

METÁSTASIS DE NEOPLASIA PRIMARIA DESCONOCIDA

¿ES EFICIENTE BUSCAR EL ORIGEN?

20 Noviembre, 2009

Formas de Presentación en Oncología



- Tumor Primario
- Tumor Primario + Metástasis
- Metástasis
- Otras (Sd. Paraneoplásicos, lesiones premalignas...)



Cáncer de Presentación Metastásica



- Neoplasia Maligna Avanzada
- Sintomatología derivada únicamente de las metástasis
- Ausencia de signos o síntomas del tumor primario

Punto de partida frente a un proceso diagnóstico

No Identificación del Tumor Primario



CÁNCER METASTÁSICO DE ORIGEN DESCONOCIDO

“cuestiones por resolver”

- Identificación del Tumor Primario Oculto
- Procedimientos diagnósticos
- Pronóstico
- Posibilidades de tratamiento

Cancer Metastásico de Origen Desconocido

Entidad clínica compleja

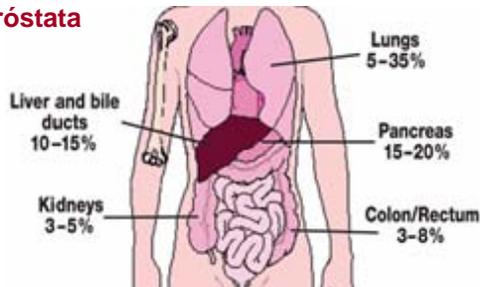
Características clínicas peculiares

Tumor primario con propensión a la diseminación “prematura”

Tumor primario con distribución proporcional diferente a la esperada

↑ ca. páncreas, pulmón no microcítico, vía biliar

↓ ca. Mama, próstata



Patrón metastásico atípico

- ca. Páncreas M1 óseas (x3)
- ca. Pulmón no microcítico M1 óseas (:10)
- ca. Próstata M1 pulmón, hígado, SNC
- ca. Tiroides M1 pulmón

Bases biológicas desconocidas

The unknown biology of the unknown primary tumour

Table 1. Biological features of unknown primary tumours (UPTs)

| | Percent | Reference |
|---|----------|-----------|
| Chromosomal pattern | | |
| Chromosome 1q abnormalities | – | [40] |
| i(12p) in poorly differentiated carcinoma | – | [43, 44] |
| Aneuploidy | 70 | [38] |
| Oncogenes | | |
| <i>c-myc</i> | 96 | [61] |
| <i>ras</i> | 92 | [61] |
| <i>c-erB-B2</i> | 65 | [61] |
| <i>c-erB-B2</i> in PDC/PDA ^a | 11 | [62] |
| <i>bcl-2</i> | 40 | [63] |
| Tumour suppressor genes | | |
| p53 immunohistochemistry | 53 | [63] |
| p53 SSCP/PCR | 26 | [70] |
| Microvessel density | 112 ± 56 | [73] |

Cancer Metastásico de Origen Desconocido

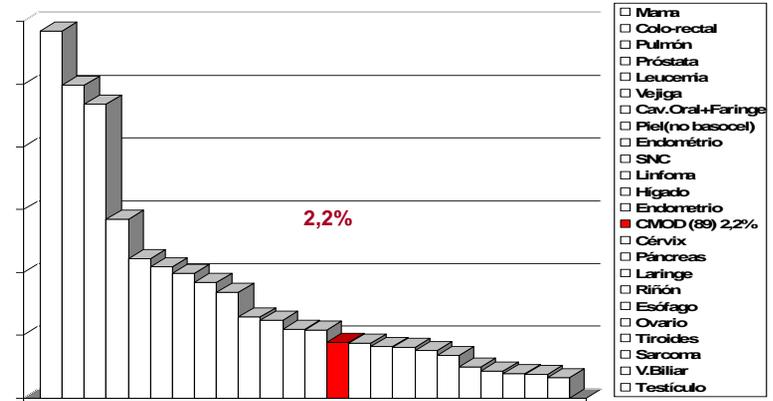
Epidemiología

Distribución de neoplasias según la localización tumoral

CMOD representa el 3-5% de los pac. con cáncer
 Incidencia anual 7-12 casos /100000 (US-SEER)

- Definición utilizada
- Tipo de pacientes estudiados
- Exhaustividad del proceso diagnóstico

Registro HUBellvitge-ICO 2000



Registro Yale-New Haven Hospital

| Año | nº pacientes con cáncer (mediana) | nº pacientes con CMOD (mediana) | % pacientes con CMOD |
|------|-----------------------------------|---------------------------------|----------------------|
| 1940 | 493 | 16 | 3,25 |
| 1950 | 706 | 16 | 2,27 |
| 1960 | 1042 | 32 | 3,07 |
| 1970 | 1374 | 47 | 3,42 |
| 1980 | 2205 | 72 | 3,27 |

Registro Poblacional

| Registro de Tumores de Tarragona | |
|----------------------------------|----------------------|
| Año de diagnóstico | % pacientes con CMOD |
| 1980-81 | 5,6 |
| 1996-97 | 4,5 |
| Registro de Tumores de Girona | |
| 1994-98 | 4,1 |

Cancer Metastásico de Origen Desconocido

Definición y proceso diagnóstico

Definición

- **Cáncer de Presentación Metastásica**
- **Resultado final de un proceso diagnóstico ineficaz**
 - < 1990' Arbitrario
 - > 1990' Protocolos diagnósticos
 - > 2000' Consensus diagnósticos internacionales (Guidelines)

Definición de CMOD

- **Cáncer de presentación metastásica**
- **Confirmación anatomopatológica de metástasis**
- **Ausencia de diagnóstico tras un proceso especialmente dirigido a identificar cualquier Tumor Primario Tratable.**
- **No incluye las situaciones especiales tratables (diferentes según autores)**

Grupo heterogéneo de tumores

- **Formas de presentación**
- **Tipos histológicos**
- **Pronóstico incierto**

Objetivo

- **Identificar Tumores Primarios tratables**
- **Identificar “situaciones clínicas” tratables**

Cancer Metastásico de Origen Desconocido

Tumores Primarios Tratables

Tasa de Respuesta al tratamiento sistémico y supervivencia en el cáncer avanzado

Sensible

TR > 75%
SG 1a. > 75%

Linfoma
Tumor germinal
Ca. Próstata
Ca. tiroides
T. GIST

relativamente sensible

TR > 40%
SG 1a. > 40%

Ca. Mama
Ca. Ovario
Ca. Endometrio
Ca. Vejiga
Ca. célula pequeña pulmón
Ca. ORL y nasofaringe

relativamente resistente

TR < 40%
SG 1a. < 40%

Ca. Colorrectal
Ca. Gástrico
Ca. Esófago
Sarcoma P. Blandas
Osteosarcoma
Hepatocarcinoma
Ca. Renal

resistente

TR < 10%
SG 1a. < 10%

Melanoma
Ca. Páncreas
Ca. Vía Biliar

Cancer Metastásico de Origen Desconocido

Tumores Primarios Tratables

Tasa de Respuesta al tratamiento sistémico y supervivencia en el cáncer avanzado

Tumor Primario

Sensible

TR > 75%
SG 1a. > 75%

Linfoma
Tumor germinal
Ca. Próstata
Ca. tiroides
T. GIST

relativamente sensible

TR > 40%
SG 1a. > 40%

Ca. Mama
Ca. Ovario
Ca. Endometrio
Ca. Vejiga
Ca. cél pequeña pulmón
Ca. ORL y nasofaringe

relativamente resistente

TR < 40%
SG 1a. < 40%

Ca. Colorrectal
Ca. Gástrico
Ca. Esófago
Sarcoma P. Blandas
Osteosarcoma
Hepatocarcinoma
Ca. Renal

resistente

TR < 10%
SG 1a. < 10%

Melanoma
Ca. Páncreas
Ca. Vía Biliar

Situaciones "especiales"

Curables

Carcinomatosis peritoneal por adenocarcinoma (mujeres)
Adp.cervicales o inguinales de ca.escamoso
Adp.axilares de adenoca. (mujeres)

Respondedores

PDC
PDA
Ca. cél pequeña
Ca. neuroectodérmico
Ca. neuroendocrino

Poco o nada respondedores

Adenoca (excepto mama, ovario y próstata)
Ca. escamoso
Sarcoma de partes blandas (excepto GIST c-kit+)

Cancer Metastásico de Origen Desconocido

Planteamiento diagnóstico

Estudio histológico de las metástasis

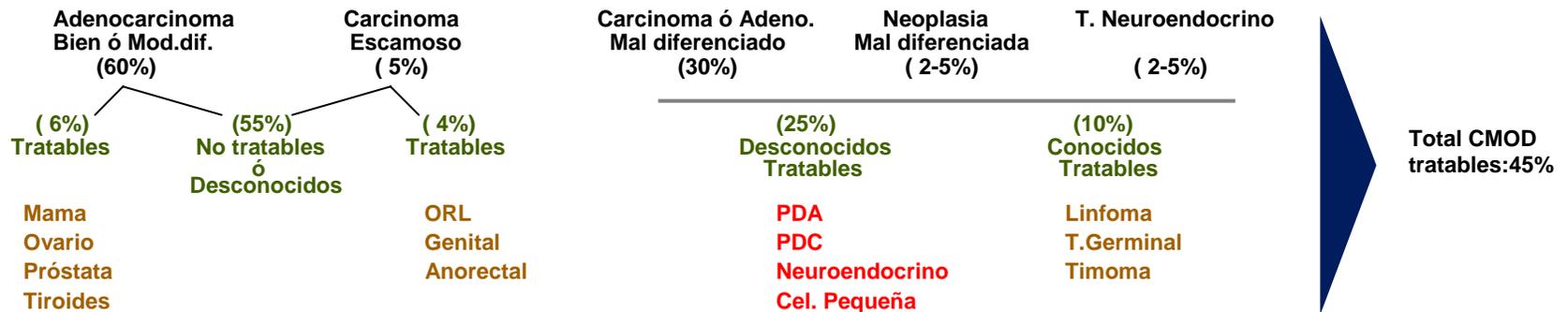
Esencial para dirigir el resto del estudio diagnóstico

- Diagnóstico de malignidad
- Diagnóstico de metástasis

Estudio anatomopatológico “convencional”

- Diagnóstico específico
 - epitelial: tiroides, etc.
 - no epitelial: linfoma, sarcoma, melanoma, germinal, hepatocarcinoma...
- Diagnóstico inespecífico
 - adenocarcinoma bien y mod. diferenciado
 - carcinoma indif. y adenoca. mal diferenciado
 - neoplasia maligna mal diferenciada
 - carcinoma escamoso
 - carcinoma neuroendocrino

Distribución porcentual por grupos diagnósticos y tratamiento



Estudio anatomopatológico “especial”

Utilidad diagnóstica de la inmunohistoquímica en patología tumoral

| Anticuerpo | Origen | Utilidad |
|-------------------------------|--------------------------------------|--|
| Filamentos intermedios | | |
| Pan CK | Epitelio | Adenocarcinomas y Ca escamoso* |
| CK 8 | Epitelio | Adenocarcinomas de epitelio “simple” |
| CK 1/10 | Epitelio | Carcinoma escamoso |
| Vimentina | Mesénquima | Sarcomas, linfomas, melanomas* |
| Desmina | Músculo | Sarcomas |
| Neurofilamentos | Neurona | Tumor neural, tumor endocrino |
| GFAP | Glia | Gliomas |
| Péptidos estructurales | | |
| LCA (CD 45 RB) | Linfocitos (B, T), células mieloides | Linfoma, leucemia |
| EMA | Epitelio, perineuro | Carcinomas, mesotelioma, sarcomas |
| HMB-45 | Melanosomas inmaduros | Melanoma y T relacionados |
| S-100 | Ubicuo | Melanoma, T nerviosos periféricos, etc. |
| Cromograninas | Gránulos neurosecretorios | Tumores neuroendocrinos, apudomas |
| ENE | Neuronas, células neuroendocrinas | T neuroectodérmicos y neuroendocrinos |
| CD 30 | Linfocitos activados (B, T) | E. Hodgkin, algunos linfomas, Ca embrionario |
| Proteínas específicas | | |
| α -FP | Seno endodérmico e hígado fetales | T seno endodérmico (SV), otros T germinales |
| β -hCG | Trofoblasto | Tumores germinales, enfermedad trofoblástica |
| CEA | Epitelio fetal mucosecretor | Adc GI, Adc pulmón, Ca medular de tiroides |
| PSA | Epitelio prostático | Adc prostático |

Panel inmunohistoquímico básico

| Tipo de tumor | Pan CK | LCA (CD 45) | HMB-45* | Vimentina |
|---------------|--------|-------------|---------|-----------|
| Carcinoma | + | - | - | - |
| Linfoma | - | + | - | -/+ |
| Melanoma | - | - | -/+ | + |
| Sarcoma | - | - | - | + |

Panel inmunohistoquímico en ADC/PDA/PDC/PDMN/SC/NET

| Batería básica | Baterías especiales según el diagnóstico anatomopatológico previo | | |
|----------------|---|-----------------|------------------|
| | PDC/PDA/PDMN/SC | NET | ADC |
| Pan CK | Pan T y Pan B | Pan T y Pan B | Tiroglobulina |
| Vimentina | Cromogranina A | Cromogranina A | PSA |
| LCA (CD 45) | Actina | Neurofilamentos | Calcitonina |
| HMB-45 | α -FP y β -hCG | ENE | RH. Estrógenos |
| | CEA | Actina | RH. Progesterona |
| | Calcitonina | Desmina | |
| | CD 30 | | |
| | CK 8 y CK 1/10* | | |

Asociación entre estirpes celulares y marcadores tisulares inmunohistoquímicos

| Tumor | IHQ |
|--------------------------|---|
| T. Epitelial | CK, EMA, (RH, PSA, CEA...) |
| Melanoma | S-100, HMB-45, Vimentina |
| Linfoma | LCA |
| Sarcoma | Vimentina, Desmina, CD34, Colágeno tipo IV |
| Glioma | GFAP |
| T. Germinal | βHCG, αFP, PLAP, CK |
| T. Neuroendocrino | ENE, Cromogranina, Sinaptofisina, CK, EMA |

Marcadores inmunohistoquímicos órgano-específicos

Perfiles de coexpresión de CK7 y CK20 en diversos subtipos tumorales

| CK 7 / CK 20 | |
|--------------|--|
| 7+ / 20+ | Ca. Transicional, Adc. Mucinoso ovárico, Adc. Páncreas. T. via Biliar. |
| 7+ / 20 - | Adc. Mama, Pulmón, Endometrio, Seroso Ovario, Mesotelioma, Timoma, |
| 7- / 20+ | Adc. Colo-rectal. |
| 7- / 20 - | Adc. Próstático, Hepatocarcinoma, Hipernefoma, Ca. Escamoso, Ca. Cél. Pequeña. |

Nuevos marcadores Inmunohistoquímicos

| IHQ | Tumor |
|------------------------------|-----------------------|
| CD30, OCT-4 | T. Germinal |
| CD117 (c-kit) | GIST |
| α -Inhibina | Adc.Suprarrenal |
| CD56, HepPar1 | Hepatocarcinoma |
| GlutationS-Transferasa, CD10 | Ca. cels. renales |
| Thyroid Transferase Factor 1 | Tiroides, Adc.Pulmón |
| Tiroglobulina | Tiroides |
| GCDFP 15 | Mama |
| CDX-2 | Adc. Gastrointestinal |
| CK 17 | Adc. Páncreas |
| Calretinina | Mesotelioma |

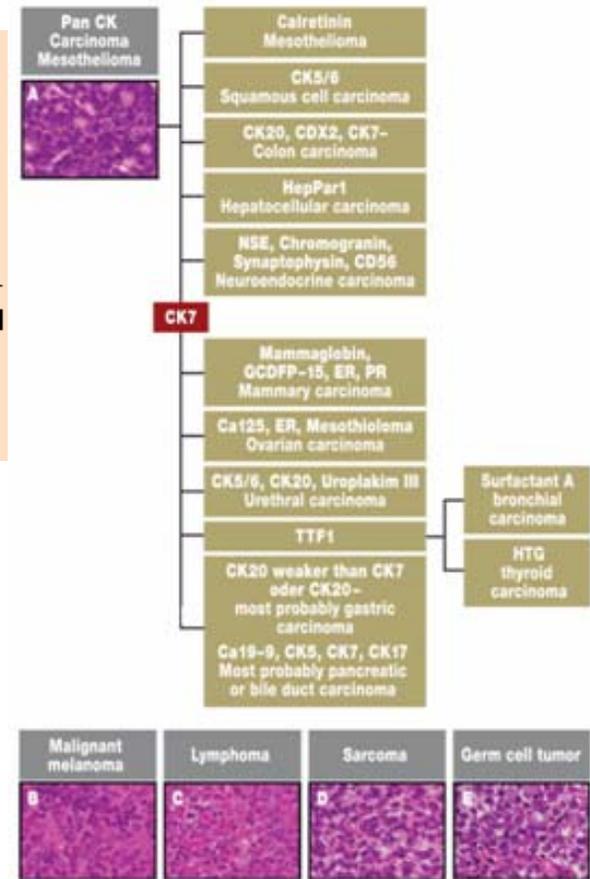
Marcadores inmunohistoquímicos órgano-específicos (porcentaje de positividad)

| | CK7 | CK20 | TTF1 | CDX2 | ER | PSA |
|-----------------|------------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|
| Breast | 93 | 0 (0-19) | 0 | 0 | 59 | 0 |
| Colon | 8 | 90 | 0 | 95 | 0 (0-13) | 0 |
| Lung | 100 | 2 | 71 | 0 (0-2) | 1 (0-11) | 4 |
| Ovary | 91 | 0 (0-19) | 0 | 0 | 23 | 0 |
| Pancreas | 92 | 39 | 0 (0-2) | 0 (0-32) | 0 | 0 |
| Stomach | 55 | 50 | 0 (0-3) | 20 | 1 | 0 (0-3) |
| Prostate | 8 | 0 (0-21) | 0 (0-11) | 2 (0-4) | 10 | 92 |

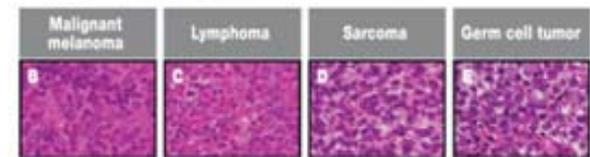
Algoritmos diagnósticos Inmunohistoquímicos

| | | | | | | | | | | | | |
|--------|---|------|-----|---|---|----------|-------------|-------|-----------|-----|--------------|---|
| CK-mix | + | PSA | + | - | - | Próstata | Tiroides | Otros | B72.3 | + | +/- | - |
| | | TGB | - | + | - | | | | | + | + | - |
| | - | PLAP | + | - | | Seminoma | Suprarrenal | | Epitelial | | No epitelial | |
| | | VIM | +/- | + | | | | CGDFP | RE | VIM | | |

| | | |
|------|-------|------|
| CEA | CK20 | PLAP |
| S100 | CA125 | EMA |
| PLAP | | |



| | | |
|----------|-------------|---------------|
| CGDFP-15 | VIM | TTF-1 |
| CEA | EMA | Uroplakin-III |
| S100 | RE | HepPar-1 |
| TGB | RP | p63 |
| CA125 | α FP | WT-1 |
| CK20 | CK7 | |



Validación con CMOD: Identificación del T.Primario: 60-70%

Cancer Metastásico de Origen Desconocido

Planteamiento diagnóstico

Estudio clínico / radiológico / laboratorio.

Estudio diagnóstico básico

- historia clínica y exploración física
- analítica estándar
- RX. Tótax
- Test de sangre oculta en heces

Estudio adicional

- general
 - TAC torácico-abdomino-pélvico
 - Según las presentaciones clínico-patológicas



Adenocarcinoma
bien o mod.diferenciado

Mamografía (mujeres)
Marcadores Tumorales: CA 15.3 y CA125 (mujeres), PSA (varones >40a.)
IHQ: R.Hormonales (mujeres), PSA (varones >40a.), Tiroglobulina

Carcinoma ó Adenocarcinoma
mal diferenciado
ó
Neoplasia mal diferenciada

Mamografía (mujeres)
Marcadores Tumorales: α FP y β HCG
IHQ: R.Hormonales (mujeres), PSA (varones >40a.), α FP y β HCG (varones <65a.)
Antígeno Leucocitario Común(CD45)

Escamoso:

- Adp. Cervicales Panendoscopia
- Adp. Supraclavicular TAC abdomen, Broncoscopia, Esputo inducido
- Adp. Inguinal TAC abdomen

DEFINICIÓN DE
CMOD

INTERESA DIAGNOSTICAR AQUELLO QUE SE PUEDA TRATAR

Cancer Metastásico de Origen Desconocido

Planteamiento diagnóstico

Exploraciones excluidas de un Protocolo diagnóstico

Consensus diagnósticos internacionales

- Analítica de orina
 - Test de sangre oculta en heces
 - **Baterías de Marcadores Tumorales**
 - **Colonoscopia y/o Enema Opaco**
 - **Fibrogastroscoopia**
 - **Tránsito esófago-gastro-duodenal**
 - **Gammagrafía ósea, tiroides...**
 - **Citologías de esputo**
 - **ECO pélvica y ginecológica**
 - **RNM**
- Indicados en caso de síntomas guía. De utilidad solamente en estudios dirigidos o frente a situaciones particulares.
 - Sensibilidad diagnóstica baja en el cáncer de presentación metastásica.
 - Detección de Tumores Primarios “no tratables”.
 - La detección de un Tumor Primario “tratable” ya está prácticamente garantizada mediante la aplicación correcta de un protocolo diagnóstico estandarizado.
- **Indicado en pacientes con M1 únicas, o adenopatías laterocervicales o axilares**
 - **Precisión diagnóstica > 90%. (Indicaciones por definir)**

INEFICACIA DE LOS ESTUDIOS EXHAUSTIVOS ?

Utilidad del PET en Cáncer Metastásico de Origen Desconocido

Estudios realizados en pacientes diagnosticados de carcinoma de origen desconocido para valorar la rentabilidad del PET como prueba diagnóstica en esta entidad

| | Número de pacientes (n) | Porcentaje de detección del tumor primario | Porcentaje de no detección del tumor primario | Comentarios |
|-----------------------|-------------------------|--|---|--|
| Gutzeit A y col. (31) | 45 | PET/TAC 15 (33%) PET 11 (24%) | PET/TAC 30 (67%) PET 34 (76%) | No existen diferencias significativas entre la realización de PET/TAC y otras técnicas de imagen. |
| Aassar OS y col. (32) | 15 | 7 (47%) | 8 (53%) | Estudio realizado en metástasis cervicales aisladas. |
| Lonneux M y col. (33) | 24 | 13 (54%) | 11 (46%) | Altera el manejo terapéutico en el 42% de los pacientes (10 casos). |
| Mantaka P y col. (34) | 25 | 12 (48%) | 8 (32%) | Afecta el manejo y el tratamiento de 11 pacientes (53%). |
| Wong WL y col. (35) | 16 | 8 (47%) | 9 (53%) | Estudio realizado en metástasis cervicales aisladas. Modifica el plan de tratamiento en 9 pacientes (53%). |
| Joshi U y col. (36) | 62 | 29 | 33 | En el seguimiento se detectan tumores primarios en 15 de los 33 casos negativos (su uso en etapas tardías del diagnóstico sería de dudosa eficacia). |
| Nanni C y col. (37) | 21 | 12 (57%) | 9 (43%) | El estudio se ha realizado con PET/TAC. Existe un aumento en el porcentaje de detecciones al asociar el PET al TAC. |

Utilidad del PET en Cancer Metastásico de Origen Desconocido

| | nº pac. | V+ | F+ | V- | F- |
|-------------------|---------|----------|----|----|----|
| Mantaka 2003 | 29 (9) | 12 (41%) | 5 | 8 | 0 |
| Bohislavizki 2000 | 53 (13) | 20 (38%) | 6 | 26 | 1 |
| Lonneux 2000 | 24 | 13 (54%) | 5 | 6 | 0 |
| Lassen 1999 | 20 (11) | 13 (65%) | | | |
| Kole1998 | 29 | 7 (24%) | 0 | 22 | 0 |

T.Primario: 30-40%

T.Primario “tratable”: 5 -15%

(except: adp. cervicales o axilares)

Utilidad del PET en Cancer Metastásico de Origen Desconocido

Statistical Findings for Detection of the Primary Tumor in Patients with Extracervical Metastases

| Statistic | CT | PET | CT and PET Side-by-side Evaluation | Intrinsically Fused PET/CT |
|----------------------------------|------------|------------|---------------------------------------|-------------------------------|
| Sensitivity (%) | 15 (4/26)* | 29 (7/24)* | 32 (8/25)* | 36 (9/25)* |
| Positive predictive value (%) | 80 (4/5) | 70 (7/10) | 80 (8/10) | 82 (9/11) |

Statistical Findings for Detection of the Primary Tumor in Patients with Cervical Metastases

| Statistic | CT | PET | CT and PET Side-by-side Evaluation | Intrinsically Fused PET/CT |
|----------------------------------|------------|------------|---------------------------------------|-------------------------------|
| Sensitivity (%) | 25 (4/16)* | 27 (4/16)* | 29 (5/17)* | 35 (6/17)* |
| Positive predictive value (%) | 67 (4/6) | 57 (4/7) | 83 (5/6) | 86 (6/7) |

Utilidad del PET en Cancer Metastásico de Origen Desconocido

Detection of a Primary Tumor With 18F-FDG PET in Patients With Metastatic Lesions to the Neck.

| References | Patients (no.) | Primary Found (no.) | Percentage Found by PET (%) |
|---------------------------|----------------|---------------------|-----------------------------|
| This study | 42 | 10 | 24 |
| Jungehülsing et al., 2000 | 27 | 7 | 26 |
| Bohuslavizki et al., 2000 | 44 | 15 | 34 |
| Hanasono et al., 1999 | 20 | 7 | 35 |
| Greven et al., 1999 | 13 | 1 | 8 |
| AAssar et al., 1999 | 17 | 9 | 53 |
| Stokkel et al., 1999 | 10 | 5 | 50 |
| Safa et al., 1999 | 14 | 3 | 21 |
| Kole et al., 1998 | 29 | 7 | 24 |
| Braams et al., 1997 | 13 | 4 | 31 |
| Total | 229 | 68 | 30 |

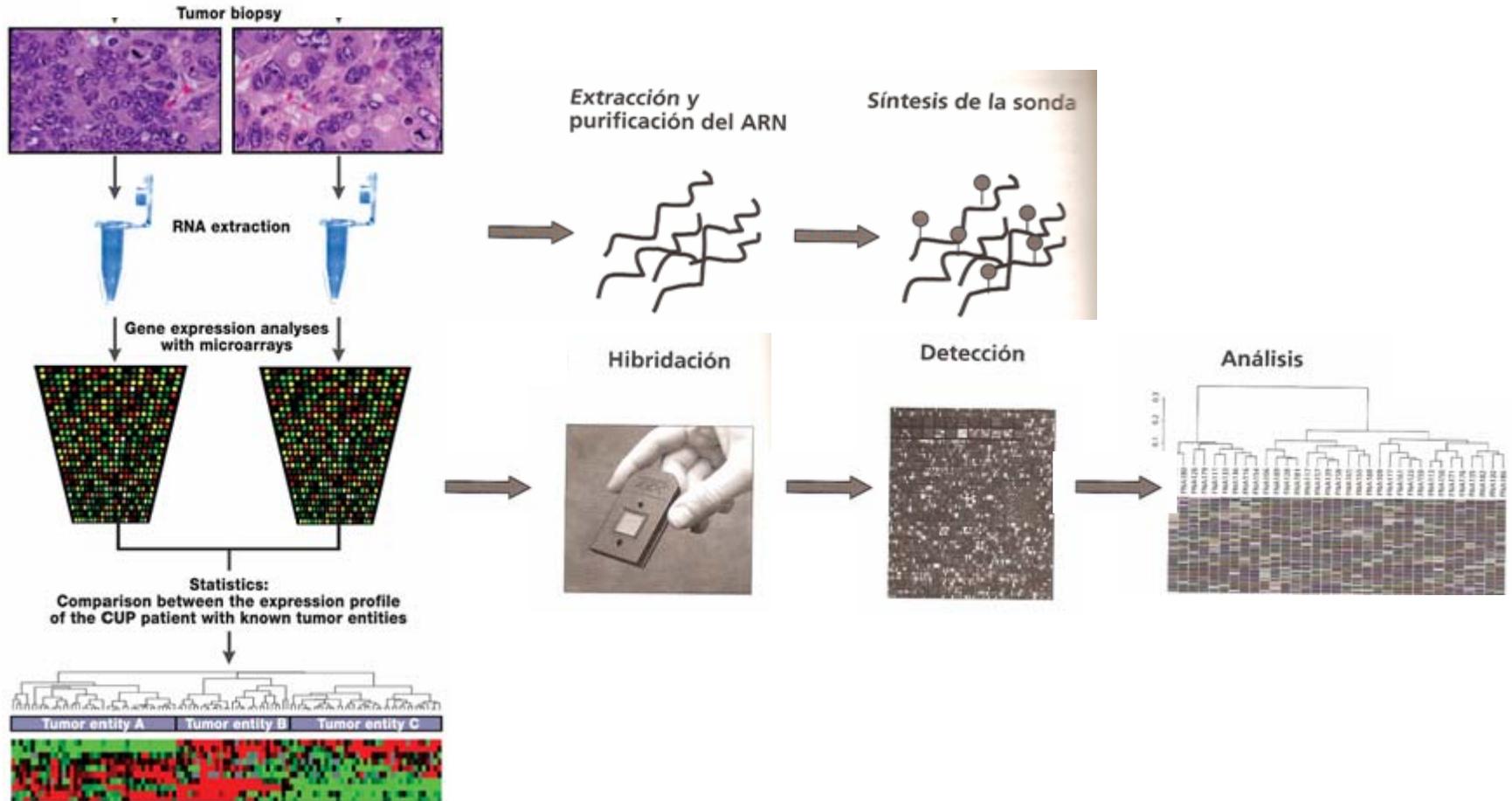
T. Primario 20-40%

T.Primario “tratable”: > 40%

Conclusiones del PET en el CMOD

- Instrumento diagnóstico válido
 - ↑ % diagnóstico T. Primario
 - ↑ % afecta el manejo terapéutico posterior
- Identificación de un T.Primario Tratable: <15%
 - ↓ % diagnóstico T. Primario “tratable”
 - mínima repercusión en la supervivencia
- **Indicado en:**
 - **pacientes con M1 únicas.**
 - **adenopatías laterocervicales o axilares.**
 - **cuando se espere que pueda cambiar el manejo del paciente.**

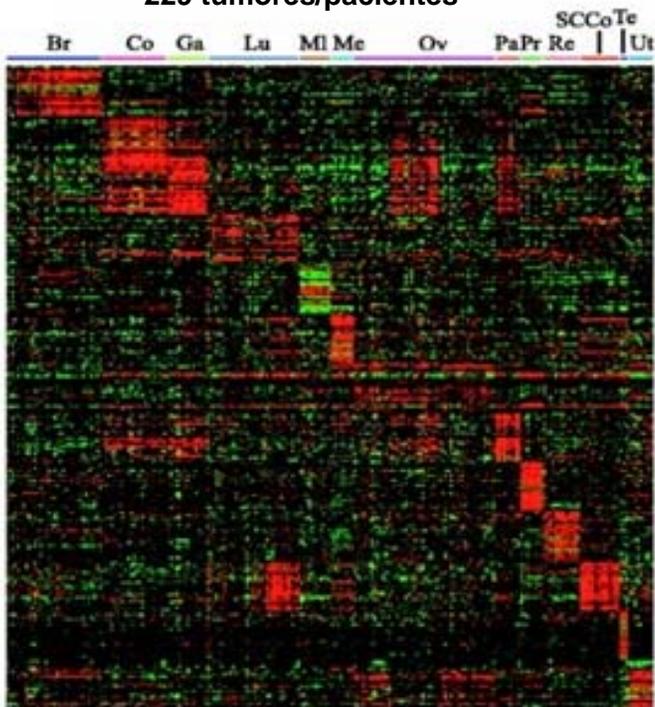
Estudio del Cancer Metastásico de Origen Desconocido con microarrays



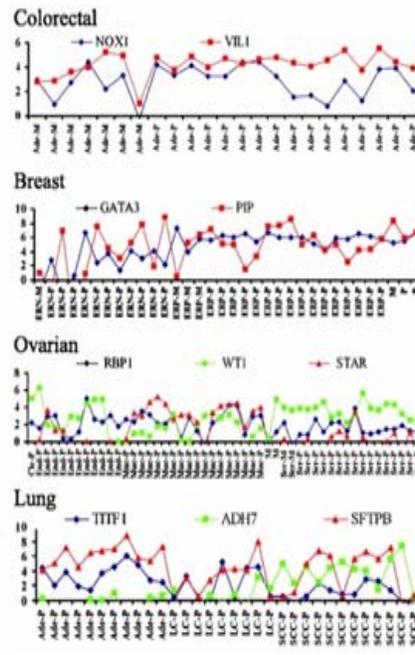
Estudio del Cancer Metastásico de Origen Desconocido con microarrays

The expression of selected cancer type-specific genes across 13 classes and related subtypes

229 tumores/pacientes



Results per tumor class for LOOCV on training set ($n = 229$) using the best variable SVM model

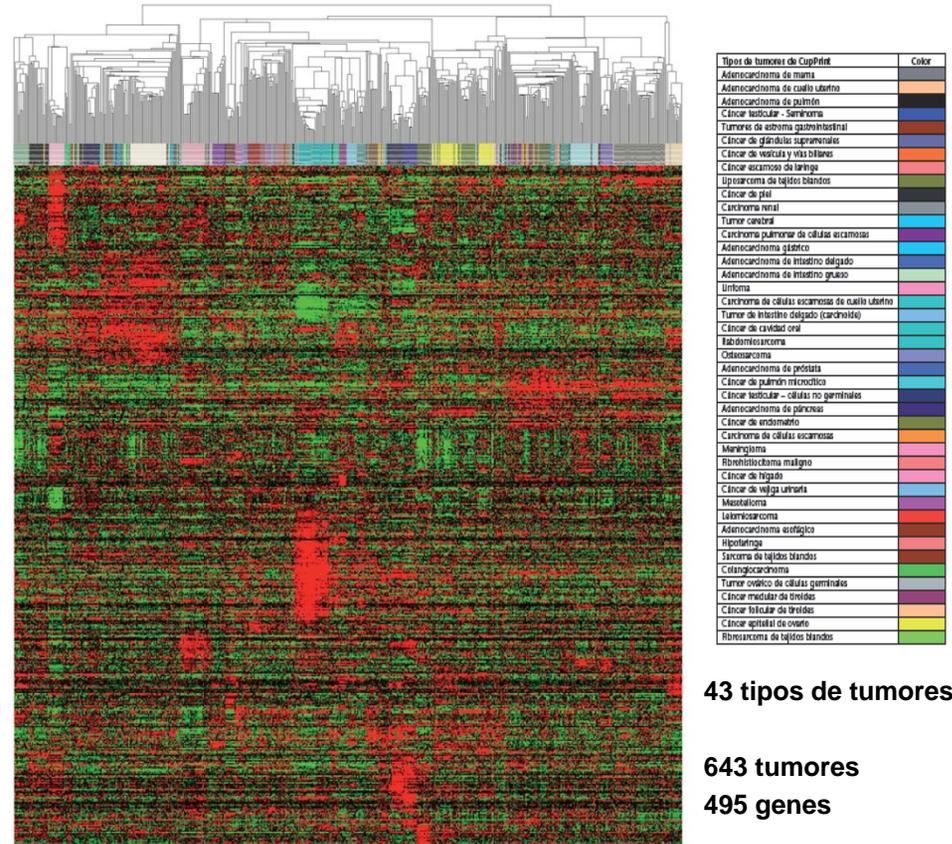
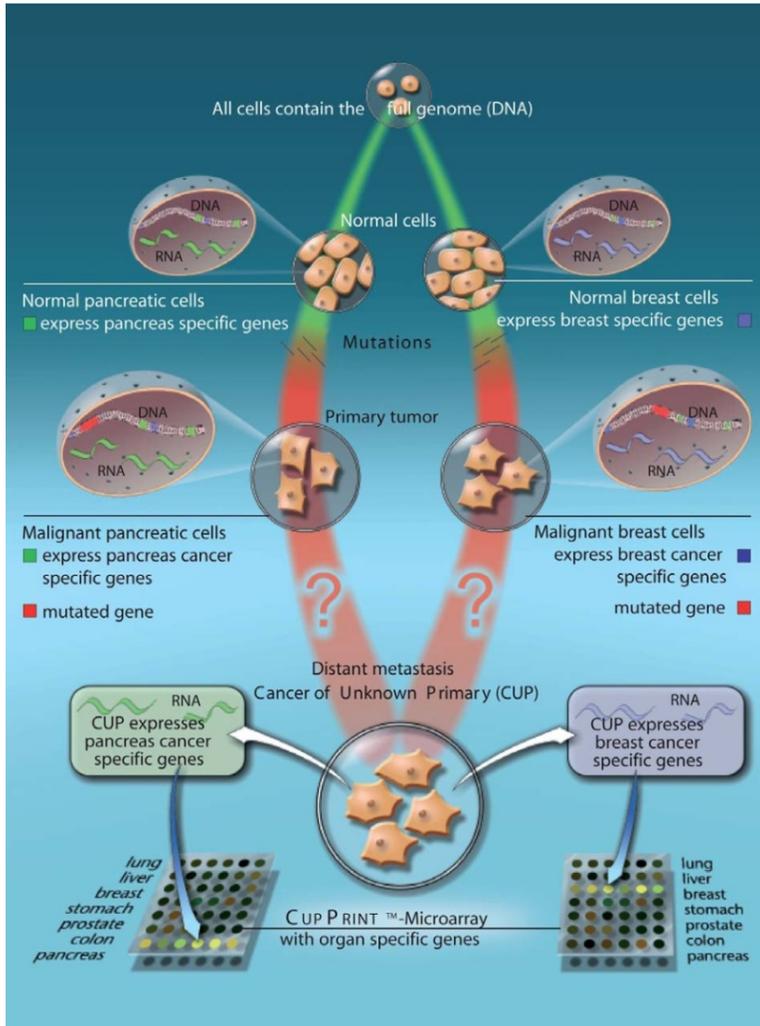


| Class (n) | Niveles de predicción | |
|------------------|-----------------------|------------------------|
| | Correct (n) [H, M, L] | Errors (n) [H, M, L] |
| Breast (34) | 33 [30, 2, 1] | 1 [0, 0, 1] Melanoma |
| Colorectal (23) | 23 [20, 1, 2] | 1 [0, 0, 1] Colorectal |
| Gastric (15) | 14 [12, 2, 0] | 1 [0, 0, 1] Lung |
| Melanoma (11) | 10 [7, 3, 0] | |
| Mesothelioma (8) | 8 [7, 1, 0] | |
| Ovarian (50) | 50 [38, 8, 4] | |
| Pancreas (9) | 8 [4, 2, 2] | 1 [1, 0, 0] Colorectal |
| Prostate (8) | 8 [7, 0, 1] | |
| Renal (13) | 12 [10, 1, 1] | 1 [0, 0, 1] Breast |
| Testicular (3) | 3 [3, 0, 0] | |
| SCCOther (14) | 13 [5, 4, 4] | 1 [1, 0, 0] Lung |
| Uterine (9) | 8 [8, 0, 0] | 1 [0, 1, 0] Ovarian |
| Lung (32) | 31 [24, 4, 3] | 1 [1, 0, 0] SCCother |

+/- 20 genes por cada tipo de tumor

Diagnóstico T. Primario: 96% accuracy

Estudio del Cancer Metastásico de Origen Desconocido con microarrays



Diagnóstico T. Primario 89% accuracy

Marcadores Tumorales

Indicaciones

- Alto valor predictivo
- Alta sensibilidad y especificidad diagnóstica
- Identificación de tumores primarios o situaciones clínicas “tratables”

Consensus diagnósticos internacionales (NCI, NCCN, ESMO)

| Adenocarcinoma Bien ó Mod.dif. | Carcinoma ó Adenocarcinoma Mal diferenciado | Carcinoma Escamoso |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• CA 15.3 (mujeres)• CA 125 (mujeres)• PSA (varones >40a.) | <ul style="list-style-type: none">• aFP y bHCG | <ul style="list-style-type: none">• ninguno |

Marcadores Tumorales

Aportación de los Marcadores Tumorales al diagnóstico del Tumor Primario*

| Ca. Próstata | | | | T. Germinal / Hepatocarcinoma | | | | T. Germinal | | | |
|--------------|----|----|----|-------------------------------|----|-----|-----|---------------|----|----|----|
| | SI | NO | | | SI | NO | | | SI | NO | |
| PSA+ | 12 | 1 | 13 | α FP+ | 2 | 9 | 11 | β HCG + | 1 | 11 | 12 |
| PSA- | 1 | 68 | 69 | α FP - | 1 | 97 | 98 | β HCG - | 1 | 33 | 34 |
| | 13 | 69 | 82 | | 3 | 106 | 109 | | 2 | 44 | 46 |

*Experiencia Institut Català d'Oncologia

| | nº.pacientes | sensibilidad | especificidad | PVP |
|-------------|--------------|--------------|---------------|-----|
| PSA | 82 | 92% | 99% | 92% |
| α FP | 109 | 67% | 85% | 18% |
| β HCG | 46 | 50% | 75% | 8% |

Marcadores Tumorales

| | CEA | | CA19.9 | | CA125 | |
|--------------|------------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|
| | Total | + | Total | + | Total | + |
| CPNCP | 43 | 24 | 33 | 11 | 10 | 9 |
| CPCP | 7 | 2 | 7 | 4 | 0 | 0 |
| Colon-recto | 8 | 7 | 6 | 5 | 2 | 1 |
| Páncreas | 8 | 4 | 4 | 4 | 1 | 1 |
| Próstata | 8 | 1 | 6 | 0 | - | - |
| Gástrico | 7 | 3 | 5 | 2 | 2 | 1 |
| Ovario | 9 | 0 | 8 | 1 | 10 | 10 |
| Mama | 8 | 7 | 7 | 5 | 7 | 4 |
| Otros | 9 | 2 | 9 | 4 | 2 | 0 |
| Desconocido | 41 | 20 | 36 | 19 | 14 | 9 |
| TOTAL | 148 | 70 | 121 | 55 | 48 | 35 |

*Experiencia Institut Català d'Oncologia

Marcadores Tumoraes

Aportación de los Marcadores Tumoraes al diagnóstico del Tumor Primario*

| | Ca. Tracto GI | | | Ca. Páncreas | | | Ca. Ovario | | | | |
|------|---------------|-----|-----|--------------|----|-----|------------|--------|----|-----|----|
| | SI | NO | | SI | NO | | SI | NO | | | |
| CEA+ | 10 | 60 | 70 | CA199+ | 4 | 51 | 55 | CA125+ | 10 | 25* | 35 |
| CEA- | 5 | 73 | 78 | CA199- | 0 | 66 | 66 | CA125- | 0 | 13 | 13 |
| | 15 | 133 | 148 | | 4 | 117 | 121 | | 10 | 38 | 48 |

*Experiencia Institut Català d'Oncologia

| | nº.pacientes | sensibilidad | especificidad | PVP |
|--------|--------------|--------------|---------------|-----|
| CEA | 148 | 67% | 55% | 14% |
| CA19.9 | 121 | 100% | 56% | 7% |
| CA125 | 48 | 100% | 34% | 29% |

Marcadores Tumorales

Aportación de los Marcadores Tumorales al diagnóstico del Tumor Primario*

Pavlidis. Med Pediatr Oncol 1994

85p. CMOD (adenocarcinoma / Indiferenciados)

Estudio diagnóstico y pronóstico: CEA,CA199,CA153, CA125, β HCG y α FP

- . Elevación del Marcador: > 40% (excepto α FP 17%)
- . Diagnóstico de T. Primario: n.s.
- . Respuesta a la Quimioterapia: n.s.

Milovic. Med Sci Monit 2002

45p. CMOD (adenocarcinoma / Indiferenciados)

Estudio diagnóstico y pronóstico: CEA,CA199,CA153, CA125

- . Diagnóstico de T. Primario: n.s.
- . Respuesta a la Quimioterapia: n.s.
- . Tipo histológico: n.s.
- . Carga tumoral (n^o metástasis): n.s.
- . Supervivencia: n.s. (excepto CEA: s).

Colonoscopia

Aportación de la colonoscopia y el TSOE al diagnóstico del Tumor Primario*

Lieberman. Gastrointest Endosc 2000

20.745p. Estudio prospectivo (18 m.) National Endoscopic Database
Detección de pólipos o neoplasias > 9 mm. (relación 5:1)

Grupo I. Síntomas abdominales inespecíficos

(dolor, estreñimiento diarrea...)

7.23%

Grupo II. Test sangre oculta en heces +

17.05%

Grupo III. Asintomáticos

6.45%

p: 0.3

p: <0.0001

Cancer Metastásico de Origen Desconocido

Planteamiento diagnóstico / conclusiones

Definición de CMOD

Diagnósticar aquello que se pueda tratar

Estudios exhaustivos JUSTIFICADOS

**Estudio diagnóstico ineficaz
(Tras descartar un tumor primario tratable)**

Estudios exhaustivos NO JUSTIFICADOS

Tumores primarios tratables

Situaciones clínicas tratables

Tratamientos de quimioterapia de "amplio"

Ensayos clínicos en CMOD

**LA EFICACIA DE LOS ESTUDIOS EXHAUSTIVOS DEPENDE DE LA
CAPACIDAD DE DIAGNOSTICAR TUMORES PRIMARIOS TRATABLES**

Cancer Metastásico de Origen Desconocido

Tratamiento

Situaciones clínicas tratables

Condiciones para las cuales un tratamiento específico pueda ser beneficioso

Metástasis únicas

- Ganglionar
- Visceral
 - Pulmón
 - Hígado
 - SNC

Tratamiento local apropiado:
CIRUGÍA, RT +/- QT

Derrame pleural maligno

Pleurodesis

Metástasis óseas

Bifosfonatos, RT,
Isótopos radiactivos

Condiciones equivalentes a un Tumor Primario tratable

Adenocarcinoma /PDC-PDA

- Adenopatía axilar única **mama**
- Carcinomatosis peritoneal **ovario**
- Metástasis óseas blástica **próstata**

PDC-PDA

- Línea media **T. Germinal**

Carcinoma escamoso

- Adenopatía LTC única **ORL**
- Adenopatía SCL única **CPNCP /ORL**
- Adenopatía inguinal única **c.anal /vulva**

Ca. Neuroendocrino

- Bien diferenciado **T. Carcinoide**
- Mal dif. ó cél. Pequeña **CPCP**

Parámetros a tener en cuenta:

Formas de presentación y localización
Tipo histológico
Edad / Sexo

Cancer Metastásico de Origen Desconocido

Tratamiento

Ensayos clínicos en CMOD

Condiciones para las cuales no existe a priori un tratamiento "específico"

Quimioterapia "clásica"

| Autor | Esquema | pacientes | RO (%) | SG (meses) |
|---------------------|-----------|-----------|--------|------------|
| Moertel, 1972 | 5FU | 88 | 16 | 4 |
| Valentine, 1979 | FAC | 13 | 8 | 7 |
| McKeen, 1980 | FAM | 28 | 21 | 8 |
| Anderson, 1983 | CAV | 20 | 50 | 8 |
| Goldberg, 1986 | FAM | 43 | 30 | 11 |
| Pasterz, 1986 | CAFP | 47 | 28 | 7 |
| Sulkes, 1988 | FAM | 15 | 13 | 5 |
| Van der Gaast, 1988 | FAM | 22 | 14 | 8 |
| Treat, 1989 | FAMTX | 19 | 37 | 15 |
| Becouarn, 1989 | FAPH | 85 | 21 | 7 |
| Wagener, 1991 | CDDP | 21 | 19 | 5 |
| Rigg, 1997 | CpFL | 40 | 25 | 8 |
| Warner, 1998 | Cp E oral | 35 | 23 | 6 |
| Woog 2000 | EP | 25 | 32 | 8 |
| Guardiola, 2001 | CAP | - | 50 | 10.7 |
| McDonald, 2002 | MCF | - | 27 | 3.4 |

RO: 20-35%
SG m: 5-8 m

Factores pronósticos

Estado general

LDH

| Estado general | 0-1 | 2-3 |
|----------------|-------|------|
| LDH | ↑ | ↓ |
| SG | 11.7m | 3.9m |
| SG 1 año | 45% | 11% |

Otros:

- Grado indiferenciado
- Edad joven
- Metástasis ganglionares

Cancer Metastásico de Origen Desconocido

Tratamiento

Ensayos clínicos en CMOD

Nuevos agentes citostáticos

| Autor | Esquema | pacientes | RO (%) | SG(meses) |
|------------------|--|-----------|-----------|-----------|
| Hainsworth, 1997 | paclitaxel /carboplatino /etopósido | 71 | 27 | 13 |
| Briasoulis 1998 | carboplatino /epirubicina /etoposido | 64 | 37 | 10 |
| Briasoulis, 2000 | paclitaxel /carboplatino /G-CSF | 72 | 41 | 12 |
| Greco, 2002 | paclitaxel /carboplatino/ gemcitabina | 120 | 25 | 9 |
| Culine, 2003 | cisplatino / irinotecan | - | 38 | 6 |
| Culine, 2003 | cisplatino /gemcitabina | - | 55 | 8 |
| Pittman, 2003 | gemcitabina /carboplatino | 26 | 39 | - |
| Greco, 2003 | paclitaxel /carboplatino /etoposido>>> gemcitabina /irinotecan | 132 | 30 | 9.1 |
| Park,2004 | paclitaxel /cisplatino | 37 | 42 | 11 |
| Ajjai, 2008 | carboplatino / gemcitabina /capecitabina | | | |
| Yonemori, 2009 | Irinotecan /carboplatino | 45 | 42 | 19 |
| Schuetz, 2009 | oxaliplatino /capecitabina | 51 | 12 | 7,5 |
| Greco, 2000 | docetaxel /cisplatino | 26 | 22 | 8 |
| | docetaxel /carboplatino | 47 | 24 | 8 |
| Dowel 2001 | paclitaxel /carboplatino /5FU | 17 | 19 | 8.4 |
| | carboplatino /etoposido | 17 | 19 | 6.5 |
| Hainsworth, 2007 | Bevacizumab /Erlotinib | 51 | 10 (61SD) | 7,4 |

RO: 20-50%
SG: 7-12 m

Cancer Metastásico de Origen Desconocido

Tratamiento

Ensayos clínicos en CMOD

Nuevos agentes citostáticos

| Autor | Esquema | pacientes | RO (%) | SG(meses) |
|------------------|---------------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Hainsworth, 1997 | paclitaxel /carboplatino /etopósido | 71 | 27 | 13 |
| Briasoulis 1998 | carboplatino /epirubicina /etoposido | 64 | 37 | 10 |
| Briasoulis, 2000 | paclitaxel /carboplatino /G-CSF | 72 | | 12 |
| Greco, 2002 | paclitaxel /carboplatino/ gemcitabina | | | 9 |
| Culine, 2003 | cisplatino / irinotecan | | 38 | 6 |
| Culine, 2003 | cisplatino /gemcitabina | | 55 | 8 |
| Pittman, 2003 | gemcitabina /carboplatino | 26 | 39 | - |
| Greco, 2003 | paclitaxel /carboplatino /etoposido> | 132 | 30 | 9.1 |
| Park,2004 | paclitaxel /cisplatino | 37 | 42 | 11 |
| Ajjai, 2008 | carboplatino / gemcitabina | | | |
| Yonemori, 2009 | Irinotecan / | 45 | 42 | 19 |
| Schuette, 2009 | oxaliplatin / | 51 | 12 | 7,5 |
| Greco, 2000 | carboplatino | 26 | 22 | 8 |
| | paclitaxel /carboplatino | 47 | 24 | 8 |
| Dowel 2001 | paclitaxel /carboplatino /5FU | 17 | 19 | 8.4 |
| | carboplatino /etoposido | 17 | 19 | 6.5 |
| Hainsworth, 2007 | Bevacizumab /Erlotinib | 51 | 10 (61SD) | 7,4 |

NO EXISTE UN TRATAMIENTO ESTÁNDAR EN EL CÁNCER DE ORIGEN DESCONOCIDO

RO: 20-50%
SG: 7-12 m

Cancer Metastásico de Origen Desconocido

Tratamiento /Conclusiones

Tumores primarios tratables

Base del diseño de cualquier estrategia diagnóstica en CMOD

- Cuantos mejores tratamientos para el cáncer avanzado, mayor justificación de realizar pruebas diagnósticas.
- Los algoritmos diagnósticos en permanente modificación.

CMOD: Entidad heterogénea de pronóstico generalmente desfavorable

El tratamiento deberá ser individualizado

- 40% de pacientes, el estudio diagnóstico proporciona datos para guiar el tratamiento.
- 60% de pacientes, no encuadrables en un grupo específico de tratamiento.
 - Tratamiento empírico (NO EXISTE ESTÁNDAR)
 - Importancia de los factores pronósticos
 - Ensayos clínicos

Ensayos clínicos

El objetivo debería ser la SLP ó SG

- Mayores tasas de RO se suelen asociar a una mayor SG.

Futuro prometedor

- Tratamientos dirigidos a la inhibición de las dianas celulares seleccionadas previamente.
- Desarrollo de técnicas diagnósticas basadas en la identificación de antígenos o componentes estructurales de las células.
- Detección de genes cuya activación se asocia con ciertos tumores.