

# Cáncer de origen primario desconocido

JORGE LUIS MARTÍNEZ-TLAHUEL\*, OMAR PEÑA-CURIEL Y JAIME DE LA GARZA-SALAZAR

---

## RESUMEN

---

El cáncer de origen primario desconocido (COD) es un síndrome clinicopatológico heterogéneo de neoplasias malignas metastásicas en las cuales no se logra identificar el sitio primario después de un abordaje diagnóstico sistemático y estandarizado<sup>1</sup>.

El abordaje diagnóstico del paciente con COD constituye un verdadero reto para el oncólogo en su práctica diaria, puesto que, a pesar de los avances tecnológicos de modalidades de imagen, paneles de inmunohistoquímica (IHQ) de alta sensibilidad y análisis de expresión génica por microarreglos, hasta un 30% de los pacientes que se presentan con COD no se logran diagnosticar con un sitio de cáncer primario<sup>2</sup>. (J CANCEROL. 2017;4:59-65)

Corresponding author: Jorge Luis Martínez-Tlahuel, dr.jorgetlahuel@gmail.com

**Palabras clave:** Primario desconocido. Metástasis. Reto. Diagnóstico.

---

### Correspondencia:

\*Jorge Luis Martínez-Tlahuel  
Instituto Nacional de Cancerología  
Servicio de Oncología Médica  
E-mail: dr.jorgetlahuel@gmail.com

---

Recibido para su publicación: 23-05-2015  
Aceptado para su publicación: 02-02-2016

## INTRODUCCIÓN

Las estadísticas de COD, según los registros poblacionales de EE.UU. y Europa, demuestran consistentemente una incidencia anual del 3-5%<sup>2,3</sup> de todas las neoplasias malignas diagnosticadas. La mediana de edad de presentación es entre 65 a 90 años y, en general, tiene un pronóstico sombrío, con medianas de supervivencia de entre 6 y 13 meses<sup>4,5</sup>.

Las estadísticas mexicanas sobre COD son difícil de interpretar, puesto que en el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas publicado por la Secretaría de Salud en su última actualización del año 2006 no existe un rubro en particular para definir los casos de COD, y en el sistema de Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), el diagnóstico de COD podría figurar, por ejemplo, con la clasificación C76-80, C97 y D37-48; en cuyo caso, en el 2006 se sumaron 1,035 casos equivalentes a un 0.97% de incidencia anual de tumores malignos de «sitios no especificados, o mal definidos»<sup>6</sup>.

La mayoría de los diagnósticos de COD son histopatológicamente carcinomas metastásicos; sin embargo, algunos tumores son difíciles de categorizar únicamente con las características de la microscopia de luz, debido al grado de indiferenciación del tumor o por características comunes de varios tipos tumorales. Por tal motivo, el abordaje histológico suele incluir paneles de inmunohistoquímica específicos que permitan diferenciar, como primera instancia, un carcinoma vs. otro linaje; particularmente: (1) origen hematológico, (2) sarcomas y (3) melanomas. Recientemente, la introducción de paneles moleculares de diagnóstico del COD prometen ayudar en la identificación del sitio primario con mayor precisión y eficiencia.

Por otra parte, los avances en terapéutica para el COD no han sido tan importantes como para otras neoplasias más comunes. En la literatura médica

hay pocos ensayos clínicos aleatorizados que demuestren algún beneficio con quimioterapia o terapias blanco. Sin embargo, algunos subgrupos de pacientes catalogados como de buen pronóstico se benefician de terapias de primera línea específicas que mejoran la supervivencia global de manera significativa<sup>7</sup>. Por tal motivo, el objetivo primordial en el abordaje del COD es identificar a este grupo de pacientes o bien, idealmente, identificar el origen primario para brindar el tratamiento específico para dicho sitio.

## FISIOPATOLOGÍA

La génesis del COD es compleja. Hasta la fecha, no existe un consenso sobre si el COD representa un grupo de tumores metastásicos con primarios no identificados o si se trata de una entidad única con una biología peculiar y una firma metastásica única y diferente al de los tumores primarios.

En un intento de explicar el origen de COD, varios investigadores han descrito mutaciones y sobreexpresión de genes iniciadores como el caso de *MYC*, *RAS*, el receptor del factor de crecimiento epidérmico, el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, *MET* y *c-kit*, encontrando su sobreexpresión en menos de un tercio de los casos de COD<sup>8-10</sup>. Por otra parte, la tasa de mutación del *TP53* en pacientes con COD ha sido reportada aproximadamente en el 30% de los casos y la expresión por IHQ del factor de crecimiento vascular-endotelial ha sido también demostrada en tumores de COD sin ser diferente a otros tumores primarios y, por tal motivo, no explica el perfil metastásico agresivo de esta enfermedad<sup>11</sup>.

Hasta la fecha, la búsqueda de una firma molecular de COD no ha determinado alguna característica consistente que permita identificar mutaciones iniciadoras que sirvan de blancos terapéuticos o factores pronósticos.

## ABORDAJE DIAGNÓSTICO

### Subgrupos histológicos

El estándar de oro y el parte aguas en la evaluación inicial del paciente con COD es la toma de biopsia de cualquier lesión evidente, de preferencia biopsia escisional que permita obtener suficiente tejido para las subsecuentes evaluaciones histopatológicas, IHQ y estudios moleculares. Con base en la microscopia de luz, el COD se clasifica en cinco grupos principales (Tabla 1): 1) adenocarcinomas bien o moderadamente diferenciados, 2) adenocarcinomas pobremente diferenciados o indiferenciados, 3) carcinomas de células escamosas, 4) neoplasias indiferenciadas y 5) carcinomas neuroendocrinos<sup>1,12</sup>.

Es importante destacar que otros tumores como los sarcomas y melanomas pueden presentarse sin un sitio primario evidente, sin embargo no forman parte del espectro de COD y el manejo de estos pacientes debe seguir las guías clínicas establecidas.

**Tabla 1.** Grupos histológicos en COD, porcentajes de presentación y diagnóstico diferencial (histológico)

Grupos histológicos	Porcentaje	Diagnóstico diferencial
1. Adenocarcinomas bien y moderadamente diferenciados	60%	Adenocarcinomas con patrones histológicos específicos (p. ej., papilar, acinar, sólido)
2. Carcinomas pobremente diferenciados o indiferenciados	29%	Linfomas, melanoma, sarcoma, neuroendocrino
3. Carcinomas de células escamosas	5%	Subgrupos clinicopatológicos
4. Neoplasias indiferenciadas	5%	Linfomas, sarcomas, melanoma, carcinomas indiferenciados
5. Carcinomas neuroendocrinos	1%	–

A continuación se describirán las características histológicas y moleculares de cada uno de los grupos histológicos.

### **Adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado**

Este grupo histológico es el más común, representa el 60% de los casos de COD. El paciente típico con COD por adenocarcinoma moderadamente diferenciado es un paciente de edad avanzada con involucro de múltiples sitios (p. ej., pulmón, ganglios linfáticos e hígado). Dada la gran diversidad de subtipos de adenocarcinomas, las IHQ es particularmente útil para este grupo y siempre debe basarse en las características clínicas del paciente; de tal manera, un adenocarcinoma con características cribiformes en un paciente con cambio en los hábitos intestinales debe levantar la sospecha de primario colorectal y la IHQ deberá ser dirigida hacia este sitio.

### **Carcinoma pobremente diferenciado**

Representa el 30% de los pacientes con COD. Dado el grado de indiferenciación, usualmente requieren de extensión de la IHQ en donde es particularmente importante incluir marcadores para distinguir linfomas, melanomas y sarcomas (p. ej., S-100, HMB45, CD45 y CK7 y Ck20)<sup>1</sup>. Otras herramientas que permiten identificar el sitio primario es el análisis de anomalías citogenéticas (p. ej., inversiones, deleciones, copias múltiples cromosómicas) y el análisis molecular de expresión génica<sup>13</sup>.

### **Carcinoma de células escamosas**

El carcinoma escamoso de origen desconocido representa el 5% de los diagnósticos. Este se hace con microscopia simple y la mayor importan-

cia de identificarlo radica en la posibilidad de brindar un tratamiento efectivo para ciertos síndromes clínicos favorables (p. ej., carcinoma escamoso en ganglios de cabeza y cuello o inguinales). Usualmente no requieren de extensión de IHQ, salvo en los casos de carcinomas escamosos pobremente diferenciados con presentación clínica atípica.

### **Neoplasias indiferenciadas**

Este grupo en particular de COD constituye el mayor reto diagnóstico. Si bien representa tan solo el 5% de los casos de COD, dentro del rubro hay un gran abanico de posibilidades diagnósticas, incluyendo: carcinomas, linfomas, melanomas y sarcomas, entre otros. El diagnóstico preciso es importante, puesto que un gran número de pacientes en esta categoría tendrán un tumor respondedor al tratamiento sistémico. Un estudio publicado por Horning, et al., reportó una incidencia de diagnósticos de linfoma en neoplasias indiferenciadas hasta en un 65%<sup>14</sup>. La mayoría de los tumores restantes de este grupo son carcinomas, incluyendo tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados. El melanoma y el sarcoma juntos representan menos del 15% de todos los pacientes.

De ser posible, la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) no debe realizarse como un procedimiento de diagnóstico inicial, debido a que la BAAF no conserva bien el patrón histológico de las muestras y la capacidad de realizar estudios especiales es limitada (p. ej., IHQ, análisis de expresión génica y microscopía electrónica).

### **Carcinoma neuroendocrino**

Existen tres subgrupos de carcinomas neuroendocrinos, los de bajo grado o bien diferenciados; los atípicos o de células pequeñas que tienen un curso agresivo; y los poco diferenciados que a

menudo requieren de estudios de IHQ y de microscopía electrónica para evidenciar las microestructuras características de los tumores neuroendocrinos. Representan tan solo el 1% de los casos de COD y en su presentación clínica suele predominar la sustancia bioactiva secretada por las células tumorales (p. ej., insulina, histamina, sustancia P).

### **Abordaje diagnóstico histopatológico inmunoistoquímica**

Las tinciones de IHQ forman el eslabón más importante en el diagnóstico histopatológico del COD; esto permite la identificación de neoplasias poco diferenciadas que por microscopía de luz eran inclasificables. Sin embargo, a pesar de los avances en técnicas de IHQ y el descubrimiento de las citoqueratinas como marcadores epiteliales, se considera que el abordaje a partir de la IHQ identifica a menos del 30% de los casos de COD<sup>12</sup>.

Para mejorar el rendimiento de las tinciones de IHQ, estas deben realizarse de una manera dirigida a la enfermedad clínica sospechada y se deben limitar los llamados cócteles de IHQ. Tres reglas son de suma importancia cuando se envía una muestra para estudio histopatológico. En primer lugar, el patólogo debe recibir una muestra adecuada de tejido tumoral o muestras citológicas adecuadamente procesadas. En segundo lugar, el proceso diagnóstico debe seguir un algoritmo lógico basado en la sospecha clínica. Tercero, el patólogo debe estar enterado de la sospecha y los datos clínicos pertinentes del paciente, de tal manera que permita dirigir la IHQ y evitar así falsos positivos y negativos.

Una vez hecho lo anterior, la IHQ debe establecer tres cosas: 1) si el COD es por carcinoma, melanoma, linfoma o sarcoma; 2) si el subtipo es adenocarcinoma, tumor de células germinales, hepatocelular, renal, tiroideas, neuroendocrino o

carcinoma escamoso; 3) definir el sitio primario en los casos de adenocarcinoma (p. ej., próstata, pulmón, mama, colon, páncreas o vía biliar); por ejemplo, en el caso de un adenocarcinoma en un hombre adulto mayor con síntomas prostaticos y metástasis óseas, se podría limitar la IHQ a antígeno prostático específico, fosfatasa ácida prostática y descartar positividad para CK7 y 20. En la tabla 2 se expone un abordaje IHQ metódico siguiendo los pasos anteriormente descritos.

En muchos casos, un solo sitio primario no se puede identificar con certeza incluso después de examen histológico, la tinción de IHQ y la correlación con las características clínicas. En estos casos, se requiere de una evaluación patológica

adicional, ya sea con la microscopia electrónica o la evaluación mediante el perfil molecular del tumor.

### **Abordaje diagnóstico histopatológico: microscopia electrónica**

La microscopia electrónica permite la identificación del linaje celular en algunos casos de COD pobremente diferenciado que no ha sido identificado por microscopia de luz ni IHQ ordinaria. Aunque no se considera un estudio fundamental en el abordaje de COD, la microscopia electrónica permite el análisis de las características ultraestructurales como los gránulos secretores (carcinoma neuroendocrino) o premelanosomas (melanoma) que pueden sugerir un tumor particular. En un análisis de cinco casos de pacientes con cáncer de mama con presentación con ganglios axilares únicamente, la microscopia electrónica logró identificar al primario después que la microscopia de luz y el análisis de IHQ falló en hacerlo<sup>15</sup>. Cabe mencionar que los tumores indiferenciados pueden perder las características ultraestructurales específicas; por lo tanto, la ausencia de un hallazgo ultraestructural en particular no se puede utilizar para descartar un diagnóstico específico.

### **Abordaje diagnóstico histopatológico: perfiles de expresión génica**

El principio sobre la identificación de COD a partir de perfiles moleculares se basa en la especificidad funcional de cada tejido del cuerpo humano. Dicha especificidad es debida a perfiles de expresión génica particulares según el linaje de cada célula del organismo. La conservación de estos perfiles de expresión génica específicos durante la carcinogénesis permiten la identificación del sitio primario en pacientes con COD.

**Tabla 2.** Abordaje por IHQ en el diagnóstico de COD

<b>Paso 1</b>	<b>Diagnóstico</b>
AE1 o AE3 pancitoqueratinas	Carcinoma
CLA	Linfoma
S100; HMB-45	Melanoma
S100; vimentina	Sarcoma
<b>Paso 2</b>	<b>Diagnóstico</b>
CK7/CK20; PSA	Adenocarcinoma
PLAP; OCT4; AFP; h-CG	Tumor de células germinales
HP1; pCEA (canalicular); CD10/CD13	Carcinoma hepatocelular
RCC; CD10	Carcinoma de células renales
TTF1; tiroglobulina	Carcinoma tiroideo
Cromogranina; sinaptofisina; PG9.5; CD56	Carcinoma neuroendocrino
CK5/6; p63	Carcinoma escamocelular
<b>Paso 3</b>	<b>Diagnóstico</b>
PSA; PAP	Próstata
TTF1	Pulmón
GCDFP-15; mamoglobina, ER/PR	Mama
CDX2; CK20	Colon
CDX2; CK20; CK7	Páncreas/vía biliar
ER; CA125, mesotelina; WT1	Ovario

PSA: antígeno prostático específico; PLAP: fosfatasa alcalina placentaria; OCT4: factor de transcripción vinculante octámero-4; AFP:  $\alpha$ -fetoproteína; pCEA: antígeno carcinoembrionario policlonal; RCC: antígeno de carcinoma de células renales; ER/PR: receptor de estrógeno/progesterona; PAP: fosfatasa ácida prostática; TTF1: factor de transcripción tiroideo; CLA: Antígeno leucocitario común.

Reproducido de: Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. *Lancet* 2012;379:1428-35.

Los perfiles de expresión génica han sido el principal nuevo método diagnóstico evaluado durante los últimos años en pacientes con COD, sin embargo, aún no se consideran parte del abordaje estándar de COD. Antes de que estos perfiles sean aceptados como estándar, primero deben confirmar que las predicciones sean exactas, que agreguen utilidad al abordaje actual (IHQ, microscopia) y que demuestren beneficio de brindar tratamiento específico con los resultados del perfil<sup>16</sup>.

A la fecha actual existen cinco tipos diferentes de perfiles de expresión génica, de los cuales solo uno tiene aprobación por la Food and Drug Administration (el *Pathwork Tissue of Origin Test*) y otro por la Comunidad Europea (el *CupPrint*). En la tabla 3 se resumen los estudios de aprobación, validación y precisión diagnóstica de las diferentes pruebas de diagnóstico molecular en el COD<sup>13</sup>.

## Estudios de derivación y validación de perfiles moleculares

### Subgrupos clinicopatológicos

La presentación clínica habitual de los pacientes con COD está dominada por la evolución de la lesión metastásica al momento del diagnóstico; así mismo, hasta un tercio de los pacientes se presenta de manera inicial con involucro de tres

o más órganos complicando la determinación del sitio primario<sup>12</sup>. En un análisis de 12 cohortes *post-mortem* con 884 pacientes se logró identificar el sitio primario en 644 (73%) de ellos. Los sitios más frecuentemente involucrados fueron: pulmón (27%), páncreas (24%), hígado y vías biliares (8%), riñones y adrenales (8%), colon y recto (7%), sistema genital (7%) y estómago (6%)<sup>17</sup>. Así mismo, no se logró identificar el sitio primario en el 27% de los pacientes, a pesar del estudio de necropsia.

La historia natural del COD suele seguir un curso agresivo y un patrón no predecible de metástasis. A pesar de ello, es posible identificar ciertos grupos de pacientes con determinadas características clinicopatológicas como la edad, el sexo, la presentación clínica, el informe histopatológico y el órgano o sitio involucrado, que permitirán guiar el abordaje terapéutico y determinarán el pronóstico.

Por definición, todos los pacientes con lesiones metastásicas, antes de ser clasificados como COD, deben ser sometido a un abordaje diagnóstico exhaustivo y sistematizado. El abordaje inicial se resume en la tabla 4. Por regla general, todo paciente con alguna lesión susceptible de biopsia debe ser sometido a dicho procedimiento para incluir al paciente en uno de los grupos clinicopatológicos descritos anteriormente.

**Tabla 3.** Pruebas de expresión génica en el abordaje del COD

Prueba	Formato	Tejido	Precisión (%)	Referencias
Theros Cancer-TYPE ID	92-genes qRT-PCR	TEP	86 (119 muestras de TEP)	Ma, et al., 2006
Pathwork Tissue of Origin Test	1550-genes microarreglos	Tejido fresco congelado	87.8 (547 tejido congelado)	Dumur, et al., 2008; Monzon, et al., 2009
miRview mets	48-miRNA qRT-PCR	TEP	–	Rosenfeld, et al., 2008
CupPrint	1900-genes microarreglos	TEP	83 (84 muestras de TEP)	Horling, et al., 2008; Bridgewater, et al., 2008
CUP assay	10-genes qRT-PCR	TEP	75.6 (37 muestras de TEP)	Talantov, et al., 2006; Varadhachary, et al., 2008

miRNA: microRNA; qRT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con transcripción inversa; TEP: tejido embebido en parafina.

Adaptado de: Monzon FA, et al. *Diagnosis of Metastatic Neoplasms Molecular Approaches for Identification of Tissue of Origin. Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:216-24.

**Tabla 4.** Abordaje sistematizado del paciente con COD

1. Historia clínica completa: revisión detallada de antecedentes familiares, exposición a carcinógenos, historia de enfermedades de la infancia
2. Examen físico completo: incluyendo examen ginecológico, perineal y examen rectal
3. Exámenes de laboratorio general: biometría hemática, química sanguínea, DHL, examen de orina, sangre oculta en heces
4. Examen histopatológico de cualquier lesión biopsiada que incluya IHQ con CK7/CK20
5. Tomografía computarizada: debe incluir las regiones de tórax, abdomen y pelvis
6. Mastografía digital en mujeres (aunque no exista evidencia clínica de lesiones mamarias o axilares)
7. Antígeno prostático específico (aunque no exista evidencia clínica de lesiones prostáticas)
8. Tomografía por emisión de positronessolo en pacientes seleccionados
9. Perfil molecular en pacientes seleccionados

DHL: deshidrogenasa láctica; IHQ: inmunohistoquímica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, et al.; ESMO Guidelines Working Group. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2011;22 Suppl 6:vi64-8.
2. Levi F, Te VC, Erler G, et al. Epidemiology of unknown primary tumours. *Eur J Cancer.* 2002;38(13):1810-2.
3. van de Wouw AJ, Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW, et al. Epidemiology of unknown primary tumours; incidence and population-based survival of 1285 patients in Southeast Netherlands, 1984-1992. *Eur J Cancer.* 2002; 38(3):409-13.
4. Hainsworth JD, Spigel DR, Farley C, et al. Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in carcinomas of unknown primary site: the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1747-52.
5. Hainsworth JD, Spigel DR, Thompson DS, et al. Paclitaxel/carboplatin plus bevacizumab/erlotinib in the first-line treatment of patients with carcinoma of unknown primary site. *Oncologist.* 2009;14(12):1189-97.
6. B Cn-FnS. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. En: S.S.A., ed2011.
7. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, et al. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer.* 2003;39(14): 1990-2005.
8. Hedley DW, Leary JA, Kirsten F. Metastatic adenocarcinoma of unknown primary site: abnormalities of cellular DNA content and survival. *Eur J Cancer & Clin Oncol.* 1985;21(2):185-9.
9. Bender RA, Erlander MG. Molecular classification of unknown primary cancer. *Semin Oncol.* 2009;36(1):38-43.
10. Stella GM, Benvenuti S, Gramaglia D, et al. MET mutations in cancers of unknown primary origin (CUPs). *Hum Mutat.* 2011;32(1):44-50.
11. Pentheroudakis G, Briasoulis E, Pavlidis N. Cancer of unknown primary site: missing primary or missing biology? *Oncologist.* 2007;12(4):418-25.
12. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. *Lancet.* 2012;379(9824):1428-35.
13. Monzon FA, Koen TJ. Diagnosis of metastatic neoplasms: molecular approaches for identification of tissue of origin. *Arch Pathol Lab Med.* 2010; 134(2):216-24.
14. Horning SJ, Carrier EK, Rouse RV, et al. Lymphomas presenting as histologically unclassified neoplasms: characteristics and response to treatment. *Journal of clinical oncology.* *J Clin Oncol.* 1989;7(9):1281-7.
15. Iglehart JD, Ferguson BJ, Shingleton WW, et al. An ultrastructural analysis of breast carcinoma presenting as isolated axillary adenopathy. *Ann Surg.* 1982;196(1):8-13.
16. Hainsworth JD, Greco FA. Gene expression profiling in patients with carcinoma of unknown primary site: from translational research to standard of care. *Virchows Archiv.* 2014;464(4):393-402.
17. Pentheroudakis G, Gollfinopoulos V, Pavlidis N. Switching benchmarks in cancer of unknown primary: from autopsy to microarray. *Eur J Cancer.* 2007;43(14):2026-36.