anorrectal debe examinarse meticulosamente, incluyendo biopsia de áreas sospechosas. Si no se identifica un primario, se puede obtener un buen resultado terapéutico con la combinación de cirugía y radioterapia.

Otros grupos con potencial terapéutico son las mujeres con carcinomatosis abdominal y elevación de CA125. Estas pacientes pueden ser manejadas con esquemas de quimioterapia similares a los utilizados en el carcinoma epitelial de ovario, obteniéndose sobrevidas cercanas a 40% a los 2 años. Igualmente otro grupo con pronóstico favorable, son los varones con diagnóstico de adenocarcinoma y metástasis óseas, acompañado de la elevación del PSA (antígeno prostático específico), los cuales, con terapia de bloqueo hormonal, obtienen sobrevidas prolongadas.

En conclusión, nuestro esfuerzo se debe dirigir a identificar los grupos de pacientes que se benefician de un tratamiento que les prolongue la vida. Si pedimos exámenes que no se correlacionen con la clínica, generamos angustia en el paciente/familia y una cadena de exámenes innecesarios. Es fundamental el diálogo entre los diferentes miembros del equipo médico (cirujanos, radiólogos, clínicos y patólogos) para tener la oportunidad de ofrecer al paciente el máximo beneficio terapéutico.

Referencias

1. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, et al. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer* 2003; **39**: 1990-2005.
2. McCredie M, Coates M, Churches T, et al. Cancer incidence in New South Wales, Australia. *Eur J Cancer* 1991; **27**: 928-31.
3. Muir C, Weiland L. Upper aerodigestive tract cancers. *Cancer* 1995; **75** (Suppl): 147-53.
4. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al., eds. Cancer Incidence in Five Continents. Volume VII. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1997.
5. Briasoulis E, Pavlidis N. Cancer of Unknown Primary Origin. *Oncologist* 1997; **2**: 142-152.
6. Hainsworth JD, Greco FA. Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. *N Engl J Med* 1993; **329**: 257-63.
7. Neumann KH, Nystrom JS: Metastatic cancer of unknown origin: nonsquamous cell type. *Semin Oncol* 1982; **9**: 427-34.
8. Haskell CM, Cochran AJ, Barsky SH, et al. Metastasis of unknown origin. *Curr Probl Cancer* 1988; **12**: 5-58.
9. Ruddon RW, Norton SE. Use of biological markers in the diagnosis of cancers

- of unknown primary tumor. *Semin Oncol* 1993; **20**: 251-60.
10. **Mackay B, Ordonez NG.** Pathological evaluation of neoplasms with unknown primary tumor site. *Semin Oncol* 1993; **20**: 206-28, .
11. **DeSanto LW, Neel HB 3rd.** Squamous cell carcinoma. Metastasis to the neck from an unknown or undiscovered primary. *Otolaryngol Clin North Am* 1985; **18**: 505-13.
12. **Muraki AS, Mancuso AA, Harnsberger HR.** Metastatic cervical adenopathy from tumors of unknown origin: the role of CT. *Radiology* 152 (3): 749-53.
13. **Silverman C, Marks JE.** Metastatic cancer of unknown origin: epidermoid and undifferentiated carcinomas. *Semin Oncol* 1982; **9**: 435-41.
14. **Greco FA, Vaughn WK, Hainsworth JD.** Advanced poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: recognition of a treatable syndrome. *Ann Intern Med* 1986; **104**: 547-53.
-