

CANCER DE ORIGEN DESCONOCIDO

Dres. Carlos A. Delfino, Jorge L. Hidalgo, Dra. Graciela M. Caccia

Se denomina como cáncer de origen primario desconocido (COD) cuando el órgano que da origen a una metástasis histológicamente documentada no es identificado clínicamente. Esto sucede en aproximadamente el 5% de los pacientes neoplásicos.

Cuando el estudio de un paciente que incluye: biopsia del tumor con malignidad comprobada compatible con metástasis, historia clínica minuciosa, examen físico completo (que incluya cabeza y cuello, tacto rectal, testículos, pelvis y mamas), laboratorio básico, detección de sangre oculta en heces y radiografía de tórax no revela signos de una lesión primaria se asume la presencia de un COD. Cuando por el mal estado general de los pacientes no se justifica la búsqueda del tumor primario, en realidad no se trata de un COD, sino de un cáncer de origen no buscado.

La presentación clínica inicial puede ser sumamente variable, o ser solamente un hallazgo por imágenes.

El patólogo tiene una misión fundamental en la evaluación del COD, a través de estudios histológicos, inmunohistoquímicos como antígeno prostático específico (PSA), antígeno común leucocitario, gonadotropina coriónica humana (bHCG), alfa-fetoproteína (AFP), etc. y, cuando sea apropiado, de microscopía electrónica para diferenciar tumores con distintas posibilidades terapéuticas. La biopsia, permite separar histológicamente a los pacientes en 4 grandes grupos: neoplasias pobremente diferenciadas, adenocarcinomas, carcinomas de células escamosas y los de histologías específicas (melanomas, etc.)

En el 15%-25% de los pacientes el sitio primario no puede determinarse ni aún en la autopsia. Conceptualmente el COD representa un tumor con mayor propensión a la diseminación prematura clínicamente aparente. Ninguna de las diferentes teorías ha resultado satisfactoria por sí sola para explicar este fenómeno (regresión espontánea, primario microscópico, actividad inmunológica, cambios hormonales, etc). La mayoría de los estudios han revelado que los carcinomas de pulmón y páncreas son los primarios más comunes que se presentan inicialmente como COD, mientras que otras neoplasias habituales como los cánceres colorrectales, de mama y próstata están representados con menor frecuencia.

Cuando se solicitan estudios complementarios a un paciente que reúne las características de COD, hay

que tener en cuenta ciertas consideraciones:

- Aunque las radiografías del tórax se deben obtener en forma rutinaria, en muchos casos no existen características distintivas que separen claramente el tumor primario de la enfermedad metastásica.

- Los estudios contrastados gastrointestinales o del árbol urinario, sin estar precedidos de síntomas o signos que sugieran un compromiso de dichos órganos, poseen muy bajo rendimiento diagnóstico.

- La mamografía está indicada principalmente en mujeres con adenopatías axilares.

- Las tomografías computadas abdominales, con la excepción del cáncer de ovario, rara vez identifican tumores primarios tratables.

- Los análisis serológicos de AFP, bHCG y PSA pueden ser útiles en algunos pacientes, mientras que otros como CEA, CA 125, CA 19-9, CA 15-3, etc. son considerados menos específicos y con menor utilidad diagnóstica, por lo que se desaconseja su uso rutinario.

La biología clínica de la enfermedad y la inexactitud en los estudios por imágenes sin indicación precisa nos llevan a considerar la relación costo - efectividad en los exámenes diagnósticos. Como siempre, sólo son útiles los estudios que aporten datos que modifiquen las decisiones terapéuticas.

Estudios retrospectivos publicados han comprobado que existen altos costos con escaso beneficio cuando se realiza una evaluación clínica extensa.

Algunas situaciones requieren especial atención en el paciente portador de un COD:

Ganglios linfáticos cervicales: Todos los pacientes deben recibir una evaluación cuidadosa de cabeza, cuello y pulmones, valorando la necesidad de realizar una tomografía computada o resonancia magnética (incluyendo senos paranasales) panendoscopia (rinoscopia, faringolaringoscopia y porción superior esofágica), y biopsias a ciegas de nasofaringe, amígdalas y base de lengua. Si así no se puede determinar ningún sitio primario, deben ser considerados los siguientes enfoques terapéuticos: radioterapia radical a los posibles sitios de origen con o sin disección y/o radioterapia radical del cuello, con lo que se puede conseguir un 25 a 30% de pacientes libres de enfermedad a largo plazo. Los resultados obtenidos con cirugía, radioterapia, o la combinación de ambas modalidades, son similares.

Si el compromiso ganglionar es bajo o supraclavicular, el pronóstico es peor, siendo el pulmón el origen más probable, y, en segundo lugar, los tumores del tracto gastrointestinal y ocasionalmente

de mama o próstata. Si no existe enfermedad detectable bajo el nivel de la clavícula, debería tratarse con terapia agresiva local, ya que 10 a 15% de estos pacientes, conseguirán de esta manera una supervivencia libre de enfermedad prolongada.

En ambas localizaciones la estirpe escamosa es de mejor pronóstico.

Carcinomas pobremente diferenciados: representan casi el 30%. Se ha definido una sub-población de pacientes dentro de este grupo que podrían ser potencialmente curables, y son aquellos que reúnen varias de las siguientes características: menores de 50 años de edad, distribución del tumor en las regiones de la línea media, enfermedad en ganglios linfáticos, niveles séricos elevados de bHCG o AFP, células positivas a bHCG o AFP por coloración inmunohistoquímica, presencia de gránulos neuroendocrinos y evidencia clínica de crecimiento rápido de las masas tumorales. La presencia de gránulos neurosecretorios identifica otro subgrupo altamente tratable con quimioterapia, con algunos de ellos logrando supervivencia a largo plazo. Muchos son considerados tumores carcinoides atípicos o anaplásicos. Existen también algunos casos de carcinomas de células pequeñas extrapulmonares.

Metástasis ganglionar axilar aislada en mujeres: a más de la mitad de las pacientes que se presentan con metástasis axilares aisladas se le diagnosticará finalmente un cáncer de mama. Se debe realizar una mamografía y determinación de receptores hormonales en la biopsia. Se considerarán las siguientes opciones de tratamiento: disección de ganglios linfáticos axilares, pudiéndose agregar mastectomía radical modificada o radioterapia mamaria con intención curativa, más quimioterapia y/u hormonoterapia adyuvante. No es aconsejable la disección axilar como tratamiento único. La mastectomía radical modificada se recomienda en estas pacientes, aún cuando el examen físico y la mamografía fueran normales.

Metástasis en ganglios inguinales: ocurre en aproximadamente 1%-3.5% de los pacientes. Un carcinoma escamoso detectado en los ganglios linfáticos inguinales es casi siempre metastático del área genital o ano-rectal, siendo las opciones de tratamiento, si no se diagnostica el tumor primario, cirugía con o sin radiación.

Carcinomatosis peritoneal en mujeres: han sido descritas carcinomatosis peritoneales difusas sin encontrar el sitio primario en los ovarios o en otro lugar en el abdomen durante la laparotomía, aunque frecuentemente con hallazgos histológicos típicos de carcinoma ovárico (configuración papilar o cuerpos de Psammoma). Este síndrome es denominado carcinoma seroso extraovárico multifocal. Se recomienda

tratamiento similar al cáncer de ovario, con el que se obtienen tasas de respuesta y supervivencia comparables.

Melanoma metastático a un solo sitio ganglionar: Los pacientes con este diagnóstico deben, como aquellos con melanoma en estadio III, someterse a una disección radical de los ganglios linfáticos. Las cifras de supervivencia son idénticas a las observadas en el melanoma en estadio III con un sitio primario documentado.

Adenocarcinoma de origen desconocido: La mayoría de los COD son adenocarcinomas (casi el 60%) y los sitios metastáticos mas frecuentemente comprometidos son ganglios, hígado, pulmón y hueso. La mayoría poseen pobre pronóstico, con enfermedad ampliamente diseminada y regular estado general al momento del diagnóstico. Aunque todos los hombres en este grupo deberían contar con tacto rectal y determinación de PSA (niveles séricos y si es posible tinción en tejido de biopsia) y las mujeres con una mamografía, una búsqueda exhaustiva del sitio primario no esta indicada. La tomografía computada de abdomen y pelvis puede identificar el primario en 10% a 35% de los casos, y puede ser útil en la identificación de sitios metastáticos adicionales, pero es excepcional el diagnóstico de tumores tratables. Los pacientes con mejor pronóstico en este grupo (con origen mamario, prostático u ovárico) son sólo un porcentaje muy bajo.

Coriocarcinoma gestacional no sospechado: en mujeres jóvenes con neoplasias pobremente diferenciadas o anaplásicas, particularmente con nódulos pulmonares, existe la posibilidad de que se trate de coriocarcinoma metastático gestacional, principalmente en presencia de embarazo, aborto o alteraciones menstruales recientes. En este grupo, invariablemente se eleva bHCG sérica. La ecografía o tomografía computada de abdomen y pelvis pueden mostrar alteraciones uterinas, y podrá ser necesario indicar dilatación y curetaje. La mayor parte de estas pacientes son curables con tratamiento adecuado.

El pronóstico para la mayoría de los pacientes con COD es precario, la supervivencia mediana es de aproximadamente 3 a 4 meses, con menos de 10% de los pacientes vivos a 5 años. A pesar de que la mayoría de estos casos son relativamente quimioresistentes, hay ciertas presentaciones clínicas con un pronóstico mejor que son tratables con beneficio paliativo substancial, o potencialmente curables.

En los pacientes que no son candidatos a una terapéutica específica o con deficiente condición fisiológica debe hacerse un uso racional de los recursos diagnósticos dirigidos únicamente a obtener información útil para un adecuado tratamiento paliativo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muir C: Cancer of unknown primary site. *Cancer* 75(1): 353-356, 1995.
2. Neumann KH, Nystrom JS: Metastatic cancer of unknown origin: nonsquamous cell type. *Seminars in Oncology* 9(4): 427-434, 1982.
3. Moertel CG, Reitemeier RJ, Schutt AJ, et al.: Treatment of the patient with adenocarcinoma of unknown origin. *Cancer* 30(6): 1469-1472, 1972.
4. Altman E, Cadman E: An analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site. *Cancer* 57(1): 120-124, 1986.
5. Ringenberg QS: Tumors of unknown origin. *Medical and Pediatric Oncology* 13(5): 301-306, 1985.
6. ABruzzese JL, ABruzzese MC, Hess KR, et al.: Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *Journal of Clinical Oncology* 12(6): 1272-1280, 1994.
7. Karsell PR, Sheedy PF, O'Connell MJ: Computed tomography in search of cancer of unknown origin. *Journal of the American Medical Association* 248(3): 340-343, 1982.
8. Levine MN, Drummond MF, Labelle RJ: Cost-effectiveness in the diagnosis and treatment of carcinoma of unknown primary origin. *Canadian Medical Association Journal* 133(10): 977-987, 1985.
9. Maisey MN, Ellam SV: Investigating the adenocarcinoma of unknown origin (ACOD): a cost benefit analysis. *Revue D'Epidemiologie et de Sante Publique* 32(1): 57-61, 1984.
10. Haskell CM, Cochran AJ, Barsky SH, et al.: Metastasis of unknown origin. *Current Problems in Cancer* 12(1): 1-58, 1988.
11. Ruddon RW, Norton SE: Use of biological markers in the diagnosis of cancers of unknown primary tumor. *Seminars in Oncology* 20(3): 251-260, 1993.
12. Mackay B, Ordonez NG: Pathological evaluation of neoplasms with unknown primary tumor site. *Seminars in Oncology* 20(3): 206-228, 1993.
13. Battifora H: Recent progress in the immunohistochemistry of solid tumors. *Seminars in Diagnostic Pathology* 1(4): 251-271, 1984.
14. Yam LT, Winkler CF, Janckila AJ, et al.: Prostatic cancer presenting as metastatic adenocarcinoma of undetermined origin: immunodiagnosis by prostatic acid phosphatase. *Cancer* 51(2): 283-287, 1983.
15. Greco FA, Hainsworth JD: Cancer of unknown primary site. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, Eds.: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott Company, 4th Edition, 1993, pp 2072-2092.
16. Motzer RJ, Rodriguez E, Reuter VE, et al.: Molecular and cytogenetic studies in the diagnosis of patients with poorly differentiated carcinomas of unknown primary site *Journal of Clinical Oncology* 13(1):274-282, 1995.
17. Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA: Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary site: a newly recognized clinicopathologic entity. *Annals of Internal Medicine* 109(5): 364-371, 1988.
18. Herrera GA, Reimann BE: Electron microscopy in determining origin of metastatic adenocarcinomas. *Southern Medical Journal* 77(12): 1557-1566, 1984.
19. Mackay B, Ordonez NG: The role of the pathologist in the evaluation of poorly differentiated tumors. *Seminars in Oncology* 9(4): 396-415, 1982.
20. Copeland EM, McBride CM: Axillary metastases from unknown primary sites. *Annals of Surgery* 178(1): 25-27, 1973.
21. ABruzzese JL, ABruzzese MC, Lenzi R, et al.: Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *Journal of Clinical Oncology* 13(8): 2094-2103, 1995.
22. Patel J, Nemoto T, Rosner D, et al.: Axillary lymph node metastasis from an occult breast cancer. *Cancer* 47(12): 2923-2927, 1981.
23. Klauser JM, Gutman M, Inbar M, et al.: Unknown primary melanoma. *Journal of Surgical Oncology* 24(2): 129-131, 1983.
24. Schapira DV, Jarrett AR: The need to consider survival, outcome, and expense when evaluating and treating patients with unknown primary carcinoma. *Archives of Internal Medicine* 155(19): 2050-2054, 1995.
25. DeSanto LW, Neel HB: Squamous cell carcinoma: metastasis to the neck from unknown or undiscovered primary. *Otolaryngologic Clinics of North America* 18(3): 505-513, 1985.
26. Muraki AS, Mancuso AA, Harnsberger HR: Metastatic cervical adenopathy from tumors of unknown origin: the role of CT. *Radiology* 152(3): 749-753, 1984.
27. Silverman C, Marks JE: Metastatic cancer of unknown origin: epidermoid and undifferentiated carcinomas. *Seminars in Oncology* 9(4): 435-441, 1982.
28. Greco FA, Vaughn WK, Hainsworth JD: Advanced poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: recognition of a treatable syndrome. *Annals of Internal Medicine* 104(4): 547-553, 1986.
29. Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA: Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary site: a newly recognized clinicopathologic entity. *Annals of Internal Medicine* 109(5): 364-371, 1988.
30. Reintgen DS, McCarty KS, Woodard B, et al.: Metastatic malignant melanoma with an unknown primary. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 156(3):335-340, 1983.
31. Giuliano AE, Cochran AJ, Morton DL: Melanoma from unknown primary site and amelanotic melanoma. *Seminars in Oncology* 9(4): 442-447, 1982.
32. Hainsworth JD, Greco FA: Carcinoma of unknown primary site. In: Stein JH, Ed.: *Internal Medicine*. Boston, MA: Little and Brown, 2nd ed., 1987, pp 1135-1139.
33. Righi PD, Sofferan RA: Screening unilateral tonsillectomy in the unknown primary. *Laryngoscope* 105: 548-550, 1995.
34. Davidson BJ, Spiro RH, Patel S, et al.: Cervical metastases of occult origin: the impact of combined modality therapy. *American Journal of Surgery* 168, 395-399, 1994.
35. Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA: Cisplatin-based combination chemotherapy in the treatment of poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown primary site: results of a 12-year experience. *Journal of Clinical Oncology* 10(6): 912-922,1992.
36. Garrow GC, Greco FA, Hainsworth JD: Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary tumor site. *Seminars in Oncology* 20(3): 287-291, 1993.
37. Strnad CM, Grosh WW, Baxter J, et al.: Peritoneal carcinomatosis of unknown primary site in women: a distinctive subset of adenocarcinoma *Annals of Internal Medicine* 111(3): 213-217, 1989.
38. Dalrymple JC, Bannatyne P, Russell P, et al.: Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: a clinicopathologic study of 31 cases. *Cancer* 64(1): 110-115, 1989.
39. Merson M, Andreola S, Galimberti V, et al.: Breast carcinoma presenting as axillary metastases without evidence of a primary tumor. *Cancer* 70(2): 504-508, 1992.
40. Ellerbroek N, Holmes F, Singletary E, et al.: Treatment of patients with isolated axillary nodal metastases from an occult primary carcinoma consistent with breast origin. *Cancer* 66(7): 1461-1467, 1990.
41. Guarischi A, Keane TJ, Elhakim T: Metastatic inguinal nodes from an unknown primary neoplasm: a review of 56 cases. *Cancer* 59(3): 572-577,1987.