



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

Facultad de Medicina

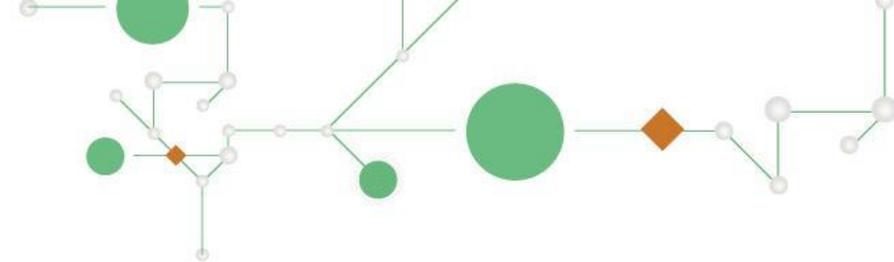
**Enfoque del paciente con cáncer primario de origen
desconocido**

**Approach to the patient with primary cancer of unknown
origin**

**Perlas
Clínicas**

en Medicina





**Enfoque del paciente con cáncer primario de origen desconocido
Approach to the patient with primary cancer of unknown origin**

Natalia Andrea Uribe Ruíz

Residente de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Roberto Benavides Arenas

Internista Hospital Universitario San Vicente Fundación, Profesor Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

DOI: <https://doi.org/10.59473/medudea.pc.2023.17>

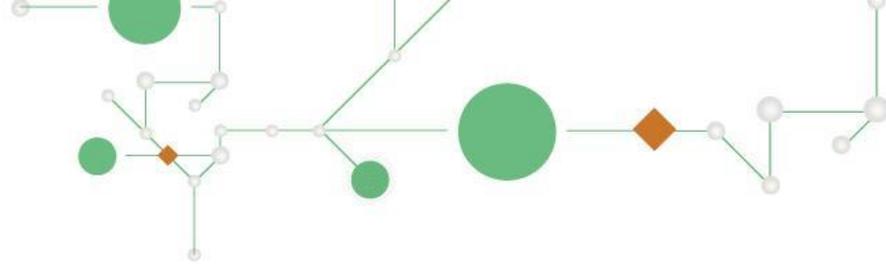
¿Qué es importante repasar antes de leer este capítulo?

- Bases genéticas del cáncer.
- Biología del cáncer.
- Principales sitios de metástasis de acuerdo con el tipo de cáncer identificado.

Los objetivos de este capítulo serán:

- Realizar una aproximación racional del paciente con cáncer de primario desconocido.
- Conocer las situaciones específicas en las cuales está indicado ordenar marcadores tumorales y estudios imagenológicos adicionales en el enfoque del paciente con cáncer de primario de origen desconocido (en inglés, cancer of unknown primary, CUP).
- Realizar una interpretación de la inmunohistoquímica e identificar los tumores primarios más frecuentes.
- Reconocer, enfocar y redireccionar de forma adecuada a los pacientes con un tumor metastásico de origen desconocido con pronóstico favorable.





- Identificar los principales factores que le confieren un pronóstico desfavorable al paciente con CUP.

Palabras clave: Neoplasias, Metástasis de la Neoplasia, Carcinoma, Adenocarcinoma.

Keywords: Neoplasms, Neoplasm Metastasis, Carcinoma, Adenocarcinoma.

Cómo citar este artículo: Uribe NA, Benavides R. Enfoque del paciente con cáncer de primario de origen desconocido. [Internet]. Medellín: Perlas Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; 2022 [acceso día de mes de año]. DOI: <https://doi.org/10.59473/medudea.pc.2023.17>

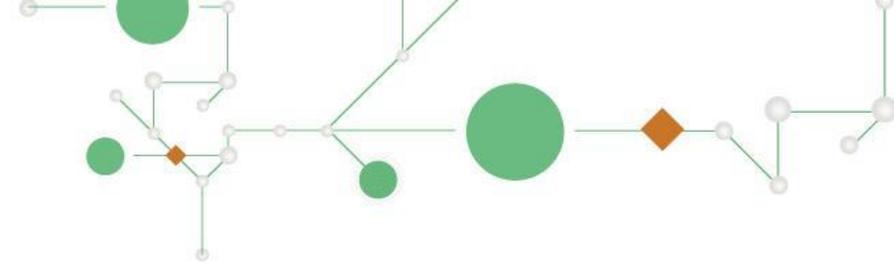
1. DEFINICIÓN

El cáncer de primario de origen desconocido (en inglés, *cancer of unknown primary*, CUP) se define como la confirmación histológica de una metástasis para la cual el sitio anatómico del tumor que le dio origen no puede ser identificado luego de una evaluación inicial exhaustiva y racional que incluye: una historia clínica y examen físico completos, paraclínicos básicos e imágenes, entre ellas, tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis (1).

Epidemiología

El CUP comprende entre el 2 % y el 5 % de todos los tumores diagnosticados en el mundo, con una incidencia de 6-16 casos por 100.000 habitantes/año en los Estados Unidos. La mediana de edad de presentación es alrededor de los 60 años, el trastorno es un poco más común en hombres





que en mujeres, y afecta predominantemente a adultos (menos del 1 % de los pacientes con CUP diagnosticado son niños) (1).

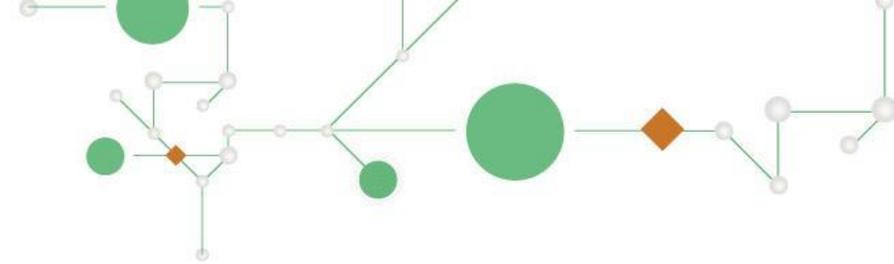
El CUP tiene un curso clínico agresivo, y ocasionalmente un patrón metastásico impredecible. Al momento del diagnóstico, en un tercio de los pacientes tres o más órganos ya están comprometidos. A pesar de una evaluación diagnóstica exhaustiva, la neoplasia primaria permanece oculta en más del 70 % de los pacientes.

En muchas ocasiones el resultado de la autopsia es el que ayuda a comprender el diagnóstico y la historia natural de la enfermedad; los sitios más comunes del tumor primario son páncreas, pulmón, hígado o vía biliar. El 20 % de los tumores tiene un comportamiento favorable principalmente aquellos con origen probable en el colón (2).

Tabla 1. Origen del tumor primario en pacientes con CUP (3).

Órgano	Incidencia (%)
Páncreas	20-26
Pulmón	17-23
Hígado	11
Colón o recto	10
Estómago	3-8
Hígado	4-6
Próstata	3-4
Mama	2
Otros	<2



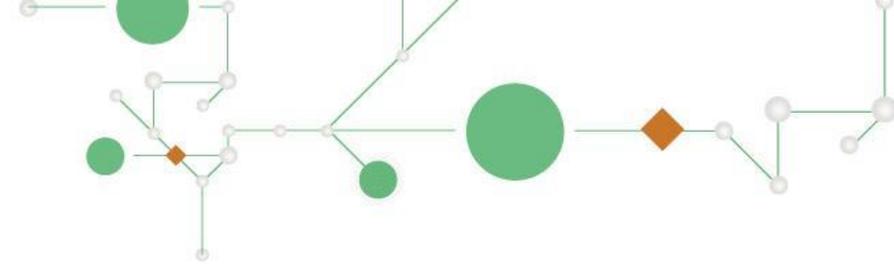


Fisiopatología

No son claros los eventos biológicos que llevan a que el tumor no sea detectado luego de haber presentado metástasis, existen varias hipótesis entre las que se plantean que: el tumor primario experimenta una regresión después de producir las metástasis o se mantiene tan pequeño que es indetectable; otra teoría describe una falla en la migración de células embrionarias completamente diferenciadas que se quedan como células en reposo (células germinales extragonadales), lo que explica el fenómeno de encontrar tales tumores en el retroperitoneo, mediastino o en el canal inguinal. Otro planteamiento sugiere que, si una lesión genética impacta todas las células de la línea germinal, puede ocurrir un CUP, como se ve en gemelos monocigóticos con trastornos como una inmunodeficiencia primaria (síndrome de hiper IgM ligado al cromosoma X); una última teoría se relaciona con células madre adultas neoplásicas, por cuanto se establece que algunos CUP pueden surgir de células madre adultas con múltiples capacidades de diferenciación, y para apoyar esta teoría, algunos estudios han demostrado que las células madre hematopoyéticas tienen la capacidad de diferenciarse en el hígado, el músculo, la piel o incluso en el sistema gastrointestinal, con lo que al final sufren una transformación neoplásica y se convierten en tumores primarios (4).

Se ha descrito la presencia de células tumorales aneuploides en 70 % de los pacientes con CUP. Además, varios investigadores han utilizado inmunohistoquímica para estudiar los oncogenes: c-myc, Ras, BCL-2 y p53; se encontró que estos estaban sobreexpresados en menos de un tercio de los casos de CUP y que la frecuencia de estos hallazgos no parece ser diferente a la de otros tumores sólidos (2).





Clasificación

El 80 % de los CUP son carcinomas, que se dividen en adenocarcinomas bien o moderadamente diferenciados (60 %), seguidos de los adenocarcinomas no diferenciados o pobremente diferenciados (30 %) y los dos últimos subtipos denominados carcinomas de células escamosas (5 %) y neoplasias no diferenciadas (5 %) (2).

Enfoque diagnóstico

Se debe realizar una historia clínica completa y un examen físico muy minucioso, seguido de exámenes básicos de laboratorio; si el paciente no tiene contraindicaciones se debe realizar un estudio imagenológico tomográfico contrastado, además de un estudio histopatológico de una buena muestra tisular, suficiente para identificar el sitio primario acompañado de la inmunohistoquímica para evaluar si el tumor es quimiosensible (2).

Historia clínica y examen físico

Es esencial una anamnesis muy completa, con atención especial en cirugías previas, si se realizaron resecciones es importante indagar por los resultados de los estudios histopatológicos, identificar lesiones que tuvieron regresión espontánea, antecedente personal o familiar de cáncer, hábitos y antecedentes exposicionales relevantes (1,2).

Por su parte, un examen físico completo debe incluir evaluación de todas las cadenas ganglionares, exploración de cabeza y cuello (incluida la tiroides), examen de mamas y de la región pélvica en las mujeres y examen testicular con tacto rectal en los hombres e inspección detallada de la piel (1,2).



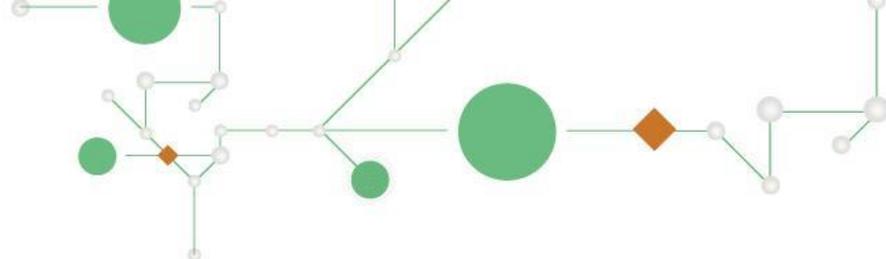


Tabla 2. Síntomas y signos y su asociación con neoplasia (1,2)

Síntoma	Neoplasia
Disfagia	Carcinoma de esófago
Melenas, hematemesis, epigastralgia	Carcinoma gástrico
Ictericia	Carcinoma de páncreas, colangiocarcinoma
Dolor dorsal bajo	Carcinoma de páncreas
Cólico posprandial	Carcinoma de colón
Nevus ulcerado o resección previa de un nevus	Melanoma
Lesión que no sana	Carcinoma escamocelular cutáneo
Leucoplaquia, eritroplasia	Carcinoma escamocelular de orofaringe
Odinofagia	Carcinoma escamocelular de faringe
Hemoptisis y tos	Carcinoma de pulmón
Ingurgitación yugular y edema en esclavina	Carcinoma de pulmón o linfoma
Hematuria	Carcinoma del tracto urinario
Fiebre o dolor en flanco	Carcinoma renal
Retención urinaria	Carcinoma de vejiga
Sangrado Vaginal	Carcinoma de endometrio o vaginal
Ascitis en la mujer	Carcinoma de ovario
Masa testicular	Tumor de células germinales
Adenopatías, fiebre, pérdida de peso, diaforesis.	Linfoma



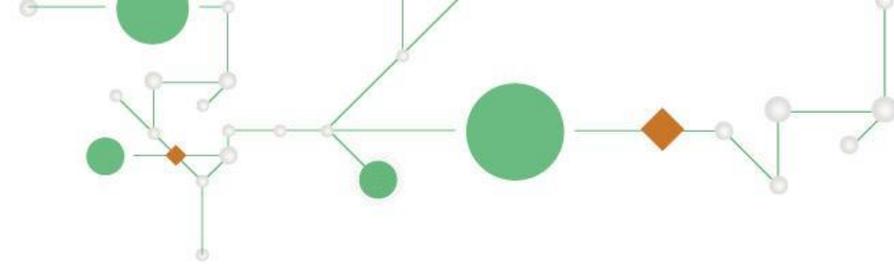


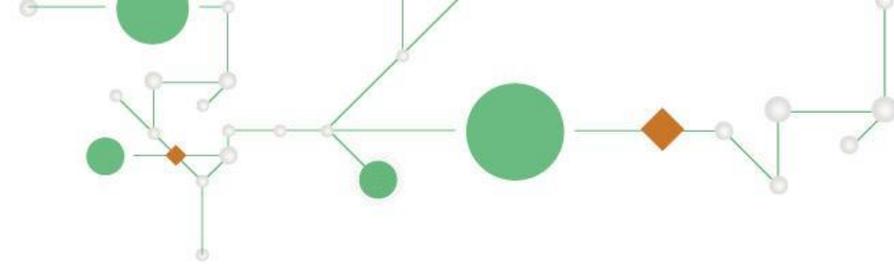
Tabla 3. Hábitos y antecedentes ocupacionales (1,2)

Hábito	Neoplasia
Tabaquismo	Cabeza y cuello Pulmón Esófago Vejiga
Aminas aromáticas	Vejiga
Madera y níquel	Nasofaringe
Asbesto	Mesotelioma
Infección por VIH	Linfoma

Tabla 4. Datos clínico- patológicos y ayudas diagnósticas que deben realizarse antes del diagnóstico de CUP (2)

Datos clínico- patológicos	Test de laboratorio para todos los pacientes	Ayudas diagnósticas en casos seleccionados
<ul style="list-style-type: none">• Confirmación histopatológica de la metástasis.	<ul style="list-style-type: none">• Hemoleucograma.• Ionograma completo (calcio, fósforo).• Transaminasas, bilirrubinas, FA, GGT.• Creatinina y BUN.• LDH, ácido úrico.	<ul style="list-style-type: none">• Mamografía.





<ul style="list-style-type: none"> • Historia médica completa. • Examen físico completo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sangre oculta en heces. • Uroanálisis. 	<ul style="list-style-type: none"> • Resonancia magnética de mama. • Ecografía testicular.
<ul style="list-style-type: none"> • Revisión de la histopatológica con estudio de inmunohistoquímica específico. 	<ul style="list-style-type: none"> • Radiografía de tórax. • Tomografía de tórax, abdomen y pelvis. 	<ul style="list-style-type: none"> • PET. • Alfafetoproteína. • BHCG. • PSA. • CA 125, CA 15-3. • Endoscopia.

Marcadores tumorales

Los pacientes con CUP comúnmente sobreexpresan varios marcadores tumorales de forma inespecífica y no son útiles para determinar el sitio del tumor primario, de ahí que no se recomiende su uso de forma rutinaria (2). Sin embargo, en algunos casos, podría ser considerados:

Gonadotropina coriónica humana β (β HCG) y α -fetoproteína (AFP):

Se incrementan en pacientes con carcinoma pobremente diferenciado de distribución en la línea media, se emplea para verificar la diferenciación germinal de tumores extragonadales (2).

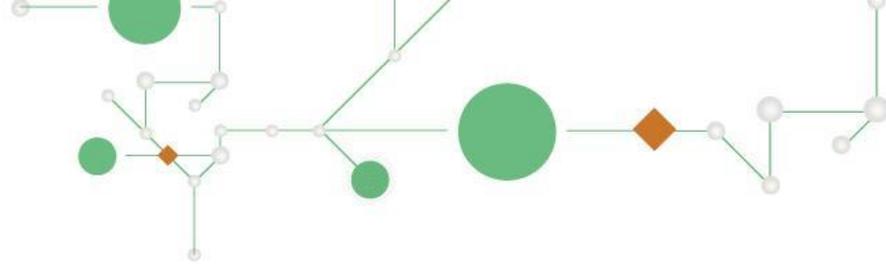
AFP: En títulos altos es específica para hepatocarcinoma, aunque no se presenta en todos ellos (2).

Antígeno específico de la próstata (PSA): Tiene indicación en hombres con enfermedad metastásica predominantemente ósea con compromiso blástico (2).

CA-125: Se debe realizar en mujeres con adenocarcinoma seroso peritoneal (2).

CA15-3: Es útil en mujeres con adenocarcinoma axilar aislado (2).





Estudios imagenológicos

Si no hay contraindicaciones se recomienda realizar una tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis, lo cual sirve para identificar la tumoración primaria en 20-35 % de los pacientes y en los demás para valorar la magnitud de la afección y selección del sitio más favorable de la biopsia. En los sitios donde no se cuente con el recurso se puede iniciar el estudio con radiografía de tórax y ecografía de abdomen.

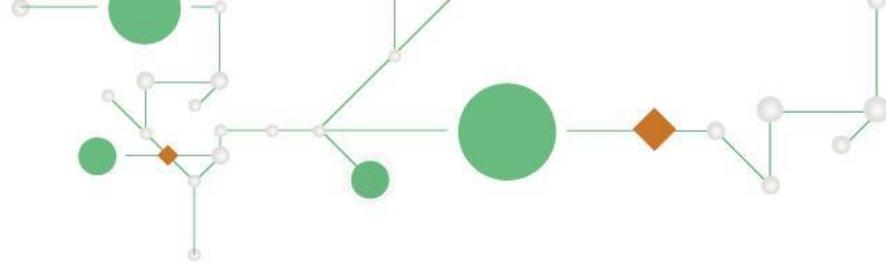
Estudios en escenarios especiales

Mamografía: La mayoría de los autores recomiendan que se realice en todas las mujeres con CUP. Otros sugieren realizarla en aquellas que presentan adenocarcinoma metastásico, sobre todo en aquellas con adenopatía axilar aislada (5).

Resonancia nuclear magnética de la mama: Está indicada en pacientes con adenopatía axilar con sospecha de carcinoma oculto de la mama (tras datos negativos en la mamografía). Permite la detección de hasta el 75 % de casos de cáncer de mama mamográficamente ocultos. Los resultados de dicha imagen influyen en el tratamiento quirúrgico; un resultado negativo permite predecir bajo índice de diagnósticos positivos en la mastectomía (5).

Endoscopia digestiva y colonoscopia: No están indicados de forma rutinaria, ya que tienen baja especificidad y sensibilidad. Se debe realizar en pacientes con síntomas digestivos relevantes o en caso de que los marcadores de inmunohistoquímica sugieran que la metástasis tiene origen en el tracto gastrointestinal (5).





Nasofibrolaringoscopia: Se recomienda realizar en pacientes con carcinoma escamocelular cervical (5).

Fibrobroncoscopia: Se recomienda en pacientes con síntomas respiratorios relevantes o con hallazgos anormales en la imagen de tórax (ejemplo: nódulos pulmonares) (5).

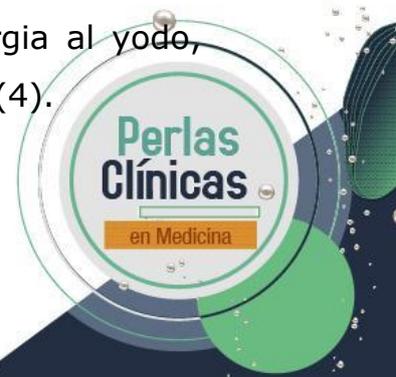
Ecografía testicular: Puede considerarse en hombres con enfermedad metastásica de la línea media y niveles elevados de β -HCG y alfafetoproteína (5).

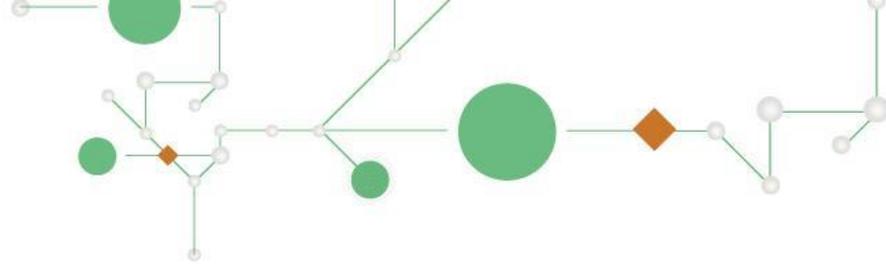
Ecografía ginecológica: indicada si hay metástasis pélvicas o peritoneales y CK7 positivo en la inmunohistoquímica (5).

Tomografía por emisión de positrones (PET-CT): tiene una sensibilidad de 55-100 % y una especificidad de 73-100 % para el diagnóstico del primario en pacientes con CUP. Los datos disponibles al momento muestran que el PET-CT identifica correctamente el origen de un CUP mejor que la resonancia magnética (22-44 % frente a 20-27 %) pero la rentabilidad de usarlo aún no se ha probado, por lo que no se considera una ayuda diagnóstica estándar de atención (4).

Actualmente está limitado a pacientes con linfadenopatía cervical sin tumor primario conocido, en este grupo de pacientes guía la biopsia, determina la extensión de la enfermedad, facilita el tratamiento adecuado, lo que incluye la planificación de los campos de radiación y ayuda al seguimiento de la enfermedad (4).

La contribución diagnóstica de este estudio fuera de la indicación de adenopatía cervical es controvertida y no se recomienda de forma sistemática. Es útil en pacientes elegibles para intervención quirúrgica por enfermedad metastásica solitaria ya que la presentación de la neoplasia fuera del sitio quirúrgico afecta la planificación quirúrgica, también tiene un papel a destacar en pacientes con insuficiencia renal o alergia al yodo, donde las otras imágenes diagnósticas están contraindicadas (4).





Inmunohistoquímica (IHQ)

Las tinciones inmunohistoquímicas son anticuerpos marcados con peroxidasa contra antígenos específicos que se usan para establecer el linaje del tumor. Cada vez es mayor el número de tinciones disponibles, sin embargo, en el caso de CUP no necesariamente es mejor, y se debe dejar claro que las tinciones se deben utilizar de acuerdo con el cuadro clínico del paciente y los resultados de los estudios imagenológicos como base para seleccionar el mejor tratamiento (2).

Se plantean tres pasos de suma importancia para el diagnóstico del CUP:

- 1.** El patólogo debe recibir una muestra adecuada del tejido tumoral o muestras citológicas debidamente procesada (2).
- 2.** Se debe realizar un algoritmo paso a paso con la inmunohistoquímica para definir si se trata de un tumor epitelial ya que los pacientes con tumores no-epiteliales (melanoma, linfoma o sarcoma) son excluidos de los algoritmos diagnósticos de CUP (2).

Luego definir si el subtipo es adenocarcinoma, tumor de células germinales, hepatocelular, renal, carcinoma tiroideo, neuroendocrino o escamoso (2).

Y finalmente identificar el sitio primario del adenocarcinoma (es decir, próstata, pulmón, mama, colon, páncreas, vía biliar u ovario; mediante un panel de anticuerpos contra citoqueratinas, pero cabe mencionar que la IHQ señala el tejido de origen en menos del 30 % de los pacientes con CUP (2).

- 2.** Contacto cercano con el oncólogo clínico para recuperar la información clínica y de laboratorio necesaria (2).



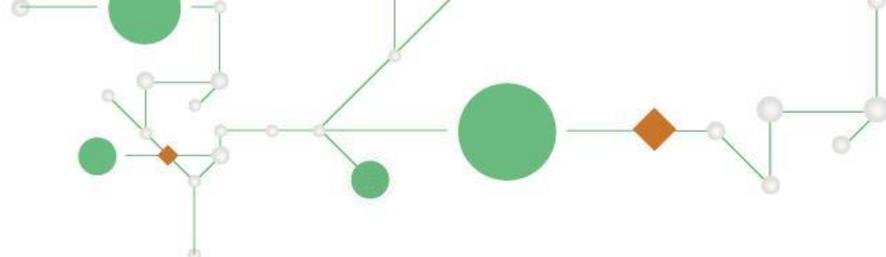


Tabla 5. Aproximación inmunohistoquímica para el diagnóstico de diferentes tipos de CUP (2).

Paso	Diagnóstico
Paso 1 AE1 o AE2 pancitoqueratina Antígeno leucocitario común S100; HBM-45 S100; vimentina	Carcinoma Linfoma Melanoma Sarcoma
Paso 2 CK7 o CK20; PSA PLAP; OCT4, AFP, BHCG Hep- Par 1, canalicular pCEA, CD10 o CD13 RCC; CD10 TTF1, tiroglobulina Cromogranina, sinaptofisina, PGP9.5; CD56 CK5 o CK6; p63	Adenocarcinoma Tumor de células germinales Carcinoma hepatocelular Carcinoma de células renales Carcinoma de tiroides Carcinoma neuroendocrino Carcinoma escamocelular
Paso 3 PSA: PAP TTF1 GCDFP-15, mamaglobina, ER CDX2; CK20 CDX2; CK20; CK7 ER; CA-125; mesotelina; WT1	Próstata Pulmón Mama Colon Páncreas o vía biliar Ovario

* PSA: antígeno carcinoembrionario, PLAP: fosfatasa alcalina placentaria, OCT4: factor de transcripción 4 de unión de octámero, AFP: α -fetoproteína, pCEA: antígeno policlonal carcinoembrionario, RCC: antígeno de carcinoma de células renales, ER: receptor de estrógenos, PAP: fosfatasa ácida prostática.



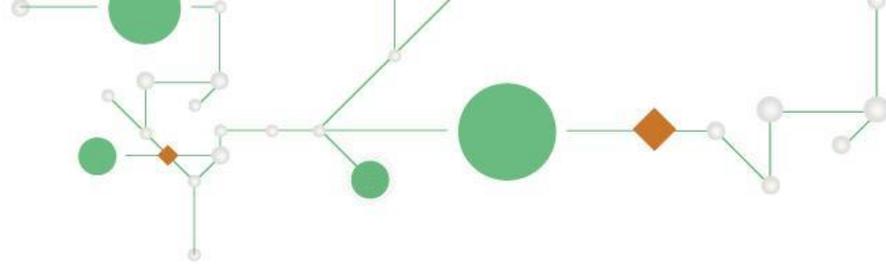
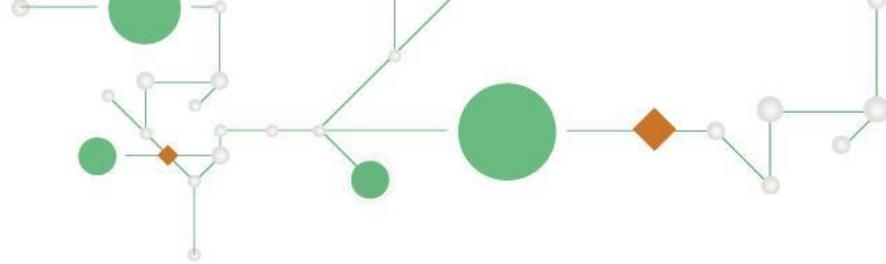


Tabla 6. Perfil de citoqueratinas (CK) en los tumores primarios más frecuentes (3)

Perfil de CK	CK 20 negativo	CK 20 positivo
CK 7 positivo	Adenocarcinoma pulmonar Carcinoma de mama Carcinoma de tiroides Carcinoma endometrial Carcinoma de glándulas salivales Colangiocarcinoma Carcinoma pancreático	Tumores uroteliales Adenocarcinoma de ovario mucinoso Adenocarcinoma pancreático Colangiocarcinoma Cáncer gástrico
CK 7 negativo	Carcinoma hepatocelular Carcinoma de células renales Carcinoma de próstata Carcinoma pulmonar epidermoide y microcítico Carcinoma de cabeza y cuello	Carcinoma colorrectal Carcinoma de células de Merkel





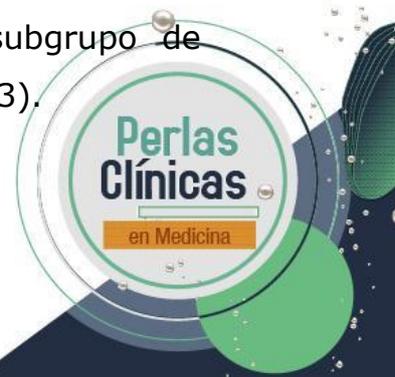
Estrategias de enfoque y tratamiento por subgrupos:

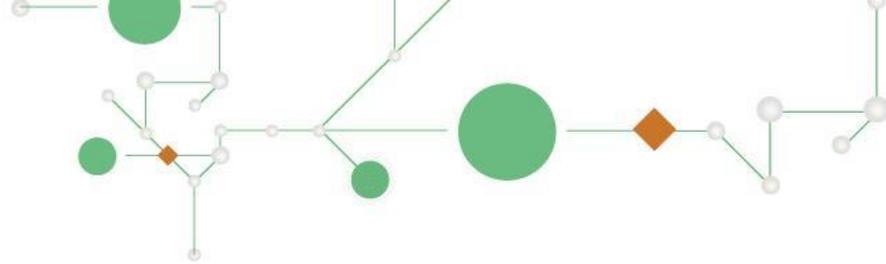
La mayoría de los pacientes con CUP (80 %) pertenecen al grupo de pronóstico desfavorable, y usualmente reciben quimioterapia empírica basada en platinos. El resto de los pacientes (15-20 %) son considerados de buen pronóstico y deben recibir un tratamiento similar al de pacientes con enfermedad metastásica equivalente de primario conocido; con esto se alcanza un control de la enfermedad a largo plazo en 30-60 % de los casos (2).

Pronóstico favorable

Mujeres con adenopatía axilar aislada: Las mujeres con adenocarcinoma que afecta exclusivamente los ganglios linfáticos axilares se deben tratar como cáncer de mama en estadio II- III. Su incidencia oscila entre el 0,12 % y el 0,67 % de todos los cánceres diagnosticados, la edad media al diagnóstico es en promedio de 52 años, el 66 % son mujeres posmenopáusicas. Estas pacientes deben someterse a resonancia magnética si la mamografía es negativa, se deben realizar estudios histopatológicos, coloración con hematoxilina-eosina y examen de microscopía de luz e inmunohistoquímica (detección del receptor de estrógeno, receptor de progesterona, CK 7, CK20, GCDFP-15, expresión de la proteína de mamaglobina o sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico humano (2)).

El tratamiento consiste clásicamente en cirugía, radioterapia adyuvante, terapia hormonal (si la tinción fue positiva para receptor de estrógeno o receptor de progesterona), quimioterapia (basada en antraciclinas y taxanos) y terapia dirigida (con trastuzumab si la inmunohistoquímica o la hibridación in situ con fluorescencia confirman un tumor HER2 positivo). La supervivencia global de este subgrupo de pacientes es del 75 % a los 5 años y del 60 % a los 10 años (3).





Carcinoma pobremente diferenciado con distribución en la línea

media: Afecta predominantemente a hombres jóvenes (edad <50 años), siempre debe valorarse en busca de neoplasia maligna de células germinales extragonadales. Afecta principalmente al mediastino o ganglios linfáticos retroperitoneales y, con menor frecuencia los ganglios supraclaviculares, cervicales o el parénquima pulmonar.

Histológicamente el trastorno se caracteriza como indiferenciado o carcinoma pobremente diferenciado y es positivo para β HCG, AFP, PLAP y OCT4 (3).

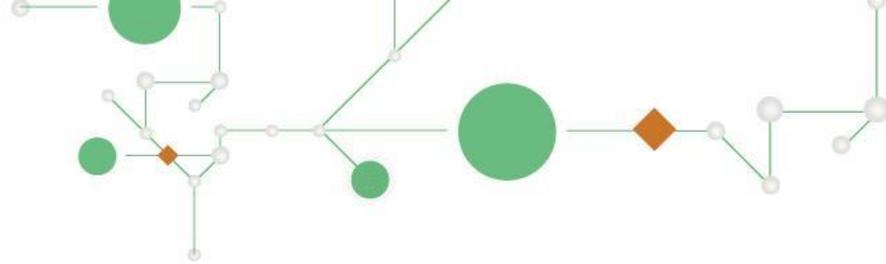
Estos pacientes experimentan una respuesta satisfactoria al tratamiento con la quimioterapia combinada a base de platino, se han observado tasas de respuesta mayores al 50 % y se ha comunicado 10-15 % de supervivencia a largo plazo. Los ancianos (en especial fumadores) que acuden con adenopatía mediastínica tienen mayor probabilidad de presentar cáncer de pulmón o de cabeza y cuello (3).

Carcinoma de células escamosas que afecta a los ganglios linfáticos

cervicales: Constituyen aproximadamente el 5 % de todos los tumores de cabeza y cuello con una incidencia anual de 0,34 casos por 100.000 personas por año. La presentación clínica más frecuente es una masa cervical unilateral e indolora localizadas en el 30-50 % de los casos en los ganglios yugulo-digástricos o superiores. La aspiración con aguja fina tiene una precisión diagnóstica de casi el 95 % y es ampliamente utilizada. Una panendoscopia con anestesia y una nasofaringoscopia flexible y biopsia es recomendado (2).

El PET-CT es una tecnología prometedora en este contexto y capaz de identificar el tumor primario en un tercio de los pacientes.





Estos pacientes deben ser tratados de acuerdo con las guías para pacientes con cáncer de cabeza y cuello, que implican cirugía (cuando sea factible), radioterapia o quimioterapia y radioterapia concomitantes. La tasa de supervivencia a 5 años oscila entre el 20 % y el 60 % (3).

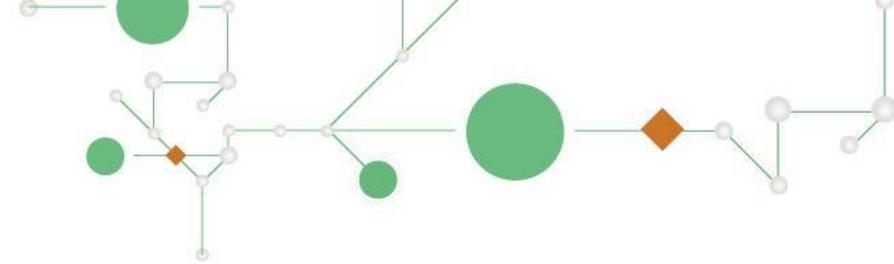
Mujeres con carcinomatosis peritoneal papilar serosa: Se ha utilizado para describir el CUP con carcinomatosis que tiene las características patológicas y de laboratorio de cáncer de ovario (CA-125 elevado), pero sin un tumor primario de ovario identificado en la ecografía transvaginal o en la laparotomía (2).

La enfermedad es muy quimiosensible, con remisión a largo plazo en alrededor del 15 % de las pacientes. El tratamiento para este subgrupo debe seguir las pautas para pacientes con cáncer de ovario en estadio III con citorreducción quirúrgica y quimioterapia (basada en platino y en taxanos) (3).

Carcinoma neuroendocrino: Se reconocen tres tipos, los tumores neuroendocrinos de bajo grado (10 %) que tienen características típicas, carcinoides bien diferenciados o tumores de células de los islotes de primarios desconocidos; el carcinoma anaplásico de células pequeñas (15 % de los pacientes) que es clínicamente similar al cáncer de pulmón de células pequeñas y los de células grandes pobremente diferenciados (75 %) que tienen un curso agresivo (2).

El carcinoma de baja malignidad a menudo tiene un curso indolente y las decisiones de tratamiento se basan en los síntomas y el volumen de la tumoración, los síntomas locales se tratan con análogos de la somatostatina. Las nuevas alternativas han mostrado beneficios en los pacientes con tumores de bajo grado (sunitinib y everolimus).





Mientras que en los pacientes con carcinoma de alto grado se requiere el uso de un régimen doble basado en cisplatino; 20-25 % de los casos han mostrado respuesta completa y hasta 10 % de los enfermos con cuadros iniciales limitados o leves sobreviven más de 5 años (3).

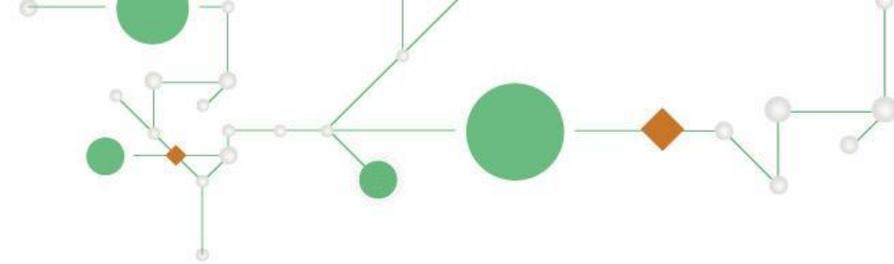
Metástasis óseas blásticas y PSA elevado: Este subgrupo de pacientes con adenocarcinoma tiene cáncer de próstata metastásico y se recomienda el tratamiento de deprivación androgénica. Las pautas de tratamiento además involucran terapias endocrinas y quimioterapia cuando el cáncer se vuelve resistente a la castración, y no olvidar el manejo con bisfosfonatos para prevenir las complicaciones de las metástasis óseas (3).

Carcinoma escamoso que afecta a los ganglios linfáticos inguinales: Se benefician de linfadenectomía con o sin radioterapia en el área inguinal en el posoperatorio. La quimioterapia también se puede contemplar para este grupo de pacientes (5).

Tabla 7. Factores pronósticos (2). IPA: índice paquete año.

Favorables	Desfavorables
Sexo femenino	Sexo masculino
Metástasis única	Múltiples metástasis
Mujeres con adenocarcinoma papilar peritoneal.	Adenocarcinoma metastásico a hígado u otros órganos.
Mujeres con adenocarcinoma axilar aislado.	Adenocarcinoma no papilar peritoneal. Múltiples metástasis cerebrales. Múltiples metástasis pulmonares o pleurales. Metástasis óseas líticas de adenocarcinoma.





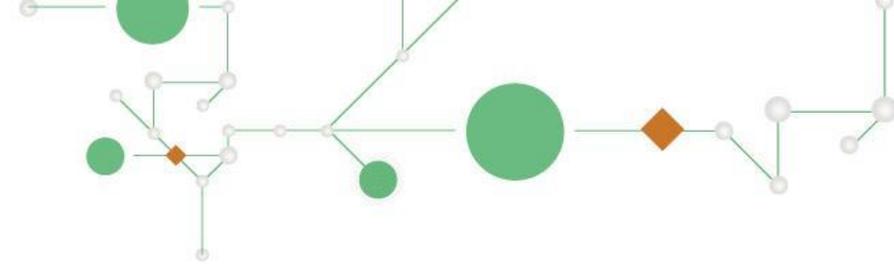
Carcinoma escamocelular que compromete ganglios cervicales. CUP neuroendocrino. CUP pequeño y de localización única, potencialmente resecable. Hombres con metástasis óseas osteoblásticas y PSA elevado. Adenocarcinoma con perfil de cáncer de colon (CK7-, CK20+, CDX2+). Carcinoma pobremente diferenciado de la línea media.	Carcinoma escamocelular de la cavidad abdomino-pélvica.
LDH normal	LDH elevada
Escala de Karnofsky >70	Escala de Karnofsky <70
Edad menor de 65 años	Edad mayor a 65 años
Sin antecedente de tabaquismo	Tabaquismo (IPA >10)

Medicina de precisión

En ausencia de un tumor primario conocido, el desarrollo de estrategias de tratamiento representa un verdadero desafío. La tasa de diagnósticos positivos en la actualidad con los estudios disponibles es de entre 20-30 % en pacientes con CUP. Situación que ha llevado al desarrollo de análisis moleculares especializados, lo que incluye caracterización de expresión génica, RNA mensajero, microRNA y perfiles epigenéticos (5,6).

Con la aplicación de nuevos conocimientos sobre genética y biología molecular, y particularmente con el desarrollo de plataformas de diagnóstico molecular, aparece una opción que podría cambiar la aproximación diagnóstica en el paciente con cáncer, especialmente en aquellos con CUP (5,6).

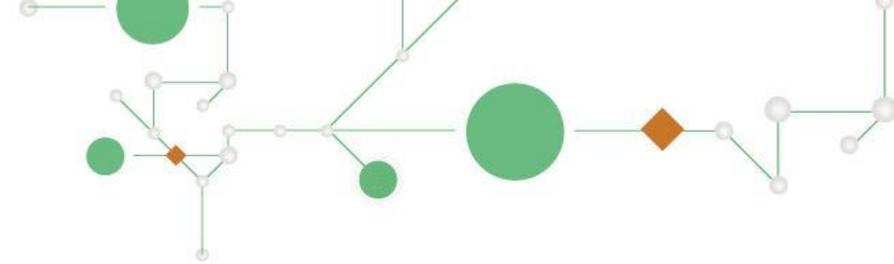




Dado que los diferentes tipos de células tienen patrones específicos de expresión génica, las nuevas plataformas moleculares pueden permitir afinar el diagnóstico del posible origen en muchos casos en los que las técnicas histológicas son limitadas; algunos de estos patrones permanecen durante el proceso de transformación maligna, lo que permite pensar en las plataformas de diagnóstico molecular como una opción útil para determinar el tumor primario con un grado de precisión que oscila entre el 80 y el 95 %, y lo que refleja el gran potencial de estas herramientas para ayudar y mejorar el diagnóstico de los pacientes con CUP (5,6).

A pesar de lo anterior, hasta la fecha, los ensayos clínicos prospectivos aleatorizados no han podido demostrar un beneficio clínico para el paciente con CUP con el uso de terapias dirigidas molecularmente; por lo tanto, no se recomienda su uso de forma rutinaria y se requieren más estudios para identificar biomarcadores que podrían respaldar potencialmente el acceso a terapias más específicas y mejorar la esperanza de vida de los pacientes (5,6).





3. MENSAJES PARA LLEVAR A CASA

- El cáncer de primario de origen desconocido es un grupo heterogéneo de neoplasias, de comportamiento agresivo y elevada mortalidad.
- El CUP representa del 2 al 5 % de todos los tumores diagnosticados e implica un mal pronóstico con una mediana de supervivencia global de 6 meses en comparación con otras malignidades.
- El diagnóstico del CUP se considera un verdadero reto clínico, requiere de una aproximación racional desde una historia clínica y examen físico minucioso, con el uso de las ayudas diagnósticas indicadas y de un estudio histopatológico de una buena muestra tisular para identificar el sitio primario e inmunohistoquímica para determinar si se está frente a un tumor quimiosensible.
- No siempre es necesario ordenar estudios endoscópicos y marcadores tumorales, y se deben identificar los escenarios específicos en que se encuentran indicados.
- El principal objetivo que se persigue en el diagnóstico del CUP es reconocer de forma temprana los subgrupos de pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento específico, para evitar procesos diagnósticos prolongados y costosos que ofrecen poco beneficio terapéutico para el paciente.
- A pesar del notable progreso en la evaluación patológica de los tumores metastásicos observado en la última década, el cáncer de primario desconocido sigue siendo un enigma que las ayudas diagnósticas actuales no pueden resolver fácilmente. Ante lo que la medicina de precisión, aunque aún sin evidencia de beneficios en desenlaces clínicos, en el futuro podría convertirse en el estándar de atención para el enfoque y manejo del CUP.





4. BIBLIOGRAFÍA

1. Lee MS, Sanoff HK. Cancer of unknown primary. BMJ [Internet]. 2020 Dec 7;371:m4050. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/33288500/>
2. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. Lancet [Internet]. 2012 Apr 14;379(9824):1428-35. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/22414598/>
3. Massard C, Loriot Y, Fizazi K. Carcinomas of an unknown primary origin--diagnosis and treatment. Nat Rev Clin Oncol [Internet]. 2011 Nov 1;8(12):701-10. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/22048624/>
4. Tomuleasa C, Zaharie F, Muresan MS, Pop L, Fekete Z, Dima D, et al. How to Diagnose and Treat a Cancer of Unknown Primary Site. J Gastrointestin Liver Dis [Internet]. 2017 Mar;26(1):69-79. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/28338116/>
5. Losa F, Soler G, Casado A, Estival A, Fernández I, Giménez S, Longo F, Pazo-Cid R, Salgado J, Seguí MÁ. SEOM clinical guideline on unknown primary cancer (2017). Clin Transl Oncol [Internet]. 2018 Jan;20(1):89-96. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/29230692/>
6. Laprovitera N, Riefolo M, Ambrosini E, Klec C, Pichler M, Ferracin M. Cancer of Unknown Primary: Challenges and Progress in Clinical Management. Cancers (Basel) [Internet]. 2021 Jan 25;13(3):451. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/33504059>