

XXXII Congreso Nacional de la SEMI

XIV Congreso de la Sociedad
Canaria de Medicina Interna

26-28 Octubre 2011

Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras
Maspalomas. San Bartolomé de Tirajana
Gran Canaria. Las Palmas

 **SEMI**
SOCIETAT CANARIA DE MEDICINA INTERNA
LA VISIÓN GLOBAL DE LA PERSONA ENFERMA

 **FEMI**
FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA



ACTITUD DEL INTERNISTA ANTE LA NEOPLASIA DE ORIGEN DESCONOCIDO



Rosa Apolinario Hidalgo
Servicio de Medicina Interna
Hospital Insular de Gran Canaria

XXXII
Congreso Nacional
de la SEMI



Introducción. Concepto

- ✚ El cáncer de origen desconocido (COD) es una entidad heterogénea definida por la presencia de enfermedad metastásica documentada histológicamente , sin evidencia de neoplasia primaria tras un estudio diagnóstico dirigido.



Introducción. Concepto

- Historia con datos personales, familiares y laborales
- Exploración física completa, incluido
cabeza y cuello
recto
pelvis y
mamas.
- Análisis elemental de sangre
- Bioquímica estándar (transaminasas, LDH, etc)
- Rx PA y L de tórax
- TAC abdominal con pelvis incluida

Introducción.Epidemiología

- ✚ Frecuencia cada vez menor
- ✚ 3-7% de los carcinomas
- ✚ 24.400 casos en el año 2000
- ✚ Edad > 60 años

Introducción.

Consideraciones biológicas

- ✚ Distribución proporcional distinta a la esperada
- ✚ Características histológicas atípicas
- ✚ Metástasis con comportamiento infrecuente o atípico (ej mts óseas por ca páncreas)
- ✚ Diseminación prematura

Introducción

Consideraciones diagnósticas

- Lugar de origen evidente en el transcurso de la enfermedad en un 25% (pulmón y páncreas)
- 20% de las autopsias por carcinomas de origen desconocido no encuentra el primitivo.
 - Páncreas 27%
 - Pulmón 17%
 - Riñón 5%
 - Colon-recto 4%

Introducción.Epidemiología

Pronóstico global malo: mediana de supervivencia de 5-10 meses

Survival of all patients* with unknown primary cancer

Study	No. of patients	Median (mo)	1-year (percent)	5-year (percent)
Yale University ^[1]	1268	5	23	6
M.D. Anderson ^[2]	1000	11	43	11
University of Kansas ^[3]	686	6	21.5	5.1
Charity Hospital ^[4]	453	4	13.9	3.3
Johns Hopkins ^[5]	245	3	18	2
Mayo Clinic ^[6]	150	4	12	0.7
SEER ^[7]	26,050	NR	NR	5
Southeast Netherlands ^[8]	1024	2.75	15	NR
Switzerland ^[9]	543	4	15	NR
Total	31,419	5	22	5

NR: not reported; SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results registries.

* Includes treated and untreated patient groups, all histologies, and clinical presentations.

1. Altman E, Cadman E. An analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site. *Cancer* 1986; 57:120.

2. Hess KR, Abbruzzese MC, Lenzi R, et al. Classification and regression free analysis of 1000 consecutive patients with unknown primary carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999; 5:3403.

3. Holmes ET, Fouite TL. Metastatic cancer of unknown primary site. *Cancer* 1970; 26:816.



Consideraciones diagnósticas

- ✚ Utilidad estudios diagnósticos costosos y molestos?
- ✚ Reconocimiento del subgrupo de pacientes con mayor probabilidad de mejorar tras el tratamiento



Introducción.Epidemiología



**TUMORES INCURABLES
(TTO PALIATIVO)**

**TUMORES
TRATABLES**

CURABLES



Consideraciones diagnósticas

Potencialmente curables	Tratables
Tumores germinales	Mama
Sarcoma de Ewing	Ovario
Epidermoide ORL	Próstata
Indiferenciado cavum	Microcítico pulmón
Tiroides	
Linfoma	

Consideraciones diagnósticas

	Sensible	Relativamente sensible
TR: tasa de respuesta	TR >75%	TR >40%
SG: supervivencia global	SG 1 a > 75%	SG 1a >40%
	Tumores germinales	Mama
	Linfoma	Ovario
	Tiroides	Endometrio
	Próstata	Vejiga
	T GIST	Nasofaringe/ORL
		Microcítico pulmón



Consideraciones diagnósticas

Relativamente resistentes

TR <40%

SG 1 a <40%

Ca Colorrectal

Ca Gastrico

Ca Esofago

Sarcoma partes blandas

Osteosarcoma

Hepatocarcinoma

Carcinoma renal

Resistentes

TR <10%

SG1a <10%

Melanoma

Ca Páncreas

Ca Via biliar



DIAGNÓSTICO

**DATOS OBTENIDOS
DE LA ANAMNESIS Y
EXPLORACIÓN**



PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

DIAGNÓSTICO:

Historia Clínica y Exploración Clínica

- + Síntoma más frecuente :
dolor 75%. Buscar síntomas de localización
- + Antecedentes
familiares, laborales (asbesto) y tóxicos
- + Cirugía previa
- + EF:
meticulosa y repetida: piel, ganglios, tiroides,
tacto rectal, testículos ,mamaria y ginecológica

DIAGNÓSTICO:

Presentación	Lugar probable 1°
Ganglios Cervical sup/medio Cervical inf/supraclavicular	Cabeza y cuello Pulmón,mama,estómago
Axila	Mama,extremidad superior
Ingle	Extremidad inferior, vulva,ano,recto,vejiga, próstata
Piel Extremidad inferior Extr, superior/abdomen Ombligo	Riñón,melanoma Colon,vejiga GI

**DIAGNÓSTICO:**

Presentación	Lugar probable 1º
Cerebro	Pulmón,mama,melanoma
Pulmón	Pulmón,mama.GI,genitourinario
Pleura	Pulmón,mama,GI
Pericardio	Pulmón,mama,linfoma,melanoma
Hígado	GI,pulmón,mama

DIAGNÓSTICO:

Presentación	Lugar probable 1°
Ascitis	Ovario,GI
Médula ósea	mama.microcítico pulmon, próstata,tiroides
Hueso Osteolítico Osteoblástico Mixto	Mieloma,mama,pulmón,tiroides Próstata,sarcoma,carcinoide Mama
Compresión medular	Pulmón,mama,próstata riñón,GI,sarcoma,linfoma,mieloma

DIAGNOSTICO

ESTUDIO BÁSICO EN TODOS LOS CASOS

Historia clínica y exploración física

Hemograma

Bioquímica de sangre y proteinograma

Bioquímica de orina y test de sangre oculta en heces

Radiografía de tórax – TC tórax-abdomen-pelvis

ESTUDIO HISTOLÓGICO DE BIOPSIA DE LESIÓN EN TODOS LOS CASOS

- Microscopía Óptica y Análisis

Imunohistoquímico

**Aplicar de manera adicional según los
casos:**

- Microscopía electrónica

-Estudio citogenético y de biología
molecular

ESTUDIO ADICIONAL SEGÚN EL CASO

- Mamografía o RM mama (opcional) en mujeres con adenopatías axilares
- AFP y β HCG en suero en pacientes con masa retroperitoneal o mediastínica o indiferenciados
- PSA en suero en varones con metástasis óseas de adenocarcinoma
- TC ORL o TC/PET (opcional) en casos de adenopatías cervicales de carcinoma escamoso
- Endoscopias según sintomatología: panendoscopia ORL, broncoscopia, endoscopias digestivas.
- RM en muy pocos casos en los que esté contraindicada la TC.
- PET. Combinación PET-TC.

DIAGNÓSTICO: laboratorio

- ✚ Hemograma
- ✚ Bioquímica
- ✚ Proteinograma
- ✚ Sedimento de orina
- ✚ Sangre oculta en heces
- ✚ Marcadores séricos:

- ✚ B HCG
- ✚ Alfafetoprotina
- ✚ PSA

sistemática

- ✚ CA125
- ✚ CEA
- ✚ Enolasa neuronal específica

según datos
clínicos y
patológicos

DIAGNÓSTICO: laboratorio

- ✚ **Inmunoglobulinas :**
mieloma, linfoma inmunocitomas
- ✚ **Alfafeto :**
Tumor germinal. Hepatocarcinoma (adenocarcinoma)
- ✚ **HCG:**
en el 50% de los germinales no seminomatosos
- ✚ **PSA:**
mtx óseas columna
- ✚ **CA125:**
mujeres carcinomatosis peritoneal
- ✚ **CEA:**
poco específicos
- ✚ **Enolasa neuronal específica:**
no útil aislada (neuroendocrinos, oat cell)



DIAGNÓSTICO: Radiología

- ✚ Rx torax
- ✚ Mamografías
mujeres (mts axilares u óseas)
- ✚ TAC
si posibilidad de quimioterapia
- ✚ Rx baritadas del tubo digestivo/ endoscopias
sólo si existe signos o síntomas
- ✚ PET
casos seleccionados



DIAGNÓSTICO: PET-TAC



Modifica el enfoque terapéutico en el 40% de los casos

Especialmente útil en:

- ✓ ganglios cervicales de cáncer escamoso
- ✓ y en metástasis únicas (tto locorregional).

Aconsejable cuando se espera que los resultados pueden modificar el manejo del paciente

DIAGNÓSTICO: PET-TAC

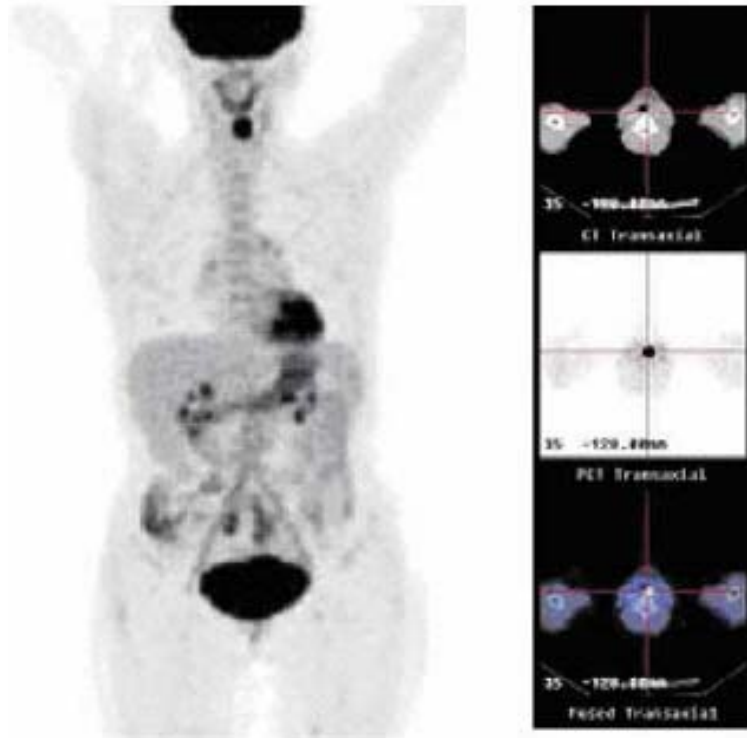


Fig. 2. ^{18}F -FDG PET-CT showing a solitary area of radiotracer uptake in the hypopharynx. MIP image on the *left*; transaxial images (CT at the *top*, PET and fusion) showing the hypopharyngeal lesion on the *right*

Captación en hipofaringe

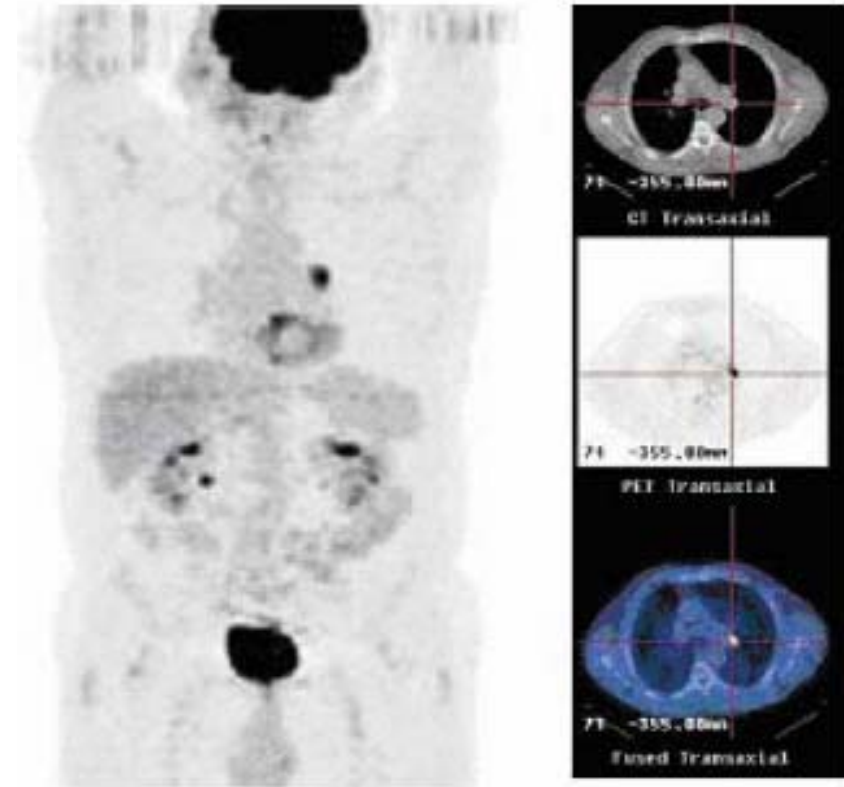


Fig. 1. ^{18}F -FDG PET-CT showing a solitary area of radiotracer uptake in the left lung. MIP image on the *left*; transaxial images (CT at the *top*, PET and fusion) showing the lung lesion on the *right*

Captación en pulmón

PRONÓSTICO

score	MAL PRONOSTICO	PRONOSTICO INTERMEDIO	BUEN PRONÓSTICO
Van der Gaast	PS>1 PA>1,25 SOBRE NORMAL	PS>1 PA>1,25 SOBRE NORMAL	PS=0 y PA<1,25
Culine	PS>1 O LDH alta	—	PS<1 y LDH normal o ausencia de mts hepáticas
Seve	mts hepáticas hipoalbuminemia	—	No mts hepáticas o hipoalbuminemia

DIAGNÓSTICO: resumen

ESTUDIO BÁSICO EN TODOS LOS

CASOS

Historia clínica y exploración física

Hemograma

Bioquímica de sangre y proteinograma

Bioquímica de orina y test de sangre oculta
en heces

Radiografía de tórax – TC tórax-abdomen-
pelvis

ESTUDIO HISTOLÓGICO DE BIOPSIA DE LESIÓN EN TODOS LOS CASOS

- Microscopía óptica y Análisis

Inmunohistoquímico

Aplicar de manera adicional según los casos:

- Microscopía electrónica

-Estudio citogenético y de biología molecular

ESTUDIO ADICIONAL SEGÚN EL CASO

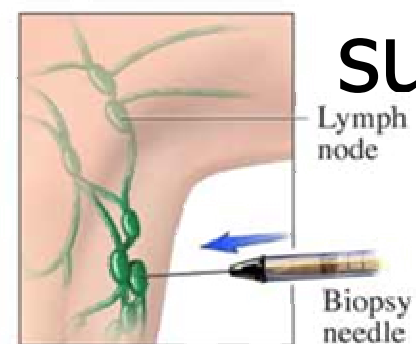
- Mamografía o RM mama (opcional) en mujeres con adenopatías axilares
- AFP y β HCG en suero en pacientes con masa retroperitoneal o mediastínica o indiferenciados
- PSA en suero en varones con metástasis óseas de adenocarcinoma
- TC ORL o TC/PET (opcional) en casos de adenopatías cervicales de carcinoma escamoso
- Endoscopias según sintomatología: panendoscopia ORL, broncoscopia, endoscopias digestivas.
- RM en muy pocos casos en los que esté contraindicada la TC.
- PET. Combinación PET-TC.

DIAGNÓSTICO:

	Mujer	Varón
Adenocarcinoma en ganglio axilar	Mamografía / Resonancia	¿Broncoscopia?
Carcinoma escamoso en adenopatía latero-cervical	Endoscopia O.R.L. TAC cuello ¿PET/TAC?	Endoscopia ORL TAC cuello ¿PET/TAC?
Carcinoma escamoso en ganglio inguinal	Examen ginecológico (Vulva, vagina, cérvix)	Examen de pene, escroto.
Adenocarcinoma en huesos	Mamografía	P.S.A. Revis Urología
Tumor maligno indiferenciado		α fetoproteína β- HCG
Ascitis adenocarcinoma	Revisión ginecológica	

PRONÓSTICO: Anatomía Patológica

- ✦ **BIOPSIA:** material adecuado, bien conservado y procesado
- ✦ **PAAF:** validez contrastada en neoplasias metastásicas cervicales superficiales





DIAGNÓSTICO: Anatomía Patológica

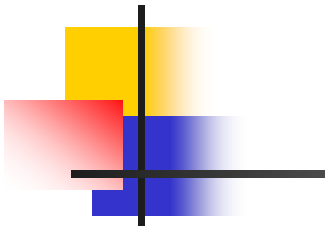
- ✚ Microscopía óptica convencional
- ✚ Marcadores histológicos
- ✚ Microscopía electrónica
- ✚ Pruebas moleculares

Anatomía Patológica

Microscopía óptica convencional

Clasificación histopatológica	Prevalencia
Adenocarcinoma bien / moderadamente diferenciado	> 50%
Adenocarcinoma pobremente diferenciado	20 %
Carcinoma epidermoide o escamoso	5-10 %
Neoplasias indiferenciadas (neuroendocrinos, germinales, melanomas, sarcoma, linfoma...)	<5%

IH EN TUMORES ESCASAMENTE DIFERENCIADOS



Carcinoma	Epiteliales (Citoqueratina y EMA).vimentina(-)
Mama	Epiteliales, RE, RP
Próstata	Epiteliales, PSA
Neuroendocrino	Epiteliales, cromogranina , ENE,EMA(+), sinaptofisinas(+)
Sarcoma	Vimentina (+) ,EMA (+)
Rabdomiosarcoma	Desmina, mioglobina
Angiosarcoma	Factor VIII
Germinal	Epitelilaes. alfafeto, HCG
Linfoma	LCA,CD45
Melanoma	S100 , vimentina,ENE

EMA= ag epitelial de mebrana
ENE= enolasa neuronal específica

IH EN TUMORES ESCASAMENTE DIFERENCIADOS

- ✚ Queratina positiva
 - CK20-/CK7+ ovario
 - CK20+/ CK7- colon
 - CK20+/CK7+ pancreático-biliar
- ✚ S100 :melanoma
 - Microcítico pulmón
 - Carcinoide
 - neuroepitelioma
- ✚ HMB45 + específico de melanoma

DIANOSTICO: anatomía patológica

Tipo de neoplasia según expresión de citoqueratinas

CK 7 + y CK 20 +	CK 7 + y CK 20 -	CK 7 - y CK 20 +	CK 7 - y CK 20 -
Urotelial Ca Mucinoso de ovario Ca Páncreas Colangiocarcinoma	Ca Pulmón Ca de mama Ca de tiroides Ca de endometrio Ca ovario no mucinoso Ca de cérvix Ca de glándulas salivales Mesotelioma	Ca colorectal Ca de células de Merkel	Hepatocarcinoma Ca renal Ca de próstata Ca pulmón (escamoso y célula grande) Ca de cabeza y cuello

DIANOSTICO: anatomía patológica

+ Microscopía electrónica:

- Epidermoides: desmosomas, filamentos de prequeratina en citoplasma
- Adenocarcinoma: microvellosidades, gránulos de secreción si variable neuroendocrina
- Melanomas (premelanosomas)

+ Pruebas moleculares

- t(14;18) o bcl-2: linfomas foliculares
- isocromosoma 12 : germinales
- T(11;22) neuroectodérmicos o s.Ewing
- Genoma del virus EB: ca.nasofarínge

FACTORES PRONÓSTICOS

"CART=CLASSIFICATION AND REGRESSION TREE"

***40 MESES**

1 ó 2 metástasis

ganglionar exclusiva (no visceral)

no adenocarcinoma

BEG y pérdida < 10% peso

***5 MESES**

edad > 60 a

histología no neuroendocrina

metástasis hepáticas

FACTORES PRONÓSTICOS

COD. Grupos de mejor pronóstico

- Mujer con carcinomatosis peritoneal de adenocarcinoma papilar
- Mujer con metástasis axilar ganglionar aislada de adenocarcinoma
- Varón con metástasis óseas blásticas de adenocarcinoma y elevación del PSA
- Metástasis ganglionar cervical de carcinoma escamoso
- Metástasis ganglionar inguinal única de carcinoma escamoso
- Tumor germinal extragonadal
- Carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados
- Metástasis única de pequeño tamaño



TRATAMIENTO



TUMORES INCURABLES
(TTO PALIATIVO)

TUMORES
TRATABLES

CURABLES



TRATAMIENTO

- ✚ Definir cuadro clínico-patológico
 - Adenocarcinoma bien diferenciado
 - Adenocarcinoma y carcinoma escasamente diferenciado
 - Carcinoma epidermoide
- ✚ Según localización metastásica



TRATAMIENTO



Adenocarcinoma G I-II = 50%

- Edad media o avanzada con enfermedad diseminada con MEG
- Metástasis pulmón, hígado ,ganglios y hueso
- Tumor 1º pulmón y aparato digestivo
- Dx: TAC, PSA, mamografía, RE RP
- Mal pronóstico; tratamiento paliativo
- Mediana supervivencia de 3-4 meses



TRATAMIENTO

■ Adenocarcinoma G I-II.

- *Mujer con carcinomatosis peritoneal :*
 - como ca de ovario :qt a base de cisplatino + cirugía citorreductora (superv: 12-24 meses)
- *Mujer con mts axilares:*
 - radioterapia o mastectomía con tto adyuvante
- *Varón con mts óseas blásticas:*
 - Tratamiento como cancer de prostata metastásico : hormonoterapia paliativa y radioterapia

TRATAMIENTO

+ Adenocarcinoma y carcinoma escasamente diferenciados:

- Joven, crecimiento tumoral rápido. Mts ganglionar periférica, mediastino o retroperitoneal
- Germinales, neuroendocrinos
- Qt con cisplatino.

Sensible

TR >75%

SG 1 a > 75%

Tumores germinales

Linfoma

Tiroides

Próstata

T GIST



TRATAMIENTO

■ Carcinoma epidermoide. Subgrupos

■ *Ganglio cervical :*

- ORL o pulmón ;disección radical cuello + radioterapia. Supervivencia a los 5 años 25-50%.

■ *Ganglio supraclavicular:*

- tasa de respuesta disminuye (pulmón)

■ *Adenopatía inguinal:*

- genitales o ano. DD melanoma.
Linfadenectomía y Rt



RESUMEN

- ACTITUD DIAGNOSTICA
- TRATAMIENTO

Recomendaciones diagnosticas

T I P O	Adenocarcinoma GI-II
P R U E B A S	V: TC abd y PSA H: TC abd, mamografía CA153, CA 125
P A T O L O G	V: PSA H: RE Y RP

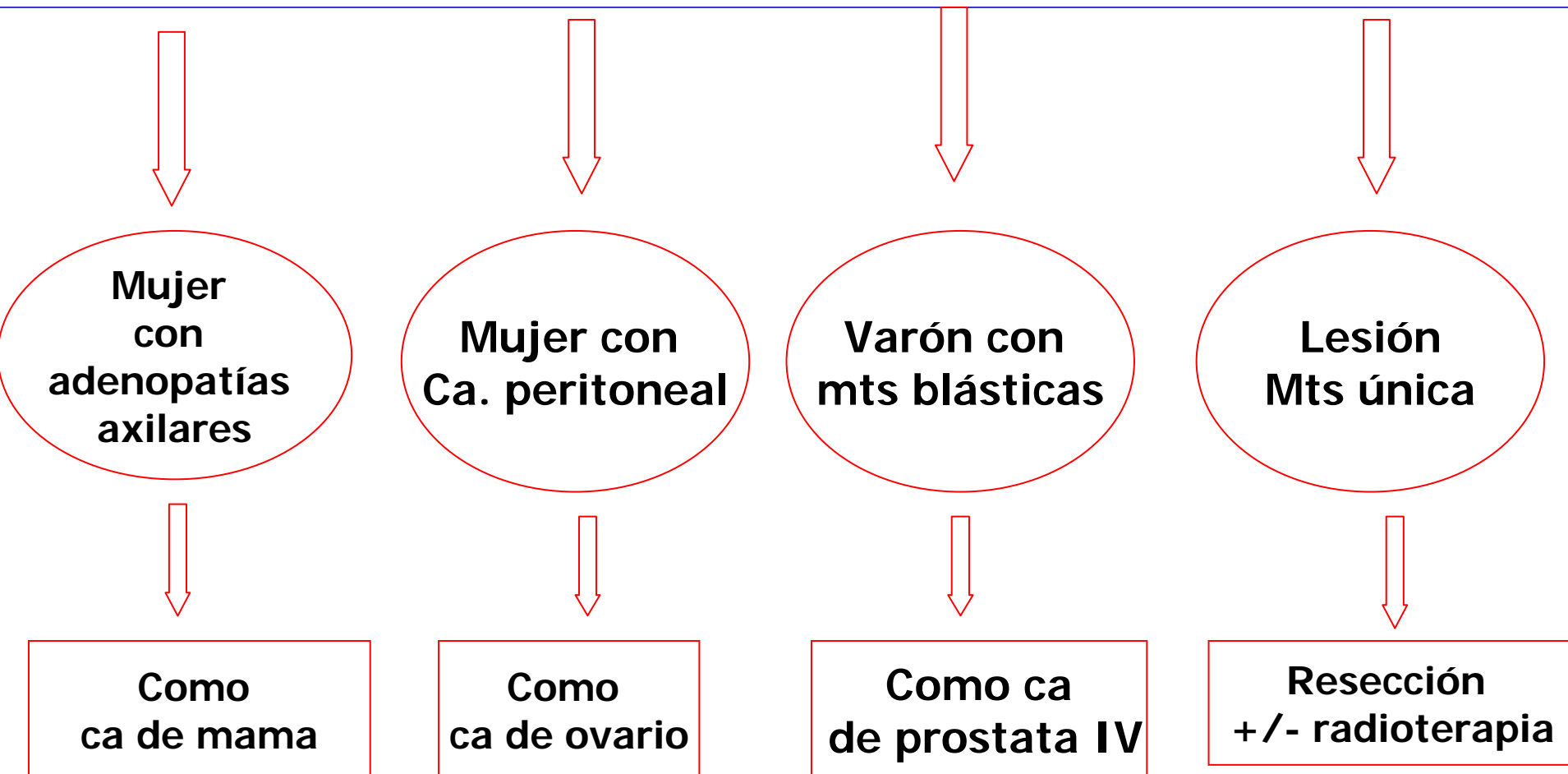
T I P O	Ca. epidermoide
P R U E B A S	- Cervical sup: ORL y TC cabeza y cuello - Cervical inferior y otros: TC tórax y broncoscopia - Inguinal: rectoscopia y colposcopia
P A T O	Ninguna

Recomendaciones diagnósticas

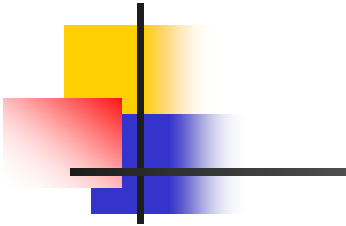
T I P O	Carcinoma o adenocarcinoma pobrementemente diferenciado
P R U E B A S	TC toracoabdominal B HCG , alfa feto ENS
P A T O L O G I A	Tinción de inmunoperoxidasa ME Estudios citogenéticos

Recomendaciones terapéuticas

ADENOCARCINOMA (bien o moderadamente diferenciado)



Recomendaciones terapéuticas



CARCINOMA ESCAMOSO



Adenopatía cervical



**Como
ca de cabeza y cuello
localmente avanzado**



Adenopatía inguinal



**Linfadenectomía +/-
radioterapia**

Recomendaciones terapéuticas

ADENOCA O CARCINOMA pobremente diferenciado

Rasgos de TGED

**Como TGED
no seminoma**

TGED=tumor germinal extragonadal

**Rasgos de tumor
neuroendocrino**

Bajo grado

**Como
carcinoide
avanzado**

Alto grado

**Con platino
+etopósido**

Rasgos de linfoma

**Como
LNH agresivo**



CONCLUSIONES

- La mayoría de los pacientes con COD sólo se benefician de tratamiento paliativo siendo una minoría potencialmente curables.



CONCLUSIONES





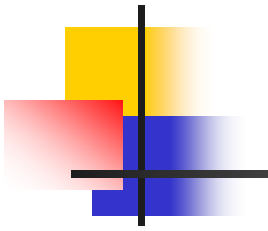
CONCLUSIONES

- El enfoque diagnóstico ha de ir dirigido a la identificación de pacientes que puedan beneficiarse de tratamiento que prolongue su supervivencia



Bibliografía

- Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up Online ISSN 1569-8041 - Print ISSN 0923-7534 Copyright © 2011 European Society for Medical Oncology
- *Greco FA. Cancer of unknown primary site. Cancer: Principles and practice of Oncology 2008. 8th edition*
- *Hainsworth JD, Greco FA . Overview of the clasification and managemente of neoplasms of unknown primary site. www.UptoDate.com 2011*
- *Fernandez Cotarelo MJ. Aspectos fundamentales del diagnóstico del 'cáncer de origen desconocido. Rev Clin Esp 2009;209(7):347-351*
- *Sáez Medina M, Trigo Pérez JM. Cáncer de origen desconocido. En: Cortés-Funes H, Colomer Bosch R. Tratado de oncología. P. Permanyer. Barcelona 2009; 713-28.*



Adult neuroendocrine tumors with known primary sites

Indolent biology	Aggressive biology
Carcinoid tumor (many primary sites)	Small cell lung cancer, atypical or poorly differentiated carcinoids (many primary sites)
Pancreatic neuroendocrine tumor (islet cell tumor)	Extrapulmonary small cell carcinoma (many primary sites)
Pheochromocytoma, adrenal	Peripheral primitive neuroectodermal tumor (PNET; usually in adolescents)
Medullary carcinoma, thyroid	Merkel cell tumor, skin
Paraganglioma-neurons	Neuroblastoma, adrenal

Reproduced with modifications from: Greco FA, Hainsworth JD. Cancer of Unknown Primary site. In: Cancer: Principles and Practice of Oncology 8th edition, DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2008. Copyright © 2008 Lippincott Williams & Wilkins.