

XXV Curso de actualización

Medicina Interna

Innovación, humanidad y excelencia
2025



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA

Facultad de Medicina

Enfoque de primario de origen desconocido

Alberto Alzate Gutiérrez

Residente de Medicina Interna
Universidad de Antioquia

Hernán Darío Jaramillo

Residente de Medicina Interna
Universidad de Antioquia

Ana María Osorio Giraldo

Estudiante de Medicina
Universidad de Antioquia

Diego Mauricio González Ramírez

Especialista en Medicina Interna
Oncólogo clínico del Instituto de Cancerología Las Américas Auna
Profesor de la Universidad de Antioquia

Medicina Interna

Innovación, humanidad y excelencia
2025



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA

Facultad de Medicina

¿Qué debes repasar antes de leer este capítulo?

Este capítulo no busca ser una revisión de todo el abordaje diagnóstico del cáncer, entendido este como un espectro de enfermedades complejas y heterogéneas. Tampoco se aborda al paciente con enfermedad tromboembólica venosa, paraneoplásicos y su tamizaje de cáncer. Por lo anterior, se invita al lector a repasar la biología, fisiopatología y tamizaje de las presentaciones más comunes previo a la lectura de este apartado.

Objetivos del capítulo

- Conocer la definición, epidemiología y fisiopatología del cáncer de primario desconocido (CUP, por sus siglas en inglés).
- Realizar un abordaje diagnóstico basado en historia clínica, imágenes y marcadores tumorales, apropiado para las presentaciones más comunes y retos clínicos.

Viñeta clínica

Hombre de 64 años, con antecedente de tabaquismo, ingresa a urgencias por aparición de adenopatía supraclavicular izquierda. A la revisión por sistemas, refiere pérdida de 5 kg de peso en 3 meses. Tiene estudios endoscópicos del último año normales. El TAC contrastado de cuello, tórax y abdomen no mostró lesiones ni masas. Se toma biopsia quirúrgica que reporta carcinoma escamocelular. ¿Cuál sería el abordaje en este paciente?

Introducción

El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo y es el principal reto en salud pública del siglo XXI. Su diagnóstico temprano y manejo oportuno pueden mejorar significativamente la supervivencia y calidad de vida de los pacientes. Dada su presentación multisistémica, todos los actores de salud desempeñan un papel crucial en la identificación de signos de alarma y en la coordinación del tratamiento interdisciplinario. Un reto frecuente en la práctica es el cáncer de primario desconocido, en el cual las metástasis se presentan sin una localización tumoral evidente. Este capítulo ofrece una aproximación para el médico internista.

Definición

El cáncer de origen primario desconocido (CUP, por sus siglas en inglés) se caracteriza por la presencia de metástasis confirmadas a través de un análisis histopatológico, mientras que la ubicación del tumor primario no puede ser identificada mediante información clínica detallada o métodos diagnósticos. A pesar de que las definiciones fundamentales de CUP se mantienen sin cambios en las directrices actuales, algunos estudios han señalado una disminución en su incidencia, que se sitúa aproximadamente entre el 2 %-5 %, gracias al avance de técnicas diagnósticas como la radiología, la histopatología y las pruebas genéticas. La dificultad para identificar las lesiones primarias en pacientes con CUP puede atribuirse a la limitada sensibilidad de las tecnologías de imagenología para detectar tumores muy pequeños, la posibilidad de que el tumor primario haya disminuido o permanecido en estado latente, o la existencia de células con características similares a las células madre(1). Su pronóstico es generalmente adverso, con medianas de supervivencia entre 11 a 13 meses. Sin embargo, hasta el 20 % de pacientes se sitúan en grupos favorables (ej.: adenopatía axilar aislada que se comporta como CA de mama, adenopatía cervical con histología escamocelular, lesiones blásticas con PSA elevado, entre otros), donde se logran

supervivencias de hasta 60 meses o, inclusive, curación. El grupo de pronóstico desfavorable corresponde a pacientes con alta carga tumoral, metástasis en SNC y ECOG comprometido, que en algunos casos no se benefician de tratamiento sistémico.

Fisiopatología

El CUP presenta características biológicas particulares, como la presencia de aneuploidía en el 70 % de los pacientes, aunque este hallazgo también puede identificarse en cáncer con primario conocido. Se han identificado los primarios más comunes: pulmón (27 %), páncreas (24 %), gastrointestinal (13 %), hepatobiliar (8 %) y renal (8 %), que en el 70 % de los casos representan adenocarcinomas. Respecto a la tumorigénesis en el CUP, involucra una secuencia de proliferación clonal, invasión, diseminación y colonización metastásica, en que las células madre o no madre alteradas genéticamente facilitan tanto el crecimiento tumoral local como las metástasis a distancia. En algunos casos, la metástasis puede preceder al tumor primario, debido a la diseminación temprana o a un microambiente que favorece el crecimiento metastásico. La transición epitelial-mesenquimal (EMT) juega un papel clave en la migración y la invasión celular, permitiendo que las células tumorales se deshagan de su fenotipo epitelial y adquieran características mesenquimatosas para migrar al torrente sanguíneo y diseminarse. El fenómeno EMT, aunque transitorio, está asociado con un alto grado histológico, metástasis viscerales y baja supervivencia; por ejemplo, en metástasis hepáticas, la sobrevida global llega a ser de 10 meses. Además, las células madre cancerígenas, que poseen un alto potencial de migración, también contribuyen a la rápida metástasis en el CUP (2, 3).

Estudios imagenológicos:

- **TAC toracoabdominal-pelvis, cuello**

La tomografía computarizada (TAC) de cuello, tórax, abdomen y pelvis es una herramienta fundamental en el diagnóstico inicial del CUP, al permitir identificar el sitio tumoral primario entre el 10 % y 35 % de los casos, especialmente en metástasis ganglionares cervicales y tumores neuroendocrinos, aunque presenta limitaciones en la detección de metástasis óseas. La PET-CT no ha mejorado las características operativas de las tomografías, con una sensibilidad que no supera el 70 %.

Pese a su relevancia, la TAC puede generar falsos negativos, lo que evidencia la necesidad de complementar su uso de acuerdo al resultado del posible origen sugerido en el reporte de la biopsia, además de otras técnicas de imagen y análisis de laboratorio, para un abordaje diagnóstico integral (5, 6).

- **Estudios endoscópicos**

En tracto gastrointestinal se ha evaluado la realización de colonoscopia indiscriminada en todo paciente con CUP, con apenas un 1.8 % de detección de cáncer de colon y unos riesgos no menores (perforación colónica). Por esto, solo se deben pedir estudios endoscópicos si hay una sospecha clínica (metástasis intraabdominales, anemia, CK20 +, CK 7 -) (7).

En cabeza y cuello, técnicas como la resección mucosa de la base lingual, realizada mediante cirugía robótica transoral (TORS) o microcirugía láser (TLM), han mostrado alta eficacia en la localización del tumor. Estudios revelan que estos métodos identifican el origen primario en hasta el 78 % de los casos, destacando la mucosectomía lingual con un 53 % de éxito, incluso en pacientes sin hallazgos en exámenes físicos o pruebas de imagen.

Medicina Interna

Innovación, humanidad y excelencia
2025



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA

Facultad de Medicina

Los procedimientos endoscópicos invasivos suelen limitarse a casos con indicios clínicos claros, como en los que se encuentran metástasis hepáticas, ya que algunos estudios han demostrado que hasta el 50 % de los casos en los que se encontraron metástasis hepáticas, el cáncer primario tuvo su origen en el tubo digestivo (8, 9).

● Broncoscopia

La broncoscopia combina funciones diagnósticas y terapéuticas en el manejo de neoplasias pulmonares, aunque su eficacia varía según la técnica y el contexto clínico. Mientras la broncoscopia intervencionista puede mejorar la supervivencia en casos específicos, como el carcinoma adenoide quístico traqueal recurrente, la broncoscopia con fibra óptica (FOB) muestra limitaciones significativas en la evaluación de derrames pleurales sin hallazgos asociados (p. ej.: masas visibles en imágenes). Un estudio con 45 pacientes evidenció que la FOB solo identificó malignidad en 1 caso, a pesar de que 7 fueron posteriormente diagnosticados con tumores, lo que subraya su baja sensibilidad en escenarios clínicos complejos (10). En pacientes con factor de transcripción tiroideo 1 positivo, lo que sugiere un posible origen en los pulmones, y con CK7 positiva, se lleva a cabo el procedimiento. En aquellos que presentan adenopatía cervical, con histología de tipo escamocelular, es necesario realizar una panendoscopia, la cual incluye laringoscopia, tanto indirecta como directa, broncoscopia y endoscopia digestiva superior.

● Nasofibrolaringoscopia

Es una técnica endoscópica fundamental en la detección de cáncer primario de origen desconocido, que permite la visualización directa de las estructuras del tracto aerodigestivo superior. Su uso es crítico en la identificación de lesiones sospechosas que pueden ser la fuente del carcinoma, especialmente en pacientes con carcinoma de células escamosas del cuello sin un sitio primario claro. En el contexto de un enfoque escalonado para localizar tumores

primarios, la nasofibrolaringoscopia se complementa con otras modalidades diagnósticas, como la imagenología por FDG-PET/CT, potenciando así la tasa de detección de tumores primarios. Sin embargo, es importante señalar que la efectividad de esta técnica puede variar, reportándose tasas de identificación de entre el 17 % y el 50 % en estudios previos, lo que resalta la necesidad de integrarla con otros métodos diagnósticos para optimizar la identificación de la enfermedad y facilitar la planificación adecuada del tratamiento subsiguiente (4).

● Utilidad del PET-CT

El PET/CT, con 18F-FDG, definitivamente no es para todos los casos de CUP. Su uso está limitado a pacientes con CUP en cabeza y cuello (adenopatía cervical con histología escamocelular), en los cuales estudios prospectivos han comparado su tasa de detección, llegando a ser tan alta como del 93.3 % (11). En CUP extracervical, los estudios no han demostrado su superioridad vs. el estándar de referencia (TAC contrastada), con tasas de detección entre el 28 % y el 41 %, por lo que no está recomendado (12, 13). Además, en escenarios con CUP oligometastásico o de sitio único también se recomienda su uso para el abordaje de lesiones a distancia. Su impacto en la supervivencia es significativo, ya que los pacientes en quienes se detecta el tumor primario tienen una mediana de supervivencia de 19.8 meses, comparado con 8.5 meses en aquellos sin detección (14).

● Imágenes en mama

Las imágenes de mama, especialmente la resonancia magnética (RM), juegan un papel crucial en la detección del cáncer de mama, en casos de cáncer primario de origen desconocido con compromiso axilar, ya que pueden identificar lesiones que no son visibles en exámenes convencionales. La RM tiene una sensibilidad de hasta el 75 % al 86 % para detectar un cáncer primario en mujeres que presentan adenopatías axilares metastásicas sin hallazgos anormales clínicos o en otras modalidades de

imagen. A pesar de su tasa de falsos positivos, la RM se considera un estándar en la evaluación de mujeres con cáncer de mama oculto, contribuyendo así de manera significativa en la identificación de la fuente del cáncer y en el manejo de la enfermedad (15).

Marcadores tumorales

Los marcadores tumorales son moléculas producidas por las células cancerosas o por el organismo, en

respuesta a la presencia de un tumor. En lesiones de origen incierto pueden aportar pistas valiosas sobre el tipo histológico y su localización anatómica.

Su interpretación debe integrarse con la evaluación clínica, considerando edad, síntomas, antecedentes y estudios de imagen o endoscopía. Estos elementos ayudan a seleccionar los marcadores más adecuados (18). La Tabla 1 muestra los principales marcadores tumorales utilizados en la práctica clínica.

Tabla 1. Marcadores tumorales y tumores asociados

Marcador tumoral	Tumor implicado
Antígeno prostático específico (PSA)	Cáncer de próstata
CA-125	Cáncer de ovario
CA 19-9	Cáncer pancreático, cáncer gastrointestinal
Antígeno carcinoembrionario (CEA)	Cáncer colorrectal, adenocarcinomas
Alfafetoproteína (AFP)	Cáncer hepatocelular, tumores de células germinales
Gonadotropina coriónica humana (hCG)	Tumores de células germinales, coriocarcinoma
CA 15-3	Cáncer de mama
Calcitonina	Carcinoma medular de tiroides

Una elevación significativa de un marcador tumoral puede sugerir la presencia de un tumor primario y guiar la toma de biopsias para su confirmación histológica. Por ejemplo:

- 1. En mujer con compromiso peritoneal extenso**, con o sin masa anexial, la relación CA-125/ACE mayor a 25 es altamente

sugestiva de neoplasia serosa de alto grado que se debe manejar como cáncer de ovario.

- 2. Paciente de edad avanzada con dos lesiones tumorales** detectadas en la tomografía de abdomen y pelvis: una en el colon descendente y otra en el ovario izquierdo. La medición de marcadores tumorales puede ayudar a orientar el

Medicina Interna

Innovación, humanidad y excelencia
2025



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA

Facultad de Medicina

diagnóstico. Un CEA marcadamente elevado, junto con un CA-125 negativo o débilmente positivo, sugiere un origen colorrectal del tumor. En este caso, la mejor estrategia es realizar una colonoscopia para evaluar la lesión y obtener biopsias para confirmación histológica.

3. **Paciente masculino, adulto joven, con múltiples lesiones tumorales en hígado, pulmón y retroperitoneo.** Durante la exploración física, se identifica un nódulo en el testículo izquierdo. La positividad de β -hCG y AFP sugiere un carcinoma de células germinales. En este contexto, la mejor estrategia es solicitar valoración por urología para considerar una biopsia quirúrgica del testículo izquierdo.
4. Los marcadores también son de utilidad ante la **sospecha de neoplasia germinal extragonadal.** Elevaciones 5 veces por encima del límite superior de la normalidad en un escenario altamente sugestivo, permitirán inicio de tratamiento sistémico, aún sin biopsia (pacientes con alto riesgo de deterioro clínico/alto riesgo de complicaciones con cirugía).

Sin embargo, los marcadores tumorales no tienen una sensibilidad ni especificidad absolutas, por lo que pueden generar falsos positivos o negativos. Además, factores como inflamación, enfermedades benignas o tratamientos previos pueden alterar sus niveles. Por ello, su interpretación debe realizarse siempre en contexto clínico, evitando decisiones diagnósticas o terapéuticas sin confirmación histológica (16).

Utilidad de la histología e inmunohistoquímica en el diagnóstico del CUP

Parte fundamental del diagnóstico del cáncer de origen primario desconocido se basa en el análisis de muestras de tejido mediante histología e inmunohistoquímica; teniendo en cuenta que hasta el 70 % de CUP son adenocarcinomas, seguidos de los carcinomas pobremente diferenciados y el carcinoma de células escamosas, hasta en el 10 % de los casos. Inicialmente, se realiza un análisis morfológico que permite diferenciar entre tumores epiteliales, redondos, fusocelulares o anaplásicos, lo que orienta la búsqueda del posible tumor primario. Sin embargo, cuando la morfología es poco diferenciada o incierta, se requiere el uso de IHQ, una herramienta clave que emplea anticuerpos dirigidos contra proteínas específicas para identificar la estirpe celular y aproximar el tejido de origen. Para ello, se sigue el algoritmo de esqueletización de Pavlidis, un enfoque sistemático y progresivo que consta de:

1. Diferenciación inicial: identifica si el tumor es un linfoma, melanoma o sarcoma, los cuales requieren un manejo distinto al de los carcinomas (17).

2. Subtipificación de carcinomas: una vez confirmado el origen epitelial, se determina si el carcinoma es adenocarcinoma, escamocelular, neuroendocrino, tiroideo, renal, hepatocelular o germinal. En casos de adenocarcinoma, se utilizan los marcadores CK7 y CK20 para sugerir el órgano de origen, ya que estos tumores representan entre el 60 % y el 80 % de los CUP metastásicos (18, 19).

Entidad	Marcadores clave
Linfoma	CD45 (antígeno leucocitario común)
Melanoma	S100, HMB-45
Sarcoma	S100, Vimentina
Carcinoma	AE1-AE3 (pancitoqueratina)

Figura 1. Paso 1. Diferenciación inicial (tumores no epiteliales vs. carcinomas)

Nota: si CD45 es positivo → linfoma. Si S100 y HMB-45 son positivos → melanoma. Si vimentina es positiva → sarcoma. Si AE1-AE3 es positivo → carcinoma, continuar con el paso 2.



Entidad	Marcadores clave
Germinal	Fosfatasa alcalina placentaria, OCT4, AFP, β -HCG
Neuroendocrino	Cromogranina, Sinaptofisina, CD56, PGP9.5
Renal	RCC, CD10
Tiroideo	TTF1, Tiroglobulina
Escamocelular	CK5/6, p63
Adenocarcinoma	CK7, CK20, PSA
Hepatocelular	HepPar1, pCEA canalicular, CD10, CD13
Pancreatobiliar	CDX2, CK20, CK7
Pulmonar	TTF1
Colon	CDX2, CK20
Próstata	PSA, PAP
Mama	Mamoglobina, GCDFFP-15, ER
Ovario	ER, CA125, Mesotelina, WT1

La expresión de CK7 y CK20 permite orientar el posible sitio primario en adenocarcinomas:

Perfil IHC (CK7/CK20)	Posible origen tumoral
CK7+/CK20-	Pulmón, mama, endometrio, páncreas, ovario
CK7-/CK20+	Colorrectal, gástrico
CK7+/CK20+	Urotelial, pancreatobiliar, gástrico
CK7-/CK20-	Hepatocelular, renal, escamocelular

Figura 2. Paso 2. Subtipificación de carcinomas Secuenciación genética de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés)

La secuenciación genética tiene como objetivo identificar mutaciones *targets* que mejoren los desenlaces clínicos y ayuden a seleccionar el tratamiento, sin importar el origen, lo que se ha denominado “tratamiento agnóstico” (se basa en las características genéticas). Se ha identificado que hasta el 30 % de los CUP tienen mutaciones como

BRAF V600E, ERB2, FGFR, ALK, ROS1 que son accionables. Además, la expresión de PD-L1 o la inestabilidad microsatelital podrían indicar que se favorecen de inmunoterapia. Sin embargo, su uso en CUP todavía es un área incierta (20).

Escenarios clínicos de buen pronóstico que corresponden al 20 % de CUP

● Mujer con adenopatía axilar

Hay que diferenciarlo de la masa axilar. En el abordaje diagnóstico de la adenopatía axilar, siempre se debe llevar a sospechar cáncer de mama (72 % de los casos), bien sea ipsilateral o hasta en un 40 % de los casos, contralateral. La biopsia del ganglio afectado es el primer paso, seguida de una evaluación inmunohistoquímica (IHC) para marcadores como ER, PR, HER2, CEA, CK7, CK20 y TTF1. Una tinción positiva para CEA, CK7, ER/PR y mamaglobina, junto con negatividad para CK20 y TTF1, sugiere un origen mamario. Si la mamografía es negativa, se recomienda una resonancia magnética (RM) de mama, que puede detectar un tumor oculto en hasta el 72 % de los casos. El pronóstico corresponde a un carcinoma estadio II de mama, y tratamiento con intención curativa (21).

● Mujeres con carcinomatosis peritoneal de un adenocarcinoma seroso papilar

La carcinomatosis peritoneal aislada, con histología de adenocarcinoma seroso o indiferenciado en mujeres, sin un tumor primario evidente, sugiere un posible origen en el ovario, las trompas de Falopio o el útero. Ante la ausencia de una lesión identificable en estos órganos, se debe realizar una evaluación inmunohistoquímica, sérica y genética para orientar el diagnóstico.

El abordaje inicial consiste en obtener muestras mediante laparoscopia diagnóstica y de precisión dirigida a los implantes tumorales peritoneales. De manera simultánea, se recomienda:

- Determinación sérica de CA-125.
- Análisis de mutaciones en BRCA1/2.

Si se detecta un CA-125 elevado y una mutación en BRCA1/2, el tratamiento debe seguir el esquema del cáncer de ovario en estadio III/IV, aun cuando la inmunohistoquímica (IHC) no sea concluyente (22).

● Hombre con PSA elevado

En pacientes con adenocarcinoma y lesiones blásticas óseas siempre se debe medir el antígeno específico de próstata (PSA, por sus siglas en inglés), pues este escenario es análogo al cáncer de próstata, dada su alta especificidad. Tener en cuenta posibles falsos positivos: hiperplasia prostática benigna, trauma e infecciones.

● Metástasis aisladas u oligometastásico

En algunos pacientes se puede identificar una lesión única metastásica tras el estudio inicial completo, que puede representar el SNC, pulmón, glándulas suprarrenales, hígado y hueso. En este escenario, tiene papel el uso del PET-CT para reconocer otros sitios metastásicos. En caso de persistir como una lesión única, la resección es ideal.

El compromiso oligometastásico, definido como 5 metástasis o menos (sin invasión pleural, pericárdica, peritoneal o leptomeníngea), es uno de los escenarios más favorables dentro del CUP, son candidatos a manejos locales ablativos con cirugía o radioterapia, en caso de ser posible.

● Adenopatía inguinal escamocelular

Deben ser evaluados extensamente en la región anogenital, incluyendo tacto rectal y anoscopia. En caso de no encontrar la lesión, la linfadenectomía y radioterapia están recomendadas, con buena supervivencia, al considerarla como enfermedad localizada. Además, la positividad en el tejido del virus de papiloma humano (VPH p16) sugiere primario en el cérvix o área anorrectal. Sin embargo, p16 también podría ser positivo en sarcomas o

Medicina Interna

Innovación, humanidad y excelencia
2025



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA

Facultad de Medicina

carcinoma escamocelular cutáneo, por lo que debe integrar siempre la PCR para VPH (23).

- **Adenocarcinoma con IHQ colorrectal**

Indica un primario en tracto gastrointestinal, CK7 -, CK20 +, CDX2 +, característico de cáncer colorrectal y colonoscopia normal. Los esquemas de tratamiento recomendados son similares al cáncer colorrectal metastásico, con respuestas similares en estudios retrospectivos (24).

- **Adenocarcinoma con IHQ pulmonar**

El cáncer de pulmón representa hasta el 20 % de adenocarcinomas que cumplen definición de CUP, pueden tener representación con adenopatías mediastinales o parahiliares. Con TTF-1 +, CK7 +, CK20 -. Esto tiene un impacto en la selección del manejo con la inmunoterapia, como una opción en el cáncer pulmonar de células pequeñas.

- **Adenocarcinoma con IHQ renal**

Se deben buscar activamente lesiones renales con TAC contrastado o resonancia magnética para descartar carcinoma de células renales. En caso de confirmarse CUP, se benefician de esquemas con inhibidores de tirosin-quinasa e inmunoterapia (24).

- **Biopsia negativa en pacientes con sospecha de cáncer. ¿Qué hacer a continuación?**

En pacientes con hallazgos clínicos o imagenológicos sugestivos de malignidad, pero con biopsia negativa para cáncer, es fundamental evaluar la calidad del material obtenido y determinar la causa del resultado no concluyente. *La Guía NCCN* enfatiza la importancia de identificar posibles errores

de muestreo y optimizar la estrategia diagnóstica (24).

Una de las principales razones de una biopsia negativa es la selección inadecuada del sitio de muestreo, lo que puede llevar a obtener tejido no representativo o predominantemente necrótico. En estos casos, se recomienda repetir la biopsia, eligiendo la lesión más grande, accesible y con características altamente sospechosas. Si el problema radica en una muestra insuficiente, que no permite análisis inmunohistoquímico, se debe considerar una biopsia con aguja gruesa, guiada por imagen, o si la lesión es accesible, una biopsia escisional o quirúrgica, especialmente en ganglios linfáticos sospechosos (22).

Cuando dos biopsias consecutivas no logran establecer el diagnóstico histológico, es crucial garantizar la calidad de la muestra. Una estrategia útil es la evaluación rápida en el sitio, en la que el patólogo examina el tejido durante el procedimiento, confirmando que es suficiente y contiene células tumorales antes de su procesamiento (23).

Si tras estos intentos no se obtiene un diagnóstico concluyente, se recomienda discutir el caso en un comité multidisciplinario, para refinar el diagnóstico diferencial y definir la mejor estrategia. Además, en casos seleccionados, pueden considerarse estudios complementarios como la PET-FDG, que ayudan a identificar sitios adicionales o más accesibles para biopsia; la biopsia líquida (ADN tumoral circulante), útil cuando la obtención de tejido no es viable, y la secuenciación de nueva generación, que puede aportar información molecular relevante para el diagnóstico y tratamiento.

- **Carcinoma escamoso en ganglios linfáticos cervicales no supraclaviculares**

Se define como un carcinoma escamoso en ganglios linfáticos cervicales no supraclaviculares, sin un

tumor primario detectable. En estos casos, la principal sospecha es que el tumor primario se origine en la región de la cabeza y/o cuello, por lo que se recomienda una evaluación exhaustiva enfocada a este nivel para su identificación (22).

La evaluación debe incluir los siguientes estudios:

- Resonancia magnética de cabeza y cuello.
- Endoscopias flexibles:
 - Nasofaringolaringoscopia: para evaluar la nasofaringe, orofaringe, hipofaringe y laringe.
 - Esofagoscopia: indicada si hay sospecha de afectación esofágica.
 - Broncoscopia: principalmente, en presencia de lesiones pulmonares o compromiso mediastínico.
- Tomografía por emisión de positrones, con 18F-FDG (PET-FDG).

Si bien, la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) sugiere que estas pruebas pueden realizarse de manera simultánea, se propone un abordaje escalonado:

1. RM de cabeza y cuello, nasofibrolaringoscopia y endoscopia digestiva alta, como primera aproximación diagnóstica.
2. Si el tumor primario no se identifica, realizar broncoscopia.
3. Si persiste la incertidumbre, proceder con PET-FDG.

Si tras estos estudios no se identifica el tumor primario, se debe realizar una panendoscopia con biopsias dirigidas de la nasofaringe, hipofaringe y orofaringe, además de una amigdalectomía bilateral (23).

● Neuroendocrino

Se debe diferenciar en bajo y alto grado. En el caso de bajo grado, comúnmente se originan en el páncreas o tracto gastrointestinal, con metástasis hepáticas. En la actualidad, el estudio más sensible es el PET-CT, con el radiotrazador ⁶⁸Ga (⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT), que se une a las células que expresan el receptor de somatostatina, con sensibilidades tan altas como de un 95 % a 97 %.

En el caso de alto grado, su comportamiento es agresivo, similar al carcinoma de células pequeñas de pulmón, con compromiso diseminado, comúnmente adenopatías retroperitoneales y mediastino. Se debe realizar búsqueda exhaustiva en pulmón (TAC y broncoscopia), o en algunos casos extrapulmonar, como glándulas salivares, esófago, vejiga, entre otros (21).

● Sospecha de tumor de células germinales

En hombres jóvenes, con carcinoma pobremente diferenciado con compromiso de adenopatías mediastinales y retroperitoneo, se debe sospechar tumor de células germinales extragonadal. Clásicamente, presentan elevación de bHCG y AFP. Candidatos a Qt con platinos.

Desenlace viñeta clínica

Teniendo en cuenta la clínica (tabaquista, hombre) y los hallazgos histopatológicos, se decidió llevar a panendoscopia (laringoscopia, broncoscopia y endoscopia) + PET CT FDG, con el hallazgo del primario: carcinoma escamocelular de laringe, lo que permitió una terapia dirigida con mejor pronóstico.



Referencias bibliográficas

1. Li Y, Bai Y, Ji H, Liu Z, Zhang H. New era: prospects for managing cancer of unknown primary. *Cancer Biol Med.* 2023 Aug;20(8):935–47. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2023.0168.
2. Lee MS, Sanoff HK. Cancer of unknown primary. *BMJ.* 2020;371:m4050. doi:10.1136/bmj.m4050
3. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. *Lancet.* 2012 Apr 14;379(9824):1428-35. doi:10.1016/S0140-6736(12)60258-7.
4. Ryan JF, Motz KM, Rooper LM, Mydlarz WK, Quon H, Gourin CG, Tan M, Eisele DW, Fakhry C. The impact of a stepwise approach to primary tumor detection in squamous cell carcinoma of the neck with unknown primary. *Laryngoscope.* 2013;123(8):1811-7. doi:10.1002/lary.24084.
5. McMillan J, Levine E, Stephens R. Computed tomography in the evaluation of metastatic adenocarcinoma from an unknown primary site: a retrospective study. *Radiology.* 1982;143(1):143-6. doi:10.1148/radiology.143.1.7063718.
6. Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikła J, Eriksson B, Fanti S, Fazio N, Giammarile F, Hicks R, Kjaer A, Krenning E, Kwekkeboom D, Lombard-Bohas C, O'Connor J, O'Toole D, Rockall A, Wiedenmann B, Valle J, Vullierme M. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine and Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology.* 2017;105:212-44. doi:10.1159/000471879.
7. Saliminejad M, Bemanian S, Chen J, Laine LA. Yield and cost of colonoscopy in patients with metastatic cancer of unknown primary. *Dig Dis Sci.* [Internet]. [citado 2025 Abr 18]. Disponible en: <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-0141f483-5e20-3a97-b10c-fea0f20a2338>
8. Farooq S, Khandavilli S, Dretzke J, Moore D, Nankivell P, Sharma N, Almeida J, Winter S, Simon C, Paleri V, De M, Siddiq S, Holsinger C, Ferris R, Mehanna H. Transoral tongue base mucosectomy for the identification of the primary site in the work-up of cancers of unknown origin: Systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2019;91:97-106. doi:10.1016/j.oraloncology.2019.02.018
9. Airoidi G. Cancer of unknown primary origin: utility and futility in clinical practice. *Ital J Med.* 2012;6:315-26. doi:10.4081/ITJM.2012.315.
10. Feinsilver SH, Barrows AA, Braman SS. Fiberoptic bronchoscopy and pleural effusion of unknown origin. *Chest.* 1986 Oct;90(4):561-3.
11. Keller F, Psychogios G, Linke R, Lell M, Kuwert T, Iro H, Zenk J. Carcinoma of unknown primary in the head and neck: comparison between positron emission tomography (PET) and PET/CT. *Head Neck.* 2011 Nov;33(11):1569-75. doi:10.1002/hed.21635.
12. Sivakumaran T, Cardin A, Callahan JW, Wong H-L. Evaluating the utility of ¹⁸F-FDG PET/CT in cancer of unknown primary. *J Nucl Med.* 2024;65(10):1557-1563. doi:10.2967/jnumed.123.267274.

13. Møller AKH, Loft A, Berthelsen AK, Pedersen KD, Graff J, Christensen CB, et al. A prospective comparison of 18F-FDG PET/CT and CT as diagnostic tools to identify the primary tumor site in patients with extracervical carcinoma of unknown primary site. *Oncologist*. 2012;17(9):1146-54. doi:10.1634/theoncologist.2011-0449
14. Vansteenkiste JF, Fischer BM, Doooms C, Mortensen J. Positron-emission tomography in prognostic and therapeutic assessment of lung cancer: systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(12):2188-95. doi:10.1007/s00259-009-1295-6.
15. Rodrigues IM, Igreja F, Riscado I, Madureira R, Pinto AN. Occult breast cancer: Case report and literature revision. *Breast J*. 2020;26(10):2047-2051. doi:10.1111/tbj.13878.
16. Gion M, Trevisiol C, Rutjes AWS, Rainato G, Fabricio ASC. Circulating tumor markers: A guide to their appropriate clinical use: Comparative summary of recommendations from clinical practice guidelines (PART 1). *Int J Biol Markers*. 2017;31(4):e332–e367. doi:10.5301/ijbm.5000251.
17. Gion M, Trevisiol C, Rutjes AWS, Rainato G, Fabricio ASC. Circulating tumor markers: A guide to their appropriate clinical use: Comparative summary of recommendations from clinical practice guidelines (PART 2). *Int J Biol Markers*. 2017;32(1):e1–e52. doi:10.5301/ijbm.5000259.
18. Conner JR, Hornick JL. Metastatic carcinoma of unknown primary: diagnostic approach using immunohistochemistry. *Adv Anat Pathol*. 2015;22(3):149-67. doi:10.1097/PAP.000000000000069.
19. 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(3):375-82. doi:10.1016/j.jare.2014.11.007.
20. Dennis JL, Hvidsten TR, Wit EC, et al. Markers of adenocarcinoma characteristic of the site of origin: development of a diagnostic algorithm. *Clin Cancer Res*. 2005;11(10):3766-72. doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-2236.
21. DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editores. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 12ª ed. Filadelfia: Wolters Kluwer; 2022
22. Füreder T. Cancer of unknown primary—state of the art. *Memo*. 2024;17(1):30-34. doi: 10.1007/s12254-023-00935-9.
23. De Bresser J, de Vos B, van der Ent F, Hulsewé K. Breast MRI in clinically and mammographically occult breast cancer presenting with an axillary metastasis: a systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(2):114-9. doi:10.1016/j.ejso.2009.09.007.
24. Krämer A, Bochtler T, Pauli C, Baciarello G, Delorme S, Hemminki K, et al. Cancer of unknown primary: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(3):228-246. doi:10.1016/j.annonc.2022.11.013.
25. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer of Unknown Primary. Version 2.2024* [Internet]. 2024 feb 07 [citado 2025 Abr 18]. Disponible en: www.nccn.org