

ONCOLOGIA

**DIAGNOSTICO Y MANEJO
TERAPÉUTICO DEL CANCER
METASTASICO DE ORIGEN
PRIMARIO DESCONOCIDO
(Análisis de un Caso)**

Juan Andrés Clinton Hidalgo *
Madelyn Clinton Hidalgo **
Carolina Clinton Hidalgo ***

S U M M A R Y

We report the case of a 67-year-old female who suffered from metabolic syndrome, non-alcoholic chronic hepatic disease in whom it was diagnosed a autoimmune hemolytic anemia secondary to metastatic of unknown primary site. The principal issues around this disease are reviewed in this article.

Palabras claves: Tumor Primario, Tumor Metastático, Adenocarcinoma, Anemia Hemolítica Autoinmune

H I S T O R I A C L Í N I C A

Mujer de 67 años de edad, costarricense, portadora de síndrome metabólico y hepatopatía crónica secundaria a esteatosis hepática de 12 años de evolución, es ingresada

por un cuadro de 8 días de evolución de dificultad respiratoria progresiva, disnea paroxística nocturna, ortopnea y edemas bipodálicos secundario a insuficiencia cardiaca congestiva, desencadenado por un síndrome anémico razón por la que es internada en el salón de medicina interna del HSJD. En el abordaje inicial no se documentó datos de sangrado de tracto gastrointestinal o genitourinario ni evidencia de un síndrome febril y se descartó cardiopatía isquémica aguda como factor desencadenante. No hay historia de uso de fármacos en forma crónica, ni datos que sugiriesen una colagenopatía. La paciente no tenía un control re-

gular de sus patologías de fondo y refirió haber perdido aproximadamente 16 kg en 6 meses. Debido a que el síndrome anémico fue el factor desencadenante de una cardiopatía mixta de fondo, se decide transfundir 2 unidades de glóbulos rojos empacados. El análisis de pruebas cruzadas mostró un Coombs directo positivo por IgG 4 cruces, razón por la que se suspendió la misma, solicitándose posteriormente los estudios pertinentes para confirmar el síndrome de anemia hemolítica autoinmune. Se readecuó su tratamiento de base y se iniciaron esteroides por vía parenteral para su posterior traslape a oral.

* Residente Medicina Interna HSJD

** Médico General Universidad de Ciencias Médica (UCIMED)/Hospital Nacional de Niños

*** Médico General / Medicina de Empresa / Sylvania

Departamento: -Servicio de Medicina Interna Hospital San Juan de Dios

Correspondencia: - E-Mail: jclinton@sli-cr.com

- Teléfono de Habitación: 2281825 - Celular: 3749426

Al examen físico se encuentra únicamente una adenopatía cervical anterior izquierda de 2cms poco móvil, duro-elástica, no dolorosa y adherida a los planos profundos. La exploración ginecológica y el tacto rectal fueron negativos. Los estudios de laboratorio confirmaron una anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes con una hemoglobina en 4gr/dl y trombocitopenia de 128 mil plaquetas. Los controles metabólicos y los tiempos de coagulación se encontraban dentro del rango normal. Los estudios para descartar enfermedad infecciosa y/o colagenopatías fueron negativos. El ultrasonido de abdomen inicial describe datos de hepatopatía crónica

con una masa hepática poco definida de aproximadamente 7x6cms y esplenomegalia leve. Se realizaron endoscopías alta y baja sin documentarse hipertensión portal ni malignidad. Así mismo la gammagrafía hepática no confirmó la lesión documentada por ultrasonido y fue reportada como compatible con hepatopatía crónica. Se practicó una exploración de la vía aérea superior por parte de O.R.L, sin demostrarse alteraciones. El ultrasonido de cuello reveló un bocio multinodular con un nódulo de características sospechosas el cual fue biopsiado, reportándose como un nódulo coloide. Se realizó una biopsia excisional del ganglio cervical y el análisis histológico reportó la sospecha de

enfermedad metastásica por un melanoma versus un adenocarcinoma. La inmunohistoquímica descartó la posibilidad de un melanoma y no se pudo orientar el origen de la neoplasia por el análisis histopatológico. Se realizaron estudios como mamografía, rayos X de tórax, médula ósea, TAC de orofaringe, tórax y abdomen los cuales fueron negativos. La valoración por oncología médica concuerda en que el diagnóstico más probable es el de tumor metastático de origen primario no identificado y por las características histológicas corresponde a un adenocarcinoma. Se planteó la posibilidad de quimioterapia y fue rechazada por la pa-

CUADRO 1**Fundamentos Diagnósticos**

- Confirmación Histológica de Ca Metastático
- Historia Clínica completa
- Examen Físico completo (pélvica-rectal)
- Hemoleucograma completo
- Bioquímica completa
- Análisis Urinario
- Sangre Oculta en Heces
- Inmunohistoquímica
- Radiografía de Tórax
- TAC Abdomen y Pelvis
- Mamografía

Cuadro 2**Entidades Clínico-Patológicas que pueden dar este cuadro**

- **CMPD Hígado o Múltiples sitios**
- **CMPD Nódulos Linfáticos (Subtipos)**
- **CMPD Cavidad Peritoneal**
- **CMPD Pulmón (Parénquima-Derrame Pleural)**
- **CMPD Hueso**
- **CMPD Cerebro**
- **CM Neuroendocrino**
- **Melanoma Metastásico de Primario Desconocido**

CMPD: Cáncer Metastático de Origen Primario

Cuadro 3
Clasificación histológica

Adenocarcinoma	
- Bien diferenciado	50%
- Indiferenciado	30%
Carcinoma de células escamosas	15%
Tumores indiferenciados *	5%

*Linfoma- Melanoma- Sarcomas- Células Germinales- Neuroendocrinos

ciente, quien exigió su egreso y falleció en su hogar un mes después. Se informó por parte de los familiares que no se realizó autopsia médico legal.

Análisis:

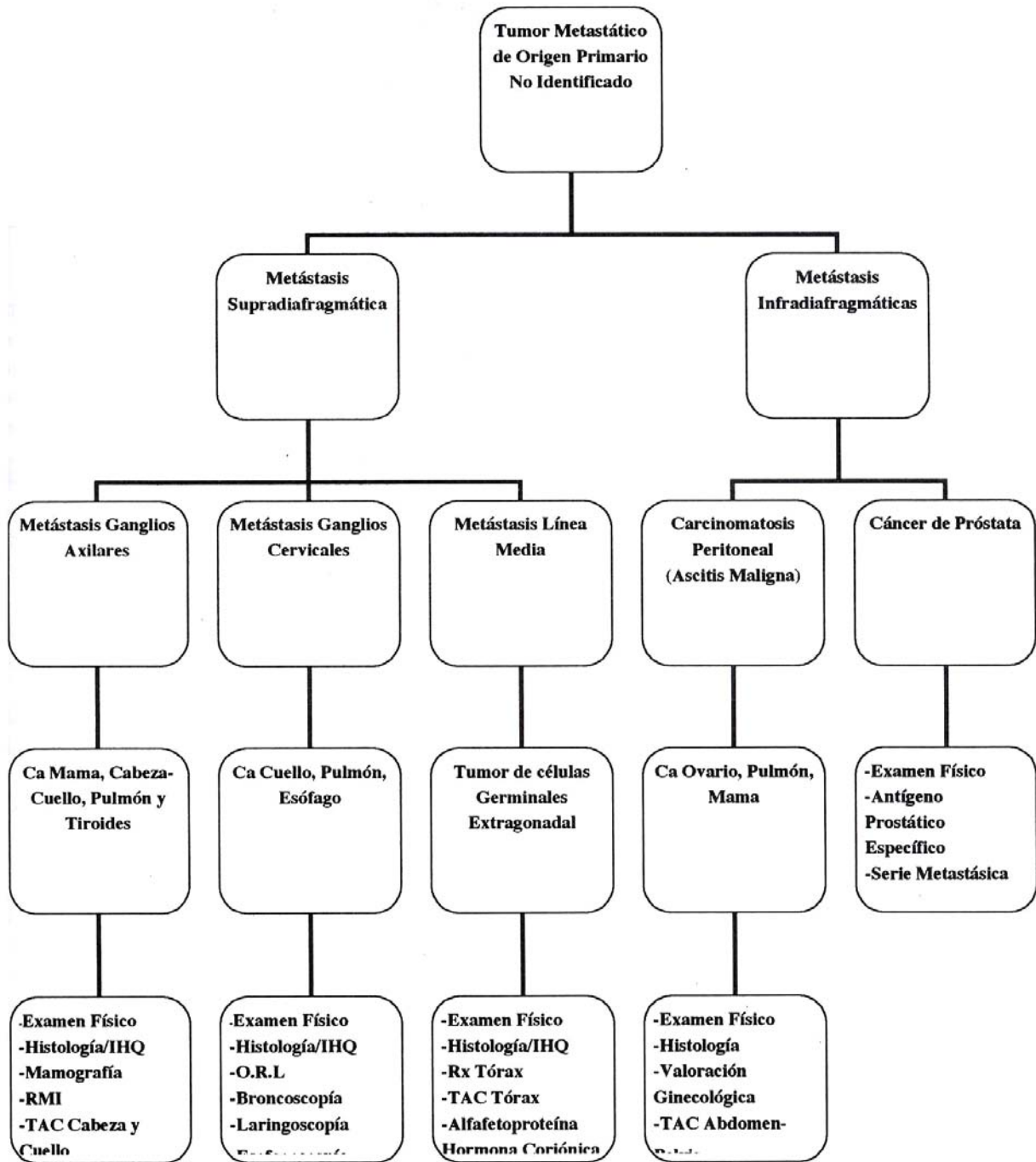
Los tumores metastáticos de origen primario desconocido representan un grupo heterogéneo de malignidades que comparten un comportamiento clínico único y probablemente una biología única. Representan 3-5% de las neoplasias sólidas malignas identificadas mundialmente y está catalogada como una de las 10 neoplasias más frecuentemente diagnosticadas en el hombre (1-4,7-8). Su importancia radica en que aproximadamente en un 20% de estas neoplasias, el primario no se logra identificar aún en autopsia(4). Con el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas esta entidad es considerada hoy en día uno de los grandes retos de los clínicos. Algunos autores han desarrollado criterios para identificar a los pa-

cientes portadores de esta patología (Cuadro 1) (4,7-8). Dentro de los tumores más frecuentes reportadas se encuentra el cáncer de pulmón y el cáncer de páncreas(1-4), pero ante la dificultad de identificar un primario en la mayoría de los casos, se han descrito entidades clínico-patológicas bien definidas para esta enfermedad. (Cuadro2) (4,7-8). Las características histológicas varían según el grupo que se identifique, siendo el adenocarcinoma uno de los tipos histológicos más frecuentes (Cuadro3)(4-5,7-8)), por lo tanto se considera que el tratamiento dependerá del subtipo histológico identificado(4-8). En esta entidad única, se presume que la neoplasia primaria es capaz de producir metástasis antes de hacerse evidente en el sitio de origen. Algunos autores consideran la posibilidad de regresión de la neoplasia primaria y que los hallazgos clínicos y forma de presentación estarán determinados por la enfermedad metastásica(4,7-8). La historia natural

de estos pacientes difiere en forma considerable de aquellos pacientes con primarios identificados (1,3,4,8). Se considera que el potencial para diseminación temprana (evidenciada por la ausencia de síntomas), ausencia clínica del tumor primario, patrón metastático y agresividad impredecible, constituyen las características fundamentales de estas neoplasias(4,7). Un dato característico de esta entidad es que muchas veces su diagnóstico es incidental, y al momento de identificarse un 50% de los pacientes tienen afectación multisistémica. Un patólogo experimentado, con laboratorio de inmunohistoquímica y un microscopio electrónico, así como estudios moleculares, puede identificar el tumor primario en un 20% de los casos. Aún con la aparición y desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas esto no ha variado en forma significativa, por lo tanto el abordaje diagnóstico inicial estará dictaminado por los criterios expuestos anteriormente(4,7-8). En la literatura mundial, se ha hecho hincapié en que los marcadores tumorales no son de utilidad y que conducirían al uso indiscriminado de técnicas diagnósticas costosas. Está establecido que su uso estará limitado estrictamente para seguimiento una vez identificado el tumor primario(4). El pronóstico de estos pacientes estará determinado por el subtipo histológico (adenocarcinoma el de peor pronóstico), así como el número de lesiones

CUADRO 4 (Subtipos Clínicos)

Grupo	Características	Abordaje/Manejo
-Mujeres con Carcinomatosis Peritoneal (Carcinoma Peritoneal Primario)	-Presentación: Ascitis maligna, afección peritoneal extensa -Histología: Adenocarcinoma -Probable origen: Ovario (Pulmón, Mama) -Mutación: BRCA1 -Sobrevida 5 años: 20%	-Valoración Ginecólogo/oncólogo -Resección Tumor -Quimioterapia Sistémica
-Mujeres con Metástasis a Ganglios Axilares	-Nódulos axilares unilaterales -Probable origen: Mama (Cabeza,Cuello,Pulmón,Tiroides) -Tratamiento como probable Cáncer de Mama (si no se identifica primario)	-Examen de Mama -Mamografía (25-50% sin lesiones) -RMI (si mamografía (-)) -Mastectomía no radical más disección axilar -Radioterapia más Quimioterapia??
-Pacientes con Metástasis a Ganglios Cervicales de Carcinoma de Células Escamosas	-1-2% neoplasias de cuello -Origen: Pulmón-Esófago -Etiología no identificada en 2/3 de los casos -Sobrevida 5 años: 4-60%	-Valoración O.R.L -TAC de Cabeza y Cuello -Laringoscopia-Broncoscopia-Esofagoscopia -Amigdalectomía Ipsilateral (Diagnóstico 10%-25%) -Tomografía con Emisión de Positrones -Disección de cuello más Radioterapia -Quimioterapia??
-Pacientes con Metástasis a Ganglios Inguinales de Carcinoma de Células Escamosas	-Poco frecuente	-Exploración Genitales/Pélvica -Anoscopia -Cirugía / Cirugía más Radioterapia
-Hombres con Cáncer de Próstata	-Adulto Mayor -Histología: Adenocarcinoma -Metástasis Óseas	-Antígeno Prostático Específico -Inmunohistoquímica (IHQ) -Tratamiento Hormonal Empírico
-Carcinoma Neuroendocrino	-3 subtipos histológicos - Tumor Carcinoide - Carcinoma de Células Pequeñas - Carcinoma poco diferenciado	-Tratamiento según subtipo -Carcinoide = Octreótido -Células Pequeñas = Quimioterapia a base de Platino -Carcinoma poco diferenciado = Quimioterapia a base de Platino
-Tumor de Células Germinales Extragonadales	-Descrito 1981 -Presentación similar pero carecen de histología -Pacientes < 50 años -Generalmente localizados en línea media -Múltiples nódulos pulmonares -Cuadro de < de 3 meses de evolución -Crecimiento rápido - Alfa feto proteína/Hormona Coriónica Gonadotrófica -Buena respuesta a quicio y radioterapia	-Diagnóstico Molecular-Genético -Quimioterapia a base de Platino
-Pacientes con Adenocarcinomas poco diferenciados	-Solo 5 % tienen una causa tratable -Mal pronóstico -Poca respuesta a quimioterapia	-Diagnóstico con Inmunohistoquímica -Quimioterapia a base de Platino



metastásicas y por supuesto el estado funcional del paciente incluyendo comorbilidad asociada(4-5,7-9). El tratamiento es aún controversial; se recomienda individualizar cada caso para identificar aquellos factores que condicionan un mal pronóstico. El tipo de terapéutica empleada dependerá de la presentación clínica y se deberá decidir entre un abordaje "curativo" o paliativo. Hoy en día se han identificado algunos subgrupos con características especiales que pueden ser "curados". Exponemos a continuación algunos datos relevantes de estos subtipos clínicos (Cuadro 4)(4,7-8). Los estudios hoy publicados muestran que la terapia más utilizada es el Platino en combinación con el Taxano describiéndose respuestas variables, siendo la tasa de supervivencia de 6 a 9 meses en la mayoría de las series reportadas(4,8). La asociación de esta patología con anemia hemolítica autoinmune es poco frecuente, dando características especiales a este caso. Consideramos que es de suma importancia identificar este grupo de patologías para poder dirigir en forma racional los estudios diagnósticos y así tratar de establecer un tratamiento específico según las recomendaciones de la literatura mundial. Cabe resaltar

que en la presencia de una anemia hemolítica autoinmune en un adulto mayor debe descartarse la posibilidad de malignidad.

RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 67 años portadora de síndrome metabólico y hepatopatía crónica a quien se documentó anemia hemolítica autoinmune secundaria y enfermedad metastásica a nivel cervical de un adenocarcinoma de origen primario desconocido. Se revisa la bibliografía reciente y los principales aspectos de esta enfermedad. Se propone un algoritmo de manejo.

BIBLIOGRAFIA

1. Barbara A. Jereczek-Fossaa,, Jacek Jassemb, Roberto Orecchia Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary CANCER TREATMENT REVIEWS (2004) 30, 153-164
2. Galifano J, Westra WH, Koch W, et al. Unknown primary head and neck squamous cell carcinoma: molecular identification of the site of origin. J Natl Cancer Inst 1999;91,599-604.
3. Jonathan E. Dowell, MD. Cancer from an

Unknown Primary Site Southwestern Internal. Medicine Conference THE AMERICAN JOURNAL OF THE MEDICAL SCIENCES. July 2003 Volume 326 Number 1

4. Jordan III WE, Shildt RA. Adenocarcinoma of unknown primary site. The Brooke Army Medical Center experience. Cancer 1985, 55, 857—860.

5. Levi F, Te VC, Erler G, Randimbison L, La Vecchia C. Epidemiology of unknown primary tumors. Eur J Cancer 2002;38, 1810—1812.

6. Marc Riquet, MD, Ce' cile Badoual, MD, Francoise le Pimpec Barthes, MD, Antoine Dujon, MD, and Claire Danel, MD Metastatic Thoracic Lymph Node Carcinoma With Unknown Primary Site . Ann Thorac Surg 2003;75:244 —9. 2003

7. N. Pavlidis, E. Briasoulis, J. Hainsworth, F.A. Greco. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. European Journal of Cancer 39 (2003) 1990—2005

8.. N. Pavlidis, K. Fizazi / Cancer of unknown primary (CUP) Critical Reviews in Oncology/Hematology 54 (2005) 243—250

9.Ries LAG, Eisner MP, Kosasy CL, et al. SEER Cancer Statistics Review. Bethesda, National Cancer Institute, 1999.

10. Van de Wouw AJ, Janssen-Heijnen MLG, Coebergh JWW, Hillen HF Epidemiology of unknown primary tumors; incidence

and population-based survival of 1285 patients in Southeast Netherlands, 1984—1992. Eur J Cancer 2002, 38, 409-413.