

Tumores de Origen Desconocido: Retos, diagnóstico y tratamiento.

Federico Longo

Oncología Médica



Escuela técnica
SUPERIOR DE
ARQUITECTURA
MADRID

24-26
noviembre
de 2017

gepac
PACIENTES/
CÁNCER

*Bienvenidos a la
nave del misterio*



Agenda

I. Introducción

II. Diagnóstico clínico

III. Diagnóstico patológico

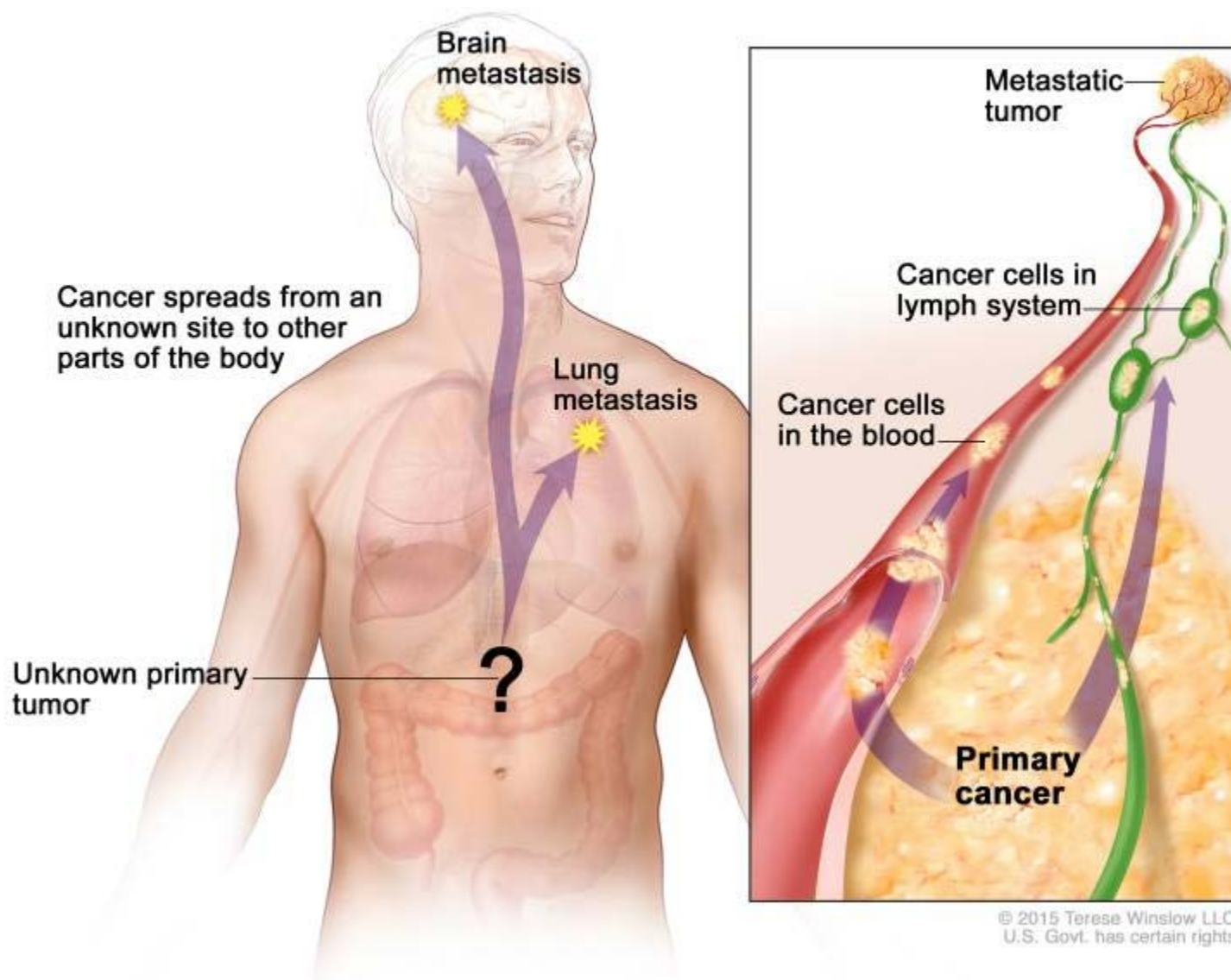
IV. Tratamiento

V. Conclusiones

Introducción



Carcinoma of Unknown Primary



Definición

- 1) Neoplasia maligna metastásica o avanzada.
- 2) Ausencia de identificación del tumor primario o de origen.

Características:

- Infrecuentes
- Heterogéneos
- Huérfanos



Epidemiología

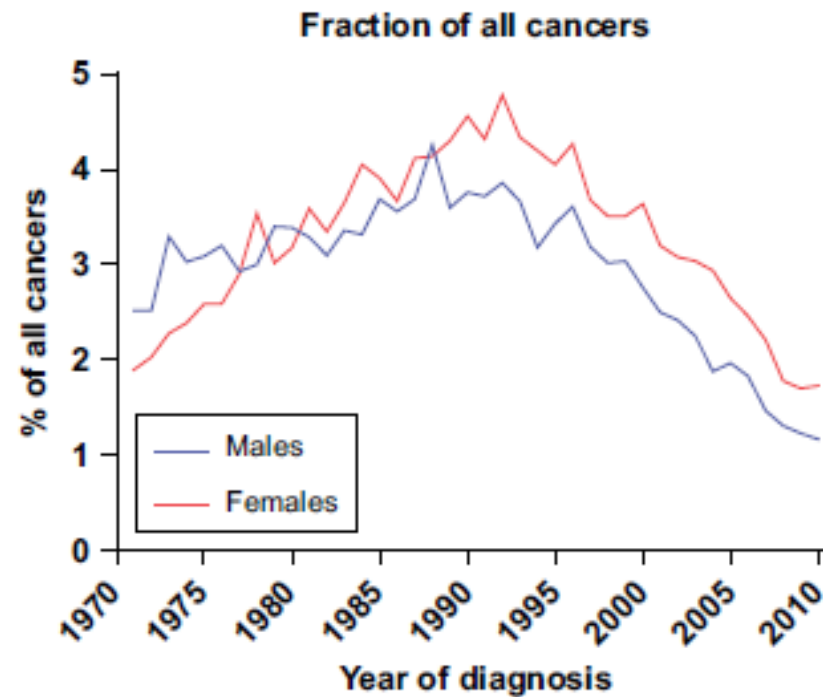


Figure 3. CUP as percentage of all cancers peaked around 1990, but represents now only 1–2%.

Epidemiología

Tipo de tumor	Número de defunciones	%
Todos los tumores	263.581	100
Cáncer de pulmón	51.175	19.4
Cáncer colorrectal	36.396	13.8
Cáncer de mama	14.933	5.7
Tumor maligno de sitios mal definidos, secundarios y de sitios no especificados. Otros tumores de comportamiento incierto o desconocido	17.299	6.6

Grupo Español de Tumores Huérfanos e Infrecuentes (www.gethi.org)

viernes, 24 de noviembre de 2017



Grupo Español de Tumores
Huérfanos e Infrecuentes

Inicio

Grupo GETHI

Ensayos clínicos

Profesionales

Tratado Tumores Raros

Eventos

Novidades

Pacientes

Pacientes



Tumores raros en 1 de cada 5 adultos con cáncer

Se denomina **tumores raros** a aquellos que presentan una baja incidencia en la población (en Europa, afectan a menos de 5 personas por cada 10.000 habitantes) o que se localizan en órganos no habituales. (Ref: European parliament and council of the European communities. Decision no. 1295/1999/EC of the European parliament and of the council of 29 April 1999 adopting a programme of community action on rare diseases within the framework for action in the field of public health (1999–2003); 1999).

En cuanto a su ubicación, se han detectado en la mayoría de las estructuras del cuerpo humano. De todas ellas, se localizan con más frecuencia en los órganos endocrinos (como tiroides, hipófisis, glándulas adrenales o los islotes de Langerhans del páncreas, por ejemplo), tejidos blandos, piel y cerebro. (Ref: Available from: <http://www.rarecancers.eu> [accessed 19.04.11]).

A pesar de ser poco comunes, la lista de tumores raros es muy extensa debido a sus múltiples localizaciones. Por ello, la incidencia global de todos ellos en la población es elevada, ya que según datos aportados en el último Congreso de la Sociedad Europea de Oncología (ESMO), constituyen el 20 por ciento de los

Grupo de trabajo SEOM en TOD (www.seom.org)

SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica

[Inicio](#) [Conócenos](#) [Noticias](#) [Servicios al Socio](#) [Apoyo a la Investigación](#) [Residentes +MIR](#) [Formación online](#) [Congresos SEOM](#) [Biblioteca SEOM](#) [Info Cáncer](#) [Sala de Prensa](#)

[Acceso Zona de Socios](#)
Google Búsqueda

Grupo de Trabajo SEOM de Tumores de Origen Desconocido

Lunes, 25 de Septiembre de 2017 17:11

SEOM está constituyendo el Grupo de Trabajo de Tumores de Origen Desconocido coordinado por el Dr. Ferrán Losa, del Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi / ICO-Hospitalet de Barcelona.

Los objetivos de este Grupo son mejorar el conocimiento del cáncer de origen desconocido, homogeneizar criterios en el estudio diagnóstico y terapéutico de estos pacientes y lograr el desarrollo en investigación clínica y traslacional.

Todos los socios que quieran adherirse a este grupo de trabajo porque les interese trabajar en esta vertiente, pueden enviar un correo electrónico a nataschaprah@seom.org indicando en el asunto adherirse al GT de Tumores de Origen Desconocido.

Bienvenido/a Federico Longo Muñoz

Zona de socios

- > Directorio de socios
- > SEOM - Informa
- > Acceso a la sección privada
- > Configuración del correo
- > Cómo filtrar Spam en Outlook
- > Finalizar sesión

Hazte Socio [ver más](#)

Webmail | Aviso Legal | Política de Privacidad | Asociarse | Contacto | Cookies | Mapa Web

© Sociedad Española de Oncología Médica - C/ Velazquez, 7, 3ª planta. 28001 Madrid Telf: 91 577 52 81 Fax: 91 139 35 56 E-mail: seom@seom.org



CONGRESO DE
PACIENTES
CON CÁNCER

Escuela técnica
SUPERIOR DE
ARQUITECTURA
MADRID

24-26
noviembre
de 2017

gepac
PACIENTES
CÁNCER

Registro TOD

GRUPO
Gethi

Grupo Español de Tumores
Huérfanos e Infrecuentes

GETHI - TOD

Paciente 00100001
H. Ramon y Cajal

Salir

Guardar

Guardar y completar

Validar

Restablecer

Federico Longo Muñoz

Datos Filiativos

Datos de la enfermedad

Tratamiento Oncológico

Tratamientos Adicionales

Seguimiento

Lista Querles

Datos filiativos

última mod. 01/09/2017

Datos sociodemográficos

Fecha de nacimiento

01/09/1970 (dd/mm/aaaa)

Sexo

Varón

Mujer

Raza

Blanca

Especificar

Datos del tumor

Fecha entrada de datos

01/09/2017 (dd/mm/aaaa)

Fecha diagnóstico

01/09/2017 (dd/mm/aaaa)

Guía Clínica SEOM TOD... próximamente

Clin Transl Oncol
DOI 10.1007/s12094-017-1807-y



CLINICAL GUIDES IN ONCOLOGY

SEOM clinical guideline on unknown primary cancer (2017)

F. L. Gaspá¹ • G. S. González² • A. C. Herráez³ • A. E. González⁴ •
I. F. Pérez⁵ • A. G. Ortiz⁶ • F. L. Muñoz⁷ • R. A. P. Cid⁸ • J. E. Salgado⁹ •
M. Á. S. Palmer¹⁰

Definición



1) Neoplasia maligna metastásica o avanzada.

2) Ausencia de identificación del tumor primario o de origen.

➤ Diagnóstico clínico

Estudio clínico y de extensión básico

- ❑ **Historia clínica completa.**
- ❑ **Exploración física detallada:**
 - Mujeres: exploración mamaria y ginecológica.
 - Varones: exploración urológica.
- ❑ **Analítica:**
 - Bioquímica.
 - Hemograma.
 - Hemostasia.
 - Orina.
 - Marcadores tumorales: PSA en el varón.
- ❑ **Radiología:**
 - TAC de tórax-abdomen-pelvis.
 - Mamografía en mujeres.

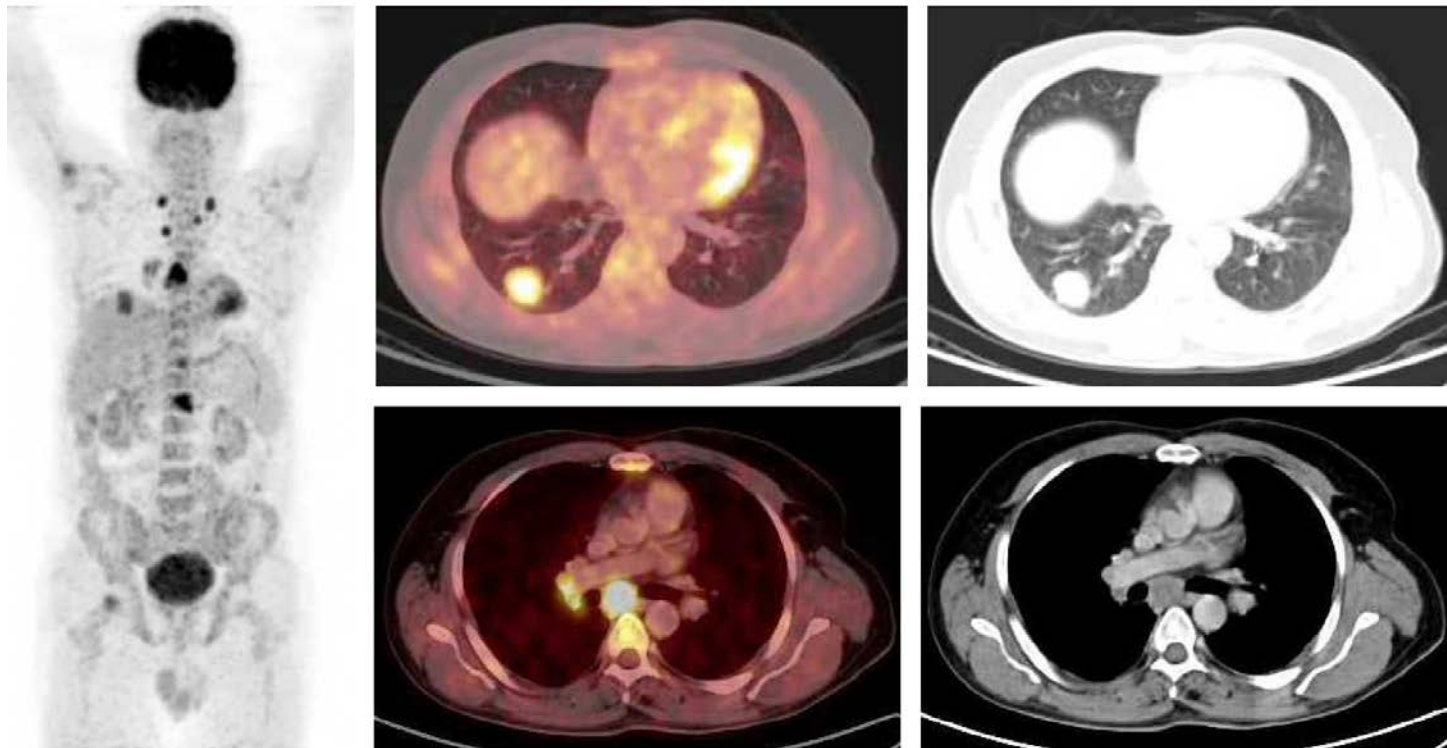
Marcadores tumorales

Neoplasia	CEA	CA125	CA19.9	CA15.3	CA72.4	Enolasa	SCC	CYFRA 21-1	PSA	AFP
TOD	40.4%	21.8%	26.6%	26%	16%	21.5%	8.7%	48.1%	0.6%	5.1%
CPNCP	42.6%	13.1%	10.4%	16.8%	11.1%	2.3%	14.1%	39.3%	0	0
CPCP	34.8%	3.4%	9%	1.1%	0	79.8%	0	25.8%	0	0
CyC	9.1%	0	0	0	0	4.5%	13.6%	13.6%	0	0
Digestivo	53.6%	15.1%	47.9%	7.9%	23.8%	14.3%	3.8%	55.8%	0	1.1%
CHC	2.3%	2.3%	0	2.3%	0	11.4%	0	9.1%	0	65.9%
Próstata	4.4%	0	0	2.2%	0	2.2%	0	13.3%	86.7%	2.2%
GU	6.5%	1.6%	6.5%	6.5%	1.6%	8.1%	4.8%	24.2%	2.2%	3.2%
Gine	23.3%	32.8%	9.5%	38.8%	12.1%	5.2%	6.9%	43.1%	0	0
TNE	0	4.3%	0	4.3%	0	65.2%	0	30.4%	0	21.7%

Otras pruebas según la sospecha clínica

- ☐ **Sangre oculta en heces.**
- ☐ **Endoscopias:**
 - Digestiva: alta y baja.
 - Broncoscopia: vía aérea superior e inferior.
- ☐ **Medicina nuclear:**
 - Gammagrafía ósea.
 - Octreoscan.
 - Tomografía de emisión de positrones.

PET / TAC



PET

Medicine[®]

Systematic Review and Meta-Analysis

OPEN

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

Synne Alexandra Burglin, MD^{a,b}, Søren Hess, MD^{a,b,c}, Poul Flemming Høiland-Carlsen, MD, DMSc^{a,b}, Oke Gerke, PhD^{a,d,*}

Conclusions: Despite great heterogeneity in diagnostic workup and in studies in general, an overall DR of 40.93% suggests that upfront application of ¹⁸F-FDG PET/CT may have a role in CUP by obviating a great many futile diagnostic procedures. To what degree ¹⁸F-FDG PET/CT used early in the course of disease may improve the detection rate could not be deducted from selected articles. A large, prospective, preferably randomized, study on the potential benefit of using ¹⁸F-FDG PET/CT up front in CUP patients is warranted to judge if and when ¹⁸F-FDG PET/CT should be applied in these patients.

Definición

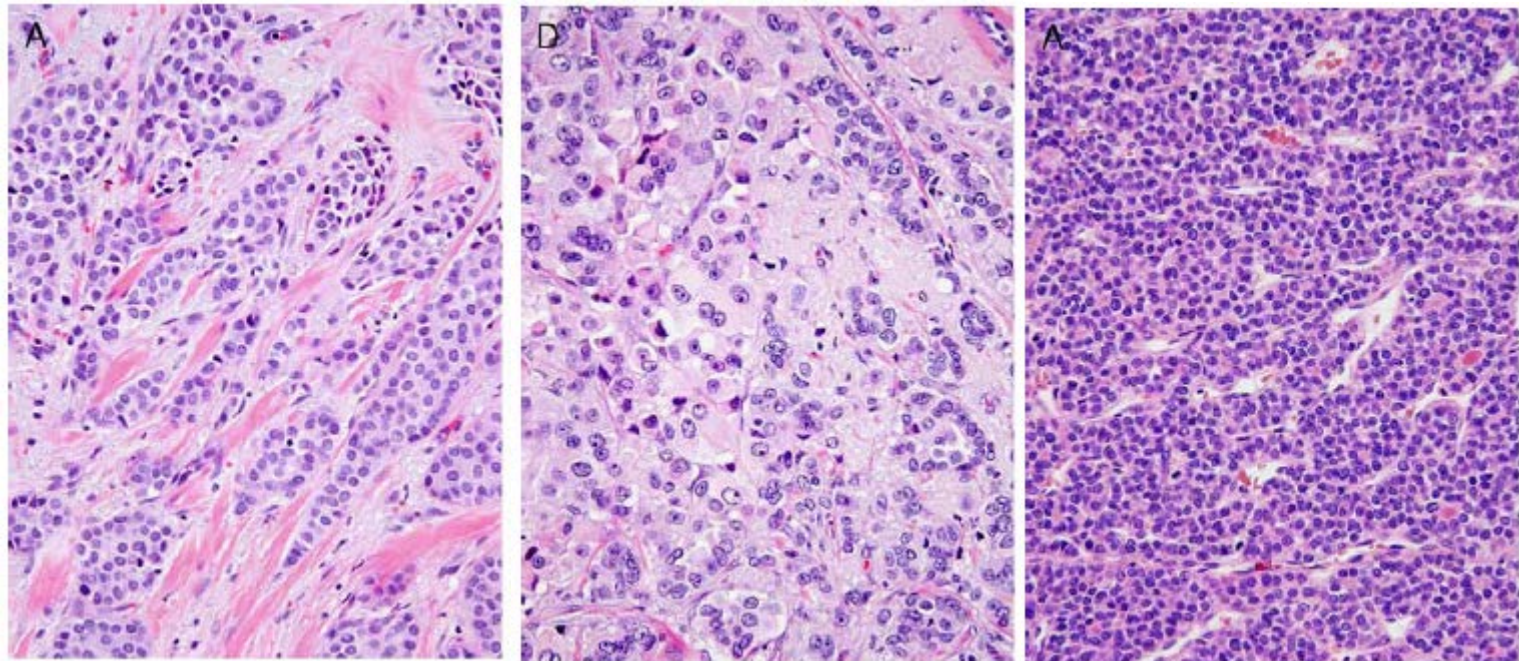


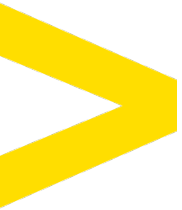
1) Neoplasia maligna metastásica o avanzada.

➤ Diagnóstico patológico y molecular

2) Ausencia de identificación del tumor primario o de origen.

Primer vistazo al microscopio

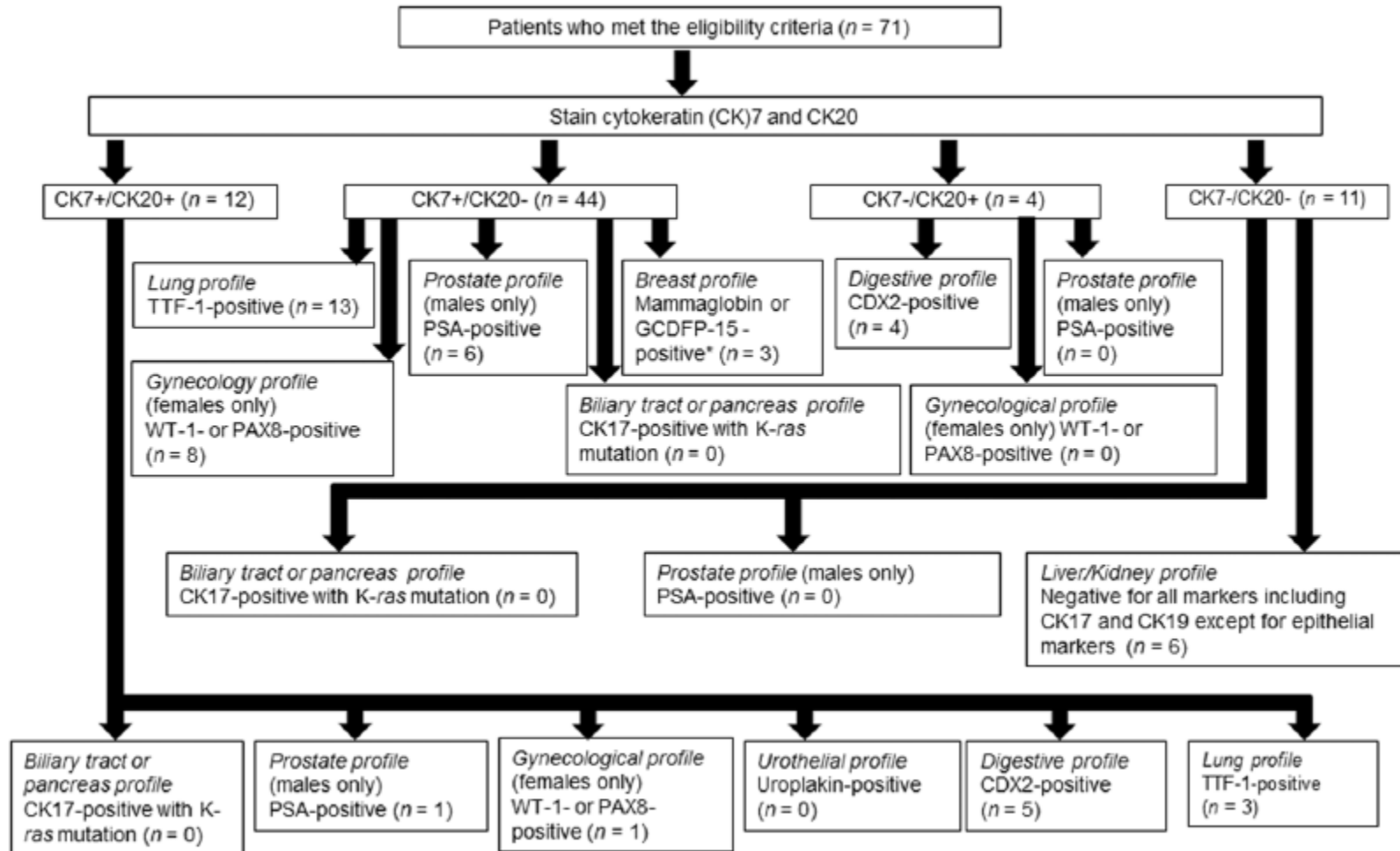




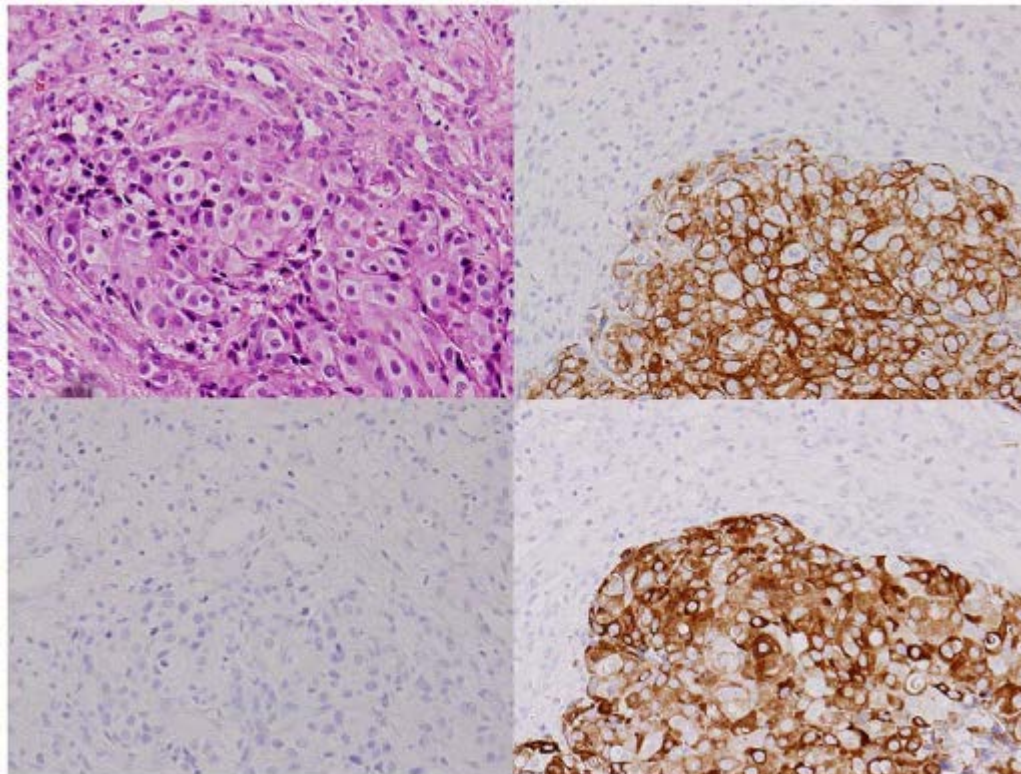
Primer vistazo al microscopio

- ☐ Adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado (60%).
 - ☐ Adenocarcinoma pobremente diferenciado o indiferenciado (30%).
 - ☐ Carcinoma indiferenciado (5%).
 - ☐ Carcinoma escamoso o epidermoide (5%).
 - ☐ Tumores neuroendocrinos (1%).
- 

Segundo vistazo al microscopio



Estudio por inmunohistoquímica



Adenocarcinoma

CK7 +

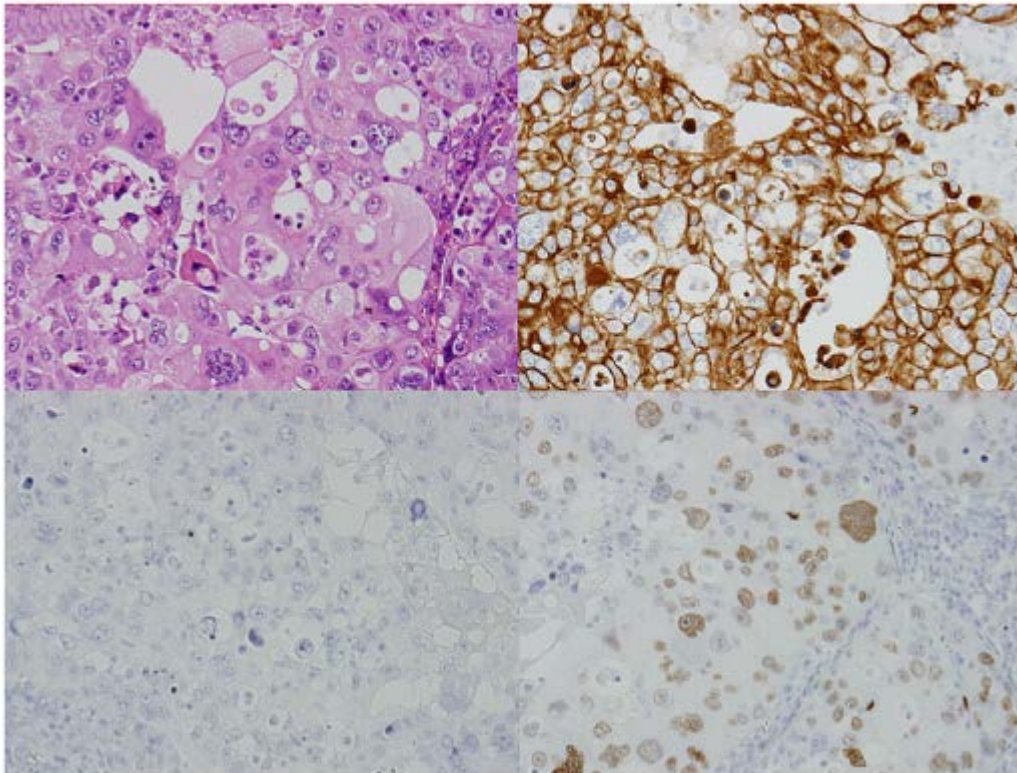
CK20 –

MG +

...

Cáncer de mama

Estudio por inmunohistoquímica



Adenocarcinoma

CK7 +

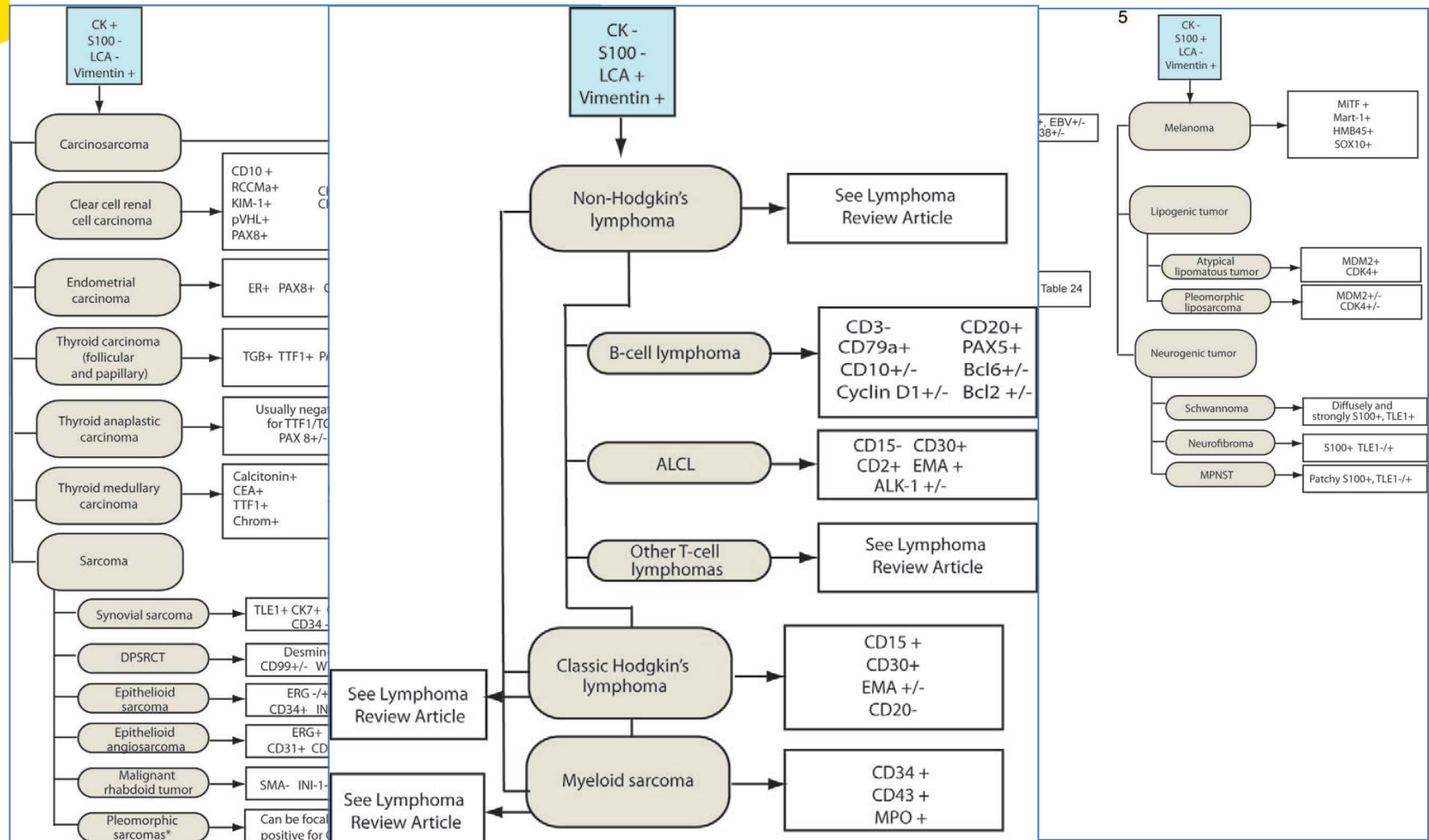
CK20 –

TTF1 +

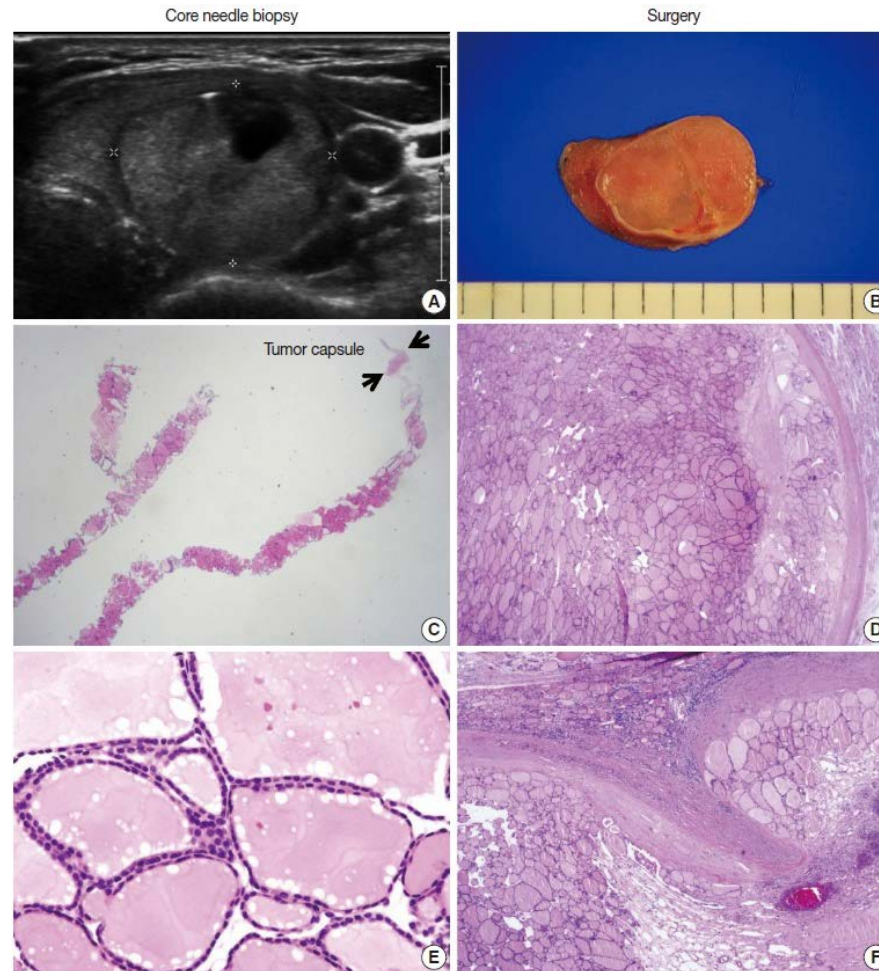
...

Cáncer de pulmón

Estudio por inmunohistoquímica



El problema de la muestra...



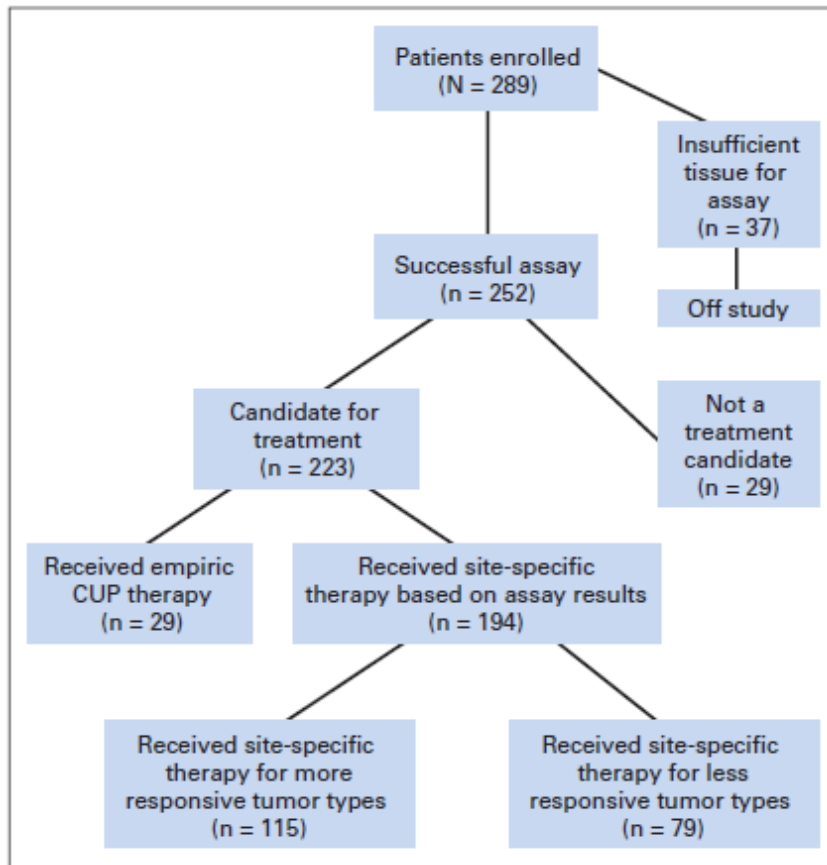
Plataformas moleculares

Table 1

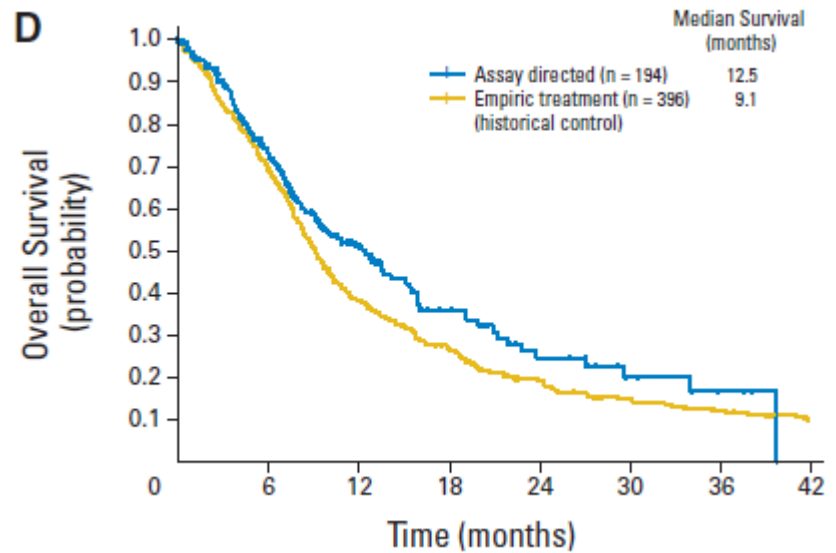
Tissue-of-origin molecular tests for CUP.

Assay	Platform	Tissue	No. of tumor types	Number of genes	Accuracy (%)	Prospectively validated?
Veridex	RT-PCR mRNA	FFPE	6 and "other"	10	76	No
Pathwork diagnostics	cDNA microarray	Frozen/FFPE	15	1500	89	Yes
Rosetta genomics Mirview mets-2	Microarray miRNA	FFPE	42	64 miRNAs	92	No
BioTheranostics CancerType ID	RT-PCR mRNA	FFPE	39 (including subtypes)	92	86	Yes
CupPrint	Microarray miRNA	FFPE	48	495	85	No

CANCER TYPE ID



D



CANCER TYPE ID

Ensayo fase III



CONGRESO DE
PACIENTES
CON **CÁNCER**

Escuela técnica
SUPERIOR DE
ARQUITECTURA
MADRID

24-26
noviembre
de 2017



GEFCAPI 04: A phase III trial comparing a treatment oriented by a molecular analysis with CancerTYPE ID test to cisplatin-gemcitabine in patients with carcinoma of an unknown primary (CUP).

Géraldine Martineau¹, Agnès Laplanche¹, Agnès van de wouwe², Gedske Daugaard³, Carmen Balana Quintero⁴, Nicolas Penel⁵, Loïc Chaigneau⁶, Djellila Allouache⁷, Bruno chauffert⁸, Stéphane Culine⁹, Marine Gross Goupil¹⁰, Yacine Merrouche¹¹, Cristian Moldovan¹², Elodie Vauleon¹³, Isabelle Borgeat¹, Fanny Wunderl¹, Catherine Schnabel¹⁴, Karim Fizazi¹⁵

¹Clinical Research Department, Gustave Roussy, Villejuif, France; ²Vesalius Medical Centre, Veno, The Netherlands; ³Rigshospitalet, University of Copenhagen, Denmark; ⁴Insitit Centre d'Oncologia Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain; ⁵Medical Oncology Department, Centre Oscar Lamiral, Lille, France; ⁶Department of Medical Oncology, Beaumont University Hospital, Besançon, France; ⁷Medical Oncology Department, Centre François Baclesse, Caen, France; ⁸Department of Medical Oncology, University Hospital of Amiens, Amiens, France; ⁹Department of Medical Oncology, AP-HP Saint Louis, Paris, France; ¹⁰Department of Medical Oncology, Hôpital Saint André, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France; ¹¹Department of Medical Oncology, Institut Curie, Paris, France; ¹²Department of Medical Oncology, Centre Henri Becquerel, Rouen, France; ¹³Department of Medical Oncology, Eugène Marquis Cancer Institute, Rennes, France; ¹⁴Biotheranostics Inc., San Diego, USA; ¹⁵Department of Cancer Medicine, Gustave Roussy, University of Paris Sud, Villejuif, France.

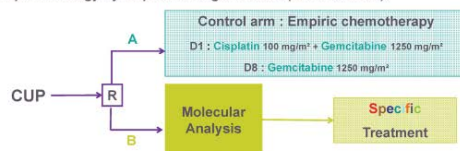
Background

Despite advances in tumor imaging and pathology, patients with CUP still account for about 2-3% of all cancer patients in European registries. Two randomized phase II trials: GEFCAPI01¹ and GEFCAPI02² demonstrated that the combination of cisplatin and gemcitabine has anticancer activity and can be regarded as an acceptable comparator for new treatments.

Recently, several groups have shown that molecular analysis can identify a likely primary cancer in up to 80% of patients with CUPs. This trial aims to assess whether the use of a molecular test-oriented systemic treatment improves progression-free survival (PFS) over cisplatin-gemcitabine in patients with CUPs.

Methods

GEFCAPI04 is a European randomized, phase III study comparing a diagnostic and therapeutic strategy based on molecular analysis followed by suspected primary cancer tailored specific therapy, to an empiric strategy by cisplatin and gemcitabine (NCT01540058).



Objectives

The primary endpoint is PFS based on central independent review. Imaging will be undertaken every 6 weeks, in each arm.

Secondary endpoints include: overall survival, objective response rate, tolerance, and economic evaluation.

Eligibility criteria

Main eligibility criteria include:

- Patients presenting with CUP, confirmed by histo-pathological analysis
- Diagnostic work-up in keeping with guidelines³
- Good or poor prognosis CUP
- CUP not belonging to a subgroup requiring a specific treatment
- No previous chemotherapy

Statistical analysis

223 patients will be randomized 1:1 to empiric chemotherapy (A) or treatment according to the result of the molecular analysis (B).

Randomization is stratified by center, performance status (0 vs 1-2) and serum LDH level (normal vs elevated).

A 0.05 level two-sided logrank test for equality of PFS curves will have 80% power to detect a 3 months difference between PFS medians (5 months in group A and 8 months in Group B, (HR=0.62).

Current status

40 patients have been included since March 2012

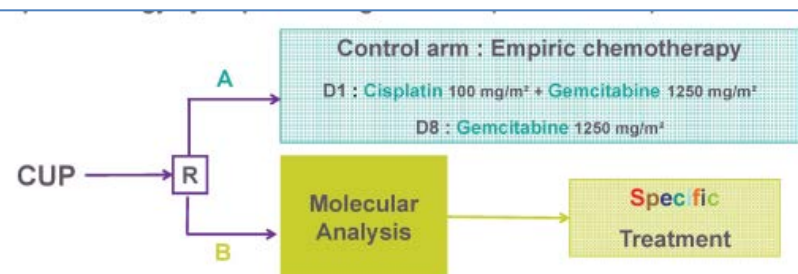
23 centres are participating to the trial: 15 in France, 1 in Denmark, 2 in The Netherlands and 5 in Spain.

References

- 1 Culine et al. J Clin Oncol 2003; 21: 3479-82.
- 2 Gross-Goupil et al. Eur J Cancer 2012 48:721-727
- 3 Lesimple et al. Bull Cancer. 2003 Dec;90(12):1071-96

Acknowledgments

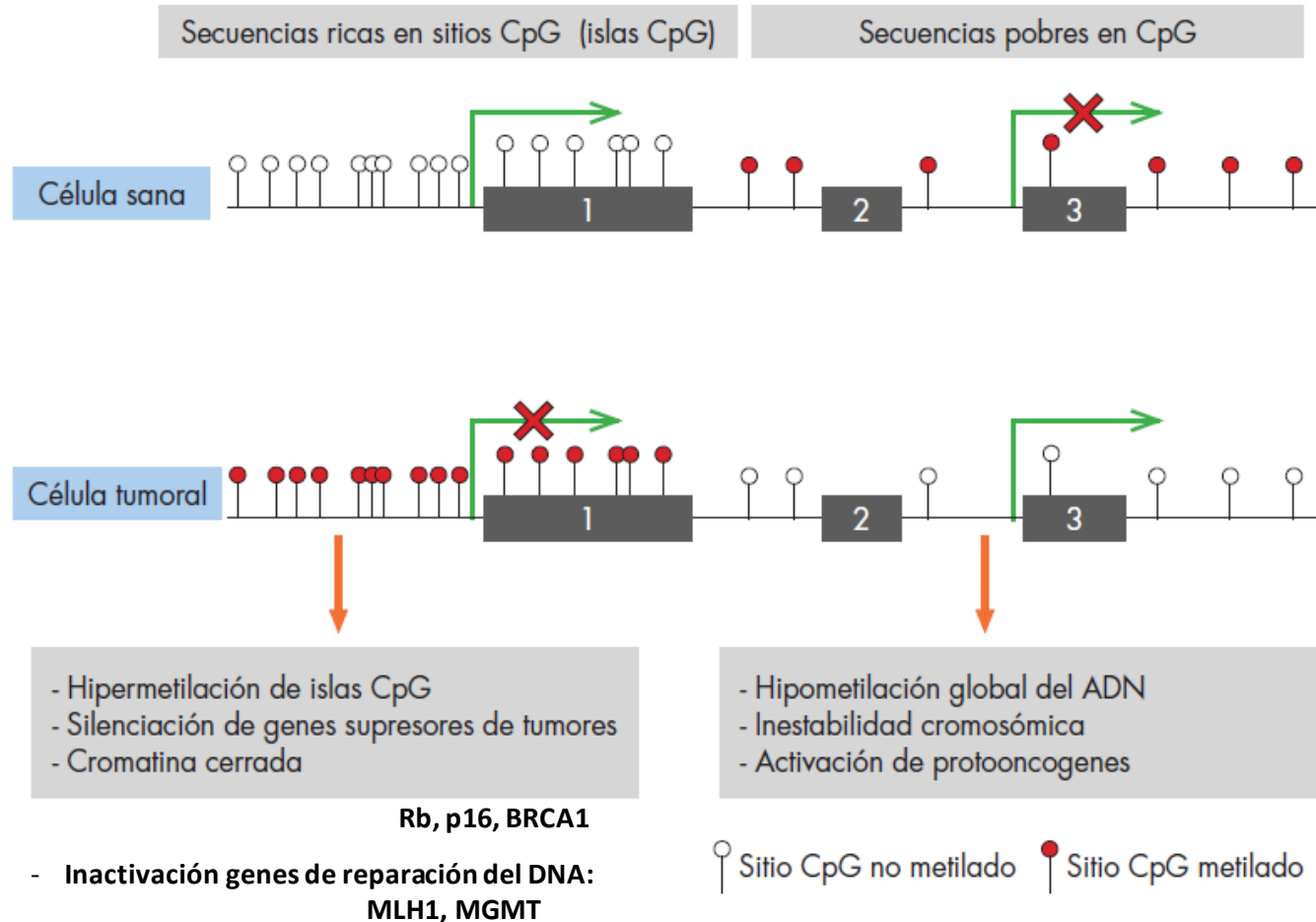
All participating patients
All investigators and study staff
BioTheranostics



Objectives

The primary endpoint is PFS based on central independent review.

EPICUP y la metilación del ADN



EPICUP y la metilación del ADN

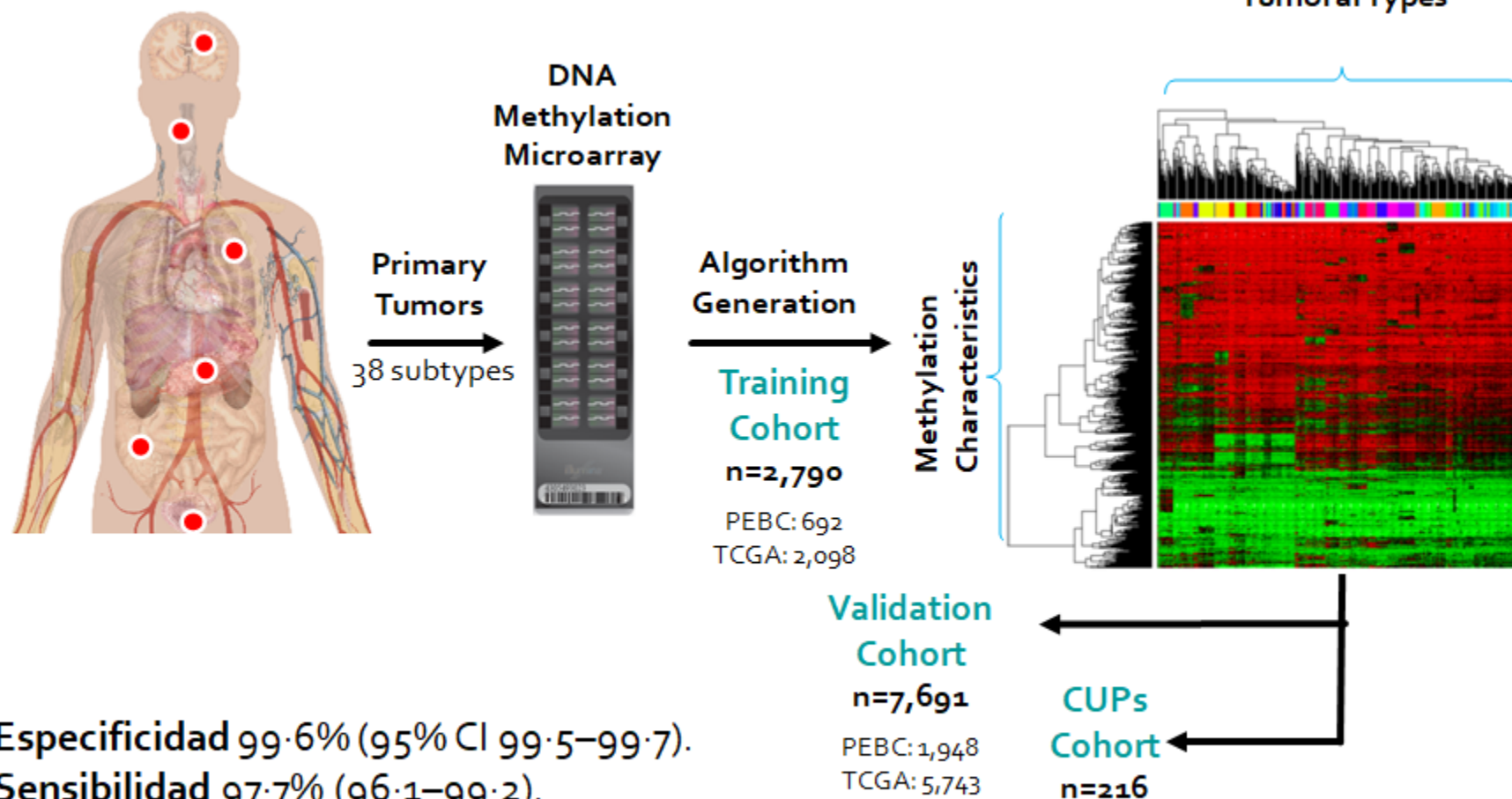
12

CONGRESO DE
PACIENTES
CON CÁNCER

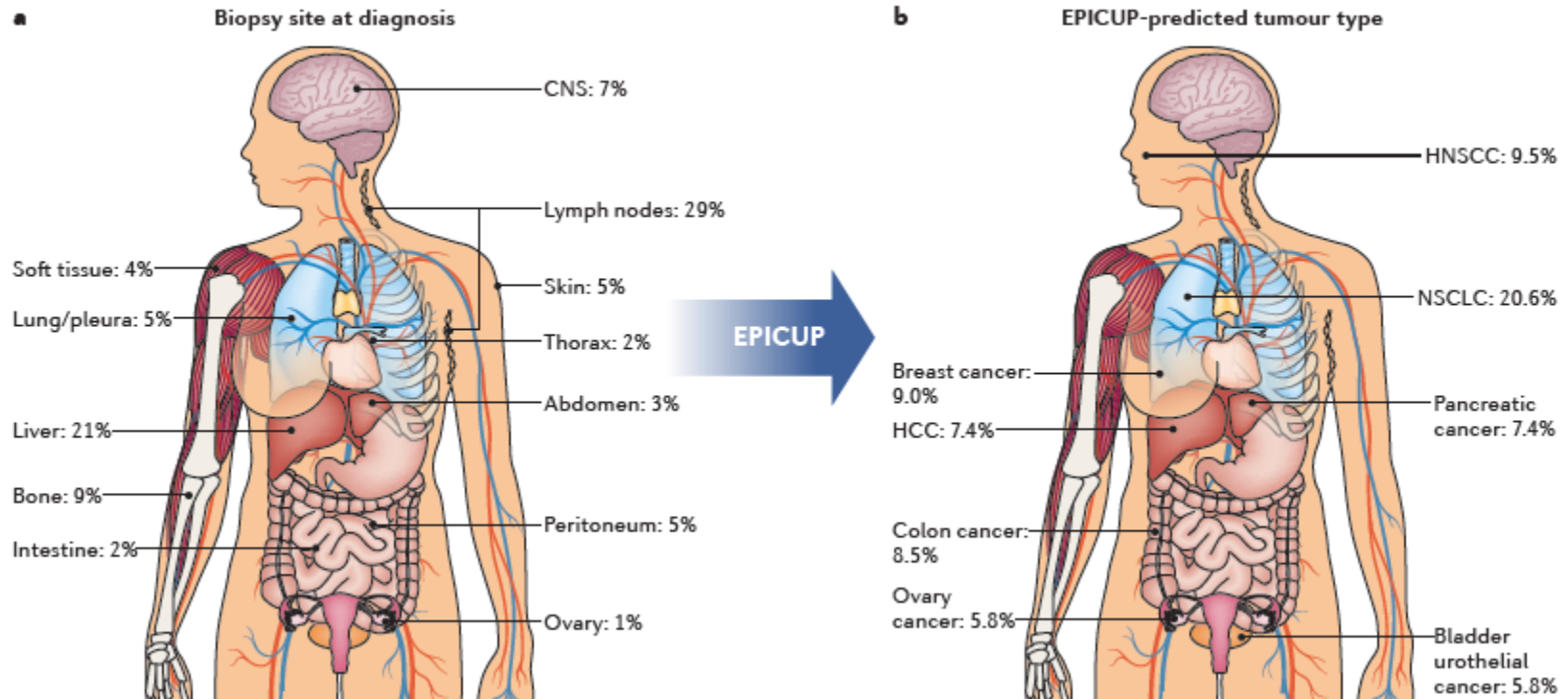
Escuela técnica
SUPERIOR DE
ARQUITECTURA
MADRID

24-26
noviembre
de 2017

gepac
PACIENTES
CÁNCER



EPICUP y la metilación del ADN



FoundationOne

Figure 1. The Most Prevalent Genomic Alterations In 125 Samples of Adenocarcinoma of Unknown Primary Site

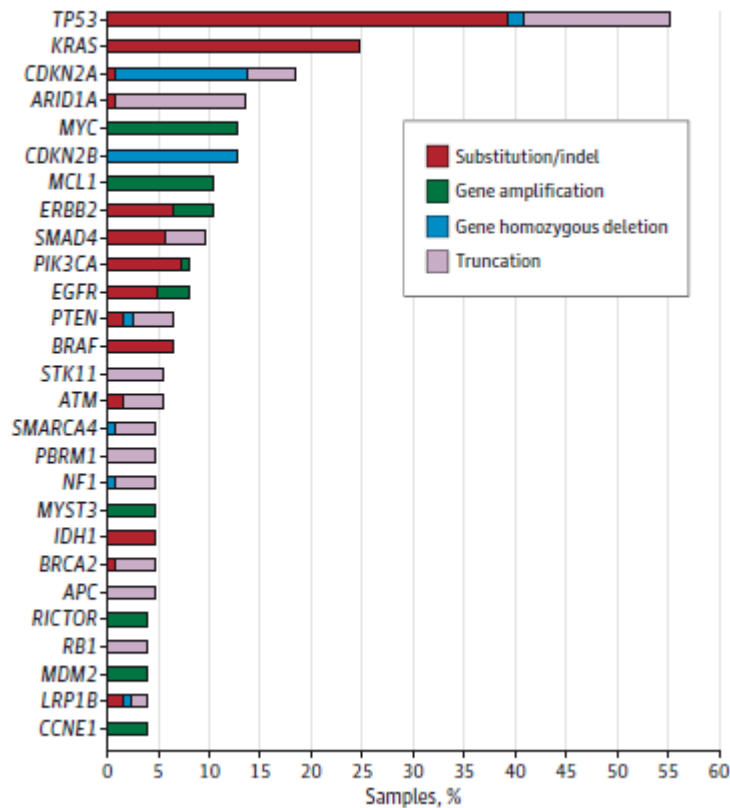
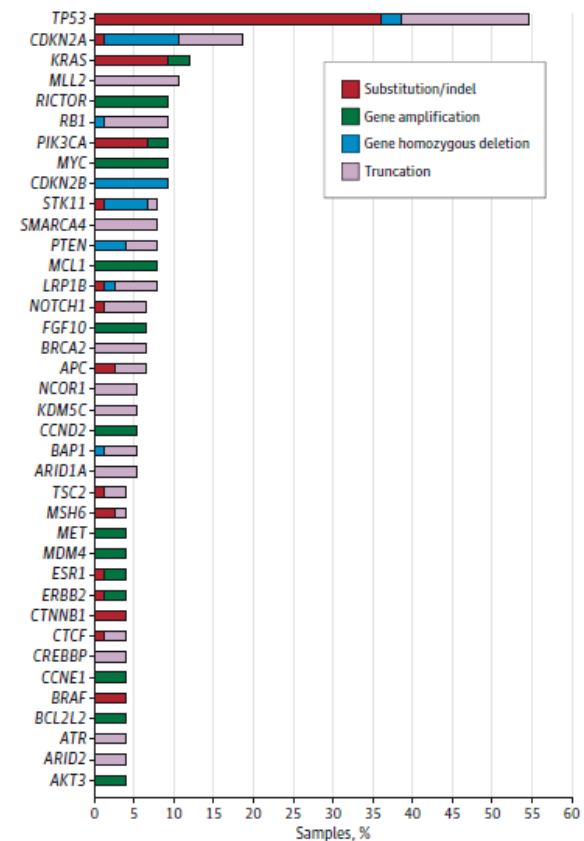
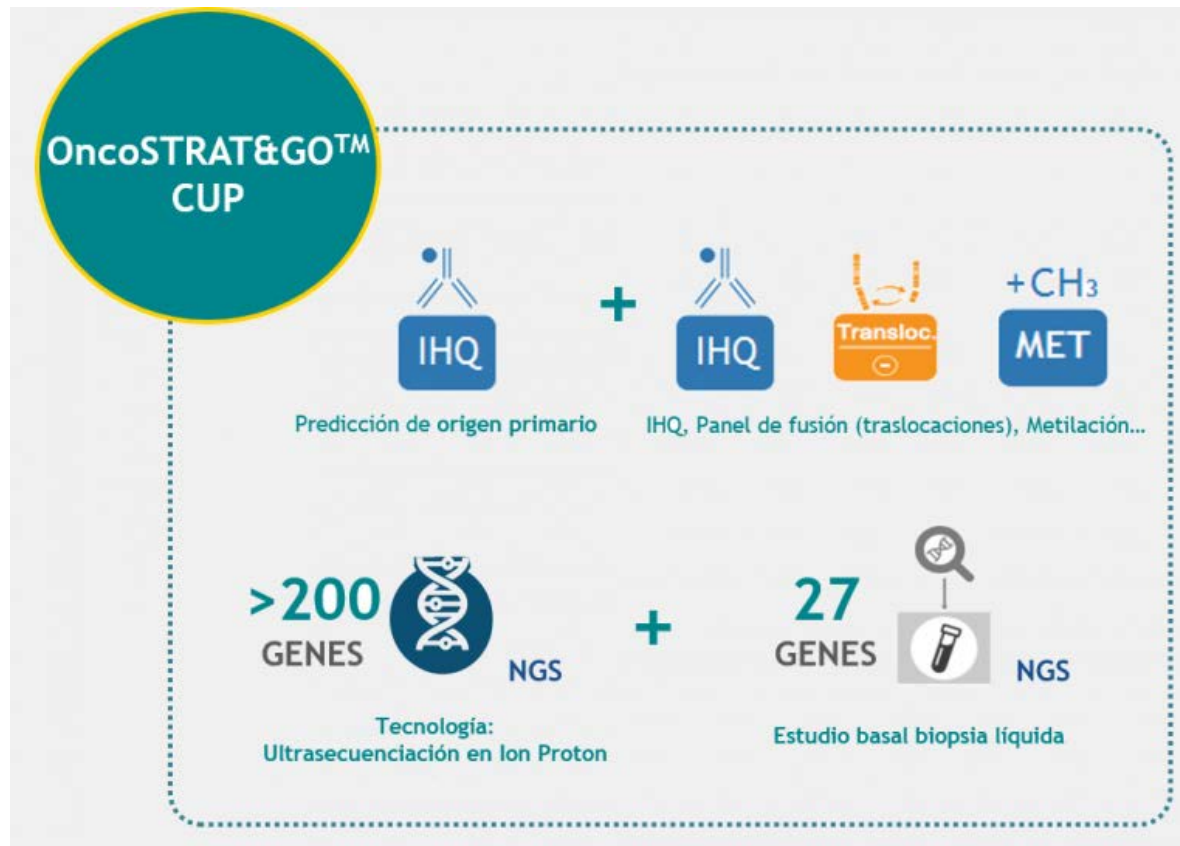


Figure 2. The Most Prevalent Genomic Alterations In 75 Samples of Carcinoma of Unknown Primary Site Without Features of Adenocarcinoma



Biosequence





Tratamiento



Descartamos entidades con tratamientos específicos

- ☐ Germinal
- ☐ Linfoma
- ☐ Melanoma
- ☐ Neuroendocrino
- ☐ Próstata
- ☐ Renal
- ☐ Sarcoma
- ☐ Tiroides

Grupos pronósticos

Subgrupo de TOD con un pronóstico favorable (presumible órgano de origen primario)

Mujer con adenocarcinoma papilar en cavidad peritoneal
(neoplasia de ovario)

Mujer con adenocarcinoma en ganglio axilar
(neoplasia de mama)

Carcinoma pobremente diferenciado de línea media
(tumor de células germinales)

Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado
(tumor neuroendocrino de alto grado)

Carcinoma escamoso en ganglio cervical
(neoplasia epidermoide de cabeza y cuello)

Adenocarcinoma con perfil molecular CK7- y CK20/CDX2+
(neoplasia colorrectal)

Hombre con metástasis óseas blásticas y PSA elevado
(neoplasia de próstata)

Carcinoma escamoso en ganglio inguinal
(carcinoma epidermoide anal-genital)

Neoplasia de localización única susceptible de resección
(tratamientos locales radicales: cirugía, radioterapia)

Subgrupo de TOD con un pronóstico desfavorable

80 - 85 %

Adenocarcinoma metastático en hígado u otros órganos

Adenocarcinoma no papilar en ascitis maligna

Metástasis cerebrales múltiples

Adenocarcinoma con metástasis pleuro-pulmonares múltiples

Adenocarcinoma con metástasis líticas múltiples

Carcinoma escamoso en cavidad abdomino-pélvica

Pronóstico

Factor pronóstico	Puntuación	Score y mediana de SG
PS > 1	1	0 puntos = 36 meses
Leucocitosis > 10.000	1	1 punto = 14 meses
Subgrupo clínico-patológico:		2 puntos = 11 meses
- Visceral	2	3 puntos = 8 meses
- Ganglionar	1	4 puntos = 5 meses
- Neuroendocrino	1	
- Peritoneal mucinoso	1	



Fases para el desarrollo de fármacos

Fase I

Búsqueda de dosis eficaz y tolerable. Aproximadamente 15 pacientes.

Fase II

Datos de eficacia. Decenas de pacientes.

Fase III

Comparativa con tratamiento habitual para establecer estándares de tratamiento. Centenares de pacientes.

Fase IV

Vigilancia post-autorización. Centenares/miles de pacientes.



Ensayos clínicos comparativos en TOD

Ensayo	Fase	N	Tratamientos	mOS (meses)
1983 Shildt	II	36	5FU vs FAC	3.4 vs 3.1
1987 Eagan	II	55	MA vs MAP	5.5 vs 4.6
1987 Milliken	II	95	MA vs BVP	4.1 vs 5.7
1998 Falkson	II	84	M vs MEP	5.4 vs 9.4 *
2001 Dowell	II	34	TF vs CE	8.2 vs 6.4
2003 Assersohn	II	88	5FU vs MF	6.6 vs 4.7
2003 Culine	II	78	CG vs CI	8 vs 6
2009 Huebner	II	92	CT vs GV	11 vs 7
2010 Hainsworth	III	198	CTE vs GI	7.4 vs 8.5
2012 Gross-Goupil	II	52	CG vs C	11 vs 8
2015 Hainswoth	II	89	CT +/- Belinostat	12.4 vs 9.1

Ensayo fase III

12

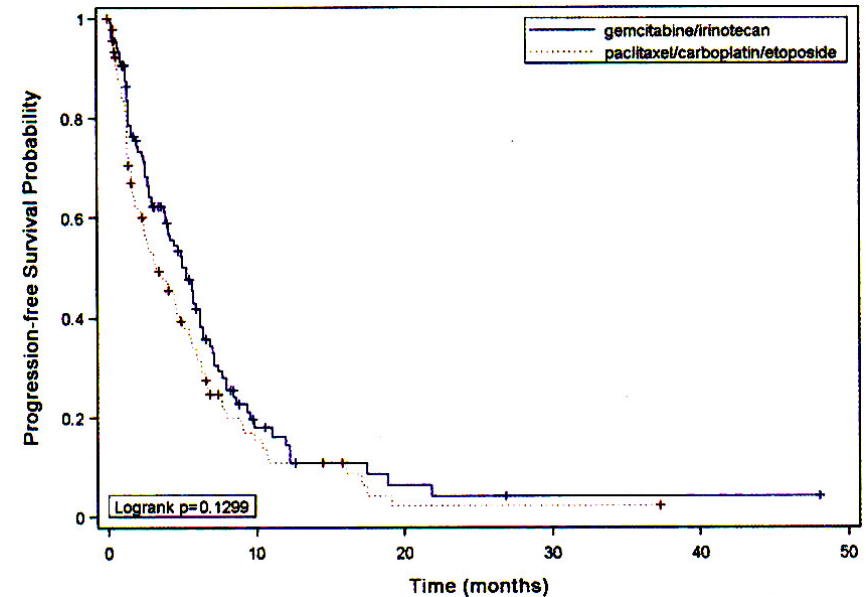
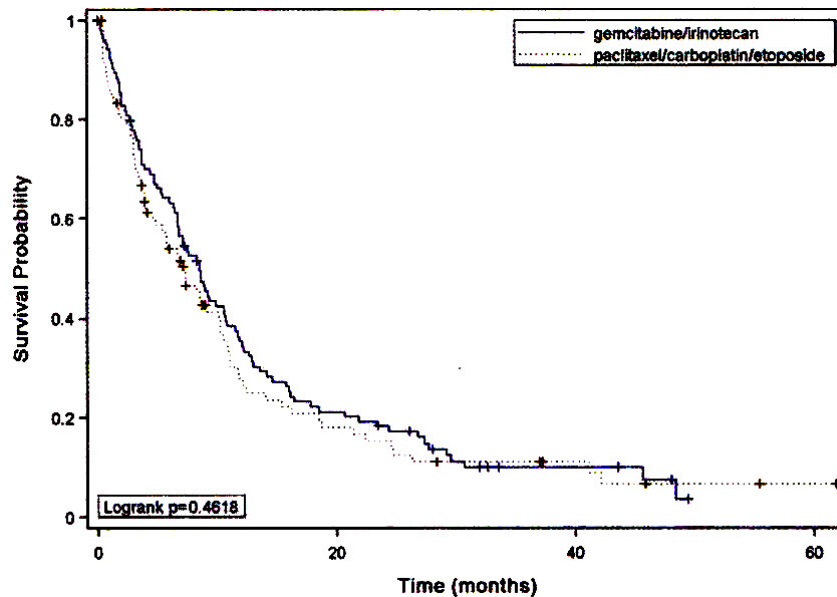
CONGRESO DE
PACIENTES
CON CÁNCER

Escuela técnica
SUPERIOR DE
ARQUITECTURA
MADRID

24-26
noviembre
de 2017

gepac
PACIENTES
CÁNCER

Paclitaxel/Carboplatin/Etoposide Versus Gemcitabine/Irinotecan in the First-Line Treatment of Patients With Carcinoma of Unknown Primary Site



Fármacos habitualmente utilizados

☐ **Platinos**

- Cisplatino
- Carboplatino
- Oxaliplatino

☐ **Taxanos**

- Paclitaxel
- Docetaxel

☐ **Otros**

- **Gemcitabina**
- Irinotecan
- 5FU
- Etoposido
- Antraciclinas
- etc

Meta-análisis

Table 3. Difference between subgroups adjusting prognostic factors as appropriate

Outcomes	Regimens	Coefficient (95% confidence interval) ^a	P-value
Median survival (months) ^b	Platinum	0.76 (– 1.14 to 2.67)	0.43
	Taxane	1.52 (0.12 to 2.92)	0.03
	No-platinum, no-Taxane	Reference	
	Platinum, no-Taxane	0.78 (– 1.16 to 2.72)	0.43
	No-platinum, taxane	2.58 (– 1.09 to 6.26)	0.17
1-Year survival (%) ^c	Platinum	– 2.68 (– 10.95 to 5.58)	0.52
	Taxane	6.25 (– 0.05 to 12.55)	0.05
	No-platinum, no-taxane	Reference	
	Platinum, no-taxane	– 2.93 (– 11.76 to 5.89)	0.52
	No-platinum, taxane	8.28 (– 6.93 to 23.48)	0.29
2-Year survival (%) ^c	Platinum	2.21 (– 5.93 to 10.35)	0.60
	Taxane	0.98 (– 5.58 to 7.53)	0.77
	No-platinum, no-taxane	Reference	
	Platinum, no-taxane	– 2.30 (– 12.04 to 7.43)	0.64
	No-platinum, taxane	– 11.63 (– 28.04 to 5.63)	0.19
	Platinum and taxane	0.01 (– 11.34 to 11.36)	0.99

Abbreviation: ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

^aThe coefficient from a multiple meta-regression model after adjustment for prognostic factors represents changes of the survival outcome by adding the particular agent(s) to a regimen in comparison to one without them or to the reference.

^bAdjusted for proportion of moderate- to well-differentiated adenocarcinoma, and proportion of performance status (in ECOG ≥ 2).

^cAdjusted for proportion of male patients, proportion of performance status (in ECOG ≥ 2), and liver metastasis.

Tratamiento más allá de la primera línea

- ☐ Gemcitabina (2001 Hainsworth)
- ☐ Gemcitabina + Docetaxel (2003 Pouessel)
- ☐ Gemcitabina + Irinotecan (2005 Hainsworth)
- ☐ Bevacizumab + Erlotinib (2007 Hainsworth)
- ☐ Oxaliplatino + Capecitabina (2010 Hainsworth)
- ☐ Oxaliplatino + Capecitabina (2010 Moller)

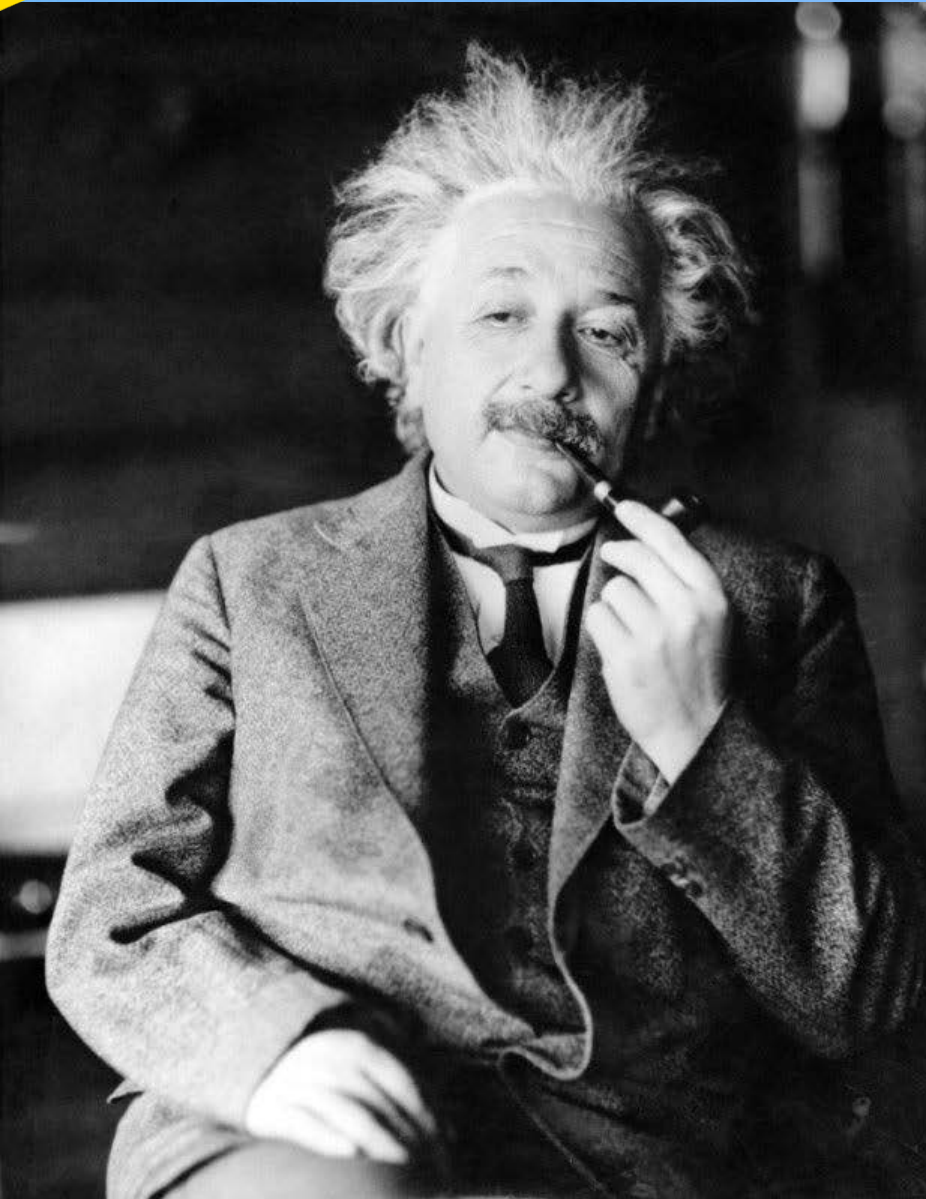
Conclusiones



Mensajes para casa sobre los TOD

- ✓ Los tumores de origen desconocido son una entidad oncológica **heterogénea**.
- ✓ Son tumores **infrecuentes**, siendo necesarios registros poblacionales para conocer su verdadera incidencia.
- ✓ Son tumores **huérfanos**, aunque los regímenes con taxanos y platinos están ampliamente aceptados.
- ✓ El diagnóstico exige un abordaje **multidisciplinar**.
- ✓ Las **plataformas** de perfiles moleculares son herramientas útiles que se están evaluando en ensayos randomizados.

Muchas gracias por vuestra atención



*"If you can't explain it simply,
you don't understand it well enough."*

Albert Einstein

12

CONGRESO DE
PACIENTES
CON **CÁNCER**

Escuela técnica
SUPERIOR DE
ARQUITECTURA
MADRID

24-26
noviembre
de 2017

gepac
PACIENTES/
CÁNCER

RESUELVE
TUS DUDAS EN
901 220 110
info@gepac.es
www.gepac.es