

Cáncer de primario desconocido (CUP)

Por Daniel González Hurtado , estudiante de medicina, Universidad CES, Medellín.

La razón para la elaboración de este documento es realizar una guía de estudio para estudiantes de octavo semestre del CES para el curso de oncología 2016-01. El objetivo es tener un documento claro y conciso del tema cáncer de primario desconocido que sirva de apoyo a los estudiantes.

El cáncer de primario desconocido (CUP, por sus siglas en Inglés) es una entidad poco común pero que aún así está entre las 10 consultas mas frecuentes en oncología clínica y es alrededor de 3-5% de todas las causas de neoplasias. Los sitios mas frecuentes en los que se encuentra la metástasis son ganglios linfáticos, hueso, pulmón e hígado.

Definición

El CUP esta definido como una neoplasia maligna confirmada por histología en la que no se encuentra un tumor primario a pesar de una buena evaluación. Una buena evaluación se refiere a tener un examen físico completo, un TAC contrastado de tórax, abdomen y pelvis en todos los pacientes, además de mamografía en mujeres. El 95% de los CUP son de origen epitelial, de los cuales 60% son adenocarcinomas bien diferenciados, 30% son adenocarcinomas mal diferenciados y un 5% corresponden a carcinomas escamocelulares. En esta categoría se excluyen los melanomas, linfomas y sarcomas, por el hecho que son fácilmente diferenciables y no es necesario el primario para establecer un manejo y una estadificación.

¿Por qué no se encuentra el primario en el CUP?

Existen varias hipótesis por las cuales no se encuentra el origen primario en el CUP. 1. Tumor sea muy pequeño para ser observado por las imágenes con las que contamos actualmente. 2. Tumor haya sido extraído previamente por alguna cirugía sin tener conocimiento de que se tenía un tumor maligno. 3. Que el sistema inmune haya acabado con el tumor primario. 4. Cabe tambien la posibilidad de no identificación del tumor por una evaluación insuficiente.

Biología del CUP

En cuanto a las consideraciones biológicas de este tipo de neoplasias se deben remarcar las principales alteraciones en el numero de cromosomas, en su estructura, o en los genes como tales. En cuanto al numero de cromosomas, la aneuploidia (número anormal de cromosomas) es la más común encontrándose en alrededor de un 70% de los CUPS. Otra alteración en el número de cromosomas es la diploidía (tener dos veces el numero de cromosomas normales). Las alteraciones estructurales más comunes de los cromosomas son las alteraciones del cromosoma 1 (deleciones,

translocaciones y amplificaciones), así como las alteraciones del cromosoma 12. La alteración del cromosoma 12 es importante porque la amplificación del isocromosoma 12p i(12p) puede predecir respuesta a la quimioterapia con platinos. La sobreexpresión de algunos oncogenes son comunes como el RAS, MYC, BCL-2 pero no se ha encontrado que tenga alguna relevancia para la evolución clínica o el tratamiento.

Como dije anteriormente es esencial realizar una historia clínica completa teniendo en cuenta antecedentes personales, familiares, quirúrgicos; se debe realizar un examen físico completo que incluye examen de mamas y examen ginecológico en las mujeres.

Investigación clínica y radiológica en el CUP

Una de las preguntas más frecuentes en este tema es que imágenes se deben solicitar en el contexto de un CUP (tabla 1). La respuesta a esta pregunta es difícil con base en las evidencias científicas en parte por la constante evolución de las imágenes, la inmunohistoquímica y la genética. En todos los textos recomiendan el uso de unos rx de tórax de rutina en todos los pacientes, pero antes de pedirlos hay que preguntarnos si este estudio nos va cambiar la conducta. Me explico, si salen sin algún hallazgo patológico tenemos que confirmar que los pulmones y el mediastino no tienen ningún tumor con un TAC de tórax contrastado y si sale algún hallazgo en los rayos X tenemos que pedir un TAC de tórax contrastado para caracterizar mejor la lesión. Entonces el valor de los rayos X de tórax es cada vez menor. El TAC contrastado de tórax, abdomen y pelvis se ha convertido en un examen de rutina en todos los pacientes con un CUP. Este examen puede encontrar el tumor primario en aproximadamente 20% a 30% de los CUPs. La RM de mama tiene un valor importante en pacientes femeninas con metástasis axilares de un adenocarcinoma de origen desconocido y tienen ecografía y mamografía sin hallazgos patológicos. La RM puede encontrar hasta un 70% de los tumores primarios que no se observaron en mamografía ni ecografía previas.

PET-CT en CUP

Otro de los temas controvertidos hoy en día es el uso del PET-CT. El PET-CT es una imagen que funciona con FDG (fluorodeoxiglucosa) que es una glucosa marcada y el PET nos da una imagen de en qué parte del cuerpo se está captando más glucosa. La gran mayoría de los tumores malignos tienen una captación de glucosa aumentada por su gran actividad metabólica y su metabolismo errático de la glucólisis que es de forma anaerobia y no oxidativa. Hay que tener en cuenta que todo lo que tenga un metabolismo aumentado va captar en el PET-CT, por lo tanto éste no sirve para evaluar el sistema nervioso central. También hay que tener en cuenta que algunas infecciones y estados inflamatorios pueden captar glucosa de forma aumentada. Pasando al tema de CUP, el PET-CT tiene una indicación clara en la literatura que es en pacientes con cáncer escamocelular con metástasis a cuello de primario desconocido. Hay que tener presente que el PET-CT puede encontrar el tumor primario en más de

un 85% de los casos pero esto no se ha reflejado en un aumento de la supervivencia del paciente por lo tanto no se utiliza de rutina. Otra indicación del PET-CT es cuando hay una metástasis solitaria que sea potencialmente resecable, porque si se descartan otras lesiones metastásicas el manejo con metastasectomía es adecuado, con un pronóstico mucho más favorable. Pero hay que tener en cuenta que esto puede ir cambiando en los años siguientes porque cada vez se está utilizando más el PET-CT en diferentes patologías. Además, tiene una ventaja con respecto al TAC o RM contrastada ya que puede ser utilizado en pacientes con falla renal, ya que el "medio de contraste es glucosa".

Endoscopias en CUP

El uso de panendoscopia (endoscopia digestiva superior, laringoscopia, broncoscopia, colonoscopia) está indicada en pacientes con carcinoma escamocelular con metástasis a cuello de primario desconocido. El uso de estos métodos diagnósticos invasivos se debe limitar a la sospecha diagnóstica de cada paciente y no están indicadas de rutina en todos los pacientes.

Marcadores tumorales en CUP

Otra duda que generalmente se viene a la cabeza cuando hay un CUP son la utilidad de los marcadores tumorales. Para empezar a responder esta pregunta se debe dejar en claro que ningún marcador tumoral es diagnóstico y no son suficientes para establecer el diagnóstico de un CUP cuando son tomados como valores aislados. Esto se explica por su falta de especificidad y por un valor predictivo positivo muy bajo. Un caso especial es el que se recomienda un marcador tumoral es paciente masculino con lesiones osteoblásticas. En este caso la PSA sí está recomendada de rutina. Con todo lo anterior no quise decir que no se deben pedir, pero solo están indicados cuando hay una sospecha diagnóstica, para que nos ayude a guiarnos pero no para confundirnos más de lo que estamos cuando nos enfrentamos a un CUP. Los marcadores tumorales que más se solicitan en este contexto son el Ca 125 que se obtiene cuando hay sospecha de carcinoma de ovario, es decir en el contexto de una paciente femenina con ascitis o carcinomatosis pélvica o peritoneal. El Ca 125 es una proteína transmembrana que secretan todas las células epiteliales de origen mülleriano (ovario, trompas de Falopio, endometrio y endocervix), también las de origen celómico (pericardio, pleura y peritoneo). Por lo tanto, no solo el carcinoma de ovario la secreta, sino que muchas otras patologías lo pueden hacer. Otro marcador tumoral solicitado con frecuencia es el antígeno carcinoembrionario (CEA) que se utiliza principalmente cuando hay sospecha de un carcinoma de colon, aunque también puede elevarse en otros carcinomas como mama, tiroides, páncreas, estómago y pulmón; así como en patologías benignas como colecistitis, cirrosis, enfermedad inflamatoria intestinal y pancreatitis. El Ca 19-9 es una proteína que se secreta en los carcinomas de páncreas. Exhibe una sensibilidad hasta del 90% pero la especificidad es del 70%. Esta especificidad es baja porque otros tumores también pueden secretar esta sustancia como son los de origen biliar y los de origen hepático. Además para que se secrete el

paciente debe tener el antígeno de Lewis positivo y un 10% de la población general son Lewis negativos. La bHCG es útil en pacientes masculinos con tumores de la línea media que nos hacen sospechar un tumor de origen germinal. En estos pacientes también se encuentra elevado el AFP este marcador es específico cuando está a niveles muy elevados porque las dos opciones diagnósticas más probables son un tumor germinal o un hepatocarcinoma.

Tabla 1. Investigaciones recomendadas en CUP

Evaluación sugerida	Población objetivo
Historia clínica y examen físico completo	Todos los pacientes
Laboratorios básicos	Todos los pacientes
TAC de tórax, abdomen y pelvis	Todos los pacientes
Mamografía	Todas las mujeres
RM de mama	Mujeres con metástasis axilares
Alfa fetoproteína y bHCG cuantitativa	Tumores de la línea media
Antígeno específico de próstata	Varón con metástasis óseas
PET-CT	Carcinoma escamocelular cervical
Endoscopias	Según indicios clínicos y de laboratorio
Octreoscan y cromogranina A en suero	Tumores neuroendocrinos

Patología en el CUP

Una herramienta de suma importancia en este tema es algo de lo que menos sabemos los médicos en general que es patología, el uso de tinciones y de la inmunohistoquímica. Este documento no tiene como objetivo un master en patología pero si es importante reconocer algunos patrones de inmunohistoquímica que nos pueden guiar al diagnóstico y al tratamiento de los pacientes con CUP. El CUP más frecuente encontrado como lo había mencionado anteriormente es el adenocarcinoma bien diferenciado con un 60% de los casos, sigue el adenocarcinoma mal diferenciado que es alrededor de un 30-35%, después sigue el carcinoma escamocelular con un 5% de los casos, y el tumor neuroendocrino (NET) con un 2% de los casos. En muchas oportunidades este diagnóstico no es solo por su estructura al microscopio sino que es necesario la inmunohistoquímica.

En cuanto a la inmunohistoquímica es importante reconocer algunas citoqueratinas, factores de transcripción, marcadores citoplasmáticos, proteínas de membrana y factores moleculares que nos pueden ser de utilidad. Las citoqueratinas son proteínas de filamento intermedio características de las células epiteliales, aunque se hayan descrito más de 54 citoqueratinas. solo vamos a hablar de las dos más utilizadas en este contexto que son la CK-7 y CK-20. La positividad de CK20 (con negatividad de CK7) es característica de carcinoma de colon (así como de un carcinoma de célula de Merkel que es muy raro). El perfil opuesto, CK7+ (con CK20 negativo), es común en

cáncer de mama, ovario, endometrio, tiroides y adenocarcinoma de pulmón. La coexistencia de CK7+ y CK20+ es frecuente en adenocarcinoma de esófago, estómago, páncreas y urotelial. La negatividad de ambos marcadores es usual en cáncer de próstata, hepatocelular, de células renales y adrenocortical. De los marcadores citoplasmáticos y receptores de membrana voy solo a nombrar unos pocos que me parecieron importantes porque están involucrados en algunos de los tumores mas frecuentes. La mamaglobulina es una proteína que expresa el carcinoma de mama en mas de un 80% y tiene una buena especificidad. La tiroglobulina es expresada en los carcinomas de tiroides folicular y papilar que son los dos mas frecuentes, con una sensibilidad de 80-90% La PSA es expresada en los carcinomas de próstata con una alta sensibilidad y especificidad. HepPar-1 es expresado en hepatocarcinoma con una sensibilidad de 70-90%. Otros marcadores importantes son los factores de transcripción de los cuales solo voy a mencionar los dos mas importantes. El TTF-1 (factor de transcripción de tiroides -1) es muy sensible para carcinoma de pulmón y de tiroides. CDX-2 es secretado por tumores de origen embrionario del intestino medio (duodeno, íleon, yeyuno y colon) y tiene una sensibilidad del 90% para el carcinoma de colon, pero se ha visto que hasta un 30% de los pacientes con tumores gástricos tipo intestinales lo pueden tenerlo positivo. Otros factores nucleares importantes son los receptores de estrógenos y progesterona (ER/PR) que nos pueden ayudar a diagnosticar y guiar el tratamiento en un carcinoma de mama. El p63 es una proteína que es producida principalmente por epitelio estratificado por lo cual nos ayuda a diferenciar un escamocelular. Ya para terminar esta parte de patología es importante reconocer dos marcadores que son importantes en los tumores neuroendocrinos (NET) que son la cromogranina A y la sinaptofisina

Algunos patrones frecuentes

Ya con toda la información previa voy a mencionar algunos patrones que nos puedan sugerir algún primario por ejemplo un adenocarcinoma de mama es CK7+, CK20-, TTF1-, mamaglobulina+, ER+ o PR+. Un adenocarcinoma de pulmón es típicamente CK7+, CK20-, TTF1+, Tiroglobulina-. Un carcinoma de colon es típicamente CK20 +, CK7 -, CDX2+, con un CEA elevado.

Principios fundamentales del manejo, grupos pronósticos favorables y no favorables

Para entrar al tema de lo que es manejo hay que tener presente que son pacientes con un mal pronóstico con una sobrevivida promedio menor a 1 año. Se se han descrito varios factores que son de mal pronostico que son tener la LDH aumentada, ECOG ≥ 2 ,varias metástasis, y no respuesta al tratamiento. Además de estos factores también se han encontrado pacientes que tienen cuadro de buen pronostico a continuación se van a enumerar con su respectivo tratamiento. Paciente femenina con metástasis axilares , se debe manejar como un adenocarcinoma de mama estadio II/III. Paciente femenina con ascitis y un carcinoma papilar o seroso con un Ca 125 aumentado, se debe manejar como un carcinoma de ovario estadio III. Paciente masculino con metástasis óseas y un PSA aumentado , se maneja como un carcinoma de próstata estadio IV. Paciente

con un escamocelular con metástasis en cuello , se maneja como un carcinoma de cabeza y cuello estadio IV. Paciente masculino con tumor en la línea media , se maneja como un tumor de origen germinal. Paciente con metástasis solitaria , se maneja quirúrgicamente. Paciente con tumor neuroendocrino NET que dependiendo del grado se maneja como análogos de la somatostatina o como un carcinoma de células pequeñas. Paciente con un adenocarcinoma con inmunohistoquímica de adenocarcinoma de colon se maneja como un carcinoma de colon estadio IV.

Los pacientes que no entran en ninguno de estos grupos se les da quimioterapia según algunos estudios que han demostrado aumentar la supervivencia . Algunas de las combinaciones que más se utilizan son: Carboplatino+Paclitaxel+/- Etoposido o Cisplatino+ gemcitabina.

Bibliografía

1. Fizazi, K., F. A. Greco, N. Pavlidis, G. Daugaard, K. Oien, and G. Pentheroudakis. "Cancers of Unknown Primary Site: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up." *Annals of Oncology* 26, no. suppl 5 (September 1, 2015): v133–38.
2. Varadhachary, Gauri R., and Martin N. Raber. "Cancer of Unknown Primary Site." *New England Journal of Medicine* 371, no. 8 (August 20, 2014): 757–65. doi:10.1056/NEJMra1303917.
3. Carcinoma of Unknown Primary Gauri R. Varadhachary, Renato Lenzi, Martin N. Raber and James L. Abbruzzes Abeloff's *Clinical Oncology*, 94, 1792-1803.
4. Varadhachary, Gauri R. "Chapter 42. Carcinoma of Unknown Primary." *The MD Anderson Manual of Medical Oncology*, 2e. Eds. Hagop M. Kantarjian, et al. New York, NY: McGraw-Hill, 2011. n. pag. AccessMedicine. Web. 19 Dec. 2015.
5. Conner, James R., and Jason L. Hornick. "Metastatic Carcinoma of Unknown Primary: Diagnostic Approach Using Immunohistochemistry." *Advances in Anatomic Pathology* 22, no. 3 (May 2015): 149–67.

Versión 1.1

20.02.2016 - Escrito por Daniel González, edición por Mauricio Lema Medina.