



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN RADIOONCOLOGÍA

**NIVELES DE LACTATO DESHIDROGENASA PRE-
TRATAMIENTO COMO FACTOR PRONÓSTICO EN EL
CÁNCER DE ORIGEN PRIMARIO DESCONOCIDO.
MODELO DE PREDICCIÓN DE SUPERVIVENCIA PARA
OPTIMIZAR EL MANEJO CON RADIOTERAPIA.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN RADIOONCOLOGÍA

PRESENTA:

DR. PÁVEL AGUILAR CORREA

DIRECTOR DE TESIS

DR. JESÚS MANUEL FLORES CASTRO



CIUDAD DE MÉXICO

2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**NIVELES DE LACTATO DESHIDROGENASA PRE-TRATAMIENTO COMO
FACTOR PRONÓSTICO EN EL CÁNCER DE ORIGEN PRIMARIO
DESCONOCIDO.
MODELO DE PREDICCIÓN DE SUPERVIVENCIA PARA OPTIMIZAR EL
MANEJO CON RADIOTERAPIA.**

Dr. Jesús Manuel Flores Castro

Presidente de Tesis

Instituto Nacional de Cancerología

Dr. Eduardo Cervera Ceballos

Director de docencia

Instituto Nacional de Cancerología

Dr. Pável Aguilar Correa

Médico Residente de Quinto Grado de Radiooncología

Autor

Instituto Nacional de Cancerología

Índice

1. Resumen	4
2. Antecedentes	5
3. Objetivos	6
4. Justificación	6
5. Material y Métodos	6
6. Universo y muestra	6
7. Criterios de inclusión y exclusión	6
8. Procedimientos	7
9. Recursos materiales	7
10. Consideraciones éticas	7
11. Análisis estadístico	7
	8
12. Revisión de Tumores Primarios de Origen desconocido	
A. Introducción	
B. Origen	
C. Clínica	
D. Pronóstico	
E. Diagnóstico	
F. Abordaje	
G. Tratamiento	
Resultados	20
Análisis descriptivo	20
Análisis comparativo	23
Discusión	27
Conclusiones	28
Recomendaciones	29
Bibliografía	31

Resumen:

El Cáncer de Origen Primario Desconocido (COPD), es la entidad oncológica con el curso más heterogéneo e impredecible de todas las neoplasias, su pronóstico es sombrío, con una tasa de mortalidad que sigue siendo uno de los retos más importantes de la oncología mundial. Por definición, en todos los casos se trata de una enfermedad avanzada con respecto al estadio clínico de presentación inicial, es una malignidad que puede comprometer cualquier región anatómica, por lo que su manejo siempre requiere de una evaluación multidisciplinaria. Con el interés de mejorar la eficacia en el abordaje de estos pacientes se realizó la primer serie de casos en México de la que tenemos registro hasta el día de hoy y su posterior análisis retrospectivo.

Antecedentes

El cáncer de origen primario desconocido (COPD) es una entidad agresiva, de mal pronóstico, representa 3-5% de todos los tumores malignos en el mundo¹; su abordaje diagnóstico y tratamiento requieren de un grupo multidisciplinario especializado, con experiencia, y con los recursos diagnósticos para poder confirmar la ausencia de un sitio primario. La enzima Lactato deshidrogenasa (LDH), actúa a nivel de la vía glucolítica, es un tetramero ubicuo que cataliza la oxidación del L-Lactato a Piruvato con la mediación de Nicotinamida adenina dinucleótido (NAD+) como receptor de hidrogeno.²

Previamente la concentración de LDH se utilizó para evaluar infartos de miocardio, la función hepática y enfermedades musculares; en la actualidad su medición se utiliza para confirmar hemólisis clínica y en oncología para la estadificación tumoral y como biomarcador es una variable pronóstica.

Los niveles elevados de Lactato Deshidrogenasa (LDH) se asocian con pobre supervivencia global en múltiples malignidades, en el King's College en Londres, Wahyu Wulaningsih et al. 2015 siguió a 7895 pacientes diagnosticados con cáncer entre 1986 y 1999, y demostró una asociación inversa con respecto al LDH inicial y la supervivencia cancer específica, corroborando el papel de este biomarcador.³

Previamente Culine et al. 2002 en un estudio con 138 pacientes desarrollo y validó en Francia un modelo pronóstico simple utilizando el estatus de desempeño y los niveles séricos de LDH con el cual se agrupan a los pacientes con COPD en riesgo bueno y pobre.⁴ (tabla 1)

Grupo Pronóstico	Variable Pronostica	No. Pacientes	SG 1 año (%)	Supervivencia media (meses)
Bueno	Estatus Desempeño 0-1 y LDH normal o ausencia de metastasis hepáticas con LDH desconocido	81	45	11.7
Pobre	Estatus Desempeño >1 o LDH elevado	57	11	3.9

Tabla 1. Modelo Pronóstico que incluye ambas variables clínicas y parámetros biológicos.

Tras realizar la revisión y búsqueda del tema COPD, no encontramos en México series de casos clínicos ni estudios retrospectivos o prospectivos publicados sobre esta entidad; parece no existir un consenso homogéneo ni guías mexicanas para referir a centros especializados ni para su abordaje en las instituciones publicas de tercer nivel o de alta especialidad. La supervivencia global media (SGm) es de 6 a 12 meses, por lo que es importante contar con protocolos de abordaje diagnóstico y terapéutico estandarizados que optimicen el manejo de estos pacientes.

Objetivos

Objetivo Primario:

- Analizar supervivencia de los pacientes con tumores primarios de origen desconocido y correlacionar su asociación con los niveles de LDH pre-tratamiento como factor independiente.

Objetivos Secundarios:

- Identificar mediante un modelo de predicción de supervivencia, el cual tome en cuenta los niveles de LDH pre-tratamiento, que pacientes de acuerdo a su pronóstico se beneficiarían de esquemas con hipofraccionamiento severo de acuerdo.
- Analizar factores pronósticos y sus interacciones mediante análisis multivariado; entre los cuales se encuentran la presencia y número de metastasis, concentración inicial de LDH, y el índice neutrofilos-linfocitos.
- Realizar recomendaciones sobre el abordaje inicial de los pacientes con COPD.

Justificación: Pacientes con COPD tienen un pronóstico pobre por lo que es necesario optimizar el abordaje terapéutico de los pacientes candidatos a Radioterapia mediante la predicción de supervivencia. La LDH es un biomarcador con amplia disponibilidad en nuestro medio por lo que media podría realizarse en la mayoría de centros donde se reciben pacientes oncológicos.

Material y métodos: Se revisó de forma retrospectiva el expediente electrónico en INCANET (archivo electrónico del INCan) de los pacientes diagnosticados con COPD en el período del 2015-2019.

Universo y Muestra:

Todos los pacientes con diagnóstico de COPD tratados con radioterapia (definitiva, neoadyuvante, adyuvante y paliativa) en el Instituto Nacional de Cancerología de enero 2015 a diciembre 2019. Se encontraron un total de 50 pacientes de los cuales 46 contaban con expediente completo, y se obtuvieron 35 variables (20 categóricas y 15 continuas).

Criterios de inclusión:

- Pacientes tratados en el Instituto Nacional de Cancerología de México
- Expediente electrónico completo en la base INCANET
- Contar con niveles de LDH y biometría hemática pre-tratamiento
- Haber recibido radioterapia
- Diagnóstico de cáncer de origen primario desconocido
- ECOG 0-3
- Edad mayor de 18 años
- Revisión de laminillas y reporte histopatológico realizado por el servicio de patología del INCan.
- No haber sido tratados previamente con radiación.

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años
- Expediente electrónico incompleto en la base INCANET.
- Haber recibido radioterapia previamente.

Procedimiento

- Revisión de expediente electrónico.
- Revisión de tratamiento en sistema operativo Eclipse.

Recursos materiales

- Equipo de cómputo del Instituto Nacional de Cancerología de México para recolección de datos y revisión de expediente electrónico en el sistema INCANET.
- Equipo de computo personal para redacción, análisis y emisión de resultados.
- Sistema operativo Microsoft Excel 2016 para recolección de datos.
- Programa estadístico software Rstudio versión 1.1.453.
- Búsqueda electrónica y selección de artículos científicos relacionados con el cáncer de origen primario desconocido en guías CENETEC-México, PubMed, EBSCO y Cochrane.

Consideraciones éticas

Esta investigación se apega a los siguientes lineamientos:

- Reglamento de la Ley General de Salud/Secretaria de Salud; Titulo segundo, Artículo 17: Investigación de riesgo mínimo.
- Por ser un estudio retrospectivo, el análisis de datos, no implica riesgo para los pacientes y no necesita consentimiento informado.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico en el software Rstudio versión 1.1.453. En el caso de las variables numéricas, se evaluó la normalidad de los datos utilizando la prueba de Shapiro-Wilk. Para todos los datos se describieron las medidas de tendencia central y desviación estándar. Para las variables cualitativas, la representación se hizo mediante frecuencias y proporciones.

Para conocer la diferencia de la media entre dos grupos se realizó la prueba T de student y ANOVA con análisis post hoc de Tukey, en el caso de datos con distribución normal, o la prueba U de Mann-Whitney y ANOVA con análisis post hoc de Dunnet. Valores de p menores a 0.05 se consideraron como estadísticamente significativas. En el caso de variables continuas se realizaron modelos univariados de regresión lineal y posteriormente un modelo de regresión múltiple con selección hacia atrás para el caso de supervivencia desde el ingreso.

Revisión de Tumores Primarios de Origen desconocido

A) Introducción

COPD es una enfermedad avanzada por definición; caracterizada por lesiones metastásicas, frecuentemente manejada con esquemas de tratamiento genéricos más que específicos ya que en la mayoría de los casos (50-70%) no se identifica el origen del tumor primario tras un abordaje diagnóstico convencional; el cual es estandarizado por cada institución, con una marcada heterogeneidad en el tipo y secuencia de los estudios solicitados; esto a pesar de las recomendaciones publicadas por US National Cancer Institute (NCI), the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), y The European Society of Medical Oncology (ESMO).

ESMO 2015: Grupo heterogéneo de tumores metastásicos en los cuales tras un abordaje diagnóstico estandarizado no se detecta el sitio de origen al momento del diagnóstico.¹ El abordaje diagnóstico comprende evolución histopatológica, radiológica y de laboratorio.

NCCN Cabeza y Cuello 2019: Pacientes con tumor metastásico en ganglios cervicales en los que no se puede identificar un sitio primario después de una investigación adecuada, se definen como un cáncer primario oculto o desconocido; esta es una enfermedad poco común, que representa aproximadamente el 5% de los pacientes que acuden a los centros de referencia. Aunque los pacientes con lesiones muy pequeñas de amígdalas y de base de lengua con frecuencia se presentan con ganglios de cuello agrandados y se clasifican inicialmente como un primario desconocido, la mayoría eventualmente se diagnosticará mediante biopsia dirigida y amigdalectomía. El cáncer de cabeza y cuello de sitio primario desconocido es una enfermedad altamente curable.

La AJCC en su octava edición (2017), capítulo 6 "Cervical Lymph Nodes and Unknown Primary Tumors of the Head and Neck" continúa designando a los ganglios metastásicos con COPD como "T0"; esta última edición hace referencia a la resolución parcial del dilema de los COPD de cabeza y cuello tomando en cuenta el estatus del VEB y VPH, los cuales se sabe provienen de forma predominante de Nasofaringe y Orofaringe, respectivamente.⁵ Además, hace hincapié en el papel pronóstico de la "extensión extra-ganglionar" (ingl. ENE), la cual se define de forma clínica con los siguientes criterios:

1. Invasión de piel.
2. Infiltración muscular.
3. Fijación a estructuras adyacentes.
4. Invasión de nervios craneales.
5. Invasión de plexo braquial.
6. Invasión de tronco simpático.
7. Invasión del nervio frénico.

COPD ocurre a menudo en familiares de pacientes con antecedente de cáncer de pulmón, colo-rectal, hígado, ovario y riñón entre otros. Por lo que se sugiere una base genética compartida. Del 10-40% de los pacientes son diagnosticados con metástasis en ganglios linfáticos, mientras que el resto compromete a los órganos internos.

B) Origen

Las metástasis pueden derivar de células oncológicas indiferenciadas provenientes de diversos estadios del crecimiento tumoral, lo cual determina una heterogeneidad substancial en la presentación clínica y en la naturaleza de las mismas.

Hipótesis de origen:

1. Tumor se desarrolla sin ninguna lesión premaligna o tumor primario. Conocida como progresión tipo 2.⁶
2. Progresión paralela, sostiene que las lesiones premalignas son un evento temprano de la oncogénesis.⁷

Las firmas de expresión genética de los COPD están mas distantemente relacionadas con el perfil de expresión de sus tumores primarios putativos en comparación con las firmas de metástasis con primario conocido, y exhiben una expresión inconsistente de biomarcadores de cáncer convencionales. Estos tumores presentan expresión enriquecida de genes relacionados con la reparación del DNA (BRCA1, ATM, CHECK2 y genes responsables de la reparación por recombinación homóloga) lo que sugiere inestabilidad cromosómica (IC).⁸ La IC puede ser responsable de la presentación clínica infrecuente, la quimioresistencia y de su pobre pronóstico.

El perfil genético-molecular de estos tumores se caracteriza por activación o sobre-expresión de genes asociados con angiogénesis (50-89%), oncogenes (10-30%), proteínas relacionadas a hipoxia celular (25%), marcadores de transición epitelial-mesenquimal (16%) y activación de señales intracelulares como AKT o MAPK (20-35%).

Los sitios de origen más frecuente de los COPD son pulmón y biliopancreáticos, como se observó en 12 series de autopsias de más de 800 pacientes.⁹

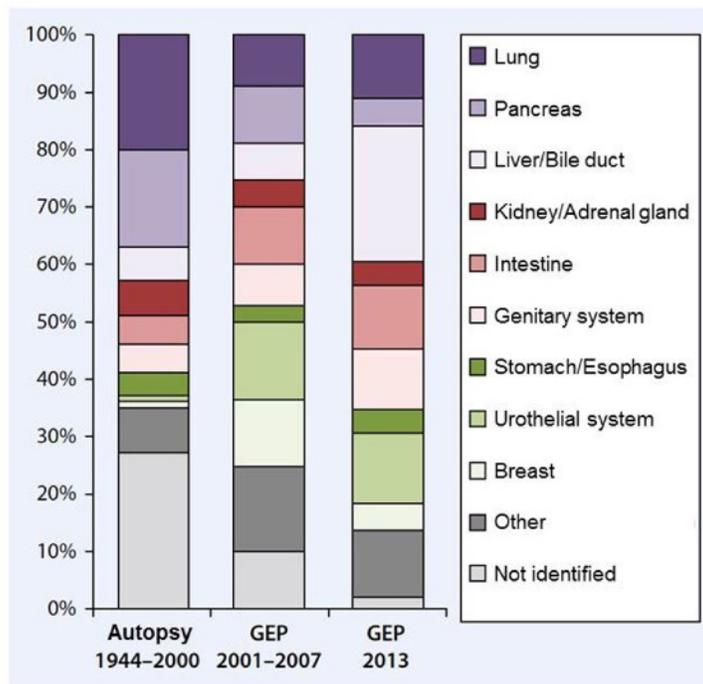


Figura 1. Frecuencias relativas de sitios primarios de COPD. Datos agrupados de 12 estudios de biopsia (844 autopsias) de 1944-2000, yuxtapuestos a datos obtenidos de Perfiles de expresión genética (GEP) de más de 500 pacientes de 4 estudios del 2001-2007 y 252 pacientes publicados en 2013. Tomado de Loffler et al. ⁴

El espectro mutacional no sugiere de forma substancial el origen del tumor primario, sin embargo el objetivo de este panel de secuenciación es identificar objetivos para terapias moleculares.

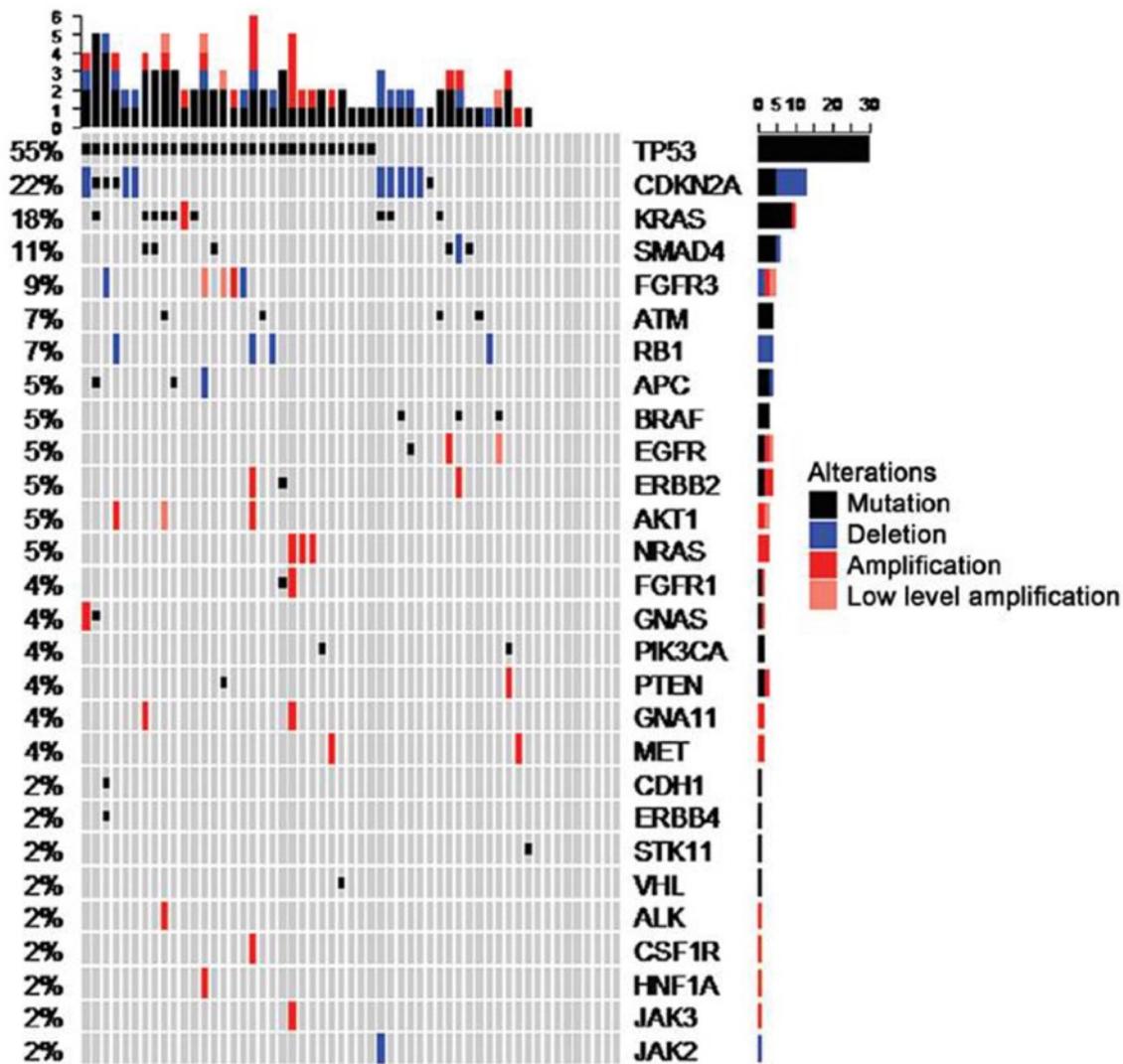


Figura 2. Espectro de distribución mutacional en pacientes con COPD con adenocarcinoma y carcinoma indiferenciado. Tomado de Loffler et al.

El principal diagnóstico diferencial es el de una recurrencia de malignidad previa (20-25% de los casos¹) descartada por disparidad histológica o inmunohistoquímica entre los dos tumores.

C) Clínica

Pentheroudakis et al. 2007⁹ describió las características clínicas distintivas de un COPD: Curso clínico agresivo, con patrón de metástasis atípico con progresión de metástasis rápida, pobre respuesta en general a la quimioterapia y un pronóstico sombrío para los pacientes con tasas de supervivencia en el rango de 1 año a pesar de pertenecer a cohortes de estudios clínicos. Además presentan una alta tasa de recurrencia sistémica, clínicamente evidente en

pacientes con enfermedad localizada tratados con cirugía y/o radioterapia con intención curativa. Su patrón de diseminación es impredecible (ejem. un cáncer pancreático que se presenta como COPD tiene 4 veces mayor incidencia de invasión ósea y 30% mayor incidencia de diseminarse al pulmón, en contraste con la historia natural de un cáncer pancreático primario).¹¹

D) Pronóstico

Culine S. et al. 2002 sugirió un modelo pronóstico para investigación clínica que propone 2 grupos pronósticos¹²:

- ECOG 0-1 + LDH normal (SM 11.7 meses).
- ECOG 2-3 +/- LDH elevado (SM 3.9 meses).

La guía clínica de COPD de la SEOM 2017 (F. Losa et al.) utiliza la división propuesta por Pavlidis et al. 2003, con un subgrupo con pronóstico desfavorable y otro favorable, tomando en cuenta la histología y el sitio de presentación. ¹³

Subgrupo desfavorable (80% de los casos):

- Adenocarcinoma metastásico al hígado u otros órganos.
- Ascitis maligna no papilar (Adenocarcinoma).
- Múltiples metástasis cerebrales (Adenocarcinoma o Carcinoma de células escamosas).
- Varias metástasis pulmonares o pleurales (adenocarcinoma).
- Enfermedad metastásica lítica ósea (Adenocarcinoma).
- Carcinoma de células escamosas de la cavidad abdomino-pélvica.
- Carcinoma pobremente diferenciado (G3).

Subgrupo Favorable (20% de los casos):

- Hombre con carcinoma pobremente diferenciado con distribución ganglionar en línea media.
- Carcinoma de células escamosas que compromete ganglios linfáticos de cabeza y cuello.
- Mujer con adenocarcinoma papilar de la cavidad peritoneal
- Mujer con adenocarcinoma con compromiso aislado de ganglios axilares.
- Hombre con metástasis óseas blásticas con APE alto.
- Carcinoma neuroendocrino.
- Adenocarcinoma con perfil IHQ de cáncer de colon (CK20+, CK7-,CDX2+).
- Ganglios inguinales aislados (Escamosos).
- Lesiones únicas, pequeñas y potencialmente resecables.

En un análisis poblacional realizado con el Registro de cáncer sueco¹⁴ se reportó que el subgrupo de pacientes con adenocarcinoma en ganglios axilares aislados, presentaba la supervivencia más favorable cercana al 40% a los 10 años. El hígado, la pleura y el tejido óseo fueron los órganos más frecuentemente comprometidos con metástasis de COPD. A su vez las metástasis de cualquier histología intra-pélvicas e intra-abdominales son marcadores de pronóstico desfavorable. Los adenocarcinomas y carcinomas indiferenciados en intestino delgado son de pronóstico sombrío, incluso peor que los pacientes con cáncer hepático.¹⁴ En la figura 3 se aprecia el pronóstico observado por histología en pacientes con metástasis extraganglionar.

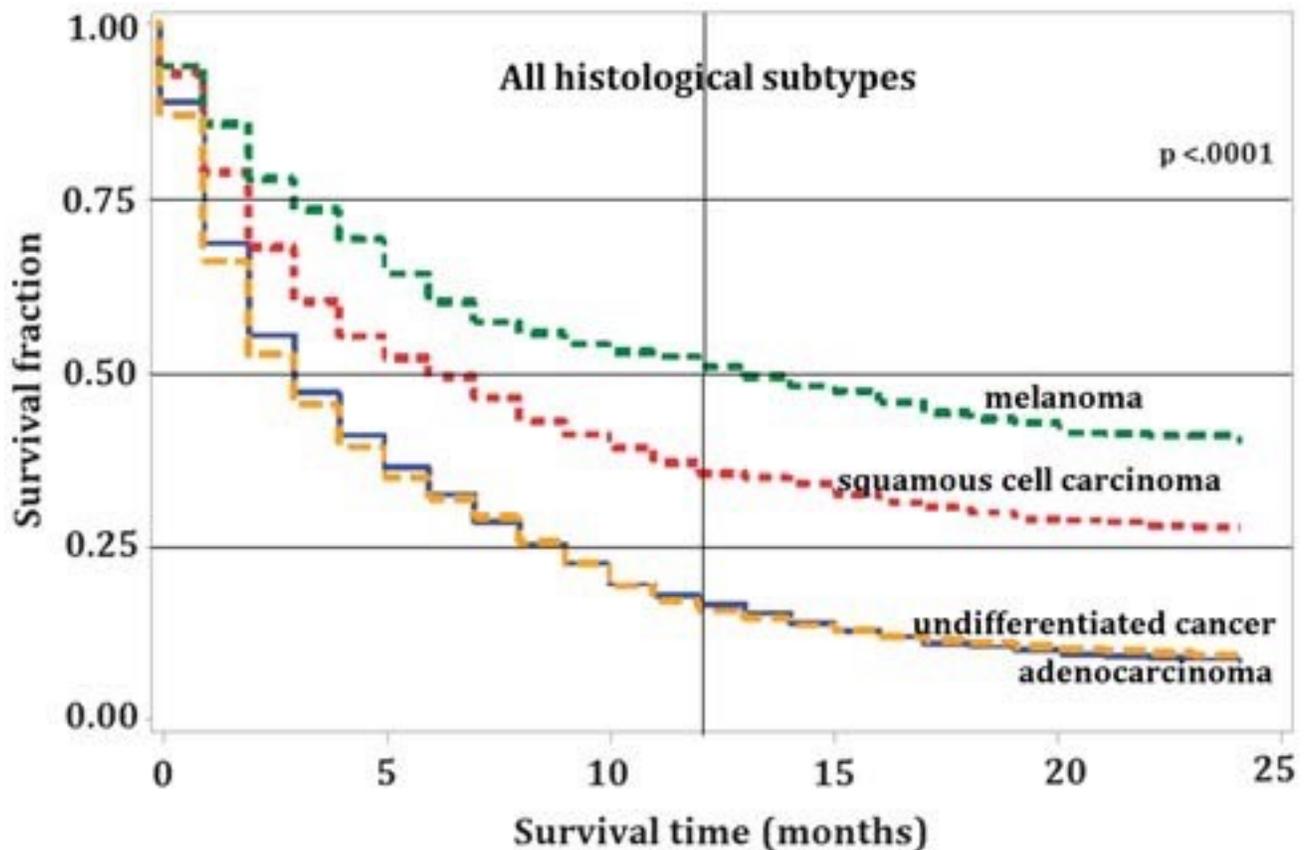


Figura 3. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para pacientes con COPD con metástasis extra-ganglionar por histología. Hemminki et al. 2012¹⁴

En un análisis multivariado realizado en la Universidad de Kindai en Osaka, Japón (Haratani K et al. 2019)¹⁵ se describió que el patrón metastásico con lesiones limitadas o múltiples en ganglios linfáticos es pronóstico de una supervivencia más larga dentro del subgrupo de pronóstico desfavorable (SG media 19.7 meses y SG5a 24.8%).

Predictores de pobre supervivencia según Pavlidis et al. 2009¹⁶:

- Sexo masculino.
- Estatus-Desempeño/ECOG >1.
- Comorbilidad alta.
- ≥64 años.
- Tabaquismo (>10 paquetes-año).
- Pérdida de peso.
- Linfopenia.
- Baja concentración sérica de albúmina.
- Lactato deshidrogenasa sérica elevada.
- Fosfatasa alcalina sérica elevada.

Los marcadores de inflamación sistémica se han utilizado como sistema pronóstico con la ventaja de ser independientes del estadio clínico. De entre los más estudiados se encuentra el Índice Neutrofilos-Linfocitos (ingl. NLR: neutrophil/lymphocyte ratio), definido como la cuenta absoluta de neutrofilos dividido por la cuenta absoluta de linfocitos, con un NLR>3 asociado a peor pronóstico. Un ambiente neutrofilico, correspondiente a un NLR elevado, resulta en infiltración de las células tumorales y esto se asocia a la transformación hacia un fenotipo metastásico (Tazawa et al. 2003).

D) Diagnóstico

ESMO requiere lo siguiente para establecer el diagnóstico: Reporte Histológico, inmunohistoquímica, examen físico, biometría hemática, química sanguínea, TC o RM tórax, abdomen y pelvis.

Diagnóstico histológico

Tras la primera evaluación del tejido biopsiado con microscopía de luz e inmunohistoquímica se reportan 5 subtipos morfológicos¹⁸:

1. Tumor carcinoma/neuroendocrino:
 - Adenocarcinoma G1 o G2 (60%).
 - Adenocarcinoma G3 o carcinoma G4 (29%).
 - CCE (5%).
 - Neoplasias G3 (5%).
 - Tumores Neuroendocrinos (1%).
2. Linfoma.
3. Tumor de células germinales extragonadal.
4. Melanoma.
5. Sarcoma.

A nivel global los tipos histológicos más prevalentes en orden decreciente son:

1. Adenocarcinoma 60%.
2. Carcinoma Indiferenciado y/o Adenocarcinoma G3 30%.
3. Carcinoma de células escamosas y/o transicionales 5-8%.
4. Tumor Neuroendocrino 2-4%.

En México, tras revisar la experiencia del INCan la prevalencia por histologías difiere con respecto a la tendencia global, de la siguiente manera:

1. Carcinoma de células escamosas 40%.
2. Adenocarcinomas 30%.
3. Carcinoma Indiferenciado (G3) 12%.
4. Carcinoma Neuroendocrino 6%.

Inmunohistoquímica

La Inmunohistoquímica brinda información sobre 3 aspectos:

1. Linaje tumoral (carcinoma, melanoma, linfoma o sarcoma).
2. Subtipo tumoral (adenocarcinoma, germinal, hepatocelular, renal, tiroideo, neuroendocrino o escamoso).
3. Sitio primario de adenocarcinomas.

Los patrones de IHQ pueden identificar el sitio de origen de los COPD en <30% de los casos. Se han agregado nuevos marcadores de IHQ que mejoran la precisión diagnóstica, sin embargo se debe considerar la heterogeneidad tumoral característica de los COPD, y la posibilidad de ambos patrones falsos positivos y falsos negativos.

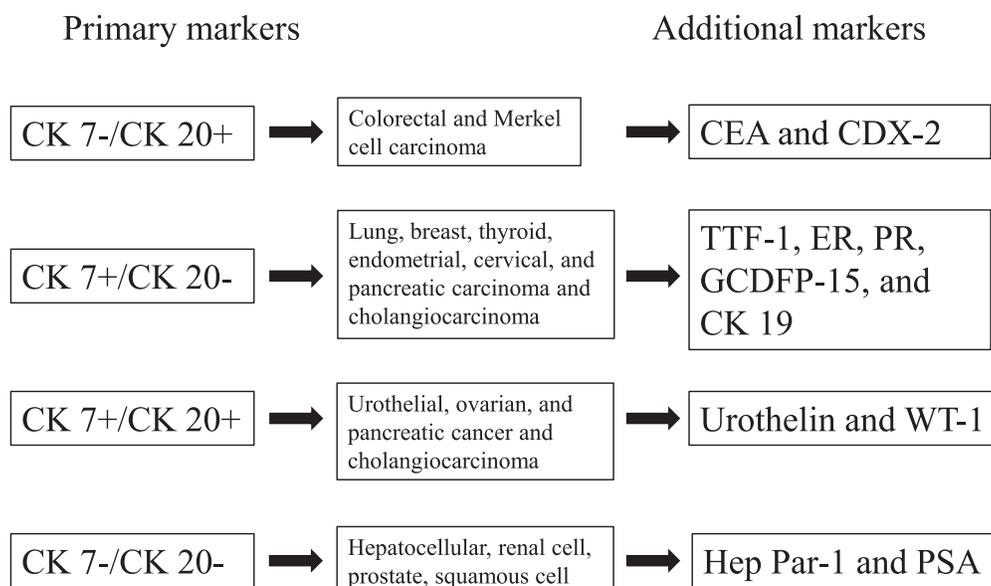


Figura 4. Inmunohistoquímica básica. CK, cyrokeratin; CEA, carcinoembryonic antigen; TTF1, thyroid transcription factor 1; ER, oestrogen receptor; PgR, progesterone receptor; GCDFP-15, gross cystic disease fluid protein-15; WT-1, Wilms tumour gene 1; PSA, prostate specific antigen.

Diagnóstico genético y molecular.

Con los avances en IHQ, la proporción de COPD's en los cuales el origen no puede ser identificado resulta en 15-20% de los casos²⁰.

Los patrones de expresión genética (PEG) y las plataformas moleculares diagnosticas (PMDx) mejoran la posibilidad de encontrar el origen del tumor primario en los casos donde las técnicas histológicas son limitadas. Las PMDx se han asociado a un grado de precisión del 82-97%.¹⁹

Haratani K. et al 2019¹⁵, reportó el primer perfil inmunológico de los COPD con análisis del fenotipo inmunológico con IHQ e irGEP, con lo que evidenció que los COPD tienen características inmunes que los hacen compatibles para el manejo terapéutico con ICIs (Immune checkpoint inhibitors). Reportó el caso de una paciente con COPD con probable origen en cabeza y cuello vs NSCLC. La paciente recibió quimioterapia con doblete de platino como primera linea de tratamiento, lo que resultó en progresión tras un año. Por lo que fue tratada con Nivolumab.

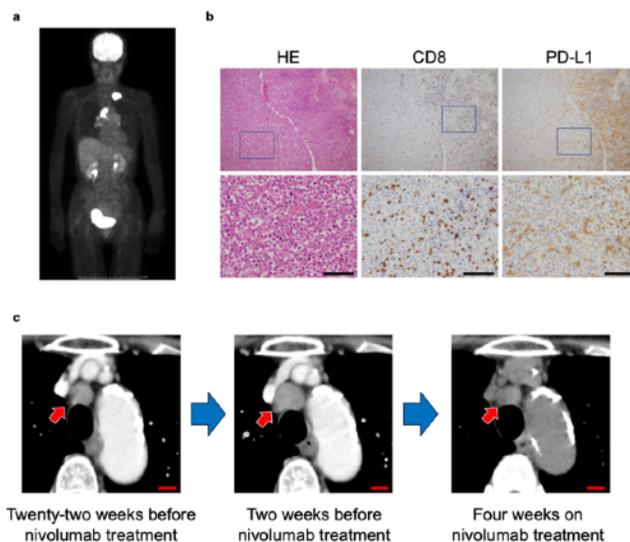


Figura 5. Un caso de TOPD del subgrupo desfavorable tratado con nivolumab.

(a) Tomografía por emisión de positrones con exploración 18F-fluoro-2-desoxi-d-glucosa que muestra metástasis en múltiples ganglios linfáticos sin un sitio primario obvio. (b) tinción con hematoxilina-eosina (HE), así como análisis inmunohistoquímico de CD8 y muerte celular programada-ligando 1 (PD-L1) para tejido de biopsia tumoral. La densidad de linfocitos infiltrantes de tumor CD8 + (TIL) fue de 824 / mm², y el puntaje de proporción de células inmunes PD-L1 (el porcentaje de células inmunes positivas a PD-L1 que ocupaban el tumor) fue del 40%, pero el puntaje de proporción de tumor PD-L1 fue 0% (la puntuación positiva combinada de PD-L1 fue de 1 a 9%). Las regiones en caja de los paneles superiores se muestran con

mayor aumento en los paneles inferiores. Barras de escala, 100 μm . (c) Tomografía computarizada que muestra regresión tumoral después del tratamiento con nivolumab. Los paneles izquierdo, medio y derecho corresponden a 22 semanas antes, 2 semanas antes y 4 semanas después del inicio de la administración de nivolumab, respectivamente. La carga tumoral aumentó durante la quimioterapia con doblete de platino (de izquierda a media), pero disminuyó con el tratamiento con nivolumab (de media a derecha). Las flechas rojas indican la lesión tumoral. Barras de escala, 1 cm. CUP, cáncer de sitio primario desconocido.

El impacto clínico de las terapias dirigidas basado en estudio moleculares continua siendo controversial y su nivel de evidencia y grado de recomendación es bajo por la carencia de estudios fase III.

F) Abordaje diagnóstico de los tumores.

El objetivo primario del abordaje de estas entidades es identificar sub-grupos que se beneficien de una conducta terapéutica, evitando procesos diagnósticos prolongados, costosos y con escaso beneficio para los pacientes.²¹

Exploración física

Exploración en el consultorio mediante visualización y palpación con posterior reporte del número de lesiones, su localización y consistencia. Se debe hacer hincapié en reportar los criterios de "extensión extra-ganglionar" previamente referidos.

Evaluación de Laboratorio

Consiste en biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática y renal, así como electrolitos séricos y lactato deshidrogenasa (LDH).

Marcadores tumorales Séricos (MTS):

La concentración sérica de los MTS se relaciona con el estadio clínico, con niveles significativamente mayores en pacientes con metástasis con excepción del APE y α -FP. En el primer estudio que evaluó la utilidad de los MTS en el diagnóstico diferencial de tumores avanzados realizado en el Hospital Clinic en Barcelona²² se reportó la sensibilidad de los MTS en el contexto de COPD, siendo del 48% para CYFRA 21-1, 40% para ACEC y 0.6% para el APE. En general la sensibilidad es $>15\%$ con excepción del APE, α -FP y SCC. Se encontró una tendencia no significativa de presentar mayores concentraciones en pacientes con COPD a diferencia de los tumores epiteliales de origen conocido (excluyendo al APE). Las concentraciones fueron similares cuando solo se compararon tumores epiteliales de origen conocido con metástasis versus COPD.

La sensibilidad de MTS para COPD fue 81.4%, muy similar al 75.9% encontrado en pacientes diagnosticados con metástasis de primarios conocidos.²²

APE: Hombres con metástasis óseas con adenocarcinomas.

β -GCH y α -FP: Metástasis de carcinomas G3 y G4 en línea media o retroperitoneo, para descartar tumores germinales extra-gonadales.

α -FP: ante la sospecha de hepatocarcinoma.

Evaluación radiológica

Tomografía computarizada toraco-abdomino-pélvica.¹⁹

Mamografía: adenocarcinoma en mujeres.

PET: CCE en ganglios cervicales, localiza el tumor primario en 1 de cada 3 casos.²¹ Recomendado en pacientes llevados a tratamiento radical, no locoregional. El PET/CT evidencia el tumor primario en 37% de los casos.²³

Otros estudios solicitados de acuerdo al escenario clínico:

- **Laringoscopia:** Compromiso de ganglios cervicales.
- **Broncoscopia:** Compromiso de ganglios biliares o mediastinales y síntomas pulmonares.
- **Gastroscopia:** Síntomas abdominales o sangre oculta en heces positiva (SOH+).
- **Colonoscopia:** Síntomas abdominales o SOH+, o IHQ CK20+/CK7-/CDX2+.
- **US testicular:** Masa retroperitoneal o mediastinal.
- **US ginecológico:** Metástasis pélvicas o peritoneal con CK7+.
- **RM Mama:** Adenocarcinoma con mamografía negativa y metástasis en ganglios axilares.

PET/CT

La tomografía por emisión de positrones (ingl. PET) es útil para el diagnóstico y estadificación con una sensibilidad del 87% y especificidad del 71%.

Es más efectivo detectando metástasis adicionales versus identificando al tumor primario. Se debe contemplar su uso cuando se planea un manejo radical para COPD localizados: adenopatías cervicales, adenopatía axilar y lesión metastásica única.

Al combinar el PET/CT se detectó el primario en 37% de los pacientes con una sensibilidad del 84% con especificidad idéntica del 84%.²⁴

Burlin SA et al. 2017, realizó una revisión sistemática y meta-análisis para evaluar la habilidad del 18F-FDG PET/CT para detectar el tumor primario de pacientes con COPD con metástasis extra-cervicales; se reportó una tasa de detección global del 40.93% (IC 95%: 38.99%–42.87%) y una proporción de Falsos positivos del 7.5%.²⁵

Se requieren estudios prospectivos para determinar si su uso temprano en el abordaje diagnóstico inicial mejora la tasa de detección.

Localización

En el período de 2015 a 2019 en el INCan fueron tratados de forma multidisciplinaria, incluyendo radioterapia (definitiva, adyuvante y paliativa) 50 casos, con la siguiente distribución de acuerdo a la región anatómica de metastasis:

1. Cuello 44%.
2. Columna 24%.
3. Ingle 8%.
4. Sistema Nervioso Central 8%
5. Otros 12%.

G) Tratamiento

Entre 15 y 20% de los COPD son del subgrupo de pronóstico favorable y deben ser tratados de forma similar a pacientes con tumor primario conocido equivalente con Estadio clínico III en algunos escenarios o IV en la mayoría de los casos (AJCC 8th edition).

En el grupo de pacientes con riesgo pobre, se han propuesto una amplia variedad de combinaciones con quimioterapia. Sin embargo, una revisión realizada en el año 2000, mostró que no hay evidencia de superioridad entre cualquiera de las combinaciones que incluyen sales platinadas, tamaños o citotoxicos de nueva generación (gemcitabina, alcaloides de la vinca o irinotecan).²⁷

Los resultados más alentadores son los reportados en el GEFCAPI 02 trial, un estudio aleatorizado, en el que se recomienda el deplete de Cisplatino-Gemcitabina por lo cual este es el esquema de elección en los casos de COPD.

Cirugía o radioterapia.

En pacientes con lesión única se debe proponer un tratamiento local tras la estratificación completa, la cual debe incluir PET/CT. Los sitios mas frecuentes con este escenario son hígado, hueso, pulmón, piel, glándulas adrenales y ganglios linfáticos. El tratamiento local puede resultar en una prolongada supervivencia libre de enfermedad.

La primera recomendación debe ser resección quirúrgica. En el escenario de lesión única el tratamiento sistémico neoadyuvante o adyuvante esta en debate. No obstante, la quimioterapia empírica adyuvante es razonable en este contexto, particularmente en pacientes con carcinoma G3.²⁴

Resultados

Estadística descriptiva

Se identificaron 46 pacientes con 35 variables (incluyendo ID): 20 categóricas y 15 continuas.

Variables categóricas:

Variable		Porcentaje (n)	
Sexo	Hombre	50%	(23)
	Mujer	50%	(23)
Metástasis	Cuello unilateral*	34.7%	(16)
	Columna	23.9%	(11)
	Cuello bilateral	10.8%	(5)
	Ingle	8.6%	(4)
	Múltiples	8.6%	(4)
	Otros	13%	(6)
T	0	100%	(46)
N	0	34.7%	(16)
	3b	34.7%	(16)
	2a	10.8%	(5)
	2c	8.6%	(4)
	Vacío	4.3%	(2)
	Otros	6.5%	(3)
M	0	34.1%	(15)
	1	65.9%	(29)
p16	Negativo	10.8%	(5)
	Positivo	13%	(6)
	No solicitado	71.7%	(33)
	No aplica	4.3%	(2)
Tipo de biopsia	Incisional	8.6%	(4)
	Guiada por TC	8.6%	(4)
	BAAF	4.3%	(2)
	Disección radical de cuello	4.3%	(2)
	Disección radical extendida	4.3%	(2)
	NA	28.2%	(13)
	Otros	41.3%	(19)
Histología	Escamoso+	41.3%	(19)
	Adenocarcinoma**	21.7%	(10)
	Carcinoma''	17.3%	(8)
	Otros	19.5%	(9)
Extracapsular	No	13%	(6)
	Si	82.4%	(28)

Ulceración	No	87.2%	(34)
	Sí	12.8%	(5)
Tratamiento primario	QT	30.4%	(14)
	Cirugía	23.9%	(11)
	QTRT	17.3%	(8)
	RT	10.8%	(5)
	RT paliativa	6.5%	(3)
	Otros	10.8%	(5)

Variables categóricas:

Tratamiento Adyuvante	RT	26%	(12)
	RT paliativa	17.3%	(8)
	No	13%	(6)
	QT	6.5%	(3)
	NA	10.8%	(5)
	Otros	21.7%	(10)
Modalidad Radioterapia	3CD	73.9%	(34)
	IMRT	8.6%	(4)
	VMAT	6.5%	(3)
	IMRT, 3D-C	2.1%	(1)
	No candidato	2.1%	(1)
	Radiocirugía	2.1%	(1)
	NA	4.3%	(2)
Respuesta	Progresión	26%	(12)
	Completa	19.5%	(9)
	Parcial	19.5%	(9)
	Estable	8.6%	(4)
	No valorada	8.6%	(4)
	Otros	10.8%	(5)
	NA	6.5%	(3)
Primario	No identificado	71.7%	(33)
	Hipofaringe	6.5%	(3)
	Cérvix	2.1%	(1)
	Colon	2.1%	(1)
	Endometrio	2.1%	(1)
	Mama	2.1%	(1)
	Orofaringe	2.1%	(1)
	Riñón	2.1%	(1)
	NA	6.5%	(3)

Estatus	Perdido	28.2%	(13)
	Seguimiento	17.3%	(8)
	Paliativos	15.2%	(7)
	Finado	10.8%	(5)
	Soporte	6.5%	(3)
	Progresión	4.3%	(2)
	Recurrencia	4.3%	(2)
	NA	2.1%	(1)
	Otros	10.8%	(5)
Vivo	Si	43.4%	(20)
	No	54.3%	(25)
	Se perdió seguimiento	2.1%	(1)

-*10 cuello izquierdo y 6 cuello derecho

+7 escamoso, 6 escamoso G3, 5 escamoso G2 y 1 escamoso G1**7 adenocarcinoma G3, 1 adenocarcinoma con patrón papilar, 2 adenocarcinoma G2, 1 adenocarcinoma G3 con diferenciación neuroendocrina.

**6 carcinoma G3, 1 carcinoma neuroendocrino y 1 carcinoma sarcomatoide.

Variables continuas:

Variable	Mínimo	Media	Máximo	SD
Intervalo radioterapia (días)	1	55 (mediana)	1524	80.2 (IQR)
Edad	25	62.62	86	12.6
Tiempo evolución (meses)	1	9.1	48	8.8
LDH	118	336	1268	255
Karnofsky	40	80	100	NA
ECOG	0	1	4	0.9
Tamaño por imagen (cm)	1	2.5	4	1.0
Número de sitios de metástasis	1	3	9	2.1
Protracción (días)	1	30.5	88	22.4
Protracción ideal (días)	1	23	55	16.41
Intervalo entre primera cita RT y tratamiento (días)	11	28 (mediana)	1233	36 (IQR)
Duración RT (días)	1	25.6	71	19.7
Supervivencia ingreso (meses)	1	23.6	74	17.3
Supervivencia fin RT (meses)	0	15.7	56	12.7
NLR - Índice Neutrofilos/Linfocitos	0.6	3.1	9.6	1.8

Análisis comparativo

Se tomaron en cuenta los 4 grupos de tratamiento primario, por lo que se realizó un subgrupo de pacientes para la comparación de resultados por grupo de tratamiento primario. En cuanto al análisis con datos que no incluyeran como variable al grupo de tratamiento primario se tomaron en cuenta a todos los pacientes .

Hay diferencia significativa en la edad entre grupos de tratamiento: $p= 0.006$. Las diferencias están entre QTRT vs QT, RT vs QT y RT vs QX.

Variable		QT	QTRT	Cirugía	RT	p
Sexo	Hombre	6 (42.9%)	5 (62.5%)	4 (36.4%)	3 (60%)	
	Mujer	8 (57.1%)	3 (37.5%)	7 (63.6%)	2 (40%)	
Edad	Media	54.4	70.2	59.7	76.2	0.006***
LDH (UI/L)	Media	345	300	265	475	0.365
Supervivencia desde ingreso (meses)	Media	19.3	23.7	37.0	11.6	0.020*
Supervivencia desde fin RT (meses)	Media	12.07	19.5	21.1	9.6	0.184

No hay diferencia significativa entre la media de LDH entre grupos.

La diferencia en la supervivencia se describe más adelante.

SG desde ingreso por niveles de LDH: Por modelo univariado de regresión lineal la formula para predicción de riesgo arroja que intercepto = 31.5, pendiente= -0.025, con un valor de t significativo de -2.6.

Se generó la siguiente fórmula de predicción:

$$\text{Supervivencia desde ingreso (meses)} = 31.50 - 0.025 (\text{LDH}) \pm 4.1.$$

Por cada incremento en la unidad de LDH hay un decremento de 0.02 meses (0.6 días), en supervivencia. Sin embargo, la $R^2= 0.14$, por lo que únicamente el 16% de la variabilidad en supervivencia puede ser explicada por la variabilidad en LDH. A pesar de que existe una asociación significativa entre las dos variables, ésta es débil y no sirve para predecir supervivencia.

Tomando en cuenta el modelo anterior, en el caso de un paciente que tiene una LDH de 118 (valor mínimo de los datos analizados) se espera una SG de 28.4 meses, si el valor de LDH es 336 (media de los datos analizados) se espera una SG de 22.8 meses y la SG disminuye hasta 5.8 meses si la LDH es 1000. Debido al valor bajo de R^2 no se realizó la estimación para cada uno de los valores dados en la base.

Sobrevida desde ingreso por niveles de DHL

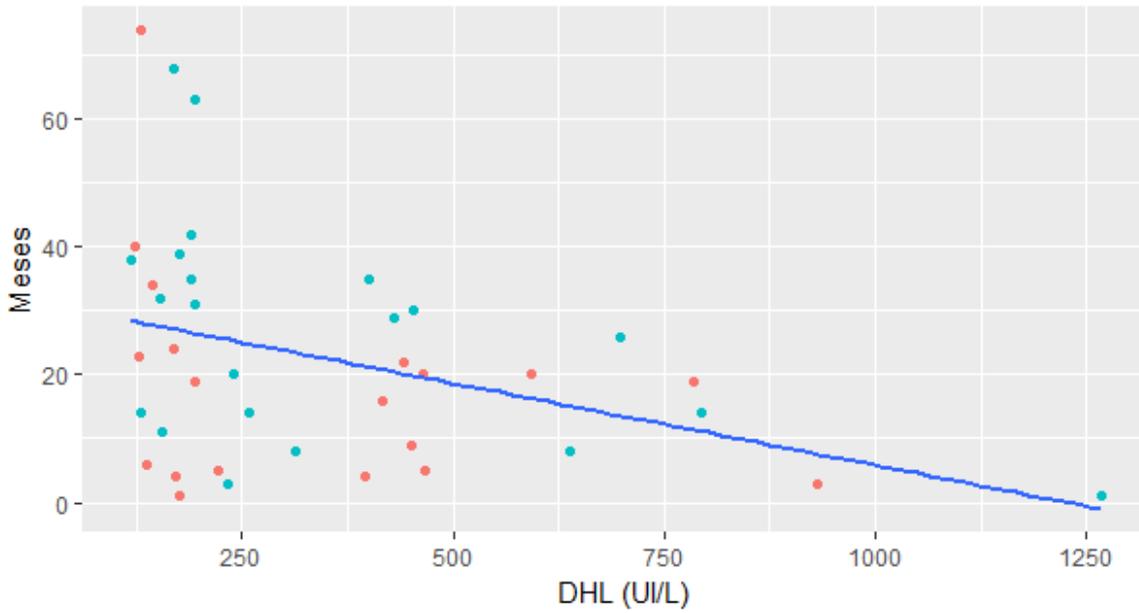


Diagrama de puntos de los niveles de LDH en los pacientes, comparada con la SG desde el ingreso. Los puntos rojos representan a las pacientes mujeres, mientras que los azules a los hombres. Cada punto de la gráfica corresponde a un paciente, la línea central representa el modelo de regresión lineal al observarse una pendiente podemos concluir que si hay una relación lineal (al aumentar uno el otro disminuye) entre los niveles de LDH y la supervivencia desde el ingreso, sin embargo por estadística t esta asociación es débil.

Sobrevida por niveles de DHL en pacientes por estadio M

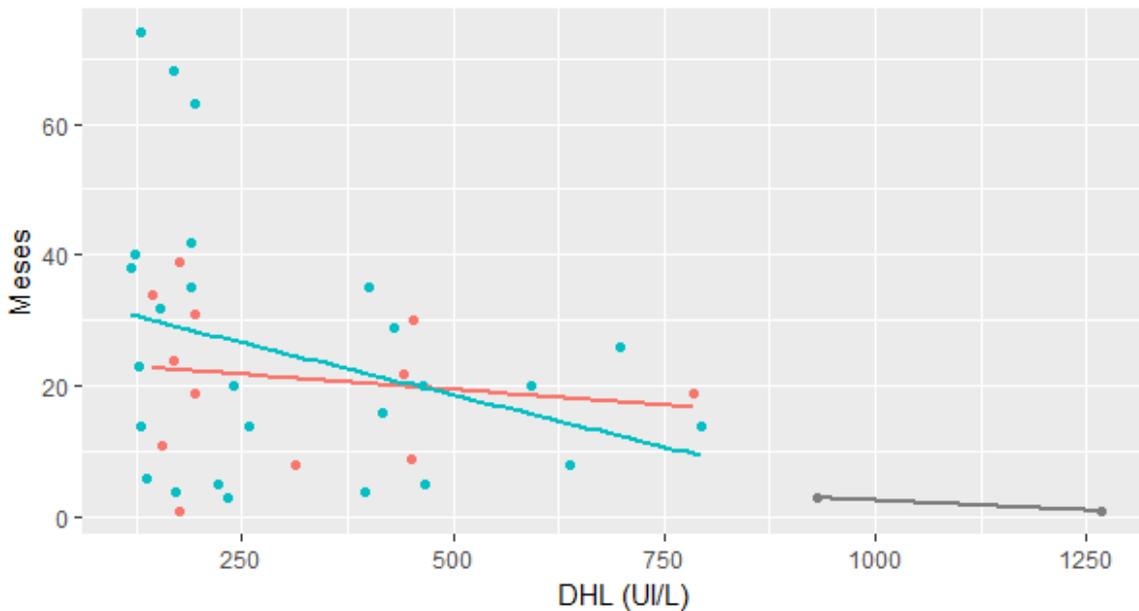


Diagrama de puntos de los niveles de DHL en los pacientes, comparada con la supervivencia desde el ingreso, tomando en cuenta la interacción con el estadio M.

Supervivencia desde ingreso por tratamiento primario: Hay diferencia significativa en SG en los pacientes que recibieron cirugía vs RT (0.05) y RT vs cirugía (0.02).

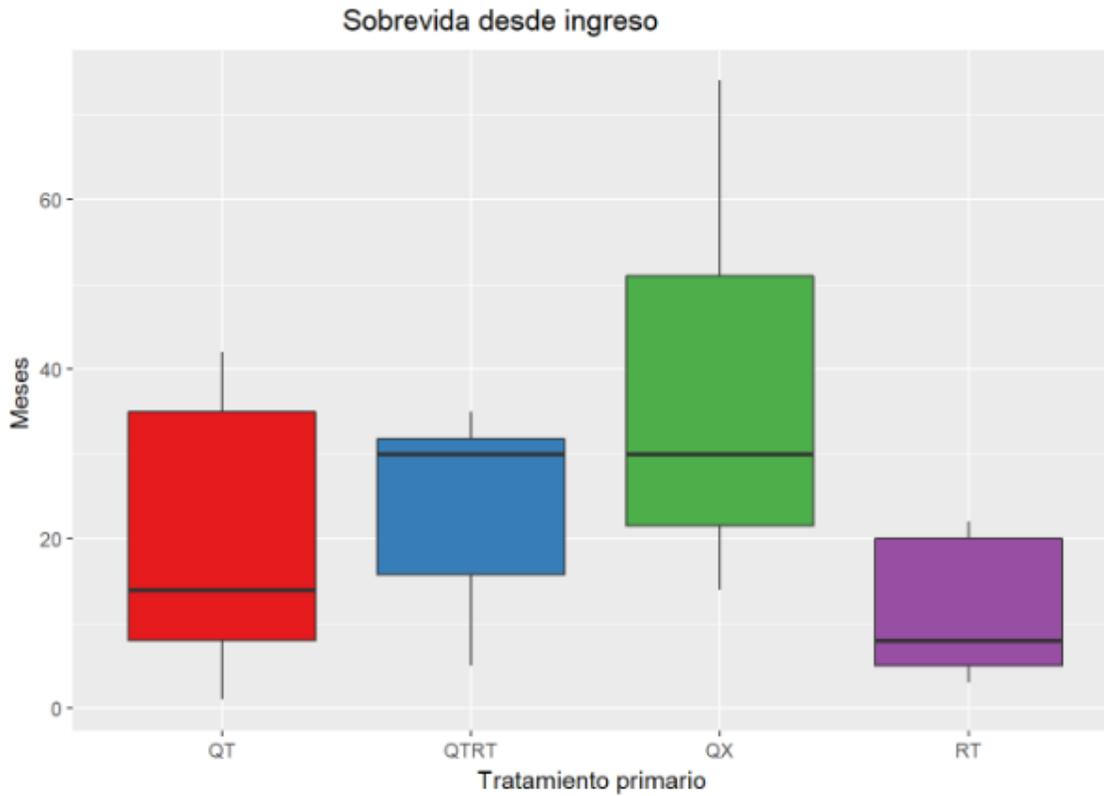


Diagrama de caja de la SG desde el ingreso de los pacientes dividida por tipo de tratamiento primario (se incluyen sólo 38 pacientes de QT, QTRT, QX y RT). La diferencia en la media de la SG de RT vs cirugía es significativa, para el resto de los grupos no es significativa (QT vs QTRT pudiera tener una tendencia). La parte inferior y superior de la caja muestran el Q1 (25% de los datos) y Q3 (75% de los datos), respectivamente. La franja central representa la mediana (Q2), al cumplirse los criterios de normalidad de los datos la mediana es muy cercana a la media. Los bigotes se extienden hasta los valores máximos y mínimos.

Supervivencia desde fin de la RT por niveles de LDH: Por modelo univariado de regresión lineal la fórmula para predicción de riesgo arroja que intercepto = 19.8, pendiente= -0.014, con un valor de t significativo de -2.0.

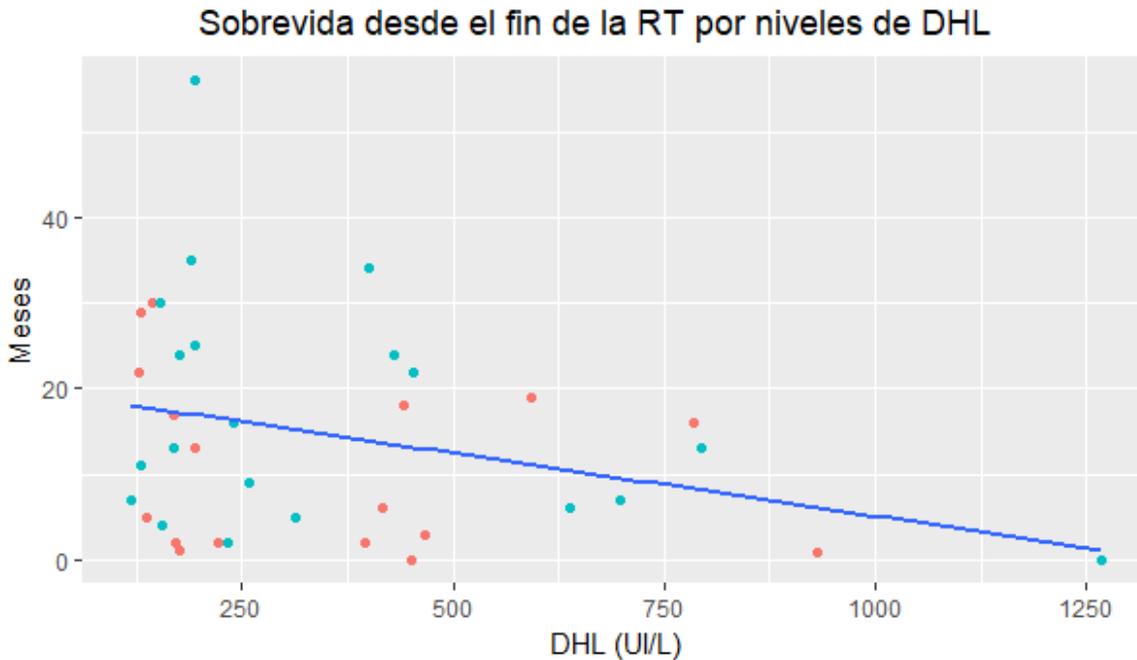


Diagrama de puntos de los niveles de LDH en los pacientes, comparada con la SG desde el fin de la RT. Los puntos rojos representan a las pacientes mujeres, mientras que los azules a los hombres. Cada punto de la gráfica corresponde a un paciente (excepto 3 pacientes de los cuales no se tiene valor de LDH), la línea central representa el modelo de regresión lineal al observarse una pendiente podemos concluir que si hay una relación lineal (al aumentar uno el otro disminuye) entre los niveles de LDH y la SG desde el ingreso, sin embargo, por estadística t esta asociación es muy débil.

Supervivencia desde fin de la RT por tratamiento primario: No hay diferencia significativa en SG desde ingreso entre los grupos.

Modelo de regresión múltiple

Se realizó un modelo de regresión múltiple siguiendo un modelo de selección hacia atrás, se eliminaron las siguientes variables por no alcanzar niveles de significancia: edad ($p=0.73$), evolución ($p= 0.80$), sitios de metástasis ($p= 0.21$), NLR ($p= 0.321$) y tiempo de evolución ($p= 0.68$).

Al final el modelo de regresión múltiple para predicción de supervivencia desde el ingreso incluyó DHL y número de sitios de metástasis. Se comprobó la interacción entre ambas variables, no encontrando alguna ($p= 0.22$).

La fórmula de predicción:

$$\text{“SG desde ingreso (meses) = 38.5 – (0.028*DHL) – (2.2*número de sitios de metástasis)”}$$

La R² es casi el doble de la del modelo univariado, sin embargo, sigue siendo baja, el 27.2% de la variabilidad en SG puede ser explicada por la variabilidad en LDH y el número de sitios de metástasis, sin embargo, al ser una variable de salida tan compleja debido al contexto clínico se pudiera interpretar como una significancia estadística bajo pero con una significancia clínica adecuada.

Discusión

En nuestra serie la edad media de diagnóstico es a los 62 años, no existió prevalencia por sexo, los pacientes se recibieron en el INCan con un tiempo medio de evolución clínica de 9 meses, el principal sitio de enfermedad fue el cuello de forma unilateral representando el 35% de los casos, en >80% de la muestra se reportó extensión extracapsular, el 65% de los casos se presentaban con más de un sitio de enfermedad, la minoría de los casos presentó lesiones ulceradas durante la evaluación clínica.

Con respecto al tratamiento primario la Quimioterapia y la Cirugía fueron el 50% de los tratamientos iniciales. El manejo concomitante con QTRT fue el tratamiento definitivo en 17% de los escenarios. Solo 5 pacientes recibieron RT sola como modalidad definitiva representando el 10% de la muestra. Se administró radioterapia paliativa en 6.5% de los casos.

La modalidad de radioterapia más utilizada fue la técnica 3D conformada en 74% de los casos seguida de IMRT en 8.6% y solo 3 pacientes fueron tratados con VMAT.

La radioterapia en sus diversas modalidades (neoadyuvante, adyuvante, definitiva o paliativa) después de la cita de primera vez inició en promedio a los 28 días, y presentó una prostración media de 30 días (prostración media ideal 23 días). La supervivencia global media al final de la radioterapia fue de 15.7 meses.

En 39% de los pacientes hubo respuesta a las 4 modalidades de tratamiento primario, 50% de estos fueron respuestas completas y 50% parciales. En 26% de los pacientes se identificó progresión de la enfermedad. En 71.7% de los casos no se identificó el sitio primario y fue la Hipofaringe el sitio primario más frecuentemente encontrado durante la evolución de los pacientes en el INCan.

Al final de este análisis 43.3% de los pacientes se mantenían vivos y 54.3% habían fallecido.

En nuestra serie el índice de neutrofilos-linfocitos no alcanzó la significancia estadística para predecir supervivencia global.

Una vez realizado el modelo de regresión múltiple se obtuvo la fórmula de predicción: **SG desde ingreso (meses) = 38.5 – (0.028*DHL) – (2.2*número de sitios de metástasis)** con la cual se puede predecir la supervivencia global con significancia clínica.

Conclusión

En esta serie de casos una vez realizado el análisis de regresión múltiple se encontró significancia clínica con respecto al nivel de LDH pre-tratamiento y el número de sitios metastásicos en la presentación inicial, con lo que se puede estimar la supervivencia de los pacientes. Esta estimación tiene significado clínico para la toma de decisiones con respecto a la dosis total y el fraccionamiento de radioterapia. En los pacientes que presenten una SG estimada >6 meses se deben considerar tratamientos con técnicas modernas IMRT y VMAT las cuales permiten una mejor conformación y protección de los órganos de riesgo. En pacientes con pobre pronóstico, con una SG <6 meses se deben considerar esquemas con hipofraccionamientos más intensos.

El pronóstico de este grupo de pacientes continua siendo malo y ante la falta de estudios prospectivos Fase III en todo el mundo, se debe buscar realizar tratamientos cortos y eficaces en los pacientes de pobre riesgo que no comprometan la calidad de vida de los pacientes.

Recomendaciones

Se requiere establecer un algoritmo de abordaje terapéutico en nuestro instituto, adoptando las recomendaciones internacionales y ajustándolas a nuestro país.

El National Institute of Clinical Excellence (NICE) del Reino Unido propone la clasificación de los COPD para su abordaje de la siguiente manera:

- **Malignidad de Origen Primario indefinido (MOPI):** Estudios limitados muestran una lesión maligna metastásica sin evidencia clara del sitio primario antes de realizar una investigación exhaustiva.
- **Cancer de Origen Primario Desconocido Provisional (COPDp):** Estudios iniciales basados en citología e histología muestran malignidad epitelial o neuroendocrina sin sitio primario de origen, antes de una evaluación por especialista y posterior a investigaciones especializadas.
- **Cancer de Origen Primario Desconocido Confirmado (COPDc):** Histología final muestra malignidad metastásica epitelial o neuroendocrina sin ningún sitio primario de origen incluso tras las pruebas iniciales, la evaluación por especialista y tras investigaciones especializadas.

La mayoría de los pacientes son referidos al INCan con un estatus diagnóstico de Cancer de Origen Primario Desconocido Provisional (COPDp) de acuerdo a la definición de las guías NICE del Reino Unido. El primer contacto con estos pacientes esta a cargo de los residentes de primer grado del instituto quienes realizan la Historia Clínica de primera vez, por lo que se recomienda que todos estén familiarizados con los estudios que se deben solicitar para el abordaje y la estadificación inicial.

El primer objetivo en el abordaje inicial al llegar al INCan es corroborar que se trate de un caso de Cáncer de Origen Primario Desconocido Confirmado (COPDc) y el control de los síntomas; este objetivo en muchos de los casos quedará a cargo del servicio de Radioterapia oncológica y de Cuidados Paliativos. Por lo que todos los pacientes deben contar con una estimación pronóstica de Supervivencia la cual se puede realizar con la ecuación propuesta en este trabajo de tesis: **$SG \text{ desde ingreso (meses)} = 38.5 - (0.028 * DHL) - (2.2 * \text{número de sitios de metástasis})$** .

Se recomienda no solicitar radiografía simple de tórax en el abordaje inicial ya que prácticamente a todos los pacientes se les solicita tomografía de tórax de manera inicial, por lo que una placa simple de tórax no aportará información relevante para tomar decisiones clínicas en estos pacientes, pero si consumirá tiempo y recursos al paciente y al Instituto.

En los pacientes que ya cuenten con el diagnóstico de Cancer de Origen Primario Desconocido Confirmado (COPDc) referidos de centros de tercer nivel, no solicitar Tomografía en caso de considerar PET/CT ya que el segundo estudio brindará la misma

información, además del estatus metabólico de la lesión metastásica y la posibilidad de detectar el sitio primario.

Se recomienda referir de forma temprana al servicio de radioterapia a los pacientes que presentan un mal pronóstico con supervivencia global estimada menor a los 6 meses para valorar tratamientos paliativos de manera más temprana.

Dedicatoria:

Esta es la primer serie Mexicana de casos sobre Tumores de Origen Primario Desconocido publicada hasta Marzo del 2020 de la que tenemos registro o conocimiento; esta dedicada a la memoria de los 43 estudiantes de la Escuela Normal Raúl Isidro Burgos de Ayotzinapa, en Iguala, Guerrero, quiénes desaparecieron entre el 26 y 27 de septiembre del 2014; tres meses previos a ese acontecimiento el 26 de Junio del 2014 se registró mi título como Médico Cirujano por la Facultad de Medicina de la UASLP. Yo sigo aquí, han transcurrido 6 años, hoy entrego este trabajo como Tesis para obtener un grado de especialidad, ahora entiendo un poco más sobre los tumores de origen primario desconocido, sin embargo seguimos desconociendo el paradero de aquellos estudiantes.

Agradezco a estos maravillosos seres humanos a los que llamo en conjunto familia:
Arturo, Oralia, Emilio, Paloma, Sofía y a mi querida Gabriela.

A mis maestros: Dr. Antonio Gordillo, Dr. Mauricio Pierdant, Dr. Humberto González, Dr. Curtis Miyamoto, Dr. Andrew Hollander y Dr. Micaily Bizhan.

Así se va templando el acero.

Referencias:

1. Fizazi, K., Greco, F. A., Pavlidis, N., Daugaard, G., Oien, K., & Pentheroudakis, G. (2015). Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 26(suppl 5), v133–v138. doi:10.1093/annonc/mdv305
2. Jialal I, Sokoll LJ. Clinical utility of lactate dehydrogenase: a historical perspective. *Am J Clin Pathol* 2015;143:158–9. doi:10.1309/AJCTP0FC8QFYDFA.
3. Wulaningsih W, Holmberg L, Garmo H, et al. Serum lactate dehydrogenase and survival following cancer diagnosis. *Br J Cancer*. 2015;113(9):1389–1396. doi:10.1038/bjc.2015.361.
4. Loffler H, Pfarr N, Kriegsmann M, Endris V, Hielscher T, Lohneis P, et al. Molecular driver alterations and their clinical relevance in cancer of unknown primary site. *Oncotarget*. (2016) 7:44322–9. doi: 10.18632/oncotarget.10035
5. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, et al. (Eds.). **AJCC Cancer Staging Manual (8th edition)**. Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer; 2017.
6. Frost P. Unknown primary tumours: an example of accelerated (type 2) tumor progression. *Basic Life Sci*. 1991;57:233–237.
7. Klein CA. Parallel progression of primary tumors and metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2009;9:302–12.
8. Vikeså J, Møller AK, Kaczkowski B, et al. Cancers of unknown primary origin (CUP) are characterized by chromosomal instability (CIN) compared to metastasis of know origin. *BMC Cancer*. 2015;15:151. Published 2015 Mar 19. doi:10.1186/s12885-015-1128-x.
9. Pentheroudakis G, Golfopoulou V, Pavlidis N. Switching benchmarks in cancer of unknown primary: from autopsy to microarray. *Eur J Cancer*. (2007) 43:2026–36. doi: 10.1016/j.ejca.2007.06.023
10. Loffler H, Neben K, Kramer A. Cancer of unknown primary. *Epidemiology and pathogenesis*. *Radiologe*. (2014) 54:107-11. doi: 10.1007/s00117-013-2544-z.
11. Pavlidis N, Khaled H, Gaafar R. A mini review on cancer of unknown primary site: a clinical puzzle for the oncologists. *J. Adv. Res*. 2015;6:375–382.
12. Culine S, Kramar A, Saghatchian M et al. Development and validation of a prognostic model to predict the length of survival in patients with carcinomas of an unknown primary site. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4679–4683.
13. Losa, F., Soler, G., Casado, A. et al. *Clin Transl Oncol* (2018) 20: 89. <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1807-y>.
14. Hemminki K, Bevier M, Hemminki A, Sundquist J. Survival in cancer of unknown primary site: population-based analysis by site and histology. *Ann Oncol*. 2012 Jul;23(7):1854-63. doi: 10.1093/annonc/mdr536. Epub 2011 Nov 24. PubMed PMID: 22115926.
15. Haratani, K., Hayashi, H., Takahama, T., Nakamura, Y., Tomida, S., Yoshida, T., ... Nakagawa, K. (2019). Clinical and immune profiling for cancer of unknown primary site. *Journal for immunotherapy of cancer*, 7(1), 251. doi:10.1186/s40425-019-0720-z.
16. Pavlidis N, Fizazi K. Cancer of unknown primary. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;69:271–80.
17. Economopoulou P, Mountzios G, Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of Unknown Primary origin in the genomic era: elucidating the dark box of cancer. *Cancer Treat Rev*. 2015;41:598–604.
18. Losa F, Iglesias L, Pané M, Sanz J, Nieto B, Fusté V, de la Cruz-Merino L, Concha Á, Balañá C, Matías-Guiu X. 2018 consensus statement by the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology on the

diagnosis and treatment of cancer of unknown primary. *Clin Transl Oncol*. 2018 Nov;20(11):1361-1372. doi: 10.1007/s12094-018-1899-z. Epub 2018 May 28. Review. PubMed PMID: 29808414; PubMed Central PMCID: PMC6182632.

19. Elander MG, Ma XJ, Kesty NC, Bao L, Salunga R, Schnabel CA. Performance and Clinical Evaluation of the 92-Gene Real-Time PCR Assay for Tumor Classification. *J Mol Diagn*. 2011;14:493–503
20. Moran S, Martínez-Cardús A, Sayols S, Musuleñ E, Balanã C, Estival- Gonzalez A, et al. Epigenetic profiling to classify cancer of unknown primary: a multi- centre, retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2016;17:1386–95
21. Greco FA, Oien K, Erlander M, Osborne R, Varadhachary G, Bridgewater J, et al. Cancer of unknown primary: progress in the search for improved and rapid diagnosis leading toward upper patient outcomes. *Ann Oncol*. 2012;23:298–304.
22. Molina R, Bosch X, Augé JM, et al. Utility of serum tumor markers as an aid in the differential diagnosis of patients with clinical suspicion of cancer and in patients with cancer of unknown primary site. *Tumour Biol*. 2012;33:463–74. doi: 10.1007/s13277-011-0275-1.
23. -Zhu L, Wang N. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission computed tomog- raphy as a diagnostic tool in patients with cervical nodal metastases of unknown primary site: a meta-analysis. *Surg Oncol*. 2013;22:190–4.
24. Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2009;19:731–44.
25. Burglin SA, Hess S, Høilund-Carlsen PF, Gerke O. 18F-FDG PET/CT for detection of the primary tumor in adults with extracervical metastases from cancer of unknown primary: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(16):e6713. doi:10.1097/MD.0000000000006713.
26. Hainsworth JD, Fizazi K. Treatment for patients with unknown primary cancer and favourable prognostic factors. *Semin Oncol*. 2009;36:44–51.
27. Golfopoulos V, Pentheroudakis G, Salanti G et al. Comparative survival with diverse chemotherapy regimens for cancer of unknown primary site: multiple- treatments meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2009; 35: 570–573.