

# METÁSTASIS DE NEOPLASIA PRIMARIA DESCONOCIDA

¿es eficiente buscar el origen?

Dr. Isidoro Martínez Moreno  
Hospital Lluís Alcanyís. Xàtiva.  
Valencia

# Valencia Noviembre/2009



# CÁNCER DE PRIMARIO DESCONOCIDO ( COD)



- **Presencia de enfermedad metastásica histológicamente probada sin que el lugar de origen pueda ser identificado en el momento del diagnóstico ( a pesar de estudio diagnóstico protocolizado).**
- **Síndrome clínico fácil de reconocer pero no es una entidad claramente definida sino que abarca multitud de presentaciones clínicas y patologías.**
- **Uno de los diez tipos de cáncer más frecuentes (3-5%) de todos los cánceres.**
- **Cuarta causa más común de muerte por cáncer.**

# COD. TEORÍAS ETIOLÓGICAS

- Anormalidades genéticas.
- Error en la emigración embriológica.
- Origen en las células madre pluripotenciales.
- Regresión del primario.



# RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ESMO 2008



Historia clínica y examen físico

Analítica de sangre básico y bioquímica.

Análisis de orina y sangre oculta en heces.

TAC tórax- abdomen y pelvis.

Mamografía o MRI

aFP y bHCG

PSA

TAC cabeza y cuello o TAC/PET (opcional)

Endoscopia

- A todos los pacientes
- A mujeres con adenopatía axilar.
- A pacientes con enfermedad metastásica en la línea media.
- A hombres con metástasis óseas de adenocarcinoma.
- Carcinoma de células escamosas con adenopatías cervicales.
- Si existe algún signo /síntoma de sospecha.

Annals of Oncology 19(Supplement 2)106-107,2008

# Implicación del patólogo como eje del diagnóstico

- Tinciones básicas.
- Inmunohistoquímica.
- Estudios genéticos.

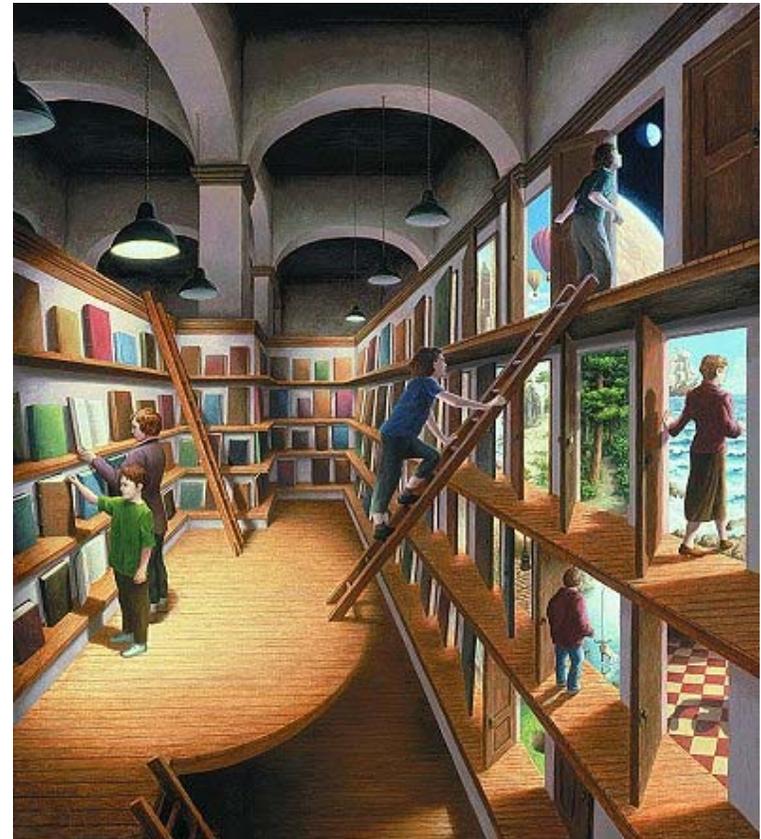
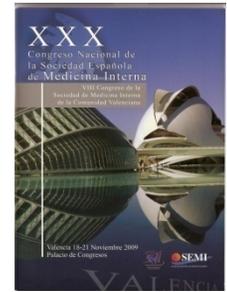


# CASOS DE CANCER DE ORIGEN DESCONOCIDO POTENCIALMENTE TRATABLES.

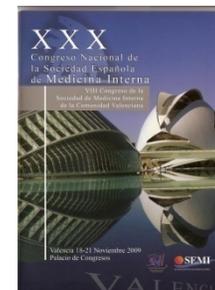


- Adenocarcinoma pobremente diferenciado con características de tumor germinal extragonadal.
- Metástasis de carcinoma epidermoide en adenopatías cervicales e inguinales aisladas.
- Metástasis de adenocarcinoma en adenopatías axilares en mujeres.
- Ascitis maligna en mujeres con adenocarcinoma.
- Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado.
- Metástasis osteoblásticas de adenocarcinoma en varones.
- Pacientes con lesión metastásica única.

# ¿hasta cuando investigar?



# ¿hasta cuando investigar?



- Sólo se diagnosticarán un 15% más durante la vida del paciente.
- Un 20% seguirá sin localización tras la autopsia.
- Una supervivencia media de 6-12 meses y un 20% al año.
- No modificada por la localización del primario.

# PROBLEMAS DE LOS ESTUDIOS

- Pocos casos.
- Cortos seguimientos.
- Patologías heterogéneas.
- Factores pronósticos no equilibrados.



# PET CON 18FDG EN ONCOLOGÍA MÉDICA

## Revisión Sistemática



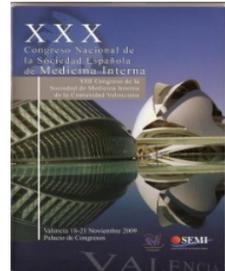
Se revisan 324 artículos. 143 comparan PET con otras técnicas.

### RESULTADOS:

- Diagnóstico de tumor primario de origen desconocido (TOD)  
..... PET puede ser útil en casos de elevación progresiva de marcadores tumorales sin evidencia de lesión en otras técnicas de imagen o para detección de TOD.

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nº 30.  
Madrid, noviembre de 2001  
Rev Calidad Asistencial 2002;17(2):130-1

# Indicaciones de la PET en uso tutelado y medicare(EEUU)



**Tabla 1**  
COMPARACIÓN DE LAS INDICACIONES DE PET CON FDG APROBADAS EN ESPAÑA (USO TUTELADO) Y EN EE.UU. (MEDICARE)

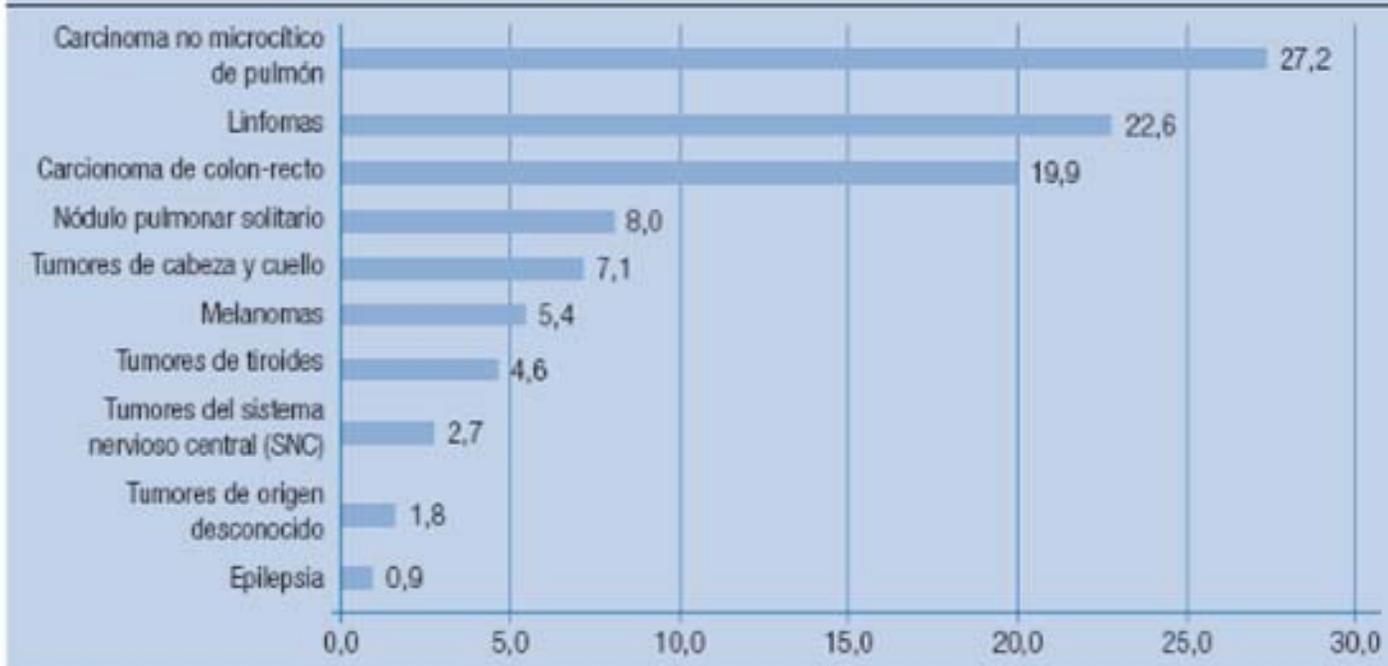
INDICACIONES	APROBADA EN ESPAÑA	APROBADA EN USA
<i>Nódulos pulmonares solitarios</i>	- < 4 cm, radiológicamente indeterminados	- < 4 cm, radiológicamente indeterminados
<i>Carcinomas colorrectales</i>	- sospecha clínica, radiológica o analítica de recurrencia	- sospecha clínica, radiológica o analítica de recurrencia
<i>Melanomas</i>	- sospecha de recurrencia operable - estadificación Breslow > 4mm	- sospecha de recurrencia sin restricciones - estadificación Breslow > 1mm - reestadificación
<i>Linfomas</i>	- estadificación inicial - masa residual	- estadificación inicial - reestadificación - sospecha de recurrencia
<i>Carcinomas pulmonares no microcíticos</i>	- estadificación inicial sólo si son operables por TAC	- estadificación inicial sin restricciones - reestadificación - sospecha de recurrencia
<i>Carcinomas de cabeza y cuello</i>	- sospecha de recurrencia operable	- estadificación inicial sin restricciones - reestadificación - sospecha de recurrencia
<i>Carcinomas diferenciados de tiroides</i>	- ↑ tiroglobulina y rastreo con <sup>131</sup> I negativo	- incluida en carcinomas de cabeza y cuello
<i>Carcinomas medulares de tiroides</i>	- ↑ calcitonina y pruebas de imagen negativas	- incluida en carcinomas de cabeza y cuello
<i>Carcinomas de esófago</i>	- no incluida	- estadificación inicial - reestadificación - sospecha de recurrencia
<i>Carcinomas de mama</i>	- no incluida	
<i>Tumores cerebrales</i>	- gliomas I y II tratados, con síntomas y RNM indeterminada	- no incluida
<i>Metástasis de tumor de origen desconocido</i>	- susceptibles de tratamiento radical y sin evidencia de tumor primario	- no incluida

# REGISTROS EVALUATIVOS PET DE MADRID Y CATALUÑA I

Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2008. Informes de Evaluación Tecnologías Sanitarias: UETS N° 2006/08



**Figura 2. Distribución de frecuencias de las indicaciones diagnósticas ajustadas al protocolo de la Comunidad de Madrid**



# REGISTROS EVALUATIVOS PET DE MADRID Y CATALUÑA II

## Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: UETS Nº 2006/08

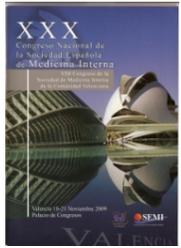


**Tabla 2**

Localizaciones	Cataluña		Madrid	
	N	%	N	%
Metástasis	273	5,7	146	3,9
TM Mama	237	4,9	131	3,5
Melanoma	176	3,7	152	4,1
TM Esófago	155	3,2	21	0,6
TM Cabeza y cuello	118	2,5	198	5,4
TM Estómago	108	2,3	45	1,2
TM Tiroides	81	1,7	127	3,5
TM Riñón	72	1,5	14	0,4
TM SNC	66	1,4	74	2,0
TM Ovario	62	1,3	26	0,7
TM Próstata	15	0,3	11	0,3
TM Localización desconocida	44	0,9	49	1,3
Otras patologías no oncológicas	-	-	28	0,76
Epilepsia	-	-	27	0,7
TM de naturaleza no especificada	-	-	10	0,3
Otras localizaciones	303*	6,3	454**	11,8
NS/NC	210	4,4	-	-

\* Otras localizaciones tumorales en la Comunidad de Cataluña incluyen: extrapulmonares, peritoneo o retroperitoneo, metástasis cerebrales, adenopatía, adenopatías múltiples, cara, lumbosacra, masa abdominal, masa retroperitoneal, mastoides, hueso, tórax, vulva, testículos, intestino delgado, colédoco, páncreas, ojo, abdomen, melsa, trompa uterina, boca, endometrio, timo, corazón, vagina, epilepsia, vía biliar, oreja/conducto auditivo, clavícula, pelvis, lengua, axila y bazo.

# USO TUTELADO DE LA PET CON 18FDG

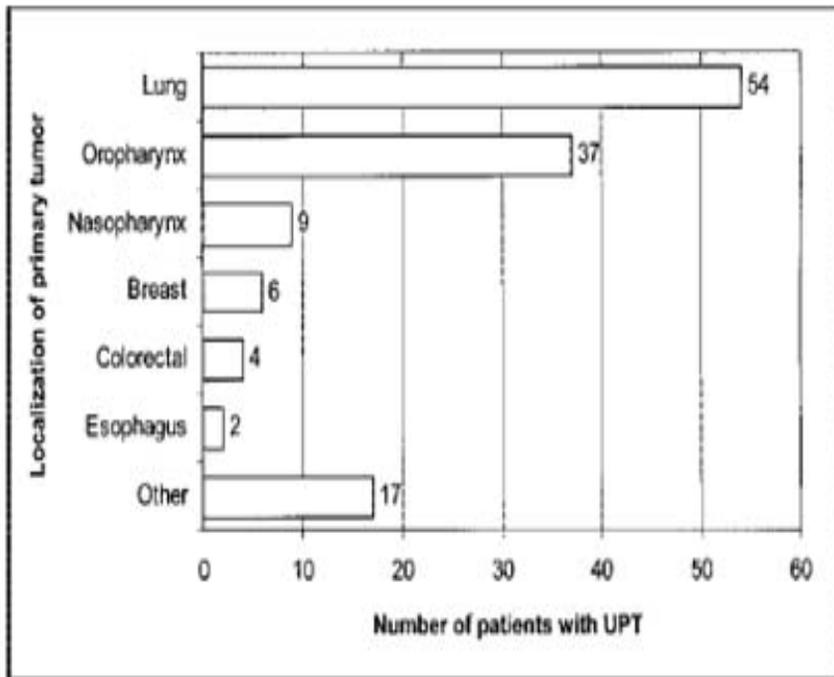
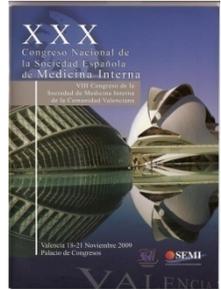


M. RODRÍGUEZ GARRIDO Y C. ASENSIO DEL BARRIO  
Rev Esp Med Nucl. 2006;25(3):217-20

## CONCLUSIONES:

Otra de las indicaciones es la localización de tumor de origen desconocido cuando se confirma la presencia anatomopatológica de metástasis de primario no filiado.

# META-ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE 18 F-FDG PET EN LA DETECCIÓN DEL TUMOR PRIMARIO EN CUP I



**FIGURE 2.** Localization of primary tumors detected by  $^{18}\text{F}$ -FDG PET or by clinical follow-up in patients with UPT included in meta-analysis.

- Entre 1994 y 2001 se seleccionaron 15 artículos de 300 valorados.
- Diagnostico 43%
- Sensibilidad 87%
- Especificidad 71%
- Sugieren iniciar el diagnostico con el PET, dado los escasos falsos negativo.

# El papel del PET en el carcinoma de origen desconocido



- Se revisan 10 ensayos con 221 pacientes reclutados entre 1998 y 2006.
- No incluyen los tumores de con tratamiento específico ni las metastasis ganglionares de epidermoide.
- Todos los pacientes tenían estudio diagnóstico previo y el 94% tenían una lesión única.

Pascal Seve al col. Cancer 2007;109:292-9

# El papel del PET en el carcinoma de origen desconocido.

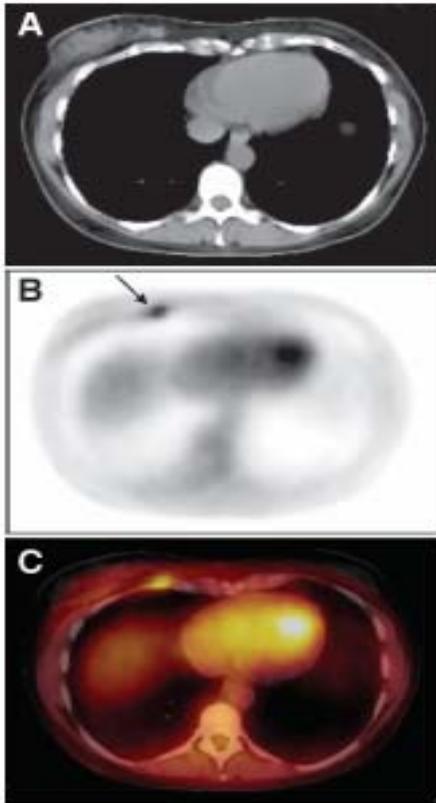


Figure 1. Transverse images in a 41-year-old woman with right axillary lymph node metastases (patient 17). A, CT image does not depict the primary tumor. B, PET and, C, PET/CT images depict breast cancer (arrow), which was later confirmed at pathologic examination.

**Diagnostico 41%.**

**Sensibilidad 91,9%.**

**Especificidad 81,9%.**

**Falsos positivos 58,3%**

**Modifica Tratamiento 37,4%**

# Combinación FDG-PET/TC para la detección de tumores de primario desconocido: meta-análisis y revisión sistemática I

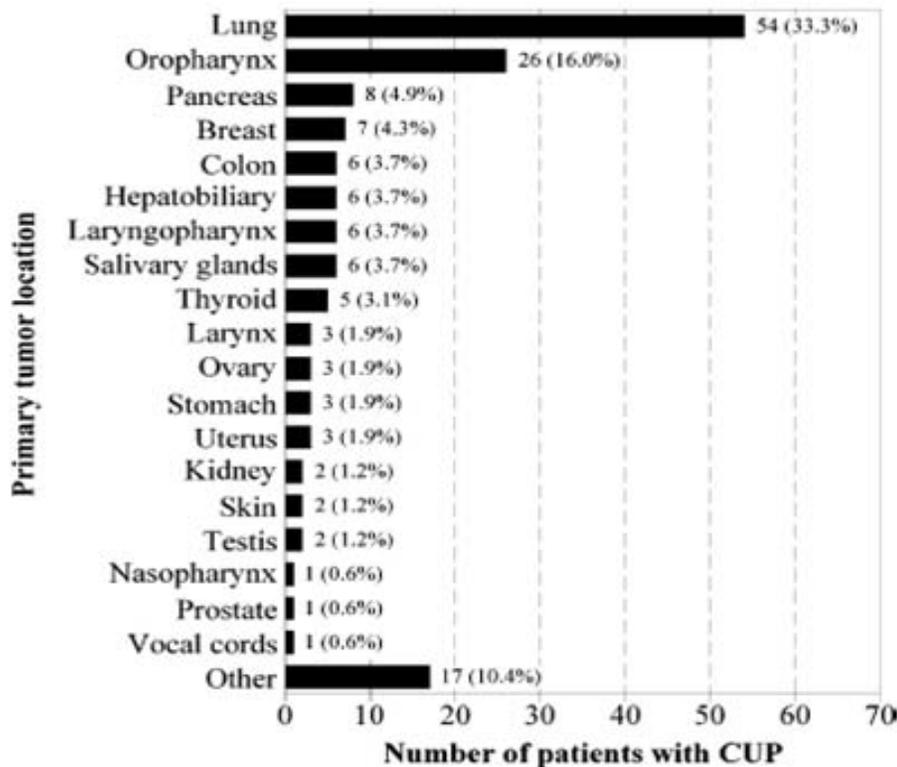


Fig. 1 Locations of primary tumours detected by FDG-PET/CT

433 pacientes en 11 ensayos... hasta marzo 2008.

Tasas de diagnóstico 37%

Sensibilidad 84%

Especificidad 84%

# PAPEL DE FDG-PET VS FDG-PET/TC EN LA DETECCIÓN DE TUMOR PRIMARIO DESCONOCIDO: UN META-ANÁLISIS DE LA LITERATURA



28 estudios con 910 pacientes entre 1990 y 2007

- 21 estudios evaluaron 480 pacientes con CUP mediante FDG-PET el 28,5% de los primarios fueron detectados.
- 8 estudios evaluaron 430 pacientes con CUP mediante F-FDG-PET/CT el 31,4% de los primarios fueron detectados.

FDG-PET/CT

Especificidad 0.83%

Sensibilidad 0,78%

Diagnóstico 31,4%

PET

Especificidad 0.79%

Sensibilidad 0.78%

Diagnóstico 28,5%

# PET Y PET-TAC en el cancer de origen desconocido



- Modifican la actitud terapeutica entre un 35 -40%
- Especialmente útil en:
  - Metastasis ganglionares cervicales de carcinoma escamoso.
  - Cuando lo resultados pueden variar una indicación con intención curativa.

# La uniformidad es una ficción: **factores pronosticos.**



# CARCINOMA DE ORIGEN DESCONOCIDO: DESARROLLO EN UN CENTRO UN MODELO PRONOSTICO BASADO EN VARIABLES CLINICAS Y SEROLÓGICAS.



- 100 pacientes de 2002 a 2006
- Media de supervivencia 4,7 meses. 22% al año y 11% a los 2 años.
- En el estudio multivariable sólo la situación clínica y la existencia de metástasis hepáticas permanecen como factores pronósticos.

# CARCINOMA DE ORIGEN DESCONOCIDO: DESARROLLO EN UN CENTRO UN MODELO PRONOSTICO BASADO EN VARIABLES CLINICAS Y SEROLÓGICAS.



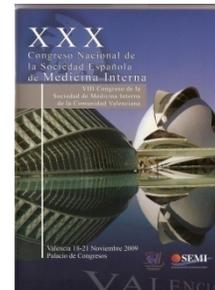
Criterio	Pacientes	Supervivencia media	Supervivencia al año
Ps 0-1 y sin metástasis hepáticas	31	10.8 meses	45%
Ps > o igual 2 o metástasis hepáticas	35	4 meses	12%
Ps > o igual 2 y metástasis hepáticas	34	1.9 meses	3%

# PROTOCOLO DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE ORIGEN DESCONOCIDO. REVISIÓN DE 157 CASOS.



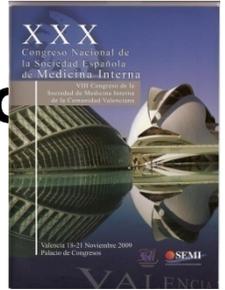
- Estudio descriptivo retrospectivo (1992-96).
- 157 pacientes sin seleccionar los tipos pronósticos, con una mediana de supervivencia de 13 semanas.
- El porcentaje de supervivencia acumulada a 1,3 y 5 años fue del 23%, 11.9% y 10% respectivamente.
- La supervivencia no se vió afectada por la edad, sexo o el éxito en el diagnóstico del primario ( $p>0,05$ )

# FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE ORIGEN DESCONOCIDO TRATADOS CON UN ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA CON PACLITAXEL.



- Desde 1998 a 2001, 48 pacientes no encuadrables en grupos de especial tratamiento. Con un EG igual o inferior a 2.
- Una mediana de supervivencia de 7,4 con 4% de muertes tóxicas.
- EG de 2 supervivencia 2,3.
- Hipoalbuminemia supervivencia 2,8.
- No recomiendan este tratamiento para estos pacientes.

# Desarrollo y validación de un modelo de pronóstico para predecir la supervivencia en pacientes con carcinomas de primario desconocido. I.



- Estudio retrospectivo de 150 pacientes, separados los de tratamiento específico, entre 1989-1998 en un solo centro.
- En función del EG y los niveles de LDH se creó una escala pronóstica.
- En dos centros se reclutaron 116 pacientes incluidos en dos ensayos clínicos para tratamiento con platino.

# Desarrollo y validación de un modelo de pronóstico para predecir la supervivencia en pacientes con carcinomas de primario desconocido. II



	Grupo desarrollo		Grupo validación	
	Supervivencia media	Supervivencia anual	Supervivencia media	Supervivencia anual
EG(0-1) "Y" LDH normal	11.7	45%	12	53%
EG(>1) o LDH elevada	3.9	11%	7	23%

Los autores proponen efectuar ensayos comparando, en el grupo de mal pronóstico, quimioterapia de baja toxicidad con cuidados paliativos

# DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA ESCALA DE CABECERA PARA PREDECIR LA MUERTE A CORTA PLAZO EN PACIENTES CON CANCER DE ORIGEN DESCONOCIDO



- Estudio retrospectivo desde 1993 a 2007.
- Se reclutan 429 pacientes en un solo centro y 409 en varios centros en el grupo de validación.

	Supervivencia en días	Mortalidad a los 90 días
Grupo desarrollo	189	33%
Grupo validación	215	26%

# DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA ESCALA DE CABECERA PARA PREDECIR LA MUERTE A CORTA PLAZO EN PACIENTES CON CANCER DE ORIGEN DESCONOCIDO



- En estudio multivariable para mortalidad antes de los 90 días se definen cuatro parámetros con un punto cada uno:
  - PS>1
  - Comorbilidad que requiere tratamiento
  - LDH 1.5 x valor basal
  - Hipoproteinemia o albuminemia.

	Mortalidad grupo desarrollo	Mortalidad grupo validación
Bajo riesgo (0-1 puntos)	12.5%	13%
Intermedio(2 puntos)	32%	25%
Alto riesgo(3-4 puntos)	64%	62%

Plantean cuidados paliativos como opción terapéutica para el grupo de alto riesgo.

# ¿QUE HACEMOS?



# ASPECTOS FUNDAMENTALES DEL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE ORIGEN DESCONOCIDO



- Los protocolos actuales del manejo del COD se basan, no en la búsqueda de la neoplasia primaria, sino en la identificación de los pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento que prolongue su supervivencia, de acuerdo a las características clínicas e histopatológicas de cada caso.
- Al optimizar el estudio diagnóstico, evitaremos además pruebas infructuosas en pacientes con escasas posibilidades terapéuticas y mal pronóstico a corto plazo.

# POSIBLES DESARROLLOS

- Valoración genética de comportamiento, resistencias farmacológicas y grupo pronostico.
- Distintos trazadores distintos a  $^{18}\text{F}$ -DG como indicadores de respuesta precoz

# Muchas gracias por su atención





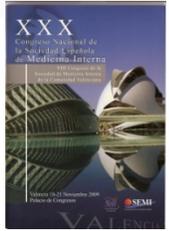
# TIPOS DE CUP

- **Carcinoma pobremente diferenciado, predominantemente enfermedad ganglionar.**
- **Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado.**
- **Carcinomatosis peritoneal de adenocarcinoma seroso en mujer.**
- **Nódulo axilar aislado metastásico en mujer.**
- **Nódulos linfáticos cervicales de carcinoma escamoso.**
- **Metástasis de adenocarcinoma en hueso, hígado u otras localizaciones.**

# TTO PROPUESTO

- **Combinación de quimioterapia basada en platino.**
- **Quimioterapia combinada cisplatino o carboplatino???**
- **Similar a cáncer de ovario FIGO III: cirugía y QT platino**
- **Idéntica a pacientes con cáncer de mama y nódulo similar afecto.**
- **Radioterapia para N1-N2. Para estadios avanzados inducción con QT con platino o combinación QT-RT.**
- **QT de baja toxicidad paliativa o cuidados paliativos.**





# FACTORES PRONÓSTICOS II

<u>Primer autor</u>	<u>Nº de pacientes</u>	<u>Variables adversas pronósticas en análisis multivariantes</u>
Pacientes CUP con carcinoma pobremente diferenciado y adenocarcinoma		
Hainsworth	220	Edad >35 años Fumador > 10 paquetes/año >2 localizaciones de metástasis Metástasis no retroperitoneales ni nódulos periféricos linfáticos LDH elevada
Van der Gaast	77	PS >0 Fosfatasa alcalina elevada en suero
Lenzi	337	Sexo masculino Edad >64 >2 localizaciones de metástasis

# FACTORES PRONOSTICOS EN CUP I



<u>Primer autor</u>	<u>Nº de pacientes</u>	<u>Variables de pronóstico adverso en análisis multivariantes</u>
<b>Pacientes con CUP</b>		
<b>Abbruzzese</b>	<b>657</b>	<b>Sexo masculino Adenocarcinoma Nº de metástasis</b>
<b>Lortholary</b>	<b>311</b>	<b>Sexo masculino PS&gt;1 Adenocarcinoma Nº de metástasis &gt;1</b>
<b>Culine</b>	<b>150</b>	<b>PS&gt;1 LDH aumentada</b>
<b>Sève</b>	<b>317</b>	<b>PS&gt;1 Metástasis hepáticas Elevada comorbilidad Linfopenia LDH elevada en suero Albúmina disminuida en suero</b>

# FACTORES PRONÓSTICOS EN EL CÁNCER DE ORIGEN DESCONOCIDO.



## Factores pronósticos favorables

## Factores pronósticos desfavorables

<b>Sexo</b>	<b>Femenino</b>	<b>Masculino</b>
<b>Localización</b>	<b>Ganglios cervicales, axilares, retroperitoneales</b>	<b>Hígado, pulmón, hueso, ganglios supraclaviculares</b>
<b>Histología</b>	<b>Carcinoma pobremente diferenciado, ca epidermoide, tumor neuroendocrino</b>	<b>Adenocarcinoma</b>
<b>LDH sérica</b>	<b>Normal</b>	<b>Elevada</b>
<b>CEA sérico</b>	<b>Normal</b>	<b>Elevado</b>
<b>Fosfatasa alcalina sérica</b>	<b>Normal</b>	<b>Elevada</b>
<b>Albúmina sérica</b>	<b>Normal</b>	<b>Disminuida</b>
<b>Órganos afectados</b>	<b>Dos o menos</b>	<b>Tres o más</b>
<b>Metástasis hepáticas</b>	<b>No</b>	<b>Sí</b>
<b>RE y RPg</b>	<b>Positivos</b>	<b>Negativos</b>
<b>Situación clínica</b>	<b>Buen performance status</b>	<b>Mal performance status</b>

# Combinación FDG-PET/TC para la detección de tumores de primario desconocido: meta-análisis y revisión sistemática II

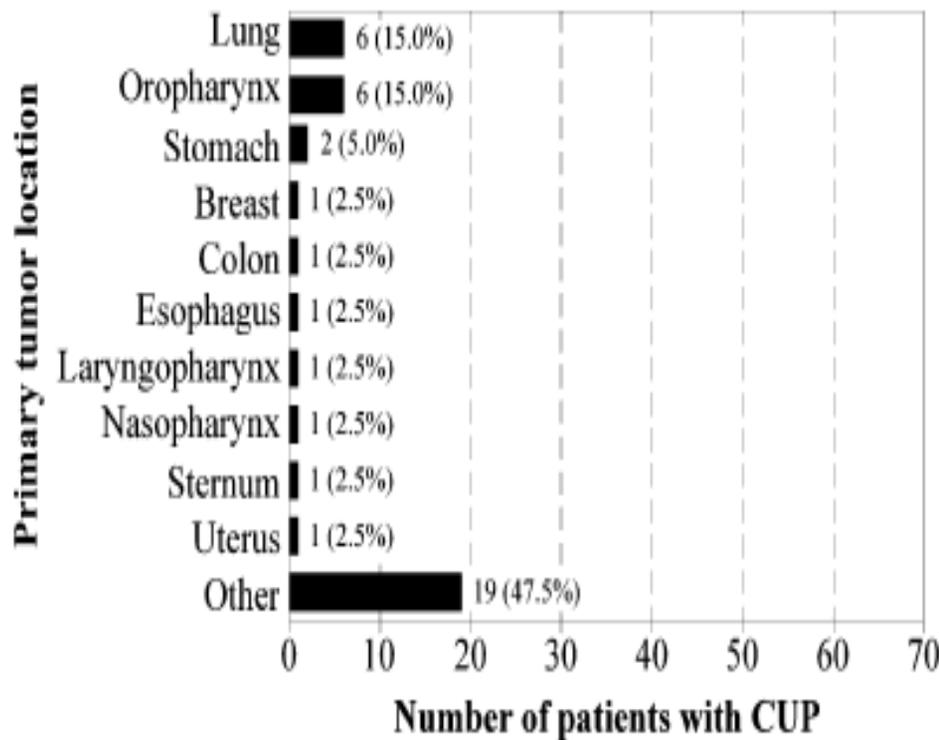
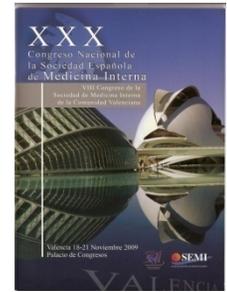


Fig. 2 Locations of false-positive FDG-PET/CT findings

# Combinación FDG-PET/TC para la detección de tumores de primario desconocido: meta-análisis y revisión sistemática III

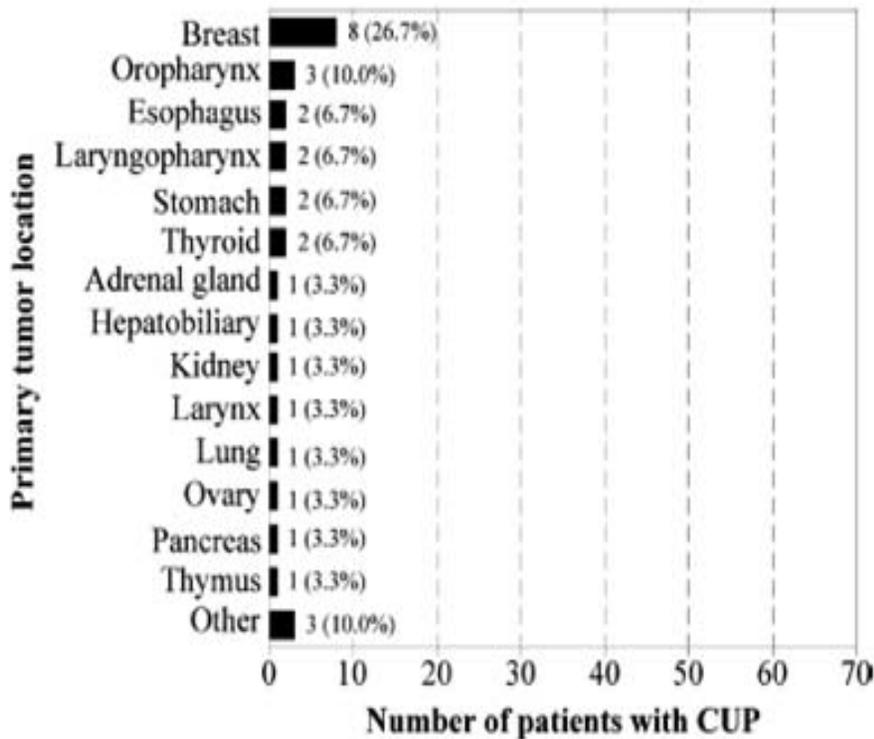
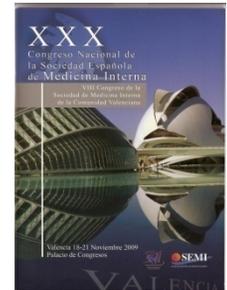


Fig. 3 Locations of false-negative FDG-PET/CT findings

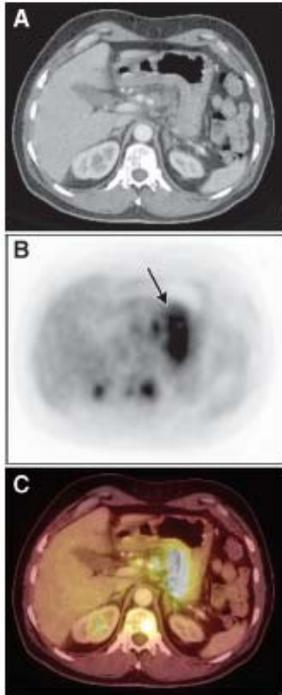


Figure 2. Transverse images in a 61-year-old man with liver metastases (patient 3). *A*, CT image does not show any evidence of the primary tumor. *B*, PET and, *C*, PET/CT images depict the primary tumor (arrow) at the lesser curvature of the stomach. Note additional vertebral metastases.