

Manejo del cáncer primario de origen desconocido

Elaborado por

Grupo de especialistas en medicina interna



Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia

No. 105



Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Guía de Práctica Clínica Basada en la Evidencia (GPC-BE) No. 105

"Manejo del cáncer primario de origen desconocido"

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social Subgerencia de Prestaciones en Salud Comisión de Elaboración de Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia



Este documento debe citarse como:

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) Subgerencia de Prestaciones en Salud Comisión de Elaboración de Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia (GPC-BE)

GPC-BE 105 "Manejo del cáncer primario de origen desconocido"

Edición 2019; págs. 58 IGSS, Guatemala.

Elaboración revisada por:

Subgerencia de Prestaciones en Salud Oficio No. 7332 del dieciocho de junio de 2019

Revisión, diseño y diagramación:

Comisión de Elaboración de Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia; Subgerencia de Prestaciones en Salud.

ISBN: 978-9929-795-07-5

Derechos reservados-IGSS-2019

Se autoriza la reproducción parcial o total de este documento por cualquier medio, siempre que su propósito sea para fines docentes y sin finalidad de lucro a todas las instituciones del sector salud, públicas o privadas.



Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Dr. Vidal Heriberto Herrera Herrera Gerente

Dr. Arturo Ernesto García AquinoSubgerente de Prestaciones en Salud



Grupo de Desarrollo

Dr. Gabriel Antonio Ríos Rodríguez Residente III 2018 Maestría de Medicina Interna Hospital General de Enfermedades

Dr. Luis Benjamín Godínez CórdovaResidente II 2018
Maestría de Medicina Interna Hospital
General de Enfermedades

Revisor

Dr. Hugo Raúl Castro Salguero Médico Oncólogo Jefe de Oncología Médica Hospital General de Enfermedades

Comisión de Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia

Msc. Jorge David Alvarado Andrade
Encargado del Departamento de Medicina
Preventiva

Msc. María Eugenia Cabrera Escobar Encargada de la Comisión de Desarrollo de GPC-BE Subgerencia de Prestaciones en Salud

Dr. Edgar Campos ReyesComisión de Desarrollo de GPC-BE
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Dr. Andrés Eduardo Mejía Ramírez Comisión de Desarrollo de GPC-BE Subgerencia de Prestaciones en Salud



Declaración de conflicto de interés

Se declara que ninguno de los participantes en el desarrollo de esta guía tiene intereses particulares, es decir: económicos, políticos, filosóficos o religiosos que influyan en los conceptos vertidos en la misma.

Prólogo ¿En qué consiste la medicina basada en la evidencia?

Podría resumirse como la integración de la experiencia clínica individual de los profesionales de la salud con la mejor evidencia proveniente de la investigación científica, una vez asegurada la revisión crítica y exhaustiva de esta. Sin la experiencia clínica individual, la práctica clínica rápidamente se convertiría en una tiranía, pero sin la investigación científica quedaría inmediatamente caduca. En esencia, pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, y su objetivo consiste en contar con la mejor información científica disponible, la evidencia, para aplicarla a la práctica clínica.

El nivel de evidencia clínica es un sistema jerarquizado que valora la fortaleza o solidez de la evidencia asociada con resultados obtenidos de una intervención en salud y se aplica a las pruebas o estudios de investigación. (Tabla 1)



Tabla 1. Niveles de evidencia*

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente	
Α	1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios.	
	1b	Ensayo clínico aleatorio individual.	
	1c	Eficacia demostrada por los estudios de práctica clínica y no por la experimentación. (All or none**)	
В	2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes.	
	2b	Estudio de cohorte individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad.	
	2c	Investigación de resultados en salud, estudios ecológicos.	
	3a	Revisión sistémica de estudios caso-control, con homogeneidad.	
	3b	Estudios de caso control individuales.	
С	4	Series de casos, estudios de cohortes y caso-control de baja Calidad.	
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita.	

Fuente: Adaptado de Mella Sousa, M., Zamora Navas, P., Mella Laborde, M., Ballester Alfaro, J., & Uceda Carrascosa, P. (2012). Niveles de evidencia clínica y grados de recomendación. Revista de la sociedad Andaluz de traumatología y ortopedia, 20(1/2), 59-72. Obtenido de https://www.repositoriosalud.es/bitstream/10668/1568/6/Mella_Niveles.pdf

^{*} Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford.

^{**}All or none (Todos o ninguno): se cumple cuando todos los pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero algunos ahora sobreviven; o cuando algunos pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero ahora ninguno muere con el medicamento.

Los grados de recomendación son criterios que surgen de la experiencia de expertos conjuntamente con el **nivel de evidencia**; y determinan la calidad de una intervención y el beneficio neto en las condiciones locales. (Tabla 2)

Tabla 2. Significado de los grados de recomendación

Grado de recomendación	Significado		
Α	Extremadamente recomendable.		
В	Recomendable favorable.		
С	Recomendación favorable, pero no concluyente.		
D	Corresponde a consenso de expertos, sin evidencia adecuada de investigación.		
$\sqrt{}$	Indica un consejo de buena práctica clínica sobre el cual el grupo de desarrollo acuerda.		

Fuente: Adaptado de Mella Sousa, M., Zamora Navas, P., Mella Laborde, M., Ballester Alfaro, J., & Uceda Carrascosa, P. (2012). Niveles de evidencia clínica y grados de recomendación. Revista de la sociedad Andaluz de traumatología y ortopedia, 20(1/2), 59-72. Obtenido de https://www.repositoriosalud.es/bitstream/10668/1568/6/Mella_Niveles.pdf

Las guías de práctica clínica basadas en evidencia, son los documentos en los cuales se plasman las evidencias para ponerlas al alcance de todos los usuarios (médicos, paramédicos, pacientes, etc.).

En ellas, el lector encontrará al margen izquierdo de los contenidos, el **nivel de evidencia 1a** (en números y letras minúsculas, con base en la tabla

1a

Α



del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford) de los resultados de los estudios, los cuales sustentan el **grado de recomendación de buena práctica clínica**, que se anota en el lado derecho del texto **A** (siempre en letras mayúsculas con base en la misma tabla del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford) sobre los aspectos evaluados.

Las guías desarrollan cada temática seleccionada con el contenido de las mejores evidencias documentadas luego de revisiones sistemáticas exhaustivas en lo que concierne a estudios sanitarios, de diagnósticos y terapéuticas farmacológicas y otras.

Las guías de práctica clínica no pretenden describir un protocolo de atención donde todos los puntos deban estar incorporados, sino mostrar un ideal para referencia y flexibilidad, establecido de acuerdo con la mejor evidencia existente.

Las guías de práctica clínica basada en evidencia que se revisaron para la elaboración de esta guía, fueron analizadas mediante el instrumento AGREE (por las siglas en inglés de Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe), el cual evalúa tanto la calidad de la información aportada en el documento como la propiedad de algunos aspectos de las recomendaciones, lo que permite ofrecer una valoración de los criterios de validez aceptados en lo que hoy

es conocido como **los elementos esenciales** de las buenas guías, incluyendo credibilidad, aplicabilidad clínica, flexibilidad clínica, claridad, multidisciplinariedad del proceso, actualización programada y documentación.

En el IGSS, el programa de elaboración de guías de práctica clínica es creado con el propósito de ser una herramienta de ayuda en el momento de tomar decisiones clínicas. En una guía de práctica clínica (GPC) no existen respuestas para todas las cuestiones que se plantean en la práctica diaria. La decisión final acerca de un particular procedimiento clínico, diagnóstico o de tratamiento dependerá de cada paciente en concreto y de las circunstancias y valores que estén en juego. De ahí, la importancia del propio juicio clínico.

Sin embargo, este programa también pretende disminuir la variabilidad de la práctica clínica y ofrecer, tanto a los profesionales de los equipos de atención primaria como a los del nivel especializado, un referente en su práctica clínica con el cual poder compararse.

Para el desarrollo de cada tema se ha contado con el esfuerzo de los profesionales —especialistas y médicos residentes— que a diario realizan una labor tesonera en las diversas unidades de atención médica de esta institución, bajo la coordinación de la Comisión de Elaboración de Guías de Práctica Clínica que pertenece a



los proyectos educativos de la **Subgerencia de Prestaciones en Salud**, con el invaluable apoyo de las autoridades del Instituto.

La inversión de tiempo y recursos es considerable, pues involucra muchas horas de investigación y de trabajo, con el fin de plasmar con sencillez y claridad los diversos conceptos, evidencias y recomendaciones que se dejan disponibles en cada uno de los ejemplares editados.

Este esfuerzo demuestra la filosofía de servicio de esta institución, que se fortalece al poner al alcance de los lectores un producto elaborado con esmero y alta calidad científica, aplicable, práctica y de fácil revisión.

El IGSS tiene el alto privilegio de poner al alcance de sus profesionales, personal paramédico y de todos los servicios de apoyo esta Guía, con el propósito de colaborar en los procesos de atención a nuestros pacientes, en la formación académica de nuevas generaciones y de contribuir a la investigación científica y docente que se desarrolla en el diario vivir de esta noble institución.

Comisión de Elaboración de Guías de Práctica Clínica, IGSS.

Guatemala, 2019

Índice

1.	Introducción	1
2.	Objetivos	3
3.	Metodología	5
4.	Contenido	7
5.	Anexos	29
6.	Referencias bibliográficas	33



Guía de Práctica Clínica Basada en la Evidencia sobre Manejo del Cáncer Primario de Origen Desconocido

1. Introducción

El cáncer de sitio primario desconocido (COPD) es una entidad clínica relativamente común, que representa del 4 al 5% de todos los cánceres invasivos.(Greco & Hainsworth, n.d. Dentro de esta categoría están representados tumores de muchos sitios primarios con biología variable. Siempre se debe tener presente que los pacientes con un COPD se beneficiarán de recibir atención especializada, y de preferencia por un médico oncólogo.

Los pacientes con COPD generalmente se presentan en estadios avanzados de la enfermedad y presentan sintomatología asociada a las metástasis. En estos pacientes los estudios iniciales, que incluye examen físico, estudios de laboratorio y procedimientos de imágenes, a menudo no identifica el sitio primario.

Esta guía se enfoca en el abordaje de los pacientes con COPD con base en el reporte de la biopsia inicial que clasifica a estos pacientes en cuatro categorías. Esta clasificación se usa para guiar la evaluación adicional. Si el paciente aún no cuenta con una biopsia se deberá referir a un centro capacitado para realizar dicho procedimiento.

2. Objetivos

General

 Establecer pautas para la identificación del origen anatómico de un cáncer primario de origen desconocido.

Específicos

- Establecer los métodos diagnósticos basados en la localización de la enfermedad y el género del paciente.
- Proporcionar un abordaje diagnóstico basado en literatura actualizada y consensos internacionales.



3. Metodología

Definición de preguntas

- ¿Cuál es la definición de cáncer de origen primario desconocido?
- ¿Cuál es la clasificación histológica del cáncer primario de origen desconocido?
- ¿Cuál el tratamiento del cáncer primario de origen desconocido?
- ¿Cuáles es el abordaje diagnóstico para el cáncer primario de origen desconocido, según su subtipo histológico?

Estrategia de búsqueda

Consultas en materiales electrónicos:

- Google académico
- Guías de Práctica Clínica
- · Revistas médico-científicas

Palabras clave: cáncer de origen primario desconocido, clasificación, tratamiento.

Población diana

Pacientes adultos que asisten a las diferentes unidades de atención del IGSS.

Usuarios de la guía

Profesionales médicos generales y especialistas, médicos residentes, personal de enfermería y personal paramédico.

Implicaciones para la práctica

Establecer las pautas para la identificación del origen anatómico de un cáncer primario de origen desconocido.

No existen limitaciones en la revisión de la literatura

Fecha de la elaboración, revisión y año de publicación de esta guía

Elaboración durante mayo-octubre de 2018 Revisión noviembre 2018 Publicación 2019



4. Contenido

Clasificación del cáncer de origen primario desconocido

Se basa en el reporte inicial de biopsia y comprende:

- Adenocarcinoma
- Carcinoma de células escamosas (CCE)
- Carcinoma neuroendocrino
- Tumores mal diferenciados

Estos grupos histológicos varían con respecto a las características clínicas, el enfoque diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico.(John D. Hainsworth & Greco, 2018)

Evaluación inicial

El estudio inicial de los pacientes que se presentan con un presunto COPD no debe ser exhaustivo. En cambio, la evaluación de los posibles sitios primarios debe centrarse en los tipos de tumores en los que la terapia específica puede tener un impacto positivo en el resultado clínico. (Ettinger et al., 2011)

Esta evaluación inicial debe incluir, como mínimo, una anamnesis y exploración física completas, conteo sanguíneo completo, análisis de orina, química sérica básica y tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) del tórax, el

abdomen y la pelvis (en casos seleccionados). En las mujeres, la evaluación debe incluir un examen pélvico y una mamografía. En los hombres, la evaluación debe incluir un examen de próstata y la medición del antígeno prostático específico (APE) sérico. La elección de otros procedimientos que puedan aclarar el diagnóstico depende de la interpretación de la muestra de biopsia inicial. (Ettinger et al., 2011)

Adenocarcinoma de origen primario desconocido

Los adenocarcinomas de sitio primario desconocido comprenden aproximadamente el 70% de los COPD. En las series de autopsias, los sitios identificados con mayor frecuencia son pulmón, páncreas, árbol hepatobiliar y riñón, que en conjunto representan aproximadamente dos tercios de los casos. (Pentheroudakis, Golfinopoulos, & Pavlidis, 2007)

En pacientes con adenocarcinoma de sitio primario desconocido, la atención se centra en la identificación de subconjuntos específicos en los que la terapia orientada a la enfermedad puede ser más eficaz que la terapia empírica. (Ettinger et al., 2011)

Presentación clínica y evolución

La incidencia de adenocarcinoma de sitio primario desconocido aumenta con la edad.



La presentación clínica está determinada por los sitios de afectación tumoral metastásica. Muchos pacientes con adenocarcinoma de origen primario desconocido tienen metástasis diseminadas y un estado funcional deficiente al momento del diagnóstico. (Ver tabla 3 en anexos) (John D. Hainsworth & Greco, 2018)

Evaluación clínica inicial

Como se mencionó anteriormente, los estudios iniciales para un paciente con COPD en cuya biopsia reportan adenocarcinoma de probable origen metastásico, los estudios iniciales deben enfocarse en determinar la extensión de la enfermedad metastásica, así como en identificar aquellos pacientes cuyos tumores probablemente hayan surgido en un sitio primario tratable. (Ettinger et al., 2011; John D. Hainsworth & Greco, 2018)

Como mínimo, esta evaluación inicial debe incluir una anamnesis y exploración física completas, conteo sanguíneo completo, análisis de orina, química sérica básica y TC o RM de tórax, abdomen y pelvis. En los hombres, la evaluación debe incluir un examen de próstata y la medición del antígeno prostático específico sérico. En las mujeres, la evaluación debe incluir un examen pélvico y una mamografía. La RM de mama debe realizarse en el marco de una mamografía negativa en mujeres con adenocarcinoma que

afecta a los ganglios linfáticos axilares. (John D. Hainsworth & Greco, 2018)

No se deben realizar imágenes exhaustivas y pruebas endoscópicas, ya que estos estudios raramente detectan el sitio primario en el paciente asintomático y puede dar lugar a resultados falsos positivos confusos. (John D. Hainsworth & Greco, 2018)

En cambio, la presencia de signos o síntomas específicos, o hallazgos específicos en la biopsia, deberían quiar la elección de estudios adicionales. Los marcadores tumorales comúnmente séricos medidos (antígeno carcinoembrionario [ACE], antígeno del cáncer [CA] 19- 9, CA 15- 3, CA 125) generalmente no son útiles como pruebas diagnósticas o de pronóstico. Sin embargo, comúnmente están elevados y pueden ser útiles para seguir la respuesta a la terapia. (Currow, Findlay, Cox, & Harnett, 1996; Pavlidis et al., 1994)

Evaluación del espécimen tumoral

El carcinoma de origen primario desconocido es, por definición, un tumor metastásico cuya evaluación de pretratamiento no revela un sitio primario. (Greco & Hainsworth, n.d.) En casos de sospecha de COPD, se debe realizar una biopsia del sitio más accesible, de preferencia con una aguja gruesa (nunca con aguja fina), o una biopsia por escisión para obtener suficiente



tejido para todos los estudios necesarios. El adenocarcinoma generalmente se puede distinguir de otras histologías por microscopía óptica. (Ettinger et al., 2011)

La inmunohistoquímica y los estudios adicionales deben guiarse por la histología del tumor. El tratamiento debe proceder según los resultados de estas evaluaciones. (Ver figura 1 en anexos) (Ettinger et al., 2011)

Subgrupos de pacientes específicos

El grupo de pacientes con adenocarcinoma de sitio primario desconocido contiene varios subgrupos clínicamente definidos para los que existe terapia específica disponible. Todos los pacientes que entran en uno de estos subgrupos después de que se hayan completado las evaluaciones clínicas y patológicas deben recibir terapia específica. (John D. Hainsworth & Greco, 2018)

Mujeres con carcinomatosis peritoneal: en las mujeres, el adenocarcinoma que causa una afectación peritoneal difusa sin un tumor primario evidente suele originarse en el ovario o en tejidos extraováricos con una histogénesis similar. La terapia dirigida a la enfermedad puede dar lugar a una perspectiva relativamente favorable en estos pacientes en comparación con el adenocarcinoma de origen primario

desconocido de origen no ovario. (John D. Hainsworth & Greco, 2018)

ΕI peritoneal primario carcinoma puede compartir biología una común con carcinoma de ovario. Las mujeres con alto riesgo de cáncer de ovario también pueden desarrollar carcinoma peritoneal primario. Las características clínicas de los carcinomas peritoneales primarios son a menudo típicas del cáncer de ovario avanzado, con afectación tumoral limitada a las superficies peritoneales y concentraciones séricas elevadas de antígeno cancerígeno (CA) 125. (Ettinger et al., 2011; John D. Hainsworth & Greco, 2018)

Mujeres con metástasis ganglionares axilares: se debe sospechar cáncer de mama en mujeres (y raramente, en hombres). Múltiples series han demostrado que las mujeres que presentan linfadenopatía axilar tienen un pronóstico mucho mejor que aquellas con adenocarcinoma de otros sitios primarios desconocidos. (Walker et al., 2010)

Además del examen físico de ambos senos, la mamografía está indicada para buscar el sitio primario. Un cáncer de mama clínicamente oculto se encontrará en aproximadamente un tercio de los casos. La resonancia magnética mamaria bilateral está indicada si la mamografía es negativa; un cáncer de mama oculto se puede encontrar en el 75% de tales casos.



(de Bresser, de Vos, van der Ent, & Hulsewé, 2010; Ettinger et al., 2011)

Si se identifica una lesión focal, una evaluación diagnóstica adicional debe seguir las pautas estándar para sospecha de cáncer de mama. (Ettinger et al., 2011) Las mujeres con adenocarcinoma o carcinoma poco diferenciado en los ganglios axilares, con IHQ compatible y sin sitios metastásicos distintos de los ganglios linfáticos axilares, pueden tener cáncer de mama potencialmente curable. (Ettinger et al., 2011; John D. Hainsworth & Greco, 2018)

Hombres con metástasis esqueléticas o antígeno prostático específico elevado: cuando las metástasis óseas son la primera manifestación del adenocarcinoma metastásico. Los sitios primarios más comunes son el pulmón, la próstata y, con menor frecuencia, hígado, riñón, tiroides y colon. (Katagiri et al., 1999)

El cáncer de próstata metastásico debe sospecharse en hombres con adenocarcinoma que afecta predominantemente al hueso, particularmente si las metástasis son blásticas o escleróticas. (ver tabla 2 en anexos)

Los niveles séricos elevados de antígeno prostático específico o tinción tumoral con APE proporcionan evidencia confirmatoria de cáncer de próstata, y dichos pacientes deben tratarse siguiendo las pautas para el cáncer de próstata

metastásico. (Tell, Khoury, Taylor, & Veasey, 1985)

El cáncer de próstata metastásico es susceptible de tratamiento con una gama de terapias que difieren de las utilizadas para el adenocarcinoma metastásico de otros sitios primarios; por lo tanto, la identificación de estos pacientes es importante para guiar la terapia apropiada. (Ettinger et al., 2011)

Pacientes con un perfil de cáncer de colon: los enfoques actuales para el tratamiento sistémico para pacientes con cáncer colorrectal metastásico han resultado en una mejora sustancial en la supervivencia global en comparación con los regímenes anteriores. (G R Varadhachary et al., 2014)

El reconocimiento preciso de pacientes con adenocarcinoma de sitio primario desconocido que probablemente respondan a tratamientos similares es, por lo tanto, cada vez más importante. Se ha descrito un "perfil de cáncer de colon" (John D. Hainsworth & Greco, 2018; G R Varadhachary et al., 2014), e incluye:

- Sitios metastásicos predominantes en el hígado y/o el peritoneo.
- Adenocarcinoma con histología típica de origen gastrointestinal.



 Patrón típico de tinción IHC que incluye CK20-positivo/CK7-negativo o CDX-2 positivo.

Los pacientes con este perfil responden bien a la quimioterapia con regímenes contemporáneos desarrollados para pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. (G. R. Varadhachary et al., 2014; Gauri R. Varadhachary, Raber, Matamoros, & Abbruzzese, 2008)

Adenocarcinoma de origen primario desconocido en un solo sitio: en pacientes ocasionales, solo se identifica una única lesión metastásica después de una evaluación de estadificación completa. (John D. Hainsworth & Greco, 2018) Dichas lesiones únicas se han descrito en una variedad de sitios que incluyen ganglios linfáticos, cerebro, pulmón, glándula suprarrenal, hígado y hueso. (John D. Hainsworth & Greco, 2018; Rades et al., 2001)

Se debe considerar la posibilidad de un sitio primario inusual (p. ej., carcinoma apocrino, ecrino o sebáceo) que simula una lesión metastásica, pero generalmente se puede excluir sobre la base de características clínicas o patológicas. (John D. Hainsworth & Greco, 2018; Rades et al., 2001)

Si no se encuentra evidencia de enfermedad adicional, se debe considerar la resección de la lesión solitaria. Si la resección no es factible

В

debido a la ubicación de la lesión metastásica, se debe administrar radioterapia local definitiva. El tratamiento local a veces resulta en largos intervalos libres de enfermedad. El beneficio de la resección quirúrgica de más de una lesión metastásica en pacientes con COPD no está bien documentado. (John D. Hainsworth & Greco, 2018)

Recomendaciones

1b

Los pacientes con un único foco metastásico de adenocarcinoma deben evaluarse cuidadosamente para excluir cualquier otro sitio de afectación de la enfermedad. Si no se puede identificar otro sitio de afectación de la enfermedad, se recomienda la terapia local definitiva, que consiste en resección quirúrgica o radioterapia. Por lo que se debe referir a oncología médica.

Cáncer mal diferenciado de origen primario desconocido

Del 20 al 25% de los COPD están pobremente diferenciados y no se pueden caracterizar con precisión mediante el examen histológico. Alrededor del 80% de estos tumores mal diferenciados tienen características de carcinoma, y se denominan "carcinoma poco diferenciado" después del examen patológico inicial. En el resto, el examen histológico da como



resultado el diagnóstico de "neoplasia poco diferenciada", lo que significa la incapacidad de distinguir entre carcinoma, melanoma, linfoma, sarcoma o tumor de células germinales. (John D. Hainsworth & Greco, 2018)

Evaluación diagnóstica

El abordaje al paciente con un cáncer de origen desconocido requiere obtener una muestra de biopsia o una muestra citológica adecuada. Una vez que se ha establecido un diagnóstico de malignidad, se debe obtener una historia completa, un examen físico y pruebas de laboratorio de rutina en todos los pacientes con neoplasias mal diferenciadas, en un esfuerzo por identificar el sitio primario.

La tomografía computarizada o la resonancia magnética del tórax, el abdomen y la pelvis deben realizarse debido a la alta frecuencia de linfadenopatía mediastínica y retroperitoneal en estos pacientes. Los niveles séricos de gonadotropina coriónica humana (hCG) y alfafetoproteína (AFP) se deben obtener en todos los pacientes con tumores poco diferenciados de sitio primario desconocido, ya que las elevaciones significativas de estos marcadores tumorales sugieren el diagnóstico de tumor extragonadal de células germinales. (John D. Hainsworth & Greco, 2018)

El primer paso en la evaluación diagnóstica de un paciente con COPD poco diferenciado es la revisión del material de la biopsia. Un diagnóstico de microscopía óptica inespecífica puede deberse a una muestra de biopsia que es pequeña o está mal conservada. En particular, el tejido obtenido por aspiración con aguja fina (AAF) a menudo proporciona material diagnóstico inadecuado de en pacientes con tumores poco diferenciados, porque los detalles histológicos están mal conservados y la capacidad de realizar estudios especiales está limitada por la pequeña cantidad de tejido disponible. (John D. Hainsworth & Greco, 2018)

1b

El examen de neoplasias poco diferenciadas utilizando microscopía óptica sola de rutina, es inadecuado. No existen características de microscopía óptica que puedan distinguir definitivamente entre estos diferentes grupos de tumores y entre los tumores quimiosensibles y aquellos que son resistentes a la quimioterapia estándar. (J D Hainsworth, Wright, Gray, & Greco, 1987)

Por lo tanto, las biopsias tumorales de estos pacientes deben someterse a una evaluación patológica adicional mediante inmunohistoquímica. (Anderson & Weiss, 2010; Oien & Dennis, 2012; Park, Kim, Kim, Lee, & Kang, 2007)



Recomendaciones

Por lo general, la microscopía óptica no puede establecer un diagnóstico en pacientes con cánceres escasamente diferenciados de origen primario desconocido.

- Cuando los estudios patológicos especializados son consistentes con un diagnóstico de linfoma poco diferenciado, tumor de células germinales extragonadales, melanoma o sarcoma, el tratamiento debe basarse en esa categoría de diagnóstico.
- Para otros pacientes con carcinoma poco diferenciado que no encajan en ningún subgrupo tratable, la información derivada de la inmunohistoquímica a menudo sugiere el sitio de origen.
- La terapia óptima para estos pacientes es actualmente controvertida. La quimioterapia empírica con un régimen basado en platino es una alternativa aceptable. Por lo que se debe referir a oncología médica.

Carcinoma de células escamosas de origen primario desconocido

Los carcinomas de células escamosas (CCE) comprenden aproximadamente el 5% de los COPD. (John D. Hainsworth & Greco, 2018) El tratamiento efectivo está disponible para algunos pacientes con CCE de origen primario

В

Α

desconocido que se ajustan a ciertos síndromes clínicos, particularmente aquellos con afectación de los ganglios linfáticos cervicales o inguinales. (Ettinger et al., 2011; John D. Hainsworth & Greco, 2018)

Los ganglios linfáticos cervicales son el sitio metastásico más común para los CCE. Es probable que los pacientes con tumores que involucran ganglios cervicales de nivel superior o medio, tengan un cáncer primario de cabeza y cuello. Por el contrario, se debe sospechar un primario de pulmón en aquellos con ganglios linfáticos cervicales inferiores. (John D. Hainsworth & Greco, 2018)

Los CCE de sitios primarios desconocidos que involucran ganglios linfáticos inguinales generalmente surgen de una malignidad anogenital primaria. Algunos de estos pacientes pueden ser curables con terapia locorregional dirigida contra su tumor primario. (John D. Hainsworth & Greco, 2018)

Nódulos cervicales o supraclaviculares bajos: se debe sospechar un cáncer de pulmón primario cuando se trata de ganglios cervicales inferiores o supraclaviculares, aunque es posible que haya un tumor primario de cabeza y cuello. La broncoscopia con fibra óptica está indicada si la radiografía de tórax y el examen de cabeza y cuello no son reveladores.



Si la fibrobroncoscopía revela un cáncer broncogénico primario, el manejo del paciente es el mismo que para el cáncer avanzado de pulmón no microcítico. (Ettinger et al., 2011; John D. Hainsworth & Greco, 2018)

En ausencia de un sitio primario detectable, los resultados son pobres. Sin embargo, los pacientes con enfermedad no detectable debajo de la clavícula deben tratarse con el mismo enfoque que los pacientes con ganglios cervicales superiores, ya que los pacientes ocasionales tendrán una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo. (Ettinger et al., 2011; John D. Hainsworth & Greco, 2018)

Enfermedad de nodo linfático inguinal: la mayoría de los pacientes con CCE que involucran ganglios linfáticos inguinales tienen un sitio primario detectable en el área genital o anorrectal (incluida la piel circundante). (Ettinger et al., 2011; John D. Hainsworth & Greco, 2018)

- En las mujeres, es importante realizar un examen cuidadoso de la vulva, la vagina y el cuello uterino, con biopsia de cualquier área sospechosa.
- Los hombres deben someterse a una inspección cuidadosa del pene.
- En ambos sexos, se debe realizar un examen digital del recto y una anoscopia para excluir las lesiones anorrectales.

La identificación de un sitio primario en estos pacientes es importante ya que la terapia es potencialmente curativa para los pacientes con carcinomas que surgen en la región anogenital, incluso después de la diseminación a los ganglios linfáticos regionales. (Guarischi, Keane, & Elhakim, 1987).

Para el paciente ocasional en el que no se identifica ningún sitio primario, la linfadenectomía con o sin radioterapia postoperatoria a la cuenca ganglionar inguinal a veces resulta en la supervivencia a largo plazo. (Guarischi, Keane, & Elhakim, 1987).

Otros sitios metastásicos: el CCE metastásico en áreas distintas de los ganglios linfáticos cervicales o inguinales generalmente representa metástasis de un cáncer de pulmón primario, pero también son posibles las primarias de la piel y el cuello uterino. La tomografía computarizada (TC) del tórax y la fibrobroncoscopia deben considerarse si otras características clínicas sugieren la posibilidad de cáncer de pulmón. (John D. Hainsworth & Greco, 2018)

Los pacientes con el diagnóstico de CCE poco diferenciado deben evaluarse cuidadosamente, especialmente si otras características clínicas son inusuales para el cáncer de pulmón (Ej., pacientes jóvenes, no fumadores, sitios metastásicos inusuales). Este diagnóstico histológico a veces se basa en criterios



histológicos escasos y puede incluir pacientes con carcinoma poco diferenciado, en quienes se deben considerar otros diagnósticos. (John D. Hainsworth & Greco, 2018)

Por esta razón, la evaluación patológica adicional con tinciones inmunohistoquímicas se debe considerar en tales pacientes. Si el diagnóstico aún no está claro, se debe considerar una prueba de quimioterapia empírica para el carcinoma poco diferenciado. (John D. Hainsworth & Greco, 2018)

Recomendaciones

Para los pacientes con CCE que involucran ganglios linfáticos cervicales o supraclaviculares inferiores, la evaluación inicial debe incluir una búsqueda de un tumor primario oculto de pulmón, así como una lesión oculta en la cabeza y el cuello. Para pacientes sin un tumor primario identificable, se deberá considerar tratamiento para un tumor oculto de cabeza y cuello en lugar de quimioterapia empírica.

2b

Para pacientes con CCE que involucran ganglios linfáticos inguinales, se debe realizar una búsqueda intensiva de un tumor primario anogenital, que se puede identificar en la mayoría de los casos. Para el paciente ocasional en el que no se puede identificar un sitio primario, se deberá considerar la linfadenectomía con o sin radioterapia postoperatoria a la cuenca ganglionar

В

inguinal en lugar de quimioterapia empírica, por lo que se debe referir a oncología médica.

Neoplasias neuroendocrinas de origen primario desconocido

Las neoplasias neuroendocrinas (NNE) constituyen menos del 5% de todos los COPD. (Spigel, Hainsworth, & Greco, 2009)

Los NNE son un grupo heterogéneo de neoplasmas que difieren en el comportamiento biológico, el aspecto histológico y la respuesta al tratamiento (ver tabla 3 en anexos). Varios tipos de estos neoplasmas (p. Ej., tumores neuroendocrinos bien diferenciados [TNE] del tracto gastrointestinal tubular y páncreas [TNE pancreáticos o TNEP], cánceres de tiroides medulares, feocromocitomas) se caracterizan por un crecimiento lento y secreción frecuente de hormonas o sustancias vasoactivas. (Kaltsas, Besser, & Grossman, 2004; Strosberg, Nasir, Hodul, & Kvols, 2008)

En la mayoría de los casos, estos tumores también tienen un aspecto histológico típico y se diagnostican con precisión con métodos patológicos estándar (microscopía óptica y tinción inmunohistoquímica). Otros, como se tipifica por el carcinoma de células pequeñas del pulmón, son neoplasias altamente agresivas, clasificados como carcinomas neuroendocrinos (CNE), y generalmente son avanzados cuando



se diagnostican. (John D. Hainsworth & Greco, 2018)

Epidemiología

Las neoplasias neuroendocrinas (NNE) de sitio primario desconocido son relativamente poco comunes, representando del 10 al 14% de todos los NNE. (Scoazec et al., 2017).

Los tumores neuroendocrinos bien diferenciados (NET, indolente), en su mayoría son de grado bajo o intermedio, y carcinomas neuroendocrinos mal diferenciados (NEC), que son de alto grado y agresivos. (ver tabla 5 en anexos) (Scoazec et al., 2017)

Los TNE bien diferenciados se subdividen en el sistema de clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en grado bajo (grado 1) e intermedio (grado 2) según la tasa proliferativa. (Klimstra, Modlin, Coppola, Lloyd, & Suster, 2010a) El término "carcinoide atípico" está reservado para un TNE de grado intermedio que surge en el pulmón.

El comportamiento clínico de los TNE de grado 1 y 2 es relativamente indolente, y las consideraciones de manejo son similares. (John D. Hainsworth & Greco, 2018)

Cuando una NNE se reconoce histológicamente en un paciente que presenta cáncer de sitio primario desconocido, la mayoría está bien diferenciada. (Catena et al., n.d.) Sin embargo, los NNE de alto grado que se presentan como COPD a menudo se reconocen histológicamente solo como carcinoma de células pequeñas diferenciado. indiferenciado 0 poco el diagnóstico definitivo de un oriaen neuroendocrino se realiza solo después de que se realizan tinciones inmunohistoquímicas. (John D. Hainsworth & Greco, 2018; Klimstra, Modlin, Coppola, Lloyd, & Suster, 2010b)

Los CNE pobremente diferenciados se caracterizan por sitios múltiples de metástasis, y rara vez producen síntomas relacionados con la secreción de sustancias bioactivas. La distinción exacta de tumores indolentes bien diferenciados de tumores agresivos poco diferenciados es importante, ya que los enfoques de tratamiento son diferentes. (John D. Hainsworth & Greco, 2018).

Los NNE de sitio primario desconocido, especialmente los TNE bien diferenciados, a menudo se presentan inicialmente con metástasis hepáticas, y la mayoría de estos representan TNE gastroenteropancreáticos. (Riihimäki, Hemminki, Sundquist, Sundquist, & Hemminki, 2016) El grado histológico puede ser el único parámetro pronóstico disponible para este grupo de tumores metastásicos. (John D. Hainsworth & Greco, 2018; Klimstra et al., 2010b)



Evaluación y manejo

Tumor neuroendocrino bien diferenciado: los pacientes con tumores neuroendocrinos bien diferenciados (TNE) de sitio primario desconocido generalmente tienen metástasis hepáticas y los síndromes clínicos de la producción tumoral de sustancias bioactivas pueden ser evidentes. (Catena et al., n.d.) La presencia del síndrome carcinoide generalmente sugiere un TNE primario del intestino delgado, aunque los TNE pancreáticos y pulmonares pueden secretar de vez en cuando serotonina y otras sustancias vasoactivas asociadas con el síndrome carcinoide. (Ettinger et al., 2011; John D. Hainsworth & Greco, 2018)

Abordaje inicial: la tomografía computarizada puede identificar un sitio primario en los pulmones, el tracto gastrointestinal o el páncreas. Las masas mesentéricas generalmente son indicativas de un tumor primario localizado en el intestino delgado. La mayoría de los pacientes con TNE metastásico cuyas exploraciones presentan una masa mesentérica de apariencia típica pueden presuntamente considerarse como un primario de intestino delgado y deben tratarse de acuerdo con las pautas para los TNE metastásicos del intestino delgado. (Ettinger et al., 2011; John D. Hainsworth & Greco, 2018)

Si no se puede identificar un sitio primario a través de estas modalidades de imágenes, se debe realizar una endoscopía superior e inferior (con atención al íleon terminal). (Ettinger et al., 2011)

Carcinoma neuroendocrino mal diferenciado de alto grado: los pacientes con carcinomas neuroendocrinos (CNE) poco diferenciados de alto grado de origen primario desconocido, generalmente se presentan con metástasis diseminadas. Además del hígado, los sitios metastásicos comunes incluyen hueso, pulmón y cerebro. Las variantes histológicas incluyen NEC de células pequeñas y grandes. (Ettinger et al., 2011)

Recomendaciones

Si no se puede identificar un sitio primario, recomendamos que estos pacientes se administren como aquellos con NET no pancreáticos bien diferenciados metastásicos.

В

Recomendamos la referencia a oncología médica para tratamiento.



5. Anexos

Tabla 3. Escala de desempeño del Eastern Cooperative Oncology Group*

0	Totalmente activo; sin restricciones de rendimiento.	
1	Actividad física extenuante restringida; totalmente ambulatoria y capaz de realizar trabajos livianos.	
2	Capaz de todos los cuidados personales pero incapaz de llevar a cabo cualquier actividad laboral. Hasta y aproximadamente> 50% de las horas de vigilia.	
3	Capaz de solo autocuidado limitado; confinado a la cama o silla> 50% de las horas de vigilia.	
4	Completamente inhabilitado; no puede llevar	

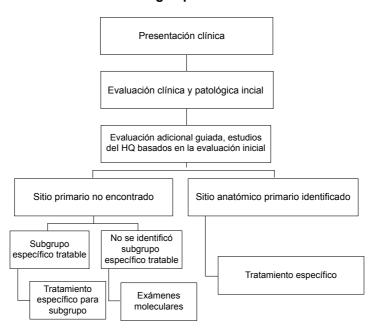
Fuente: Adaptada de Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5:649.

a cabo ningún cuidado personal; totalmente

confinado a la cama o la silla.

^{*} ECOG, Zubrod, Organización Mundial de la Salud.

Figura 1. Tratamiento de los pacientes con carcinoma de origen primario desconocido



Fuente: Adaptada de Greco FA, Hainsworth JD. Cáncer del sitio primario desconocido. En: DeVita, Hellman y Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology, novena edición, DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, y otros (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia 2011.



Tabla 4. Presentación radiográfica típica para seleccionar tumores en el hueso*

Predominantemente osteoblástica

Próstata

Carcinoide

Cáncer de pulmón de células pequeñas

linfoma de Hodgkin

Meduloblastoma

Síndrome de POEMS

Predominantemente osteolítico

Cáncer de células renales

Melanoma

Mieloma múltiple

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Cáncer de tiroides

No linfoma de Hodgkin

Histiocitosis de células de Langerhans

Mixto osteoblástico y osteolítico

Cáncer de mama

Cánceres gastrointestinales

Cánceres escamosos en la mayoría de los sitios primarios

Fuente: Adaptada de Greco FA, Hainsworth JD. Cancer of Unknown Primary site. En: 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.

POEMAS: polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios en la piel.

* Estos representan los patrones más comunes de afectación metastásica variaciones individuales pueden ocurrir.

Tabla 5. Neoplasias de adultos con diferenciación neuroendocrina y un sitio primario conocido

Biología indolente	Biología agresiva
Tumor neuroendocrino bien diferenciado (carcinoide, carcinoide atípico, muchos sitios primarios)	Cáncer de pulmón neuroendocrino de células pequeñas y células grandes
Tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado (tumor de células de los islotes)	Carcinoma neuroendocrino poco diferenciado de alto grado (tipos de células pequeñas y células grandes, muchos sitios primarios) *
Carcinoma medular de la tiroides	Carcinoma de células pequeñas extrapulmonares (muchos sitios primarios)
Paraganglioma	Tumor de células de Merkel de la piel
Feocromocitoma	Neuroblastoma

Fuente: Adaptado de Greco FA, Hainsworth JD. Cancer of Unknown Primary site. En: 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.



6. Referencias bibliográficas

- Anderson, G. G., & Weiss, L. M. (2010). Determining tissue of origin for metastatic cancers: meta-analysis and literature review of immunohistochemistry performance. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology: AIMM*, 18(1), 3–8. https://doi.org/10.1097/PAI.0b013e3181a75e6d
- Catena, L., Bichisao, E., Milione, M., Valente, M., Platania, M., Pusceddu, S., ... Bajetta, E. (n.d.). Neuroendocrine tumors of unknown primary site: gold dust or misdiagnosed neoplasms? *Tumori*, 97(5), 564–7. https://doi.org/10.1700/989.10712
- Currow, D. C., Findlay, M., Cox, K., & Harnett, P. R. (1996). Elevated germ cell markers in carcinoma of uncertain primary site do not predict response to platinum based chemotherapy. *European Journal of Cancer*, 32A(13), 2357-9.
- De Bresser, J., de Vos, B., van der Ent, F., & Hulsewé, K. (2010). Breast MRI in clinically and mammographically occult breast cancer presenting with an axillary metastasis: a systematic review. European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology, 36(2), 114–9. https://doi.org/10.1016/j.ejso.2009.09.007

- Ettinger, D. S., Agulnik, M., Cates, J. M. M., Cristea, M., Denlinger, C. S., Eaton, K. D., ... National Comprehensive Cancer Network. (2011). NCCN Clinical Practice Guidelines Occult primary. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 9(12), 1358-95.
- Greco, F. A., & Hainsworth, J. D. (n.d.). Tumors of unknown origin. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *42*(2), 96-115.
- Guarischi, A., Keane, T. J., & Elhakim, T. (1987). Metastatic inguinal nodes from an unknown primary neoplasm. A review of 56 cases. *Cancer*, *59*(3), 572-7.
- Hainsworth, J. D., & Greco, F. A. (2018). Overview of the classification and management of cancers of unknown primary site. Retrieved November 8, 2018, from https://www.upto-date.com/contents/overview-of-the-classification-and-management-of-cancers-of-unknown-primary-site?search=unknown primary cancer§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H3&source=machineLearning&selectedTitle=1~150&display_rank=1#H3
- Hainsworth, J. D., Wright, E. P., Gray, G. F., & Greco, F. A. (1987). Poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: correlation of light microscopic findings with



- response to cisplatin-based combination chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology:* Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 5(8), 1275–80. https://doi.org/10.1200/JCO.1987.5.8.1275
- Kaltsas, G. A., Besser, G. M., & Grossman, A. B. (2004). The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocrine Reviews*, 25(3), 458-511. https://doi.org/10.1210/er.2003-0014
- Katagiri, H., Takahashi, M., Inagaki, J., Sugiura, H., Ito, S., & Iwata, H. (1999). Determining the site of the primary cancer in patients with skeletal metastasis of unknown origin: a retrospective study. *Cancer*, 86(3), 533-7.
- Klimstra, D. S., Modlin, I. R., Coppola, D., Lloyd, R. V., & Suster, S. (2010a). The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*, 39(6), 707-712. https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181ec124e
- Klimstra, D. S., Modlin, I. R., Coppola, D., Lloyd, R. V, & Suster, S. (2010b). The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas*, 39(6), 707-12. https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181ec124e
- Oien, K. A., & Dennis, J. L. (2012). Diagnostic work-up of carcinoma of unknown primary: from immunohistochemistry to molecular

- profiling. Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology, 23 Suppl 10(suppl 10), x271-7. https://doi.org/10.1093/annonc/mds357
- Park, S.-Y., Kim, B.-H., Kim, J.-H., Lee, S., & Kang, G. H. (2007). Panels of immunohistochemical markers help determine primary sites of metastatic adenocarcinoma. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 131(10), 1561-7. https://doi.org/10.1043/1543-2165(2007)131[1561:POIMHD]2.0. CO;2
- Pavlidis, N., Kalef-Ezra, J., Briassoulis, E., Skarlos, D., Kosmidis, P., Saferiadis, K., ... Theoharis, D. (1994). Evaluation of six tumor markers in patients with carcinoma of unknown primary. *Medical and Pediatric Oncology*, 22(3), 162-7.
- Pentheroudakis, G., Golfinopoulos, V., & Pavlidis, N. (2007). Switching benchmarks in cancer of unknown primary: From autopsy to microarray. *European Journal of Cancer*, 43(14), 2026-2036. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.06.023
- Rades, D., Kühnel, G., Wildfang, I., Börner, A. R., Schmoll, H. J., & Knapp, W. (2001). Localised disease in cancer of unknown primary (CUP): the value of positron emission tomography (PET) for individual therapeutic



- management. Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology, 12(11), 1605-9.
- Riihimäki, M., Hemminki, A., Sundquist, K., Sundquist, J., & Hemminki, K. (2016). The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors. *International Journal of Cancer*, 139(12), 2679-2686. https://doi.org/10.1002/ijc.30400
- Scoazec, J.-Y., Couvelard, A., Monges, G., Guyétant, S., Bisot-Locard, S., Parot, X., ... PRONET Study Group. (2017). Professional Practices and Diagnostic Issues in Neuroendocrine Tumour Pathology: Results of a Prospective One-Year Survey among French Pathologists (the PRONET Study). Neuroendocrinology, 105(1), 67-76. https://doi.org/10.1159/000448431
- Spigel, D. R., Hainsworth, J. D., & Greco, F. A. (2009). Neuroendocrine Carcinoma of Unknown Primary Site. *Seminars in Oncology*, *36*(1), 52-59. https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2008.10.003
- Strosberg, J. R., Nasir, A., Hodul, P., & Kvols, L. (2008). Biology and treatment of metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Gastrointestinal Cancer Research: GCR*, 2(3), 113-25.

- Tell, D. T., Khoury, J. M., Taylor, H. G., & Veasey, S. P. (1985). Atypical metastasis from prostate cancer. Clinical utility of the immunoperoxidase technique for prostate-specific antigen. *JAMA*, *253*(24), 3574-5.
- Varadhachary, G. R., Karanth, S., Qiao, W., Carlson, H. R., Raber, M. N., Hainsworth, J. D., & Greco, F. A. (2014). Carcinoma of unknown primary with gastrointestinal profile: immunohistochemistry and survival data for this favorable subset. *International Journal of Clinical Oncology*, *19*(3), 479-84. https://doi.org/10.1007/s10147-013-0583-0
- Varadhachary, G. R., Karanth, S., Qiao, W., Carlson, H. R., Raber, M. N., Hainsworth, J. D., & Greco, F. A. (2014). Carcinoma of unknown primary with gastrointestinal profile: Immunohistochemistry and survival data for this favorable subset. *International Journal of Clinical Oncology*, 19(3), 479-484. https://doi.org/10.1007/s10147-013-0583-0
- Varadhachary, G. R., Raber, M. N., Matamoros, A., & Abbruzzese, J. L. (2008). Carcinoma of unknown primary with a colon-cancer profile-changing paradigm and emerging definitions. *The Lancet Oncology*, *9*(6), 596–599. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70151-7
- Walker, G. V, Smith, G. L., Perkins, G. H., Oh, J. L., Woodward, W., Yu, T.-K., Buchholz, T. A.



(2010). Population-based analysis of occult primary breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Cancer*, *116*(17), 4000-6. https://doi.org/10.1002/cncr.25197



Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

7a. avenida 22-72, zona 1 Centro Cívico, Ciudad de Guatemala Guatemala, Centroamérica PBX: 2412-1224

www.igssgt.org

