



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ONCOLOGÍA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**FACTORES PRONÓSTICOS DE POBRE RESPUESTA A QUIMIOTERAPIA EN
PACIENTES CON CÁNCER DE PRIMARIO NO CONOCIDO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ONCÓLOGO MÉDICO

PRESENTA:

DRA. ROCÍO CRYSTAL GRAJALES ÁLVAREZ

ASESOR CLÍNICO:

DRA. GLORIA MARTÍNEZ MARTÍNEZ

Folio: R-2011-3602-14

MÉXICO, DF.

2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Biblioteca Central

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**PROGRAMA DE RESIDENCIAS MÉDICAS
ESPECIALIDAD: ONCOLOGÍA MÉDICA**

**FACTORES PRONÓSTICOS DE POBRE RESPUESTA A
QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRIMARIO NO
CONOCIDO**

FOLIO: R-2011-3602-14

Alumna: **Dra. Rocío Crystal Grajales Álvarez**

Asesor Clínico: **Dra. Gloria Martínez Martínez**
Médico Adscrito Servicio de Oncología Médica Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Juan Alejandro Silva

Tutor Clínico

Dra. Gloria Martínez Martinez

Asesor Clínico

Dra. Rocío Crystal Grajales Álvarez

Médico Residente de Oncología Médica



REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación	3 SURESTE	Unidad de Adscripción	HO CMN SXXI
Autor	GRAJALES	ALVAREZ	ROCÍO CRYSTAL
Apellido Paterno		Apellido Materno	Nombre (s)
Matrícula	99377451	Especialidad	ONCOLOGÍA MÉDICA
Asesor	MARTÍNEZ	MARTÍNEZ	GLORIA
Apellido Paterno		Apellido Materno	Nombre (s)
Matrícula	99230886	Especialidad	ONCOLOGÍA MÉDICA
Fecha de Graduación	28/FEB/2011	No. de Registro	R-2011-3602-14

Título de la Tesis:

Factores Pronósticos de Pobre Respuesta a Quimioterapia en Pacientes con Cáncer de Primario No Conocido

Antecedentes: El cáncer de primario no conocido (CPNC) es un grupo heterogéneo de neoplasias definido como la presencia de metástasis corroboradas citológica o histológicamente, en ausencia de un tumor primario demostrable posterior a una extensa evaluación del paciente. Constituye la 8ª causa de cáncer y la 4ª causa de muerte por cáncer en el mundo. Su pronóstico es sombrío, con promedio de sobrevida menor a un año. Se han analizado diversas características clinicopatológicas que influyen sobre el pronóstico de los pacientes. Las más estudiadas incluyen edad, género, estado funcional, pérdida ponderal, histopatología, localización del tumor, número de metástasis y nivel de marcadores tumorales, como variables pronósticas relevantes.

Objetivo: Determinar si la edad, género, estado funcional, histopatología, localización del tumor, número de metástasis, nivel de marcadores tumorales, de deshidrogenasa láctica o de albúmina, son factores de mal pronóstico para respuesta a quimioterapia en pacientes con CPNC.

Material y métodos: Se incluyeron 149 pacientes con diagnóstico de CPNC, corroborado histológicamente, tratados con quimioterapia en el Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI, en el periodo comprendido de Enero de 2002 a Diciembre de 2009.

Resultados: Se analizaron 149 pacientes con diagnóstico de CPNC. El hígado fue el órgano con mayor frecuencia de metástasis (33.5%). Las tasas de respuesta objetiva a quimioterapia fueron del 30.2%. El ECOG fue el único factor pronóstico de respuesta a quimioterapia ($p = 0.008$). La sobrevida libre de progresión media fue de 7.1 meses. En el análisis multivariado, sólo se observó el ECOG como factor pronóstico independiente de progresión ($p < 0.0001$). La sobrevida global media fue de 14.2 meses. El ECOG también fue el único factor pronóstico independiente de muerte ($p < 0.0001$).

Conclusiones: El ECOG es un factor pronóstico independiente de pobre respuesta a quimioterapia, así como de menor sobrevida global y sobrevida libre de progresión.

Palabras Clave: Primario no conocido, factores pronósticos, estado funcional, progresión, sobrevida.

Tipo de Estudio: Cohorte histórica.

HOJA DE DATOS

Datos del Autor

Apellido Paterno	Grajales
Apellido Materno	Álvarez
Nombre (s)	Rocío Crystal
Teléfono	56-73-53-13
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o Escuela	Facultad de Medicina
	División de Estudios de Posgrado
Carrera	Oncología Médica
No. de Cuenta	92502801-5

Datos del Asesor

Apellido Paterno	Martínez
Apellido Materno	Martínez
Nombre (s)	Gloria

Datos de la Tesis

Título	Factores Pronósticos de Pobre Respuesta a Quimioterapia en Pacientes con Cáncer de Primario No Conocido
Año	2011



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3602
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, 3 SUROESTE DEL D.F.

FECHA 03/03/2011

DRA. GLORIA MARTÍNEZ MARTÍNEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Factores pronósticos de pobre respuesta a quimioterapia en pacientes con cáncer de primario no conocido

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2011-3602-14

ATENTAMENTE

DR. (A). PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 3602

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INDICE

Contenido Temático	Pág.
1. Resumen	1
2. Antecedentes	2
a. Introducción	
b. Epidemiología	
c. Patología	
d. Diagnóstico	
e. Presentación Clínica	
f. Factores Predictivos y Pronósticos	
3. Planteamiento del Problema	11
4. Justificación	12
5. Hipótesis	13
6. Objetivos	14
a. Objetivo General	
b. Objetivos Específicos	
7. Material y Métodos	15
a. Diseño	
b. Universo de Trabajo	
c. Tipo de Muestreo	
d. Criterios de Selección	
e. Definición de las Variables	
f. Análisis Estadístico	
8. Consideraciones Éticas	26
9. Recursos	27
a. Humanos	
b. Financieros	
10. Cronograma de Actividades	28

11. Resultados	29
a. Características de los Pacientes	
b. Localización de las Metástasis	
c. Tasas de Respuesta	
d. Sobrevida	
e. Toxicidad	
12. Discusión	32
13. Conclusiones	36
14. Tablas y Gráficas de Resultados	37
15. Bibliografía	48
16. Anexos	56
a. Anexo 1. Escala Funcional	
b. Anexo 2. Grado de Toxicidad	

RESUMEN

El cáncer de primario no conocido (CPNC) es un grupo heterogéneo de neoplasias definido como la presencia de metástasis corroboradas citológica o histológicamente, en ausencia de un tumor primario demostrable posterior a una extensa evaluación del paciente. Constituye la 8ª causa de cáncer y la 4ª causa de muerte por cáncer en el mundo. Su pronóstico es sombrío, con promedio de sobrevida menor a un año, aún con tratamiento citotóxico.

Se han analizado diversas características clinicopatológicas que influyen sobre el pronóstico de los pacientes. Entre otras, las más estudiadas en múltiples centros incluyen edad, género, estado funcional, pérdida ponderal, histopatología, localización del tumor, número de metástasis y nivel de marcadores tumorales, como variables pronósticas relevantes.

El presente estudio es un análisis retrospectivo de casos de pacientes con cáncer primario no conocido, con el fin de establecer los parámetros clinicopatológicos que confieren mal pronóstico y mala respuesta al tratamiento con quimioterapia. Lo anterior con el objetivo de estratificar a los pacientes de acuerdo a grupos de riesgo y establecer aquéllos que no tendrán beneficio con tratamiento sistémico y únicamente recibirán los efectos tóxicos del mismo.

Las variables a analizar son: edad, sexo, estado funcional, histología, grado de diferenciación, sitios de metástasis, niveles de marcadores tumorales, de deshidrogenasa láctica y albúmina, sobrevida global, sobrevida libre de progresión, tasas de respuesta completa, parcial y enfermedad estable posterior al tratamiento, así como perfil de toxicidad a diversos niveles, secundarios a tratamiento sistémico.

ANTECEDENTES

Introducción

El cáncer de primario no conocido (CPNC) es un grupo heterogéneo de neoplasias que se define como la presencia de metástasis comprobadas citológica o histológicamente, sin identificación de un tumor primario posterior a la evaluación clínica, bioquímica y radiológica del paciente (1).

La identificación del tumor primario en pacientes con vida es menor al 20 – 30%, y en estudios *postmortem* se ha llegado a identificar hasta en un 50 – 75% de los casos (2), siendo los más frecuentes pulmón y páncreas, seguidos de tumores del tracto gastrointestinal.

Epidemiología

Este grupo de neoplasias constituye el 2.3 – 4.2% del cáncer en adultos, es la octava causa más frecuente de cáncer y la cuarta causa de muerte por cáncer en el mundo (3). La edad media de presentación es alrededor de los 60 años y es marginalmente más frecuente en varones (4). En México, se registraron 4,223 casos nuevos en 2001, lo que representó el 4% de las neoplasias diagnosticadas ese año, el 42% de los casos correspondió al género masculino y la media de edad registrada fue a los 70 años (5). La mediana de sobrevida aún en pacientes tratados con agentes citotóxicos, oscila entre 7 y 11 meses (6).

Patología

De acuerdo a la evaluación histológica, el CPNC se categoriza en cinco principales subgrupos: a) adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado (55%), b) carcinoma poco diferenciado o indiferenciado (25%), c) carcinoma de células escamosas (10%), d) neoplasias indiferenciadas (5%), y e) carcinomas con diferenciación neuroendócrina (<5%) (7,8).

Diagnóstico

Inmunohistoquímica

Se han identificado diversos componentes celulares mediante anticuerpos monoclonales o policlonales, inmunoperoxidasa, receptores hormonales, y otros antígenos (**Cuadro 1**).

El desarrollo de anticuerpos monoclonales anti-citoqueratinas han sido de utilidad para determinar el posible origen primario de la neoplasia. Las más estudiadas han sido la CK7 y CK20 (**Cuadro 2**). La CK20 es útil en el diagnóstico de adenocarcinomas del tracto gastrointestinal, mientras que la CK7 ha demostrado utilidad en neoplasias con origen respiratorio o ginecológico (9).

Tomografía Computada (TC)

La tasa de detección del tumor primario con TC de abdomen y pelvis es de un 30 – 35%. El escaneo por TC de tórax no ha sido evaluado como método adecuado de detección y se reserva para pacientes que presentan anomalías en la radiografía simple (10,11).

TIPO DE TUMOR	MARCADOR DE INMUNOPEROXIDASA
Carcinoma	Citoqueratina, EMA
Linfoma	CLA, EMA
Sarcoma	Vimentina, desmina, antígeno de Factor VIII
Melanoma	S-100, HMB-45, vimentina, NSE
Neuroendócrino	Cromogranina, sinaptofisina, citoqueratina, EMA, NSE
Céls. Germinales	Citoqueratina, EMA, HCG, AFP
Próstata	PSA, citoqueratina, EMA
Mama	Citoqueratina, EMA, ER, PR
Tiroides	Tiroglobulina, citoqueratina, EMA, calcitonina

EMA, antígeno epitelial de membrana; CLA, antígeno leucocitario común; NSE, enolasa neuronoespecífica; HCG, hormona gonadotropina coriónica humana; AFP, alfa-fetoproteína; PSA, antígeno prostático específico; ER, receptor de estrógenos; PR, receptor de progesterona.

Cuadro 1. Marcadores de inmunoperoxidasa y su asociación con neoplasias.

ÓRGANO	CITOQUERATINAS
Colon	CK7- / CK20+
Estómago	CK7- / CK20+, CK7+ / CK20+
Vía Biliar	CK7+ / CK20-, CK7+ / CK20+
Páncreas	CK7+ / CK20-, CK7+ / CK20+
Pulmón	CK7+ / CK20-
Ovario no mucinoso	CK7+ / CK20-
Ovario mucinoso	CK7- / CK20+, CK7+ / CK20+
Mama	CK7+ / CK20-
Tracto Urinario	CK7+ / CK20+
Endometrio	CK7+ / CK20-
Próstata	CK7- / CK20-
Riñón	CK7- / CK20-
Hígado	CK7- / CK20-

Cuadro 2. Perfil de expresión de citoqueratinas en adenocarcinomas de diversos órganos.

Radiografía Simple (Rx)

La Rx de tórax forma parte de la evaluación inicial del paciente con CPNC, sin embargo, es capaz de diferenciar entre un tumor primario de uno metastásico en sólo un tercio de los casos (12).

Mastografía y otros estudios de imagen en mama

En mujeres con metástasis de adenocarcinoma con involucro ganglionar de axila, la sensibilidad de la mastografía es del 20%. En casos en los cuales hay sospecha de tumor primario de mama, y en quienes la mastografía y el ultrasonido mamario no fueron de utilidad, se ha propuesto la resonancia magnética de mama (RMN) como parte del estudio antes de definir un primario oculto (13).

Tomografía por Emisión de Positrones (PET-FDG)

Este estudio es particularmente útil en pacientes con carcinoma de células escamosas con involucro de ganglios cervicales. Ha demostrado identificación del tumor primario en un tercio de pacientes. Provee además, información relevante en pacientes con único sitio de metástasis evidente (14 – 16).

Endoscopia

El examen endoscópico debe efectuarse de acuerdo a la presencia de signos y síntomas específicos para determinado órgano (17).

Marcadores Tumorales

Los pacientes con CPNC deben contar con determinaciones séricas de hormona gonadotropina coriónica humana, fracción β (β -HGC), alfa-fetoproteína (AFP) y antígeno prostático específico (APE), para excluir carcinoma prostático sensible a tratamiento hormonal o bien, tumores germinales potencialmente curables.

Otros marcadores utilizados comúnmente incluyen: antígeno carcinoembrionario (ACE), Ca-125 y Ca 19-9, entre otros. Sin embargo, no han demostrado ningún valor pronóstico o diagnóstico (18).

Presentación Clínica

La diseminación temprana, la ausencia clínica del tumor primario, el patrón impredecible de diseminación y el comportamiento agresivo, son características fundamentales de este grupo de neoplasias. Más del 50% de los pacientes tendrán enfermedad diseminada al momento del diagnóstico (19).

Factores Predictivos y Pronósticos

En general, los pacientes con CNPC tienen una esperanza de vida limitada, con una mediana de sobrevida menor a un año. Se han analizado diversos parámetros clinicopatológicos gracias a los cuales se han categorizado a los pacientes en subgrupos de pronóstico favorable y no favorable (**Cuadros 3 y 4**). Los pacientes que corresponden al subgrupo favorable comprenden la minoría de los casos, sin embargo, su reconocimiento es de crucial importancia para determinar la mejor opción terapéutica. El beneficio de la quimioterapia sobre mejores cuidados de

soporte en los subgrupos de pobre pronóstico sigue siendo desconocido y el esquema de tratamiento óptimo no se ha determinado (20).

Subgrupos Favorables
Carcinoma poco diferenciado con distribución en línea media
Mujer con adenocarcinoma papilar de cavidad peritoneal
Mujer con adenocarcinoma en ganglios axilares
Carcinoma escamoso de ganglios cervicales
Carcinoma escamoso de ganglio inguinal aislado
Carcinoma neuroendócrino poco diferenciado
Hombre con metástasis óseas líticas y elevación de antígeno prostático específico
Tumor único, pequeño, potencialmente resecable

Cuadro 3. Subgrupos Favorables

Subgrupos Desfavorables
Adenocarcinoma metastásico a hígado u otros órganos
Ascitis por adenocarcinoma no papilar
Adenocarcinoma o carcinoma escamoso con múltiples metástasis cerebrales
Adenocarcinoma con múltiples lesiones pulmonares o pleurales
Adenocarcinoma con múltiples metástasis óseas

Cuadro 4. Subgrupos Desfavorables

Diversos autores han propuesto características clínico-patológicas que incluyen edad, género, estado funcional, pérdida ponderal, histopatología, localización del tumor, número de metástasis y nivel de marcadores tumorales, como variables pronósticas relevantes (21).

En 1994, Abbruzzese y cols. realizaron un análisis multivariado en una serie de 657 pacientes, identificando al género masculino, el número de metástasis, histología adenocarcinoma y actividad hepática como indicadores de pronóstico desfavorable. La mediana de sobrevida fue de 11 meses (22).

Hess y cols. estudiaron una población de 1,000 pacientes, estratificándolos por subgrupos de acuerdo al tiempo de sobrevida, corroborando que la histología, la actividad hepática y el número de órganos afectados, confieren un pronóstico adverso, con mediana de sobrevida de 5 meses (23).

Más tarde, en el estudio de Lortholary y cols. de 2001, se identificó el género masculino, histología adenocarcinoma y número de sitios con metástasis como factores de mal pronóstico en 311 pacientes manejados en un centro Francés. Se observó además, que el estado funcional deteriorado confirió peor pronóstico para sobrevida global (24).

Culine analizó características basales de pacientes pertenecientes a grupos desfavorables para desarrollar un modelo pronóstico. El estudio incluyó 150 pacientes tratados en el Cancer Center de Montpellier de 1989 a 1999. Los factores pronósticos independientes fueron determinados por análisis de regresión de Cox. La mediana de sobrevida fue de 7.5 meses, con sobrevida global a 2 años del 11%. Los factores de riesgo independientes demostrados por análisis multivariado fueron ECOG > 1 y actividad hepática. El modelo pronóstico fue constituido por grupos de riesgo: bueno (sin actividad hepática y ECOG ≤ 1), intermedio (sin actividad hepática, ECOG > 1) y pobre (actividad hepática y ECOG > 1), con medianas de sobrevida de 10.8 meses, 6 meses y 2.4 meses, respectivamente. Posteriormente se analizaron parámetros biológicos previos al inicio del tratamiento, demostrando

que la elevación de deshidrogenasa láctica (DHL) sérica fue un factor de mal pronóstico independiente significativo. De acuerdo a los parámetros clínicos y biológicos evaluados, se estratificaron a los pacientes en grupos de riesgo bajo (ECOG 0 y 1 con DHL normal) y pobre (ECOG > 1 o DHL elevada). La sobrevida fue de 11.7 meses para el subgrupo de riesgo bajo, y de 3.9 meses para pacientes con pobre riesgo (25).

Finalmente, Sève y cols. en 2006, utilizaron un modelo pronóstico similar en 317 pacientes. Los resultados del análisis multivariado mostraron que pacientes con ECOG > 1, metástasis hepáticas, linfopenia menor a 700 y niveles bajos de albúmina, tuvieron peor pronóstico. Utilizando los 2 factores pronósticos de mayor peso (niveles de albúmina y actividad hepática), se realizó un modelo pronóstico: pacientes con buen riesgo (sin actividad hepática y albúmina normal), tuvieron una mediana de sobrevida de 371 días, mientras que en pacientes con pobre riesgo, fue de 103 días (26).

El tratamiento del CPNC debe ser individualizado acorde con el contexto clínico, considerando el grupo favorable o desfavorable en que se encuentra el paciente previo a la decisión terapéutica.

La quimioterapia ha sido la piedra angular en el tratamiento de CPNC, sin embargo, el establecimiento de los resultados ha sido complejo debido a la heterogeneidad de los pacientes en las series publicadas.

Se han identificado grupos de pacientes con características favorables en quienes los esquemas propuestos de quimioterapia han resultado satisfactorios. No obstante, la mayor parte de los pacientes con CPNC se encuentran en el grupo desfavorable y presentan bajas tasas de respuesta al tratamiento sistémico el cual

se decide de manera empírica de acuerdo a la clínica y a su estado funcional. Diversos estudios han mostrado además, que múltiples factores clinicopatológicos se asocian a mal pronóstico y respuestas pobres al tratamiento, sin embargo dichos factores no han sido consistentes en las series referidas, por lo que se requieren estudios más extensos de validación de perfiles clínicos, patológicos y moleculares para definir qué pacientes se beneficiarán del tratamiento y en quiénes la quimioterapia únicamente deteriorará calidad de vida, sin ofrecer ningún beneficio clínico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de primario no conocido es un tipo de neoplasia de pobre pronóstico. Se han hecho estudios para determinar subgrupos de pacientes con factores de pronóstico favorables que se benefician de un tratamiento sistémico con quimioterapia específica. No obstante, se ha observado que pacientes con determinadas características clinicopatológicas tienen un pronóstico adverso y bajas tasas de respuesta al tratamiento, siendo la aplicación de quimioterapia aún cuestionable.

En este contexto, nos interesa conocer los factores de mal pronóstico en pacientes con CPNC tratados en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI, y su relación con las tasas de respuesta a la quimioterapia aplicada en este grupo de pacientes.

¿Es posible que la edad, género, estado funcional, histopatología, localización del tumor, número de metástasis, nivel de marcadores tumorales, de deshidrogenasa láctica o de albúmina (factores clinicopatológicos) en un paciente sean factores pronósticos de pobre respuesta a quimioterapia en pacientes con CPNC?

JUSTIFICACION

Se ha demostrado que los pacientes con CPNC con factores de mal pronóstico clinicopatológicos, tienen bajas tasas de respuesta a la quimioterapia. Se desconocen los factores pronósticos en pacientes de nuestra Unidad y la eficacia del tratamiento sistémico en ellos. Conociendo los datos anteriores, se puede establecer qué tipo de pacientes no son candidatos a tratamiento con quimioterapia, evitando toxicidad sin posibilidad de ofrecer un beneficio clínico.

HIPOTESIS

Los pacientes con factores de mal pronóstico clinicopatológicos tienen bajas tasas de respuesta a terapia sistémica con quimioterapia.

OBJETIVOS

General

Determinar si la edad, género, estado funcional, histopatología, localización del tumor, número de metástasis, nivel de marcadores tumorales, de deshidrogenasa láctica o de albúmina, son factores de mal pronóstico para respuesta a quimioterapia en pacientes con CPNC.

Específicos

- Estimar las tasas de respuesta a quimioterapia en subgrupos de pacientes con mal pronóstico comparado con pacientes con pronóstico favorable.
- Estratificar a los pacientes en subgrupos de alto y bajo riesgo para establecer pacientes candidatos a tratamiento con quimioterapia.
- Determinar la sobrevida global y sobrevida libre de progresión en pacientes con CPNC tratados con quimioterapia sistémica.
- Determinar perfil de toxicidad de las principales líneas de tratamiento utilizadas en pacientes con CPNC.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño.

Cohorte histórica, de casos identificados al momento del diagnóstico de CPNC.

2. Universo de Estudio.

Se seleccionaron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de carcinoma de primario no conocido, tratados con quimioterapia en la Consulta Externa de Oncología Médica en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el periodo comprendido de Enero de 2002 a Diciembre de 2009.

3. Tipo de Muestreo.

Casos consecutivos.

4. Criterios de Selección.

a. Inclusión.

- i. Edad mayor de 18 años.
- ii. Diagnóstico de metástasis de cáncer de primario no conocido corroborado histológicamente, cualquier subtipo histológico.
- iii. Tratamiento con quimioterapia sistémica.

- iv. Estudios de extensión del paciente que incluyan al menos: radiografía de tórax, tomografía abdomino-pélvica, marcadores tumorales, mastografía (mujeres).

b. Exclusión.

- i. Tratamiento previo recibido fuera de la Unidad.
- ii. Falla hematológica, renal o hepática al momento de la inclusión.
- iii. Segundas neoplasias.

c. Eliminación.

- i. Pacientes con tumor primario no estudiado.
- ii. Expedientes incompletos.

5. Definición de las Variables.

a. Edad.

- i. Tipo de Variable: Cuantitativa discreta.
- ii. Definición Conceptual: Tiempo de vida de una persona medida en años.
- iii. Definición Operacional: Número de años de vida que el paciente refiere tener al momento de la consulta.
- iv. Escala de Medición: Número de años.
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

b. Sexo.

- i. Tipo de Variable: Cualitativa nominal.
- ii. Definición Conceptual: Fenotipo que define el género al cual se pertenece, hombre o mujer.

- iii. Definición Operacional: Género del paciente.
- iv. Escala de Medición:
 - 1. Masculino
 - 2. Femenino
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

c. ECOG.

- i. Tipo de Variable: Cualitativa ordinal.
- ii. Definición Conceptual: Escala de evaluación del estado funcional del paciente con cáncer.
- iii. Definición Operacional: Número de estado funcional del paciente de acuerdo a la escala de ECOG. (Anexo 1).
- iv. Escala de Medición: 0 a 5.
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

d. Histología.

- i. Tipo de Variable: Cualitativa nominal.
- ii. Definición Conceptual: Tipo morfológico del tumor de acuerdo a análisis patológico.
- iii. Definición Operacional: Nombre del tipo histológico del tumor.
- iv. Escala de Medición:
 - 1. Carcinoma epidermoide.
 - 2. Adenocarcinoma.
 - 3. Tumor neuroendócrino.
 - 4. Carcinoma.
- v. Fuente: Hoja de patología.

e. Grado de Diferenciación.

- i. Tipo de Variable: Cualitativa nominal.

- ii. Definición Conceptual: Grado de diferenciación histológica del tumor de acuerdo a análisis patológico.
- iii. Definición Operacional: Nombre del grado de diferenciación histológica del tumor.
- iv. Escala de Medición:
 - 1. Bien diferenciado.
 - 2. Moderadamente diferenciado.
 - 3. Poco diferenciado.
- v. Fuente: Hoja de patología.

f. Sitios de Metástasis.

- i. Tipo de Variable: Cuantitativa ordinal.
- ii. Definición Conceptual: Cantidad de órganos con actividad tumoral por evaluación clínica y/o radiográfica.
- iii. Definición Operacional: Número de órganos afectados del paciente.
- iv. Escala de Medición:
 - 1. Un sitio.
 - 2. 2 – 3 sitios.
 - 3. Más de 3 sitios.
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

g. Marcadores Tumorales.

- i. Tipo de Variable: Cualitativa ordinal.
- ii. Definición Conceptual: Proteínas secretadas por tumores malignos.
- iii. Definición Operacional: Cantidad de elevación de Marcadores Tumorales por análisis bioquímico en suero. (Alfa-fetoproteína, antígeno carcinoembrionario, hormona gonadotropina coriónica

humana fracción β , Ca-125, Ca 19-9, antígeno prostático específico).

iv. Escala de Medición:

1. Normal.
2. Elevado.

v. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

h. Deshidrogenasa Láctica.

i. Tipo de Variable: Cualitativa ordinal.

ii. Definición Conceptual: Proteína secretada como respuesta a carga tumoral.

iii. Definición Operacional: Cantidad de Deshidrogenasa Láctica por análisis bioquímico en suero en UI/dL.

iv. Escala de Medición:

1. Normal ≤ 340 UI/dL.
2. Elevada > 340 UI/dL.

v. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

i. Albúmina.

i. Tipo de Variable: Cualitativa ordinal.

ii. Definición Conceptual: Proteína disminuida como respuesta a desgaste.

iii. Definición Operacional: Cantidad de Albúmina por análisis bioquímico en suero en g/dL.

iv. Escala de Medición:

1. Normal ≥ 3.4 g/dL.
2. Disminuida < 3.4 g/dL.

v. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

j. Sobrevida Global.

- i. Tipo de Variable: Cuantitativa discreta.
- ii. Definición Conceptual: Tiempo de vida en meses desde el inicio del tratamiento hasta la defunción de un paciente.
- iii. Definición Operacional: Tiempo de vida en meses desde el inicio de quimioterapia hasta la defunción del paciente.
- iv. Escala de Medición: Meses.
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

k. Sobrevida Libre de Progresión.

- i. Tipo de Variable: Cuantitativa discreta.
- ii. Definición Conceptual: Tiempo de vida en meses desde el inicio del tratamiento hasta el aumento de enfermedad por clínica o imagen de un paciente.
- iii. Definición Operacional: Tiempo de vida en meses desde el inicio de quimioterapia hasta la corroboración de progresión clínica o por métodos de imagen (ultrasonido, tomografía o radiografía simple), ya sea por incremento de volumen tumoral o aparición de nuevas lesiones.
- iv. Escala de Medición: Meses.
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

l. Muerte.

- i. Tipo de Variable: Cualitativa ordinal.
- ii. Definición Conceptual: Deceso del paciente a causa de cáncer.

- iii. Definición Operacional: Corroboración del deceso del paciente mediante nota médica en el expediente.
- iv. Escala de Medición:
 - 1. No
 - 2. Si
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

m. Respuesta Completa.

- i. Tipo de Variable: Cualitativa dicotómica.
- ii. Definición Conceptual: Ausencia de tumor medible por clínica y/o imagen (ultrasonido, tomografía).
- iii. Definición Operacional: Regresión completa de actividad tumoral medible por clínica y/o imagen, medido al término del tratamiento con quimioterapia.
- iv. Escala de Medición:
 - 1. Si.
 - 2. No.
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

n. Respuesta Parcial.

- i. Tipo de Variable: Cualitativa dicotómica.
- ii. Definición Conceptual: Reducción del 30% o más de una lesión en su diámetro mayor, tomando como referencia el estudio basal, medido al término del tratamiento con quimioterapia.
- iii. Definición Operacional: Disminución de lesión tumoral medible clínicamente o por imagen (ultrasonido, tomografía) de al menos un 30%.
- iv. Escala de Medición:

1. Si.
2. No.

v. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

o. Enfermedad Estable.

- i. Tipo de Variable: Cualitativa dicotómica.
- ii. Definición Conceptual: Reducción del volumen tumoral medible menor al 30% en su diámetro mayor, sin aparición de lesiones nuevas.
- iii. Definición Operacional: Regresión tumoral de menos del 30%, medido clínicamente o por imagen (ultrasonido, tomografía), medido al término del tratamiento con quimioterapia.
- iv. Escala de Medición:
 1. Si.
 2. No.
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

p. Toxicidad Hematológica.

- i. Tipo de Variable: Cualitativa ordinal.
- ii. Definición Conceptual: Efectos adversos en la médula ósea secundarios a la aplicación de quimioterapia sistémica.
- iii. Definición Operacional: Grado de toxicidad presentada de acuerdo a la escala del NCI. (Anexo 2).
- iv. Escala de Medición: 0 a 5.
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

q. Toxicidad Gastrointestinal.

- i. Tipo de Variable: Cualitativa ordinal.

- ii. Definición Conceptual: Efectos adversos en el tracto gastrointestinal secundarios a la aplicación de quimioterapia sistémica.
- iii. Definición Operacional: Grado de toxicidad de acuerdo a la escala del National Cancer Institute (NCI). (Anexo 2).
- iv. Escala de Medición: 0 a 5.
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

r. Toxicidad Dermatológica.

- i. Tipo de Variable: Cualitativa ordinal.
- ii. Definición Conceptual: Efectos adversos en piel y faneras secundarios a la aplicación de quimioterapia sistémica.
- iii. Definición Operacional: Grado de toxicidad presentada de acuerdo a la escala del NCI. (Anexo 2).
- iv. Escala de Medición: 0 a 5.
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

s. Toxicidad Neurológica.

- i. Tipo de Variable: Cualitativa ordinal.
- ii. Definición Conceptual: Efectos adversos en la sistema nervioso central o periférico secundarios a la aplicación de quimioterapia sistémica.
- iii. Definición Operacional: Grado de toxicidad presentada de acuerdo a la escala del NCI. (Anexo 2).
- iv. Escala de Medición: 0 a 5.
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

t. Toxicidad por Síntomas Constitucionales.

- i. Tipo de Variable: Cualitativa ordinal.
- ii. Definición Conceptual: Sintomatología constitucional secundaria a la aplicación de quimioterapia sistémica.
- iii. Definición Operacional: Grado de toxicidad presentada de acuerdo a la escala del NCI. (Anexo 2).
- iv. Escala de Medición: 0 a 5.
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

6. Análisis Estadístico.

- a. **Datos categóricos:** Se describieron usando frecuencias simples y porcentajes.
- b. **Datos cuantitativos:** Se presentaron en medianas, rangos, medias y desviación estándar.
- c. **Comparación entre subgrupos:** Se realizó mediante el empleo de Chi cuadradas para variables cuantitativas y prueba exacta de Fisher para variables cualitativas.
- d. **Análisis de sobrevida global y sobrevida libre de progresión:** Se realizó mediante el método de Kaplan-Meier, con Intervalo de Confianza (IC) del 95%.
- e. **Análisis estadístico:** Se realizará con el programa SPSS, versión 17 para Windows.

- i. Análisis univariado: La comparación estadística de las medianas de supervivencia se efectuó con la prueba de T.
- ii. Análisis multivariado: Se realizó mediante el modelo de regresión logística. Se incluyeron las variables con $p < 0.05$ en el análisis univariado. Los riesgos proporcionales se analizaron usando métodos gráficos y métodos estadísticos, la interacción fue considerada como significativa si $p < 0.05$.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Sigue los lineamientos establecidos por la declaración de Helsinki en su versión revisada y cumple con los criterios que enuncia la Secretaría de Salud en México. No requirió consentimiento informado por ser un estudio observacional. Se solicitó su evaluación por el Comité Local de Investigación en Salud.

RECURSOS

Humanos

- Asesor Clínico: Dra. Gloria Martínez Martínez, Médico Adscrito de Oncología Médica del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Dra. Rocío Crystal Grajales Álvarez, Médico Residente de Oncología Médica.

Financieros

No se requirió de financiamiento económico. El análisis de los expedientes se realizó a través del Expediente Físico y/o Electrónico del Archivo de la Unidad.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

PROCEDIMIENTO	FEBRERO 2011			
	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4
Elaboración de antecedentes y marco teórico	X			
Revisión de expedientes y selección de pacientes a incluir	X			
Recolección de datos en expedientes de pacientes seleccionados		X		
Determinación de resultados		X		
Análisis de resultados			X	
Revisión y aceptación de la presentación del trabajo de investigación			X	
Impresión del trabajo de investigación				X

RESULTADOS

Características de los pacientes.

Se analizaron 149 pacientes con diagnóstico de CPNC tratados de Enero de 2002 a Diciembre de 2009. En la **Tabla 1** se describen sus características clínico-patológicas. Se observó una proporción similar en cuanto a género (51.67% hombres, 48.32% mujeres). La media de edad en años fue de 56.9 (rango de 25 – 90); el 65.7% de los sujetos presentó ECOG-1; adenocarcinoma y carcinoma representaron el 85.57% de las histologías; el 75% de los tumores tuvieron un grado de diferenciación pobre; en el 53.69% de la población se corroboró actividad tumoral en 2 a 3 sitios; en un 34.22% de los casos se elevó algún marcador tumoral, siendo el Ca-125 el más frecuente (16.77%). La elevación de DHL se observó en un 41.6% de los individuos, y la disminución de albúmina en un 12.1%. Sesenta por ciento de los pacientes recibió únicamente una línea de quimioterapia.

Localización de metástasis.

La **Tabla 2** describe la localización de los diversos sitios de metástasis de los pacientes. Con mayor frecuencia se observaron: hígado, en el 33.5% de los pacientes; cuello, 30.2%; pulmón, 24.8%; supraclavicular, 18.1%; hueso, 16.7%; axila, 15.4%; peritoneo, 14.0%; mediastino y retroperitoneo 13.4%, respectivamente. Otras localizaciones menos frecuentes (<10%) fueron: pleura, piel, ingle, pelvis, sistema nervioso central, intestino delgado, colon, páncreas, parótida, pericardio, suprarrenal. Se reportó actividad tumoral en bazo, estómago, mama y médula ósea en menos del 1% de los pacientes, cada uno.

Tasas de Respuesta.

Cuarenta y cinco pacientes (30.2%) presentaron respuesta al tratamiento con quimioterapia, de los cuales, 12 pacientes (8.1%) tuvieron respuesta completa y 33 pacientes (22.1%), respuesta parcial. Se observó enfermedad estable en 17 pacientes (11.4%). Ochenta y tres pacientes (55.7%) progresaron durante el tratamiento, y en 4 pacientes (2.7%) no se obtuvo ninguna respuesta al mismo. Se documentaron 21 muertes (14.1%) asociadas al diagnóstico por nota confirmatoria en el expediente (**Tabla 3**).

En el análisis univariado se observó que el ECOG ($p = 0.004$), la elevación de DHL ($p = 0.03$) y la histología ($p = 0.031$), fueron factores pronósticos de respuesta a quimioterapia. (**Tabla 4**). Posteriormente, se realizó un análisis multivariado de factores pronósticos de respuesta a quimioterapia mediante el modelo de regresión logística, encontrando que únicamente el ECOG mantuvo significancia estadística, con $p = 0.008$, como se muestra en la **Tabla 5**.

Sobrevida.

Sobrevida Libre de Progresión.

La sobrevida libre de progresión media fue de 7.1 ± 9.09 meses (rango 1 – 57 meses) (**Tabla 6**). Las curvas de sobrevida por método de Kaplan-Meier se muestran en la **Gráfica 1**. En el análisis univariado, únicamente el ECOG y la DHL elevada tuvieron significancia estadística como predictivos de SLP (**Tabla 7**). Al realizar el análisis multivariado por método de regresión logística, sólo se observó el ECOG como factor independiente de progresión ($p < 0.0001$). (**Tabla 6**).

Sobrevida Global.

La sobrevida global media en meses fue de 14.2 ± 14.1 , (rango 1 – 84 meses) tal como se muestra en la **Tabla 4**. Las curvas de sobrevida por método de Kaplan-Meier se presentan en la **Gráfica 2**. El único factor pronóstico independiente de muerte fue el ECOG ($p < 0.0001$). No se observaron otros factores clínico-patológicos predictivos de muerte.

Toxicidad.

La frecuencia de toxicidades se presenta en la **Tabla 7**.

La toxicidad hematológica (se incluyen anemia, trombocitopenia, leucopenia y neutropenia) de cualquier grado se presentó en 43.6% de los pacientes, siendo de grado 3 – 4 en un 21.5%. En el 67.8% de los pacientes se observó toxicidad gastrointestinal (náusea, vómito, mucositis, diarrea, estreñimiento, anorexia) en cualquier grado, documentándose en grados 3 – 4 en un 20.2% de casos. Se reportó toxicidad dermatológica en el 53.02% de los pacientes, siendo alopecia la causa más frecuente (48.32%), y únicamente en un caso (0.7%) se documentó toxicidad dermatológica severa, secundaria a síndrome mano-pie. El 16.8% de los pacientes refirió toxicidad neurológica (neuropatía sensitiva y/o motora), que en 5 casos (3.4%) llegó a grado 3 – 4. Más de dos terceras partes de los pacientes (64.4%) manifestó sintomatología constitucional de cualquier grado, y fue severamente limitante o incapacitante en un 12.7% de casos.

DISCUSIÓN

El presente estudio se trata de un análisis retrospectivo de la experiencia en siete años en el tratamiento de pacientes con CPNC en nuestra Institución. El objetivo primario del estudio fue determinar los factores clínico-patológicos que pudieran conferir menores tasas de respuesta, así como disminución en sobrevida a pacientes con CPNC, lo anterior con la finalidad de establecer subgrupos de riesgo alto y bajo, y definir aquéllos en quienes el tratamiento con quimioterapia no arroja ningún beneficio clínico, únicamente efectos tóxicos.

En este análisis, las tasas de respuesta objetivas al tratamiento fueron del 30.2%, lo cual es similar a lo observado en la literatura con esquemas platinados (27 – 36). En esquemas basados en platino y taxano, las tasas de respuesta oscilan entre el 30 y 50% (37 – 48), y se reportan tasas de respuesta mayores al 50% (hasta 79%) en estudios fase II, con inclusión de un considerable número de pacientes de bajo riesgo (49 – 54), que representan una minoría en nuestro medio. Más del 85% de los sujetos de estudio recibió esquemas de tratamiento basados en platino. Es importante resaltar que antes de 2004 el uso de taxanos no era frecuente y algunos de los esquemas empleados previo a esta fecha, ahora se encuentran en desuso.

La sobrevida global media en meses fue de 14.2, mientras que la sobrevida libre de progresión fue de 7.1 meses, también concordante con los ensayos revisados.

Alrededor del 40% de los pacientes recibió más de una línea de tratamiento. En la actualidad, no se ha establecido ningún esquema de quimioterapia de segunda línea en CPNC. El uso de múltiples líneas de tratamiento se encuentra sujeto a una adecuada evaluación del paciente y su recomendación es cuestionable, por lo que

se debe reservar para pacientes que presentaron buenas tasas de respuesta con esquema previo y con excelente estado funcional. La ponderación de riesgo-beneficio e impacto económico de la aplicación de quimioterapia no fueron objetivos de este estudio.

En cuanto a los factores clínico-patológicos de pobre respuesta al tratamiento, se analizaron edad, género, ECOG, histología, grado de diferenciación, número y localización de las metástasis, elevación de marcadores tumorales, elevación de DHL y disminución de la albúmina. Las histologías adenocarcinoma y carcinoma presentaron mayores tasas de respuesta completa y parcial, 41.7% y 48.5%, respectivamente, para adenocarcinoma y 33.3% de respuestas completas y 30.3% de respuestas parciales para carcinoma. Así mismo, el grado de diferenciación pobre representó más del 60% de los casos de respuestas objetivas al tratamiento.

En el análisis univariado de respuesta a tratamiento, los factores significativos fueron el ECOG-1, la DHL normal y la histología de adenocarcinoma para mayor respuesta a tratamiento; sin embargo, al realizar el análisis multivariado por regresión logística, sólo el ECOG demostró ser un factor predictivo independiente de respuesta a tratamiento. Así mismo, al analizar los factores pronósticos de sobrevida global y sobrevida libre de progresión, el ECOG fue el único factor independiente para ambos rubros. El resto de las variables analizadas no alcanzó un valor de p estadísticamente significativo. El ECOG como factor pronóstico de pobre respuesta a tratamiento citotóxico en pacientes con CPNC ha sido referido en múltiples estudios con objetivos similares de forma constante, como se asienta los estudios de Abbruzzese (22), Lortholary (24), Culine (25), Sève (26,57), Van der Gaast (55), Kambhu (56) y Pasterz (58).

Cabe mencionar, que en el análisis multivariado por regresión logística, la DHL se encontró en valores limítrofes ($p = 0.054$), esto puede ser posible a que no se estratificaron a los pacientes de acuerdo a niveles de elevación de esta proteína, ya que pudiese determinarse en un futuro, si determinado nivel de elevación resulta predictivo de sobrevida de forma contundente.

En diversos estudios se han identificado otros factores pronósticos independientes asociados con sobrevida en pacientes con cáncer primario no conocido. No obstante, no existe hasta el momento una clasificación sólida que permita estratificar a los pacientes de acuerdo a dichas características en grupos de riesgo definidos, ya que los grupos de pacientes estudiados suelen ser heterogéneos y por consiguiente, los factores referidos son inconsistentes.

Este estudio presenta deficiencias en cuanto a heterogeneidad de pacientes, múltiples histologías, grados de diferenciación y aplicación de diversos tratamientos. No obstante, como ya se mencionó previamente, ninguna de estas variables tuvo impacto significativo.

La recolección de datos en estudios retrospectivos como el presente, suele tener sesgo en la captura, ya que no en todos los casos se especifican adecuadamente los grados de toxicidad y son susceptibles de valoración subjetiva.

Es imperativo en análisis prospectivos subsecuentes reducir la heterogeneidad de la población de estudio, excluyendo pacientes pertenecientes a subgrupos bien definidos de buen pronóstico con indicaciones de tratamiento específicas, sin perder de vista aquéllos pacientes pertenecientes a grupos establecidos de enfermedad potencialmente curable o de buen control, como linfomas, tumores germinales, cáncer de mama o tumores neuroendócrinos (59).

La toxicidad presentada grados 3 y 4 fue menor al 25% en todos los casos, sin embargo se observó toxicidad de cualquier grado en más de dos terceras partes de la población, con lo que se reitera que la decisión de aplicación de tratamiento se debe reservar para pacientes con ECOG 0-1, ya que se demostró que son quienes presentan mayor beneficio del mismo.

No existen actualmente estudios fase III que comparen tratamiento sistémico con mejores cuidados de soporte en pacientes con factores de riesgo desfavorables. Es necesario realizar ensayos clínicos prospectivos para establecer el tratamiento óptimo para cada paciente y definir de manera clara el grupo de pacientes que no se beneficiarán de tratamiento citotóxico.

El tratamiento de pacientes con CPNC continúa siendo un reto para la Oncología y requiere un enfoque multidisciplinario. El objetivo debe ir enfocado a dejar en desuso el manejo de forma empírica; en este contexto, con el advenimiento de perfiles genéticos y moleculares, actualmente en estudio para esta compleja neoplasia (60 – 65), el desarrollo de terapéutica individualizada basada en la combinación de biología molecular, microarreglos, inmunohistoquímica, factores clínicos y patológicos, tendrá un imprescindible papel en el manejo de estos pacientes.

CONCLUSIÓN

El ECOG es un factor pronóstico independiente de pobre respuesta a quimioterapia, así como de menor sobrevida global y sobrevida libre de progresión.

Tabla 1. Características de los 149 Pacientes con Tumor Primario No Conocido de Enero de 2002 a Diciembre de 2009

Característica	No.	(%)
Sexo		
Masculino	77	51.67
Femenino	72	48.32
Edad en años		
Media $\pm$ DE	56.94 $\pm$ 12.69	-
Rango	(25 – 90)	
ECOG		
0	0	0
1	98	65.77
2	49	32.88
3	2	1.34
Histología		
Carcinoma epidermoide	18	12.08
Adenocarcinoma	72	48.32
Tumor neuroendócrino	2	1.34
Carcinoma	57	38.25
Grado de diferenciación		
Bien diferenciado	4	2.68
Moderadamente diferenciado	34	22.81
Poco diferenciado	111	74.49
No. sitios de AT		
1	49	0.67
2 – 3	80	53.69
> 3	20	13.42
Marcador tumoral elevado		
ACE	51	34.22
AFP	23	15.43
BHGC	4	2.68
APE	0	0
Ca 125	2	1.34
Ca 19-9	25	16.77
	6	4.02
DHL >340 UI/L	62	41.60
Albúmina <3.4 g/dL	18	12.10
No. líneas de QT		
1	90	60.40
2	42	28.18
3	13	8.72
> 3	4	2.68
DE, Desviación Estándar		

Tabla 2. Localización de Actividad Tumoral en 149 Pacientes con Tumor Primario No Conocido		
Localización de metástasis	No.	(%)
Hígado	50	33.5
Cuello	45	30.2
Pulmón	37	24.8
Supraclavicular	27	18.1
Hueso	25	16.7
Axila	23	15.4
Peritoneo	21	14.0
Mediastino	20	13.4
Retroperitoneo	20	13.4
Pleura	11	7.3
Piel	9	6.0
Ingle	8	5.3
Pelvis	6	4.0
Sistema nervioso central	5	3.3
Intestino delgado	3	2.0
Colon	2	1.3
Páncreas	2	1.3
Parótida	2	1.3
Pericardio	2	1.3
Suprarrenal	2	1.3
Bazo	1	0.67
Estómago	1	0.67
Mama	1	0.67
Médula ósea	1	0.67

Tabla 3. Tasas de Respuesta a Quimioterapia de los 149 Pacientes con Tumor Primario No Conocido

Tipo de Respuesta	No.	(%)
Respuesta		
Completa	12	8.1
Parcial	33	22.1
Global	45	30.2
Progresión	83	55.7
Sin respuesta	4	2.7
Enfermedad estable	17	11.4
Muertes	21	14.1

Tabla 4. Análisis Univariado de Factores Pronósticos de Respuesta a Quimioterapia			
Variable	RC (%) n = 12	RP (%) n = 33	P
Género			0.75
Masculino	5 (41.7%)	18 (54.5%)	
Femenino	7 (58.3%)	15 (45.5%)	
ECOG			0.004
1	11(91.7%)	26 (78.8%)	
2	1(8.3%)	7 (21.2%)	
3	0 (0%)	0 (0%)	
Histología			0.031
TNE	0 (0%)	0 (0%)	
Ca epidermoide	3 (25.0%)	7 (21.2%)	
Carcinoma	4 (33.3%)	10 (30.3%)	
Adenocarcinoma	5 (41.7%)	16 (48.5%)	
Grado de diferenciación			0.46
Bien	0 (0%)	1 (3.0%)	
Moderadamente	4 (33.3%)	11 (33.3%)	
Poco	8 (66.7%)	21 (63.7%)	
Marcador tumoral			0.33
Normal	10 (83.3%)	23 (69.7%)	
Elevado	2 (16.7%)	10 (30.3%)	
DHL			0.03
Normal	11 (91.7%)	18 (54.5%)	
Elevada >340 UI/L	1 (8.3%)	15 (45.5%)	
Albúmina			0.43
Normal	12 (100%)	29 (87.8%)	
Disminuida <3.4 g/dL	0 (0%)	4 (12.2%)	
RC, Respuesta Completa; RP Respuesta Parcial; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; TNE, Tumor Neuroendócrino; DHL, Deshidrogenasa Láctica			

Tabla 5. Análisis Multivariado de Regresión Logística de Factores Pronósticos de Respuesta a Quimioterapia				
Variable	β	OR	IC 95%	P
ECOG	-1.13	0.42	0.13 – 0.74	0.008
OR, Odds Ratio; IC, Intervalo de Confianza; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group				

Tabla 6. Sobrevida Global y Sobrevida Libre de Progresión en 149 Pacientes con Tumor Primario No Conocido

Sobrevida	Meses	± DE
Sobrevida global		
Media	14.2	14.1
Rango	1 – 84	
Sobrevida libre de progresión		
Media	7.1	9.09
Rango	1 – 57	
ECOG		
1	25.9 (IC 95% 19.5 – 32.4)	
2	7.4 (IC 95% 4.1 – 10.7)	
3	7.0 (IC 95% 5.0 – 8.9)	
DE, Desviación Estándar; IC, Intervalo de Confianza; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group		

Tabla 7. Análisis Univariado de Factores Pronósticos de Progresión a Quimioterapia

Variable	Progresión (%) n = 83	RR	IC 95%	P
Género				
Masculino	41 (49.4%)	0.95	0.71 – 1.27	0.44
Femenino	42 (50.6%)			
ECOG				
1	46 (55.4%)	0.65 0.71	0.49 – 0.86 0.59 – 0.85	0.004 0.002
2	35 (42.2%)			
3	2 (2.4%)			
Histología				0.61
TNE	0 (0%)			
Ca epidermoide	8 (9.7%)			
Carcinoma	33 (39.7%)			
Adenocarcinoma	42 (50.6%)			
Grado de diferenciación				0.15
Bien	2 (2.5%)			
Moderadamente	15 (18.0%)			
Poco	66 (79.5%)			
Sitios de metástasis				0.29
1	24 (28.9%)			
2 – 3	47 (56.7%)			
> 3	12 (14.4%)			
Localización de metástasis				0.122
Carcinomatosis	8 (9.6%)	0.67	0.47 – 0.95	0.1
Pulmón, pleura	14 (16.9%)	0.80	0.57 – 1.13	0.27
Cervical	19 (22.9%)	0.88	0.63 – 1.22	0.48
Axila, SCV	8 (9.6%)	0.97	0.60 – 1.56	0.90
Hígado	21 (25.3%)	1.13	0.81 – 1.56	0.43
Hueso	5 (5.8%)	1.42	0.84 – 2.40	0.13
Mediastino	4 (4.8%)	2.26	0.41 – 12.4	0.21
Retroperitoneo	4 (5.1%)	2.31	0.52 – 12.7	0.23
Marcador tumoral				
Normal	49 (59.0%)	0.75	0.56 – 0.99	0.52
Elevado	34 (41.0%)			
DHL				
Normal	42 (50.6%)	0.73	0.55 – 0.96	0.031
Elevada >340 UI/L	41 (49.4%)			
Albúmina				
Normal	70 (84.3%)	0.74	0.53 – 1.02	0.13
Disminuida <3.4 g/dL	13 (15.7%)			

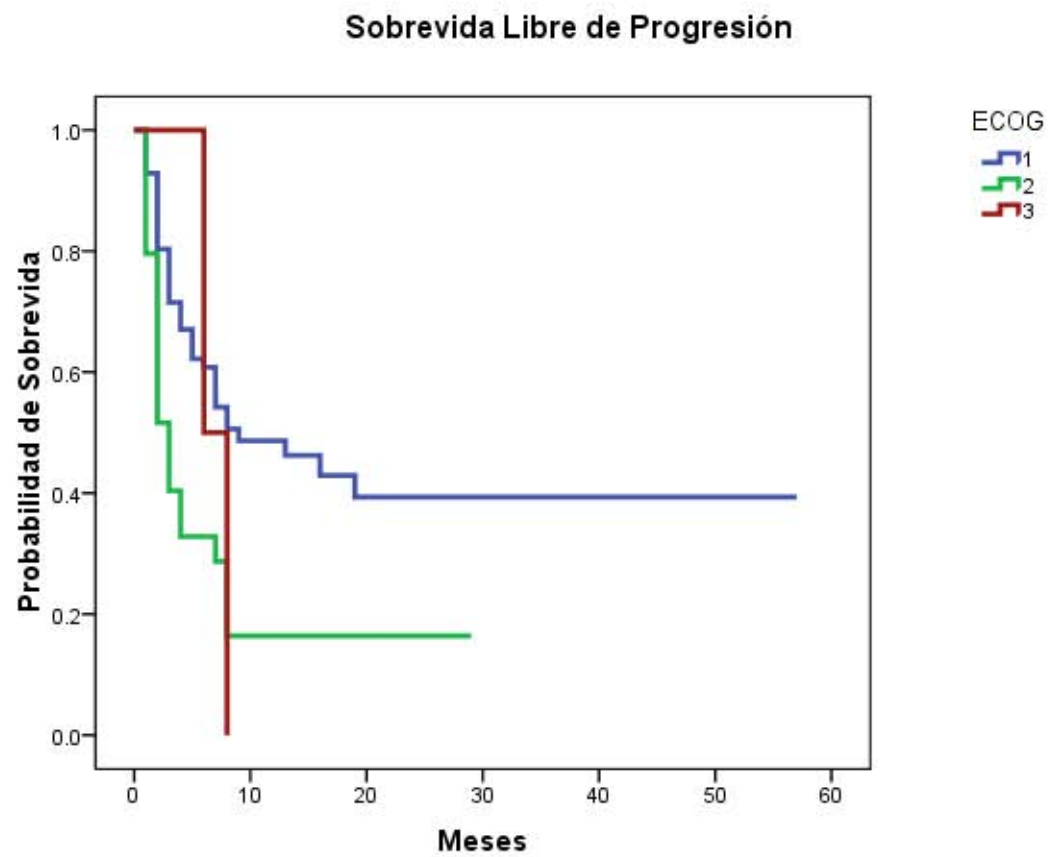
RR, Riesgo Relativo; IC, Intervalo de Confianza; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; TNE, Tumor Neuroendócrino; SCV, supraclavicular; SNC, Sistema Nervioso Central; DHL, Deshidrogenasa Láctica

Tabla 8. Análisis Multivariado de Regresión Logística de Factores Pronósticos de Progresión				
Variable	β	OR	IC 95%	P
ECOG	-1.226	0.37	1.4 – 6.08	< 0.0001
OR, Odds Ratio; IC, Intervalo de Confianza; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group				

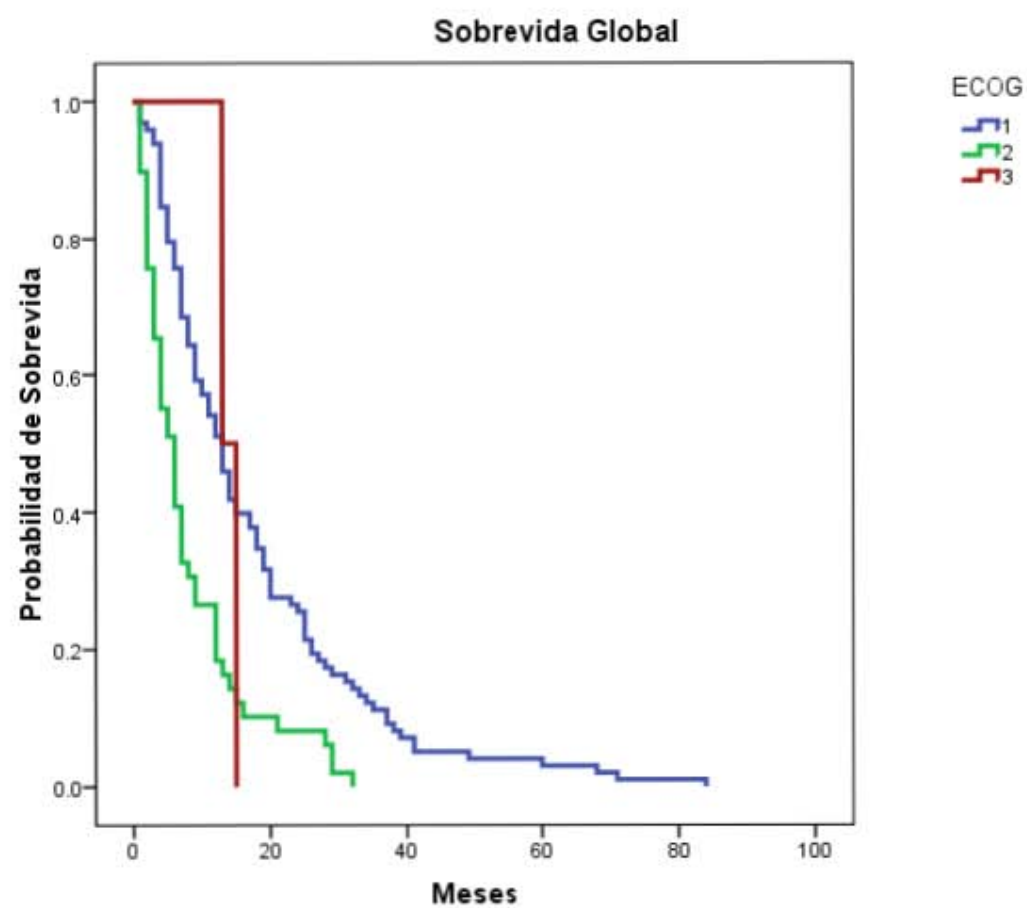
Tabla 9. Toxicidad de 149 Pacientes Tratados con Quimioterapia con Tumor Primario No Conocido

Toxicidad	No.	(%)
Hematológica		
Grados 3 – 4	42	21.5
Cualquier grado	65	43.6
Gastrointestinal		
Grados 3 – 4	30	20.2
Cualquier grado	101	67.8
Dermatológica		
Grados 3 – 4	1	0.7
Cualquier grado	79	53.02
Neurológica		
Grados 3 – 4	5	3.4
Cualquier grado	25	16.8
Síntomas constitucionales		
Grados 3 – 4	19	12.7
Cualquier grado	96	64.4

Gráfica 1. Sobrevida Libre de Progresión en 149 Pacientes con Diagnóstico de Tumor Primario No Conocido de Acuerdo a ECOG



Gráfica 2. Sobrevida Global en 149 Pacientes con Diagnóstico de Tumor Primario No Conocido de Acuerdo a ECOG



BIBLIOGRAFÍA

1. Pavlidis N, Fizazi K. Carcinoma of unknown primary. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2009;69:271-78.
2. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco F. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer* 2003;39:1990-2005.
3. Krentz E, Cerise E, Foster D, Morgan Jr L. Metastases of undetermined source. *Curr Probl Cancer* 1979;4:4-37.
4. Pentheroukadis G, Greco DA, Pavlidis N. Molecular assignment of tissue of origin in cancer of unknown primary may not predict response to therapy or outcome: A systematic literature review. *Cancer Treat Rev* 2009;35:221-27.
5. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, 2001.
6. Pentheroukadis G, Briasoulis E, Pavlidis N. Cancer of unknown primary site: missing primary or missing biology? *The Oncologist* 2007;12:418-25.
7. Briasoulis E, Pavlidis N, Felip E. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20(Suppl 4):iv154-55.
8. Pavlidis N. Cancer of unknown primary: biological and clinical characteristics. *Ann Oncol* 2003;14(Suppl 3):iii11-18.
9. Tot T. Cytokeratins 20 and 7 as biomarkers: Usefulness in discriminating primary from metastatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 2002;38:758-63.

10. Karsell P, Sheedy P, O'Connell M. Computed tomography in search of cancer of unknown origin. JAMA 1982;248:340-43.
11. McMillan J, Levine E, Stephens R. Computed tomography in the evaluation of metastatic adenocarcinoma from an unknown primary site. A retrospective study. Radiology 1982;143:143-46.
12. Nystrom S, Weiner J, Wolf R, Bateman J, Viola M. Identifying the primary site in metastatic cancer of unknown origin. Inadequacy of roentgenographic procedures. JAMA 1979;241:381-83.
13. Orel S, Weinstein S, Schnall M. Breast MR imaging in patients with axillary node metastases and unknown primary malignancy. Radiology. 1999;212:543-49.
14. Lassen U, Daugaard G, Eigved A, Damgaard K, Friberg L. 18-FDG whole body positron emission tomography (PET) in patients with unknown primary tumors (UPT). Eur J Cancer 1999;35:1076-82.
15. Rades D, Kuhnel G, Wilfang I, Borner A, Schmoll H, Knapp W. Localized disease in cancer of unknown primary (CUP): the value of positron emission tomography (PET) for individual therapeutic management. Ann Oncol 2001;12:1605-09.
16. Jerusalem G, Rorive A, Ancion G, Hustinx R, Fillet G. Diagnostic and therapeutic management of carcinoma of unknown primary: Radio-imaging investigations. Ann Oncol 2006;17(Suppl 10):x168-76.
17. Casciato D, Tabbarah H. Metastases on unknown origin. In: Haskell CM, editor. Cancer treatment. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders 1990. p. 798-881.
18. Pavlidis N, Kalef-Ezra J, Briasoulis E. Evaluation of six tumor markers in patients with carcinoma of unknown primary. Med Pediatr Oncol 1994;22:162-67.

19. Briasoulis E, Pavlidis N. Cancer of unknown primary origin. *Oncologist* 1997;2:142-52.
20. Sporn JR, Greenberg BR. Empirical chemotherapy for adenocarcinoma of unknown primary site. *Semin Oncol* 1993;20:261-67.
21. Culine S. Prognostic factors in unknown primary cancer. *Semin Oncol* 2009;36(1):60-64.
22. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, Raber MN, Lenzi R, Frost P. Unknown primary carcinoma: Natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1994;12:1272-80.
23. Hess KR, Abbruzzese MC, Lenzi R, Raber MN, Abbruzzese JL. Classification and regression tree analysis of 1,000 consecutive patients with unknown primary carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999;5:3403-10.
24. Lortholary A, Abadie-Lacourtoisie S, Guérin O, Mege M, de Rauglaudre G, Gamelin E. Cancers of unknown origin: 311 cases. *Bull Cancer* 2001;88:619-27.
25. Culine S, Kramar A, Saghatchian M, Bugat R, Lesimple T, Lortholary A. Development and validation of a prognostic model to predict the length of survival in patients with carcinomas of an unknown primary site. *J Clin Oncol* 2002;20:4679-83.
26. Sève P, Ray-Coquard I, Trillet-Lenoir V, Sawyer M, Hanson J, Broussolle C. Low serum albumin levels and liver metastases are powerful prognostic markers for survival in patients with carcinomas of unknown primary site. *Cancer* 2006;107:2698-705.

27. Lenzi R, Abbruzzese J, Amato R. Cisplatin, 5-fluorouracil and follinic acid for the treatment of carcinoma of unknown primary: A phase II study. *Proc Am Soc Oncol* 1992;10:301 (Abst).
28. Farrugia D, Norman A, Nicolson M, Gore M, Bolodeoku E, Webb A. Unknown primary carcinoma: Randomized studies are needed to identify optimal treatments and their benefits. *Eur J Cancer* 1996;32A:2256-61.
29. Rigg A, Cunningham D, Gore M, Hill M, O'Brien M, Nicolson M. A phase I/II study of leucovorin, carboplatin, and 5-fluorouracil (LCF) in patients with carcinoma of unknown primary site or advanced oesophagogastric/pancreatic adenocarcinomas. *Br J Cancer* 1997;75:101-105.
30. Pavlidis N, Kosmidis P, Skarlos D, Brissoulis E, Beer M, Theoharis D. Subsets of tumors responsive to cisplatin or carboplatin combinations in patients with carcinoma of unknown primary site. *Ann Oncol* 1992;3:631-34.
31. Briasoulis E, Tsavaris N, Fountzilas G, Athanasiadis A, Kosmidis P, Bafaloukos D. Combination regimen with carboplatin, epirubicin and etoposide in metastatic carcinomas of unknown primary site: A Hellenic Cooperative Oncology Group Phase II study. *Oncology* 1998;55:426-30.
32. Warner E, Goel R, Chang J, Chow W, Verma S, Dancey J. A multicenter phase II study of carboplatin and prolonged oral etoposide in the treatment of cancer of unknown primary site (CUPS). *Br J Cancer* 1998;77:2376-80.
33. Voog E, Merrouche Y, Trillet-Lenoir V, Lasset C, Peaud P, Rebattu P. Multicentric phase II study of cisplatin and etoposide in patients with metastatic carcinoma of unknown primary. *Am J Clin Oncol* 2000;23:614-16.

34. Macdonald A, Nicolson M, Samuel L, Hutcheon A, Ahmed F. A phase II study of mitomycin C, cisplatin and continuous infusion 5-fluorouracil (UCF) in the treatment of patients with carcinoma of unknown primary site. *Br J Cancer* 2002;86:1238-42.
35. Piga A, Gesuita R, Catalano V, Nortilli R, Getto G, Cardillo F. Identification of clinical prognostic factors in patients with unknown primary tumors treated with a platinum-based combination. *Oncology* 2005;69:135-44.
36. Pittman K, Olver I, Koczwara B, Kotasek D, Patterson W, Keefe D. Gemcitabine and carboplatin in carcinoma of unknown primary site: A phase II Adelaide Cancer Trials and Education Collaborative Study. *Br J Cancer* 2006;95:1309-13.
37. Hainsworth J, Erland J, Kalman L, Schreeder M, Greco F. Carcinoma of unknown primary site: Treatment with 1-hour paclitaxel, carboplatin, and extended-schedule etoposide. *J Clin Oncol* 1997;15:2385-93.
38. Briasoulis E, Kalofonos H, Bafaloukos D, Samantas E, Fountzilas G, Xiros N. Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: A phase II study. The Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2000;18:3101-17.
39. Greco F, Burris H, Erland E, Gray J, Kalman L, Schreeder M. Carcinoma of unknown primary site. *Cancer* 2000;89:2655-60.
40. Bouleuc C, Saghatchian M, Di Tullio L, Louvet Ch, Levy E, Di Palma M. A multicenter phase II study of docetaxel and cisplatin in the treatment of cancer of unknown primary site. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;137b:2298.
41. Darby A, Richardson L, Nokes L, Harvey M, Hassan A, Iveson T. Phase II study of single agent docetaxel in carcinoma of unknown primary site. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;100b:2151.

42. Gothelf A, Daugaard G, Nelausen K. Paclitaxel, cisplatin and gemcitabine in the treatment of unknown primary tumours, a phase II study. *Proc ESMO* 2002;25:88.
43. Greco F, Burris H, Litchy S, Barton J, Bradof J, Richard S. Gemcitabine, carboplatin and paclitaxel for patients with carcinoma of unknown primary site: A Minnie Pearl Cancer Research Network Study. *J Clin Oncol* 2002;20:1651-56.
44. Greco F, Rodriguez G, Shaffer D, Hermann R, Litchy S, Yardley D. Carcinoma of unknown primary site: Sequential treatment with paclitaxel/carboplatin/etoposide and gemcitabine/irinotecan: A Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *Oncologist* 2004;9:644-52.
45. Park Y, Ryoo B, Choi S, Yang S, Kim H. A phase II study of paclitaxel plus cisplatin chemotherapy in an unfavourable group of patients with cancer of unknown primary site. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:681-85.
46. Pouessel D, Culine S, Becht C, Ychou M, Romieu G, Fabbro M. Gemcitabine and docetaxel as front-line chemotherapy in patients with carcinoma of an unknown primary site. *Cancer* 2004;100:1257-61.
47. El-Rayes B, Shields A, Zalupski M, Heilbrum K, Jain V, Terry D. A phase II study of carboplatin and paclitaxel in adenocarcinoma of unknown primary. *Am J Clin Oncol* 2005;28:152-56.
48. Hainsworth J, Spigel D, Litchy S, Greco F. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin and etoposide in advanced poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: A Minnie Pearl Cancer Research Network Study. *J Clin Oncol* 2006;24:3548-54.

49. Van der Gaast, Verweij J, Henzen-Logmans S, Rodenburg C, Stoter G. Carcinoma of unknown primary: Identification of a treatable subset? *Ann Oncol* 1990;1:119-22.
50. Hainsworth J, Johnson D, Greco F. The role of etoposide in the treatment of poorly differentiated carcinoma of unknown primary site. *Cancer* 1991;67(Supp 1):310-14.
51. Khansur T, Allred C, Little D, Anand V. Cisplatin and 5-fluorouracil for metastatic squamous cell carcinoma from unknown primary. *Cancer Invest* 1995;13:263-66.
52. Greco F, Vaughn W, Hainsworth J. Advanced poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: Recognition of a treatable syndrome. *Ann Intern Med* 1986;104:547-53.
53. Falkson C, Cohen G. Mitomycin, epirubicin and cisplatin versus mitomycin-C alone as therapy for carcinoma of unknown primary origin. *Oncology* 1998;55:116-21.
54. Guardiola E, Pivot X, Tchiknavorian X, Magne N, Otto J, Thyss A. Combination of cisplatin-doxorubicin-cyclophosphamide in adenocarcinoma of unknown primary site: A phase II trial. *Am J Clin Oncol* 2001;24:372-75.
55. Van der Gaast A, Verweij J, Planting A. Simple prognostic model to predict survival in patients with undifferentiated carcinoma of unknown primary site. *J Clin Oncol* 1995;13:1720-25.
56. Kambhu S, Kelsen D, Fiore J. Metastatic adenocarcinoma of unknown primary site: Prognostic variables and treatment results. *Am J Clin Oncol* 1990;13:55-60.
57. Sève P, Sawyer M, Hanson J, Broussolle C, Dumontet C, Mackey J. The influence of comorbidities, age and performance status on the prognosis and

treatment of patients with metastatic carcinoma of unknown primary site: A population-based study. *Cancer* 2006;106:2058-66.

58. Pasterz R, Savaraj N, Burgess M. Prognostic factors in metastatic carcinoma of unknown primary. *J Clin Oncol* 1986;4(11):1652-57.

59. Lenzi R, Hess K, Abbruzzese M, Raber M, Ordóñez N, Abbruzzese J. Poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown origin: Favorable subsets of patients with unknown primary carcinoma? *J Clin Oncol* 1997;15(5):2056-66.

60. Varadhachary G, Talantov D, Raber M. Molecular profiling of carcinoma of unknown primary and correlation with clinical evaluation. *J Clin Oncol* 2008;26:4442-48.

61. Pentheroukadis G, Golfinopoulos V, Pavlidis N. Switching benchmarks in cancer of unknown primary: From autopsy to microarray. *Eur J Cancer* 2007;43:2026-36.

62. Fizazi K. Treatment of patients with specific subsets of carcinoma of an unknown primary site. *Ann Oncol* 2006;17(Supp 10):x177-80.

63. Varadhachary G, Greco A. Overview of patient management and future directions in unknown primary carcinoma. *Semin Oncol* 2009;36(1):75-80.

64. Viale G, Mastropasqua G. Diagnostic and therapeutic management of carcinoma of unknown primary: Histopathological and molecular diagnosis.

65. Van de Wouw A, Jansen R, Speel E, Hillen H. The unknown biology of the unknown primary tumour: A literature review. *Ann Oncol* 2003;14:191-96.

ANEXO 1. ESCALA DE ESTADO FUNCIONAL

Eastern Cooperative Oncology Group

GRADO	ECOG
0	Asintomático, completamente activo, capaz de realizar las mismas actividades previo a enfermedad sin restricción alguna
1	Restricción en actividad física vigorosa, pero capaz de realizar actividades cotidianas y trabajos ligeros.
2	Incapaz de trabajar, satisface sus necesidades personales. Con síntomas que lo obligan a permanecer en cama pero no más de 50% de las horas del día
3	Incapaz de trabajar, necesita ayuda para satisfacer algunas necesidades personales, permanece en cama más del 50% de las horas del día
4	Incapaz de satisfacer cualquier cuidado personal, permanece en silla o cama el 100% de las horas del día
5	Muerto

ANEXO 2. GRADO DE TOXICIDAD (National Cancer Institute)

Toxicidad Hematológica

Evento Adverso	1	2	3	4
Hemoglobina	<LIN - 10.0 g/dL	8.0 - <10.0 g/dL	6.5 - <8.0 g/dL	<6.5 g/dL
Leucocitos Totales	<LIN - 3000/mm ³	2000 - <3000/mm ³	1000 - <2000/mm ³	<1000/mm ³
Neutrófilos	1500 - <2000/mm ³	1000 - <1500/mm ³	500 - <1000/mm ³	<500/mm ³
Plaquetas	<LIN - 75,000/mm ³	50,000 - <75,000/mm ³	10,000 - <50,000/mm ³	<10,000/mm ³
LIN, Límite Inferior Normal				

Síntomas Constitucionales

Evento Adverso	1	2	3	4
Fatiga (Astenia, letargia)	Fatiga leve	Fatiga moderada o que causa dificultad para realizar algunas actividades del día	Fatiga severa que interfiere con las actividades de la vida diaria	Incapacitante

Toxicidad Dermatológica

Evento Adverso	1	2	3	4
Alopecia	Adelgazamiento o en parche	Completa	-	-
Hiperpigmentación	Leve o localizada	Marcada o generalizada	-	-
Fotosensibilidad	Eritema indoloro	Eritema doloroso	Eritema con descamación	Incapacitante; que pone en peligro la vida

Toxicidad Neurológica

Evento Adverso	1	2	3	4
Neuropatía motora	Asintomático, debilidad sólo al examen físico	Debilidad sintomática que interfiere con la función, pero no con las actividades de la vida diaria	Debilidad que interfiere con actividades de la vida diaria; necesita ayuda para caminar	Incapacitante (parálisis); pone en peligro la vida
Neuropatía sensitiva	Asintomático; pérdida de reflejos tendinosos profundos ó parestesia (incluyendo hormigueo), pero no interfiere con la función	Alteración sensitiva o parestesia, interfiere con la función, pero no con las actividades de la vida diaria	Alteración sensitiva o parestesia que interfiere con las actividades de la vida diaria	Incapacitante

