



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
FACULTAD DE MEDICINA**

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
U.M.A.E. ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
DELEGACIÓN NORTE DEL DISTRITO FEDERAL
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

**TÍTULO: “PREVALENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E
HISTOPATOLÓGICAS DEL CÁNCER PRIMARIO DE ORIGEN DESCONOCIDO
EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL”**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

Dra. Patricia Romero Hernández

Asesores de tesis:

Dr. Luis Francisco Pineda Galindo

CIUDAD DE MEXICO, FEBRERO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dra. Olga Lidia Vera Lastra
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna / Jefe de Servicio de Medicina Interna
U.M.A.E Hospital de especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
del centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Dr. Luis Francisco Pineda Galindo
Médico de Base del Servicio de Medicina Interna
U.M.A.E Hospital de especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
del centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Dra. Patricia Romero Hernández
Médico Residente del cuarto año en la especialidad de Medicina Interna
U.M.A.E Hospital de especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del
centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS
Universidad Autónoma de México

Número de registro CLIS:
R-2022-3501-155



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3501.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 17 CI 09 002 047

Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 033 2017121

FECHA Viernes, 11 de noviembre de 2022

M.E. LUIS FRANCISCO PINEDA GALINDO

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **PREVALENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DEL CÁNCER PRIMARIO DE ORIGEN DESCONOCIDO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 **APROBADO**:

Número de Registro Institucional
R-2022-3501-155

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Jose Arturo Velazquez Garcia
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3501

IMSS
SECRETARÍA DE SALUD



ÍNDICE

RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	7
MATERIALES Y MÉTODO.....	12
RESULTADOS.....	13
DISCUSIÓN.....	24
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFÍA.....	28
ANEXOS	31

RESUMEN

Objetivo: Definir la prevalencia del cáncer primario de origen desconocido en pacientes hospitalizados con sospecha de cáncer en el año 2015 a 2022.

Material y Método: Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo en pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer primario desconocido en un período de 7 años. Se evaluaron expedientes electrónicos de SIOC, demográficos como edad, sexo, comorbilidades, características clínicas e histopatológicas, hallazgos paraclínicos y estudios de gabinete. Se utilizó estadística descriptiva.

Resultados: Se estudiaron 141 pacientes con cáncer (2015-2022), con cáncer primario desconocido 10 (7.09%), con las siguientes características: la mediana de edad en mujeres 50 años, en hombres 52 años. Los signos y síntomas fueron la pérdida de peso (60 %), linfadenopatía (30 %), en paraclínicos principalmente anemia (40 %), incremento de marcadores tumorales como el Ca 19.9. Se utilizó tomografía computarizada en 60 % de los casos, con mayor frecuencia de metástasis a nivel ganglionar en el 40 % a nivel cervical, que fue el sitio de toma de biopsia más frecuente. El adenocarcinoma bien diferenciado fue el resultado histopatológico principal en el 30 % de los casos. La tasa de mortalidad intrahospitalaria fue 70.92%.

Conclusión: La prevalencia del cáncer primario desconocido fue del 7.09%, características clínicas, más frecuentes, pérdida de peso y linfadenopatía, demostrando sitio de metástasis a ganglios cervicales, con resultado de histopatología el adenocarcinoma bien diferenciado.

Palabras clave: Cáncer primario desconocido, resultado histopatológico, marcadores tumorales, pérdida de peso.

ABSTRACT

Objective: Define the prevalence of cancer of unknown primary site in hospitalized patients with suspicion of cancer at third level hospital.

Materials and methods: An observational, retrospective, descriptive study was carried out in patients with histopathologic diagnosis with cancer of unknown primary during the period of 7 years. Electronic records of SIOC, demographics such as age, sex, comorbidities, clinical and histopathological characteristics, laboratory findings and cabinet studies were evaluated. Descriptive statistics were used.

Results: 141 patients with cancer were studied, with a prevalence of unknown primary cancer of 7.09%, with the following characteristics: median age women 50 years old, in men 52 years old. The signs and symptoms were weight loss (60%), lymphadenopathy (30%), in laboratory findings mainly anemia (40%), increased tumor markers such as Ca 19.9. Computed tomography was used in 60% of the cases, with the higher frequency of cervical lymph nodes metastases 40%, which was the most frequent biopsy site. Well differentiated adenocarcinoma was the main histopathological finding in 30% of cases. The mortality rate was 70.92%.

Conclusion: The prevalence of unknown primary cancer was 7.09%, clinical characteristics, more frequent weight loss and lymphadenopathy, demonstrating site of metastasis to cervical nodes, with histopathology result of well differentiated adenocarcinoma.

Keywords: Cancer of unknown primary cancer, histopathological result, tumor markers, weight loss.

INTRODUCCIÓN:

El cáncer primario desconocido (**CPD**) se define como al diagnóstico histológico de metástasis sin un tumor primario evidente, debuta con metástasis y la neoplasia primaria se diagnostica a nivel histológico¹⁻³. Se encuentra dentro de las 10 neoplasias malignas más frecuentes, tiene una prevalencia del 2-5% de todos los cánceres de comportamiento agresivo; ^{2,3} ocupa el lugar número ocho más frecuente a nivel mundial⁶⁻⁸. La edad de presentación se encuentra entre los 65-90 años, mediana de 60 años, mayor incidencia en hombres.⁴⁻⁶ La enfermedad metastásica puede debutar en dos presentaciones, la forma diseminada reportada en un 75 al 85% y la forma limitada de un 15-25%^{10,11}. Principales sitios de metástasis identificados por orden de frecuencia son, ganglios linfáticos (40%), hígado (40%), pulmón (27%), hueso (25%), páncreas (24%), riñón (8%), intestino (7%), genitourinario (7%), estómago (6%) pleura (5%), sistema nervioso central (5%) ^{13, 15}. Alrededor del 60% de los pacientes debutan con al menos dos sitios de metástasis involucrados y el 30% en más de tres sitios.

Dentro de la epidemiología, se habla que la incidencia de CPD a nivel mundial de 6 a 16 casos por cada 100 000 habitantes en Estados Unidos. El diagnóstico de CPD en más del 75% se realiza en autopsias. Si bien en este trabajo se mencionan estadísticas extranjeras, pero realmente no se conoce la epidemiología mexicana, ya que no se han realizado investigación al respecto, pero se estima que en al menos los últimos 10 años el CPD representa 3 al 5% de todas las neoplasias, y representa la cuarta causa de muerte entre los pacientes con cáncer en general. Se han asociado algunos factores de riesgo, como edad avanzada, género femenino, raza afroamericana, nivel educativo bajo. Aproximadamente el 20% de los pacientes con el diagnóstico de CPD cursan con buen pronóstico, pero el resto tiene pronóstico desfavorable, estimando un tiempo de sobrevivencia entre 8 y 11 meses.⁸⁻¹⁰ Un trabajo realizado en población mexicana, titulado como "Cáncer metastásico de primario desconocido en autopsias", evaluó la frecuencia de presentación clínica y evolución en esta unidad hospitalaria en el año de 1991, se demostró el intervalo de

tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y la muerte demostrando un promedio de 4.6 meses. ^{17, 18.}

Se ha evidenciado en distintos estudios que llevaron a cabo seguimiento de 6 a 10 meses, que el 25% tiene mortalidad mayor a un año, y se encuentra relacionado directamente al tipo histopatológico. ^{10,11} Por ejemplo, en la población sueca con CPD se ha demostrado el estirpe primario como de tipo adenocarcinoma con involucro linfático, se demostró sobrevida del 40% a 10 años; sin embargo se demostró que el involucro a nivel intra pélvico e intra abdominal, así como el estirpe de tipo adenocarcinoma y carcinomas indiferenciados indican un pronóstico desfavorable. ¹³

Se ha documentado algunas alteraciones como la que se evidencia a nivel del gen TP53, angiogénesis sobreactivada en el 50 a 80% con sobreexpresión en los siguientes: Factor epitelial de crecimiento epitelial (VEGF), oncogenes y proteínas relacionadas con la hipoxia, marcadores de transición epitelio - mesénquima, así como activación de vías de señalización intracelular dependientes de tirosina cinasas AKT o MAPK.¹⁰ E incluso otras anomalías en el cromosoma 1 y 12, así como aneuploidía 70% de los pacientes con cáncer primario desconocido. ¹⁹

Se han postulado distintas hipótesis sobre la diseminación tumoral, las rutas por las cuales pueden viajar las células alteradas son por vía hematológica, linfática, intraperitoneal, intrapleural o líquido cefalorraquídeo y para poder culminar en fase de metástasis deben suceder una serie de eventos para el transporte de células malignas; inicia a nivel del tumor primario, invaden la membrana basal y el estroma circundante, hasta llegar a un vaso linfático o sanguíneo, posteriormente viajan hacia la circulación, que perduran ante la respuesta inmune y estrés hemodinámico llegando al sitio distante del origen y se denominan células tumorales diseminadas responsables de la formación de tumores secundarios. Comienzan la invasión para continuar con la transición de células de la membrana basal a células mesenquimales, proceso influenciado por factores de transcripción que al invadir el estroma de células endoteliales, adipocitos, macrófagos, fibroblastos y otras, las células malignas tumorales estimulan la neoangiogénesis, junto con la débil unión

endotelial regulada por factor epitelial de crecimiento epitelial (VEGF), ciclooxigenasa -2 (COX-2), MMP1 y 2, factor de crecimiento transformador beta (TGF-B). Una vez que las células circulantes establecen su sitio de diseminación, las plaquetas contribuyen para la unión y protección; las células pueden permanecer inactivas por meses, e incluso décadas para iniciar una nueva colonización. Estas células se adaptan a las condiciones en el nuevo ecosistema para su supervivencia formando “nichos premetastásicos”, donde permanecen en latencia.¹³ Por lo que se han propuesto diversas teorías para la fisiopatología, la primera propone que el tumor primario experimenta regresión después de la siembra de las metástasis; la segunda que el tumor primario se mantiene tan pequeño siendo indetectable. La tercera habla sobre el desarrollo sin ninguna lesión premaligna o tumor primario, y las lesiones premalignas se deben a un evento temprano de la oncogénesis.¹⁹

El abordaje es complejo, se debe encaminar a partir de los síntomas pivote, ya que pueden orientarnos al posible origen del diagnóstico de CPD, tales como pérdida de peso, dolor abdominal difuso, malestar generalizado, tos. Un estudio descriptivo realizado en el 2008 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en donde se incluyeron en 76 pacientes, el 59% presentó malestar general, 49.2% pérdida de peso, 51.3% dolor abdominal, 13.5% distensión abdominal, estreñimiento 10.5%. El paso siguiente, es realizar la exploración física que incluya cabeza, cuello, tiroides, pelvis, próstata y testículos, como principales hallazgos reportados en la literatura son las adenomegalias en 30.2%, ascitis en el 19.7%, hepatomegalia 18.4%, ictericia 10.5% y derrame pleural 6.5%. Posteriormente la toma de muestras sanguínea, que incluya biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina, marcadores tumorales (MTs): antígeno carcinoembrionario (ACE), antígeno prostático (APE), CA 125, HCG-B hormona gonadotropina coriónica humana B, y Alfa fetoproteína, tienen sensibilidad del 65 a 75%. La mayoría de los marcadores tumorales son inespecíficos, y puede encontrarse positivos en otros escenarios, por lo que no se recomienda solicitar el panel completo, ya que no incrementa el valor diagnóstico, y eleva los costos intrahospitalarios.¹⁶⁻¹⁹ Otro rubro que se debe abarcar son los estudios de imagen como radiografía de tórax, tomografía computarizada tiene sensibilidad 87% y

especificidad 71%, resonancia magnética de varios segmentos, combinado con la tomografía por emisión de positrones se estima identificación del tumor primario en el 37%, sensibilidad y especificidad del 84%. Estudios endoscópicos se utilizan si los síntomas pivotes nos orientan hacia algún sitio en específico de búsqueda y los cuales se encontrarían indicados en caso de poder realizar el estudio para toma de biopsia. A lo que nos guía hacia el estudio histopatológico, la muestra debe ser sometida a aplicación de hematoxilina eosina para determinar el estirpe; La inmunohistoquímica nos brinda información en 3 rubros, determinar linaje tumoral (carcinoma, melanoma, linfoma o sarcoma), subtipo tumoral (adenocarcinoma, germinal, hepatocelular, renal, tiroideo, neuroendocrino o escamoso); y el sitio primario ¹⁴⁻¹⁹; los más prevalentes son adenocarcinomas 60%, seguido de carcinoma indiferenciado o adenocarcinoma G3 el 30 - 35%, carcinoma de células escamosas y/o transicionales 5.8%, tumor neuroendocrino 2-4%; en México se reportan estadísticas del Instituto Nacional de Cancerología, encabezando la lista de carcinoma de células escamosas el 40%, adenocarcinomas 30%, carcinoma indiferenciado G3 representa el 12%, carcinoma neuroendocrino abarca el 2-6%.¹⁹ Otro método poco accesible, costoso son las citoqueratinas, las cuales se emplean para confirmar origen epitelial de neoplasias pobremente diferenciadas. Otras formas de evaluación, es el estudio epigenético, consiste en emitir un diagnóstico con base a la evaluación de mRNA, y miARN, con una pequeña cantidad de tejido, que destaca con características de ameritar poca muestra para su examinación, sensibilidad es muy alta, dependiendo el tipo de estudio que empleemos, puede oscilar desde el 87% al 95%, desventajas, de que aproximadamente el 10% de los casos no es posible llegar al diagnóstico, costo bastante elevado, comparado con la inmunohistoquímica.

Para poder estudiar a los tumores, se clasifican con respecto a su hallazgo histológico, de los cuales hablamos de que alrededor del 80% se trata de carcinomas, y de ellos se establece cuatro grupos, el primero es adenocarcinoma, adenocarcinoma moderadamente diferenciado, carcinoma o adenocarcinomas poco diferenciados, carcinoma epidermoide y neoplasias poco diferenciadas. ¹⁸ (Consultar anexo 3 y 4).

Desde el 2003 se dividieron en dos grandes grupos, los de pronóstico favorable, donde se incluyen carcinoma de nódulos linfáticos cervicales, carcinomas neuroendócrinos diferenciados, adenocarcinoma de nódulos linfáticos axilares en la población femenina, carcinoma de retroperitoneo o de mediastino en pacientes jóvenes y adenocarcinomatosis peritoneal papilar serosa. Dentro de los tumores no favorables, se encuentran la carcinomatosis peritoneal no papilar (adenocarcinoma), metástasis cerebrales múltiples (adenocarcinoma o carcinoma escamoso), carcinoma escasamente diferenciado, adenocarcinoma de cavidad abdominal, enfermedad ósea metastásica múltiple, metástasis pleurales o pulmonares múltiples (adenocarcinoma).¹⁸ Es importante contemplar el pronóstico, ya que va de la mano a la quimio sensibilidad del tumor, se ha demostrado el 80% al 85% no serán candidatos a este tipo de tratamientos, ya que el factor con mayor importancia es la edad, por tratarse de tratamientos agresivos, con poca tolerancia en pacientes adultos mayores.²⁰

Por lo tanto, se busca conocer las características de presentación del cáncer primario desconocido en la población mexicana, agrupar las características clínicas de presentación, el tiempo y abordaje diagnóstico, ya que hasta la fecha no se conoce estudios al respecto en nuestro país.

MATERIALES Y MÉTODO:

En un estudio de cohorte retrospectiva, en el periodo entre 2015 a 2022, en la UMAE- especialidades CMN La Raza del Instituto Mexicano del Seguro social, se incluyeron pacientes derechohabientes, ambos sexos, mayores de 18 años, con diagnóstico de cáncer primario desconocido, que hayan sido hospitalizados en el servicio de medicina interna. Las variables examinadas, se registraron en una base de datos a partir de los expedientes médicos existentes. Se analizaron las variables para definir las características clínicas, radiológicas, bioquímicas e histopatológicas de dichos pacientes, así también definimos el tiempo del abordaje diagnóstico, se estableció la prevalencia de dicha afección. Se realizó un análisis estadístico de las variables, tipo descriptivo que estableció los resultados y descripción de los hallazgos.

Los datos obtenidos se registraron en instrumento de recolección con posterior ingreso a una base de datos del programa SPSS Statistics Versión 25, para sus análisis se calcularon medidas de tendencia central como mediana y promedios, medidas de posición con porcentajes, medidas de dispersión con desviaciones estándar y frecuencias absolutas de los síntomas y signos presentados por los pacientes, así como frecuencia absoluta y porcentaje de las variables a determinar, así como estimación de prevalencia.

RESULTADOS:

Se encontró dentro de un total de 141 (100%) pacientes ingresados al servicio de medicina interna con sospecha de **cáncer de origen a determinar**, de los cuales 131 (92%) pacientes pertenecen aquellos a los que se les diagnóstico algún tipo de **cáncer**, y solo 10 (8%) pacientes de definieron portadores de **cáncer de primario desconocido**, por lo que se hizo descripción de su caracterización. La población total consto de 80 (56.73%) hombres con un rango de edad de 19 a 84 años, con una media de 54 años, y 61 (43.27%) mujeres con rango de edades entre 18 a 90 años de edad y una media de 61 años. (Gráfico 1)

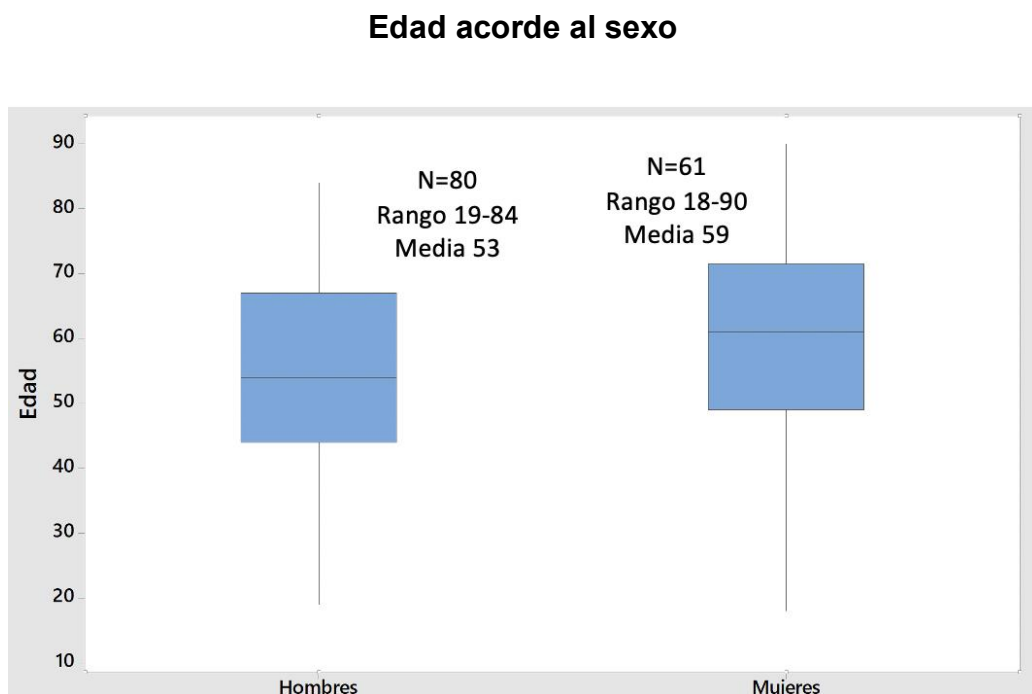


Gráfico 1. Se muestra rango de edad de pacientes de acuerdo con el sexo.

De estos, 51 pacientes no tenían comorbilidades, y el resto de los pacientes presentaban alguna, destacando como las principales, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, diabetes tipo 2, entre otras que se especifican en el siguiente gráfico. (Ver tabla 1).

Principales comorbilidades

COMORBILIDAD	PACIENTES
Sin comorbilidades	51
Hipertensión arterial sistémica	43
Tabaquismo	33
Diabetes tipo 2	22
Hipotiroidismo	5
Previo cáncer	5
Alcoholismo	2
Miastenia gravis	2
Pénfigo	2
Epilepsia	1
Trastorno bipolar	1
Depresión	1
Previo infarto al miocardio	1
Parkinson	1
Vitíligo	1
Insuficiencia hepática	1

Tabla 1. Principales comorbilidades en los pacientes con cáncer

Del total de 141 pacientes, solo 104 pacientes (73.8%), la principal manifestación fue la pérdida de peso no intencionada y significativa.

Los principales síntomas y signos encontrados se desglosan en la tabla 2.

Signos y síntomas

		genero				Total	%
		Hombres		Mujeres			
		n	%	n	%		
Perdida de peso no intencionada	SI	61	58.7%	43	41.3%	104	73.8
Fiebre	SI	33	68.8%	15	31.3%	48	34.0
Dolor abdominal	SI	26	55.3%	21	44.7%	47	33.3
Linfadenopatía	SI	27	57.4%	20	42.6%	47	33.3
Derrame pleural	SI	19	59.4%	13	40.6%	32	22.7
Hepatomegalia	SI	17	58.6%	12	41.4%	29	20.6
Ascitis	SI	16	66.7%	8	33.3%	24	17.0
Tos	SI	11	57.9%	8	42.1%	19	13.5
Esplenomegalia	SI	10	62.5%	6	37.5%	16	11.3
Ictericia	SI	0	0.0%	2	100.0%	2	1.4

Tabla 2. Principales signos y síntomas del total de pacientes

La principal alteración en paraclínicos, fue la anemia en 77 pacientes (54.6%), seguida de la leucopenia en 10 pacientes (7.1%), y la trombocitopenia en 24 de los pacientes (17%), entre otros la elevación de DHL, y transaminasemia.

Asimismo, se demostró que los marcadores tumorales elevados en mayor frecuencia se reportan en la tabla 3.

Marcadores tumorales

Marcadores tumorales	genero				Total	%
	Hombres		Mujeres			
	n	%	n	%		
B2 microglob	14	60.9%	9	39.1%	23	16.3
ACE	7	53.8%	6	46.2%	13	9.2
APE	6	100.0%	0	0.0%	6	4.3
CA125	25	56.8%	19	43.2%	44	31.2
HGCH	6	100.0%	0	0.0%	6	4.3
AFP	3	75.0%	1	25.0%	4	2.8
CA19.9	16	51.6%	15	48.4%	31	22.0
CA15.3	1	20.0%	4	80.0%	5	3.5

Tabla 3. Principales alteraciones en marcadores tumorales.

Los estudios diagnósticos de imagen realizados, incluyeron tomografía axial computarizada, realizada en 124 (87.9%) pacientes; 49 en regiones toracoabdominal (34.8%), 19 en región abdominal (13.5%), 9 fueron estudios de cráneo (6.4%), 7 de región torácica (5%); algunos otros involucraron más de un sitio de estudio, 17 incluyeron región de cuello, tórax, abdomen y pelvis (12.1%), 12 abarcaron región toraco abdominopélvica (8.5%), 6 pacientes se tomó en región abdominopélvica (4.3%), y 2 pacientes abarcaron región de cabeza, cuello, tórax, abdomen y pelvis (1.43%)

La resonancia magnética se realizó solo en 4 pacientes (2.8%), realizándose 2 en región cerebral (1.4%), 1 en región medular (0.7%) y una en región abdominal (0.7%).

El ultrasonido se realizó en 24 pacientes (17%), de los cuales 10 se realizaron a la región abdominal (7.1%), 3 en cuello (2.1%), 3 en región prostática (2.1%), 2 en nivel testicular (1.4%), 2 en región pélvica (1.4%), 2 en región renal (1.4%), 1 en tórax (0.7%) y 1 a nivel pélvico (0.7%).

El estudio endoscópico se realizó en 19 pacientes (13.5%) de los cuales 11 correspondían a endoscopias (7.8%), 7 Colonoscopias (5%) y 1 panendoscopia (0.7%)

Referente al sitio de metástasis localizadas en 1 sitio; fueron 56 a nivel ganglionar (39.7%), 15 en hígado (10.6%), 9 a nivel óseo (6.4%), 7 a nivel cerebral (5%), 7 a en pulmón (5%), 5 a nivel de peritoneo (4.5%), 2 a nivel de tejidos blandos (1.4%); En 15 pacientes (10.5% del total de sitios de metástasis) se demostró metástasis en dos sitios, uno con afección hepática y pulmonar (0.7%), 9 a nivel ganglionar y óseo (6.4%), 2 a nivel de medula ósea (1.4%), 1 a nivel de hígado y tejidos blandos (0.7%), 1 a nivel de ganglionar y cerebral (0.7%).

La obtención de biopsia se realizó en 129 de nuestros pacientes (91.5%). Con respecto a el sitio de toma de biopsia, en 42 a nivel ganglionar (29.8%), 12 peritoneal (8.5%), 10 pacientes hepática (7.1%), 9 pacientes a nivel de medula ósea (6.4%), 8 estomago (5.7%), 7 de mediastino (5%), 6 a nivel pulmonar (4.35%), 6 a nivel óseo

(4.3%), 5 a nivel testicular (3.5%), 4 pacientes fue a nivel cerebral (2.8%), 4 de colon (2.8%), 4 de piel (2.8%), 4 de mama (2.8%), 3 de riñón (2.1%), 3 de próstata (2.1%) y 3 de tiroides (2.1%), 2 de pleura (1.4%), y 2 en tejidos blandos (1.4%).

El principal sitio biopsias de ganglio: 14 cervical (9.9%), 9 inguinal (6.4%), 9 nivel mediastinal (6.4%), 6 abdominal (4.3%) y 4 tórax (2.8%).

El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas fue entre 2 días 2190 días, con promedio de 212 días; el tiempo entre ingreso hospitalario y la toma de biopsia fue entre 1 y 109.5 días con media de 12.67 días, el tiempo entre la toma de biopsia y la obtención del reporte histopatológico definitivo fue entre 1 a 150 días con \bar{x} de 17 días. Mostrando un tiempo total entre el inicio de los síntomas hasta la obtención del resultando entre 22 a 2204 días (6.03 años), con una media de 247.57 (8.2 meses).

Cáncer de Primario Desconocido (CPD)

Se encontraron solo 10 pacientes, dentro de la muestra total de 141 pacientes, puntualizando una prevalencia de 7.1 casos por cada 100 habitantes, con una prevalencia 7.09%, mostrando a continuación en el gráfico 3.

PACIENTES INGRESADOS A SERVICIO DE MEDICINA INTERNA CON DIAGNOSTICO DE CANCER CONOCIDO Y DESCONOCIDO

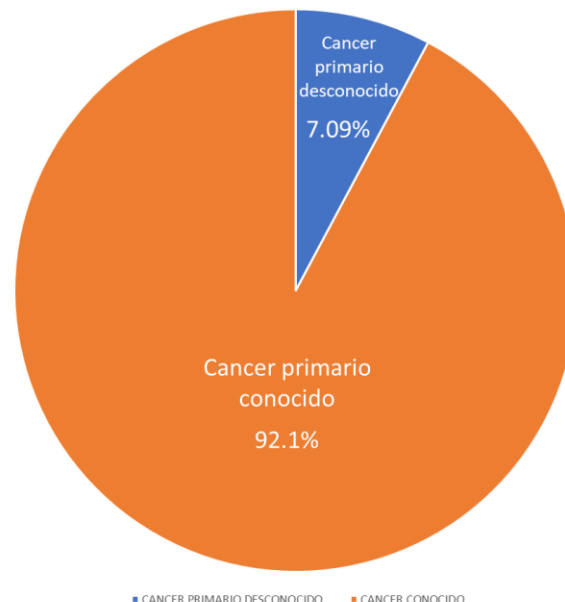


Gráfico 3. Paciente con diagnóstico de cáncer primario conocido y pacientes con cáncer no conocido

Señalando a 8 como hombres dentro de las edades 26 a 73 años, con \bar{x} de 51 años, mientras que solo se habló de 2 casos en mujeres con edades de 45 y 59 años, con una media 52 años (Gráfico 4).

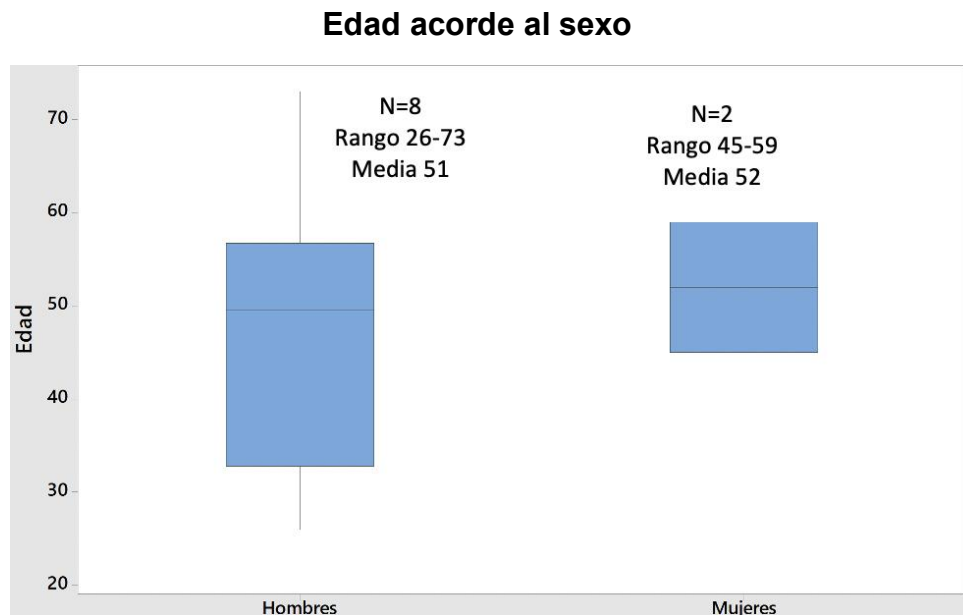


Gráfico 4. Rango de edad y sexo de CPD

Los signos y síntomas encontrados fueron más de 2 en un mismo paciente, y los más frecuentes en estos pacientes fueron la pérdida de peso (60%), seguido de dolor abdominal (50%), tos (40%), ascitis (30%), derrame pleural (30%), linfadenopatía (30%) fiebre (20%), hepatomegalia (10%) e ictericia (10%), ejemplificado en la tabla 5.

Características demográficas

Comorbido	n	%	Rango (años)	Media
Masculino	8	80%	26-73	51
Femenina	2	20%	45-59	52
HTA	5	26.3%	26-73	51
DM	3	15.8%	53-73	61
Tabaquismo	3	15.8%	29-73	52
Sanos	2	10.5%	45-59	52
Ca próstata en remisión	1	5.3%	73	73
Epilepsia	1	5.3%	44	44
Infarto ocular	1	5.3%	58	58
Pénfigo	1	5.3%	53	53
trastorno bipolar	1	5.3%	46	46
Vitiligo	1	5.3%	53	53

Tabla 4. Descripción de sexo, comorbilidades en pacientes con cáncer primario desconocido

Signos y síntomas

	genero				Total	%
	Hombres		Mujeres			
	n	%	n	%		
Perdida de peso no intencionada	5	83.3%	1	16.7%	6	60
Dolor abdominal	5	100.0%	0	0.0%	5	50
Tos	3	75.0%	1	25.0%	4	40
ascitis	3	100.0%	0	0.0%	3	30
derrame_pleural	3	100.0%	0	0.0%	3	30
linfadenopatía	2	66.7%	1	33.3%	3	30
Fiebre	2	100.0%	0	0.0%	2	20
hepatomegalia	1	100.0%	0	0.0%	1	10
ictericia	0	0.0%	1	100.0%	1	10

Tabla 5. Principales signos y síntomas de los pacientes con CPD.

**Los pacientes tenían más de 2 signos o síntomas

El tiempo de evolución de la sintomatología en los pacientes con cáncer de primario desconocido, fue en un rango de 4 meses a 2190 días, con un promedio de 212 días.

De la misma manera, las principales alteraciones en paraclínicos fueron el incremento de la DHL, demostrando el 90% de los casos, seguida de anemia (40%),

transaminasemia (40%) y trombocitopenia en menor frecuencia (10%); De igual forma, el principal marcador tumoral incrementado fue el Ca 19.9 en el 50% de los casos, seguido de elevación de Ca 125 en el 40% de los casos y únicamente un 10% de los casos con elevación del Antígeno carcinoembrionario. (Se demuestra en la tabla 6)

Alteraciones de laboratorio

	genero			
	Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%
Aumento_DHL	8	88.9%	1	11.1%
Anemia	3	75.0%	1	25.0%
Transaminasemia	3	75.0%	1	25.0%
Trombocitopenia	1	100.0%	0	0.0%

Tabla 6. Principales alteraciones laboratoriales en el abordaje de los pacientes CPD

Por otro lado, la tomografía fue el principal estudio implementado en los pacientes con cáncer de primario desconocido, además de que el principal sitio de enfoque fue la región toracoabdominal encontrándose un 60% de los casos, mientras que solo 2 pacientes requirieron la realización de tomografía en región de cuello, tórax, abdomen y pelvis; el uso del ultrasonido fue la segunda mejor herramienta utilizada en la búsqueda de primario desconocido, realizándose en el 20% de los casos, con exploración abdominal; por último, la endoscopia, fue útil en la búsqueda de primario desconocido únicamente en el 20% de los casos.

Los principales sitios de metástasis de los pacientes con cáncer de primario a determinar fueron a nivel ganglionar (40%) principalmente, pulmonar (10%), peritoneal (10%), hepático (10%), tejidos blandos (10%), hepático y pulmonar (10%), y tejidos blandos e hígado (10%). (Tabla 7).

Sitios de metástasis

Sitio de Metástasis	Total	
	n	%
GANGLIONAR	4	40.0%
PULMONAR	1	10.0%
PERITONEO	1	10.0%
HIGADO	1	10.0%
TEJIDOS BLANDOS	1	10.0%
HEPATICO Y PULMONAR	1	10.0%
HIGADO Y TEJIDOS BLANDOS	1	10.0%

Tabla 7. Principales sitios de metástasis en pacientes con CPD

El principal sitio de toma de biopsia ganglionar (30%), las principales regiones anatómicas fueron a nivel cervical, tórax y mediastino en un 10% respectivamente, el 20% correspondió la biopsia a nivel pulmonar, peritoneal (20%), hepático (20%) y tejidos blandos (10%). Gráfico 8.

Biopsias

Sitio de biopsia	Total		
	n	%	
Biopsia	GANGLIONAR	4	40.0%
	PULMONAR	2	20.0%
	PERITONEO	2	20.0%
	HIGADO	2	20.0%
	TEJIDOS BLANDOS	1	10.0%
	CUELLO	1	10.0%
Nivel ganglionar	TORAX	1	10.0%
	MEDIASTINAL	1	10.0%

Tabla 8. Principales sitios de realización de biopsias

Por otro lado, el tiempo transcurrido entre el inicio de la sintomatología y la

hospitalización abarcó entre los 11 días hasta los 330 días, con un promedio de 127 días, así como se demostró que el tiempo transcurrido entre la hospitalización y la toma de biopsia se estimó entre 3 a 18 días, \bar{x} de 15 días, se evidenció que el tiempo entre la toma de biopsia y el resultado histológico entre 4 días hasta 38 días, \bar{x} de 15 días, así como el tiempo de la hospitalización abarca entre los 12 a 41 días, con una \bar{x} de 30 días, hallando como tiempo total entre la presentación de la sintomatología y el resultado de biopsia comprende entre 46 a 341 días, con una \bar{x} de 156 días. (Se ilustra en tabla 9).

Tiempo para biopsia

Tiempo de la atención del paciente	Rango (días)	Media (días)
Tiempo de sintomatología	11 a 300	126.5
Tiempo hasta la toma de biopsia	3 a 18	15.2
Tiempo hasta la obtencion de resultados	4 a 38	15.2
Tiempo de hospitalizacion	12 a 41	30.4
Tiempo total	46 a 341	156.9

Tabla 9. Tiempo de evolución desglosado desde inicio de síntomas, hasta el resultado de histopatología.

Los resultados histopatológicos mostraron en un 30% adenocarcinomas bien diferenciados, seguido del 30% de adenocarcinoma moderadamente diferenciado, el 20% correspondió al adenocarcinoma poco diferenciado; el 10% correspondió a un carcinoma epidermoide, mientras que el ultimo 10% correspondió a una neoplasia poco diferenciada. (Ejemplificado en tabla 10).

Hallazgos histopatológicos

Histopatológico	n	%
ADENOCARCINOMA BIEN DIFERENCIADO	3	20.0
ADENOCARCINOMA MODERADAMENTE DIFERENCIADO	3	20.0
ADENOCARCINOMA POCO DIFERENCIADO	2	13.3
CARCINOMA EPIDERMÓIDE	1	6.7
NEOPLASIA POCO DIFERENCIADA	1	6.7

Tabla 10. Hallazgos histopatológicos en pacientes con CPD

Por último, se presentó la mortalidad en pacientes con cáncer primario desconocido en 2 pacientes, siendo el 20% del total de la población, presentando una tasa de mortalidad de 70.92%.

DISCUSIÓN:

El estudio se llevó a cabo del servicio de medicina interna, en el hospital de tercer nivel IMSS Centro Médico Nacional La Raza, donde se incluyeron 141 pacientes con diagnóstico de cáncer, los cuales fueron ingresados para realizar protocolo de estudio, dentro de estos pacientes se encontraron a 131 pacientes con diagnóstico de cáncer conocido, siendo el más frecuente el linfoma.

Con respecto al cáncer primario desconocido se ha evidenciado a nivel mundial una prevalencia de 3 al 5% del cáncer en general, sin embargo, en nuestro estudio de demostró que en el Hospital Centro Médico Nacional una prevalencia de 7.09%, siendo elevada comprado con lo encontrado en la literatura ^{2,3}. Con respecto a la presentación en hombres se habló de 8 pacientes del total y 2 mujeres, presentándose con mayor frecuencia en hombres. Así mismo a nivel mundial se ha demostrado que el intervalo de presentación es entre los 65 a 90 años, mostrando como mediana los 60 años, encontrando en nuestra población, se demostró un rango de edad entre los 26 y 73 años, con una media entre hombres y mujeres de 53.7 años ⁴⁻⁶.

En nuestro país se han realizado pocos estudios, dos de ellos se aplicaron en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en los cuales se describieron las características con las que los pacientes debutaron, constatando que el síntoma con mayor frecuencia presentado, es el malestar general y el dolor abdominal, y el signo más importante la linfadenopatía, corrobora tanto por los pacientes, así como por personal médico, lo que a diferencia de la frecuencia de síntomas en la población del Hospital Centro Médico Nacional La Raza, se reveló el síntoma con mayor frecuencia fue la pérdida de peso no intencionada y el dolor abdominal, pero con respecto al signo, fue la linfadenopatía, ascitis y derrame pleural, igualando el 30% de presentación. ¹⁶⁻¹⁹

Así mismo como se ha descrito en la literatura, los principales sitios de afección por orden de frecuencia son a nivel de ganglios linfáticos (40%), hígado (40%), pulmón (27%), hueso (25%), páncreas (24%), riñón (8%), intestino (7%), genitourinario (7%), estómago (6%) pleura (5%), encontrando como hallazgo que, en nuestra

población, se demostró en orden de frecuencia ganglios (40%), pulmonar, peritoneal, hepático, tejidos blandos, demostrado siendo el 10% por cada sitio anatómico mencionado. Por lo tanto, la toma de biopsia en su mayoría se realizó a nivel ganglionar las principales regiones anatómicas fueron a nivel cervical, tórax y mediastino, el resto de la toma de biopsia fue del 20% que correspondió la biopsia pulmonar, peritoneal, hepático y tejidos blandos.^{13, 15.}

No existe literatura que establezca o reporte, y lo que se reflejó en el estudio es que, el tiempo transcurrido desde el inicio de la sintomatología hasta la búsqueda de valoración médica, el promedio de 4.2 meses, así mismo, se demostró el tiempo entre la hospitalización y la toma de biopsia de una \bar{x} de 15 días, el tiempo entre la toma de biopsia y el resultado de histopatología final con \bar{x} de 15 días, siendo así el resultado final de la duración del tiempo del abordaje con \bar{x} de 5.3 meses, recordemos que en el estudio “Cáncer metastásico de primario desconocido en autopsias”, Toledano concluyó que aproximadamente el tiempo promedio entre el inicio de la enfermedad y la muerte fue de 4.6 meses, lo que nos hace compararlo y encontrando 0.4 meses de diferencia en el tiempo del diagnóstico.¹⁸

Contrastando con respecto al tiempo transcurrido del diagnóstico, cabe destacar que en tiempo transcurrido en los pacientes con cáncer primario conocido, entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue en promedio de 8.9 meses, y en el cáncer primario desconocido se halló el tiempo de 5.3 meses, concluyendo que el sitio de de la biopsia es mucho más accesible si se trata de metástasis porque se encuentran en su mayoría a nivel ganglionar, al contrario del cáncer conocido, que en su mayoría por presentar a nivel de órganos mayores, el acceso es un poco más complicado, lo cual retrasa el diagnóstico en este tipo de pacientes.

Además, los paraclínicos indicaron una mayor presentación de anemia, incremento de los valores de la DHL, y trombocitopenia, como las principales alteraciones; así como, elevación de los respectivos marcadores tumoraciones, en su mayoría siendo la elevación de Ca 19.9 y Ca 125.

Por consiguiente, dentro de abordaje de esta patología la utilización de estudios de imagen es fundamental y en este caso los estudios de alta resolución se

recomiendan, encontrando que nuestra población se realizó con mayor frecuencia la tomografía axial computarizada, a nivel cuello, tórax abdomen y pélvis, como segunda herramienta diagnóstica pero con menor sensibilidad y especificidad, se atribuyó al ultrasonido, sin embargo en su mayoría se realizó junto con el primer estudio de imagen realizado, para una mejor complementación diagnóstica.

Así mismo, los hallazgos de histopatología reflejaron de estos 10 pacientes 30% teniendo características de adenocarcinomas bien diferenciados, en su mayoría, el siguiente en frecuencia adenocarcinoma poco diferenciado y por último el de tipo epidermoide y poco diferenciado; y que se pudo probar una mayor mortalidad el adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado, contrastando con la literatura que demuestra una mayor mortalidad en carcinomas indiferenciados. ¹³

CONCLUSIONES:

- La prevalencia del cáncer primario desconocido fue del 7%, no mostrando diferencia al reportado en la literatura (3-5%).
- La manifestación clínica más frecuente es la pérdida de peso, el signo fue la linfadenopatía.
- Las alteraciones bioquímicas fueron anemia y elevación de los niveles de la deshidrogenasa láctica, el marcador tumoral elevado fue Ca 19.9 y Ca 125.
- Se realizó con mayor frecuencia la tomografía axial computarizada, abarcando región cuello, tórax, abdomen y pelvis.
- Tiempo de presentación en promedio de la sintomatología de 4.2 meses en promedio, el tiempo total del abordaje diagnóstico fue 5.3 meses.
- Hallazgo histopatológico fue el adenocarcinoma diferenciado, mostrando este último mayor mortalidad con respecto al estirpe del 100%.
- Tasa de mortalidad del cáncer primario desconocido del 70.92% en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Bochtler T, Löffler H, Krämer A. Diagnosis and management of metastatic neoplasms with unknown primary. *Semin Diagn Pathol* 2018;35:199-206.
2. Zaun G, Schuler M, Herrmann K, Tannapfel A. CUP Syndrome-metastatic malignancy with unknown primary tumor. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115:157-62.
3. Varadhachary GR, Raber MN. Cancer of unknown primary site. *N Engl J Med* 2014;371:757-65.
4. Lee MS, Sanoff HK. Cancer of unknown primary. *BMJ* 2020;371:m4050.
5. Tomuleasa C, Zaharie F, Muresan MS, Pop L, Fekete Z, Dima D, et al. How to diagnose and treat a cancer of unknown primary site. *J Gastrointestin Liver Dis* 2017;26:69-79.
6. Tay J, Dewdney A. Cancers of unknown primary. *Br J Hosp Med (Lond)* 2019;80:C70-C74.
7. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl 6):vi64-8.
8. Rodríguez L, Otero W, Grosso F. Cáncer metastásico con primario desconocido una revisión. *Rev Colomb Gastroenterol* 2018;33:134-44.
9. Conner JR, Hornick JL. Metastatic carcinoma of unknown primary: diagnostic approach using immunohistochemistry. *Adv Anat Pathol* 2015;22:149-67.
10. Rebolledo-García D, Contreras S, Granados-Moreno DL. Abordaje diagnóstico de tumor primario desconocido: la fiebre de origen oscuro de las neoplasias. *Med Int Méx* 2018;34:896-909.
11. Pavlidis N, Rassy E, Smith-Gagen J. Cancer of unknown primary: incidence rates, risk factors and survival among adolescents and young adults. *Int J Cancer* 2020;146:1490-8.
12. Dennis JL, Hvidsten TR, Wit EC, Komorowski J, Bell AK, Downie I, et al. Markers of adenocarcinoma characteristic of the site of origin: development of a diagnostic algorithm. *Clin Cancer Res* 2005;11:3766-72.

13. Casarrubias-Ramírez M, López-Martínez JE, Pineda-Galindo LF, Carrillo-González AL, Zavaleta-Ramírez E, Iniestra-Flores F. Validación de un índice predictivo de neoplasia en pérdida de peso inexplicada. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2019;57:133-9.
14. Aguilar Correa P. Niveles de lactato deshidrogenasa pre-tratamiento como factor pronóstico en el cáncer de origen primario desconocido. Modelo de predicción de supervivencia para optimizar el manejo con radioterapia. [Tesis]. México: UNAM; 2020.
15. Gross-Goupil M, Fourcade A, Blot E, Penel N, Négrier S, Culine S, et al. Cisplatin alone or combined with gemcitabine in carcinomas of unknown primary: results of the randomised GEFCAPI 02 trial. *Eur J Cancer* 2012;48:721-7.
16. Azuara Figueroa M. Inmunohistoquímica en cáncer metastásico de primario desconocido: revisión de los anticuerpos utilizados con mayor frecuencia. [Tesis]. México: UNAM; 2018.
17. Ayala Palma HI. Cáncer primario desconocido análisis de factores pronósticos y respuesta al tratamiento. Experiencia en el INCMNSZ 1988-2000. [Tesis]. México: UNAM; 2001.
18. Toledano Rodríguez A. Cáncer metastásico de primario desconocido determinado en autopsias frecuencia, presentación clínica y evolución. [Tesis]. México: UNAM; 1991.
19. Varadhachary GR, Abuzzesse JL. Carcinoma primario de origen desconocido. En: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Lascalzo J. *Harrison principios de medicina interna*. 20ª ed. México: McGraw-Hill Education; 2018 p. 657-62.
20. Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. Ley General de Salud. Nueva ley publicada en e l Diario Oficial de la Federación el 07 de febrero de 1984. Última reforma publicada DOF 16-05-2022. México. Disponible en: URL: <https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/LGS.pdf>
21. Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la May Salud. Nuevo

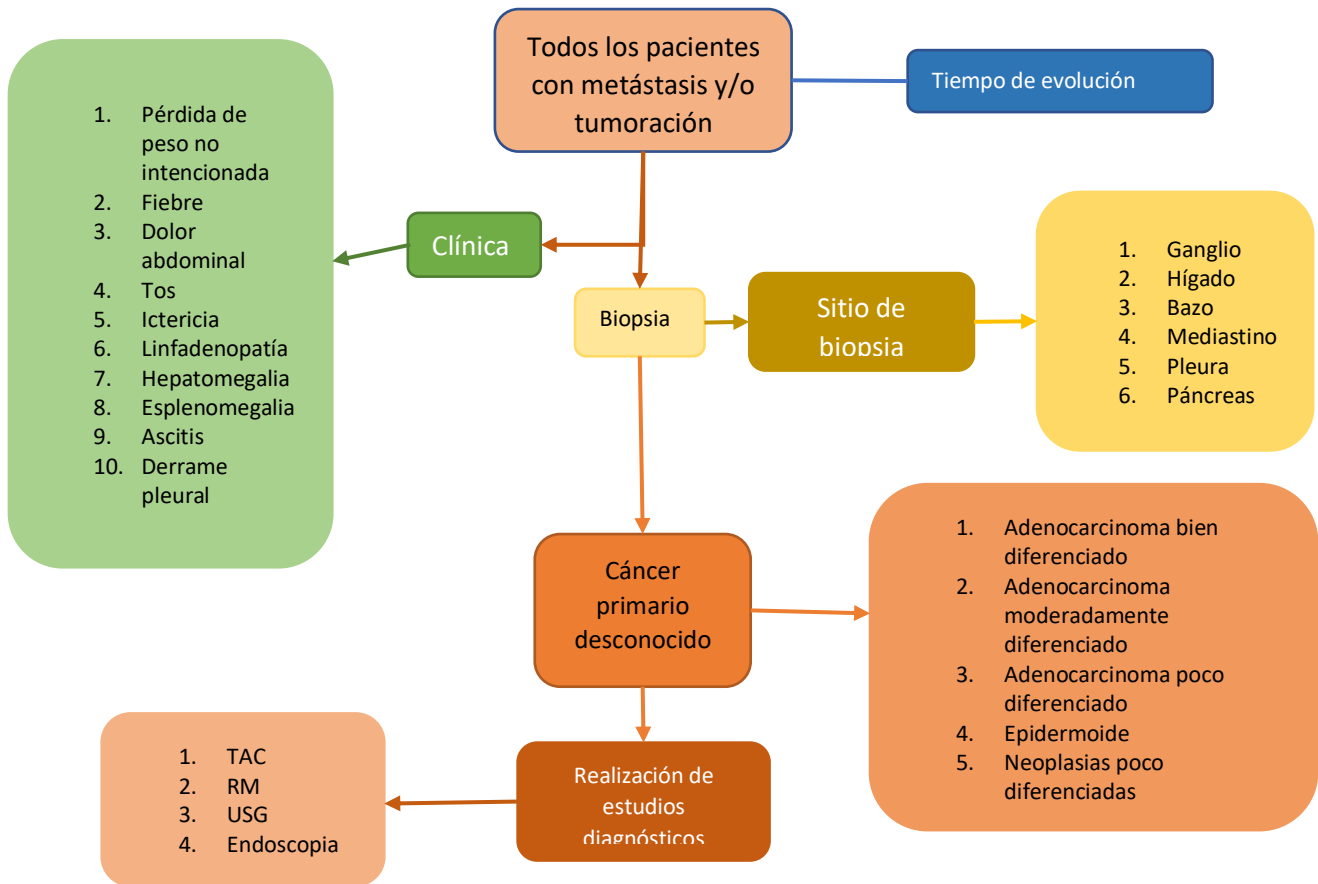
reglamento publicado en el Diario Oficial de la Federación el 06 de enero de 1987, última reforma publicada DOF 02-04-2014. México. Disponible en: URL: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf

22. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. México. Disponible en: URL: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013#:~:text=NORMA%20Oficial%20Mexicana%20NOM%2D012,la%20salud%20en%20seres%20humanos.

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL							
DELEGACIÓN NORTE DE LA CIUDAD DE MÉXICO							
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN LA RAZA "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"							
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS							
Nombre				Género	Hombre	Mujer	
NSS				Edad			
Comorbilidades		<i>SI</i>	<i>NO</i>			Número de paciente	
Especificar							
SÍNTOMAS			PARACLÍNICOS				<i>Valor</i>
Pérdida de peso no intencionada	<i>Sí</i>	<i>No</i>	Hemoglobina	<i>Sí</i>	<i>No</i>		
Fiebre	<i>Sí</i>	<i>No</i>	Leucocitos	<i>Sí</i>	<i>No</i>		
Dolor abdominal	<i>Sí</i>	<i>No</i>	Albúmina	<i>Sí</i>	<i>No</i>		
Tos	<i>Sí</i>	<i>No</i>	Trombocitopenia	<i>Leve</i>	<i>Moderado</i>	<i>Severo</i>	
Ictericia	<i>Sí</i>	<i>No</i>	AST	<i>Sí</i>	<i>No</i>		
Linfadenopatía localizada	<i>Sí</i>	<i>No</i>	ALT	<i>Sí</i>	<i>No</i>		
Hepatomegalia	<i>Sí</i>	<i>No</i>	DHL	<i>Sí</i>	<i>No</i>		
Esplenomegalia	<i>Sí</i>	<i>No</i>					
Ascitis	<i>Sí</i>	<i>No</i>					
Derrame pleural	<i>Sí</i>	<i>No</i>					
MARCADORES TUMORALES ALTERADO			ESTUDIOS DE IMAGEN ALTERADO				
ACE	<i>Sí</i>	<i>No</i>		<i>Sitio</i>			<i>Hallazgos</i>
APE	<i>Sí</i>	<i>No</i>	TAC		<i>Sí</i>	<i>No</i>	
CA 125	<i>Sí</i>	<i>No</i>	RM		<i>Sí</i>	<i>No</i>	
HCG-B	<i>Sí</i>	<i>No</i>	USG		<i>Sí</i>	<i>No</i>	
AFP	<i>Sí</i>	<i>No</i>	Endoscopia alta/baja		<i>Sí</i>	<i>No</i>	
CA 19.9	<i>Sí</i>	<i>No</i>					
CA 15.3	<i>Sí</i>	<i>No</i>					
Sitio de metástasis			Diagnóstico histopatológico				
			Adenocarcinoma bien diferenciado	Adenocarcinoma moderadamente diferenciado	Adenocarcinoma poco diferenciado	Epidermoide	Neoplasias poco diferenciadas
Sitio de biopsia			Muerte		<i>Sí</i>	<i>No</i>	
Tiempo de inicio de síntomas y diagnóstico HP							
	<i>Meses</i>	<i>Días</i>	<i>Años</i>				
Tiempo de toma de biopsia y reporte HP							
	<i>Meses</i>	<i>Días</i>	<i>Años</i>				

ANEXO 2. ESQUEMA DEL DISEÑO DE ESTUDIO



Anexo 3. Tabla de clasificación

Adenocarcinoma	
Bien /moderadamente diferenciado	50%
Pobre/indiferenciado	30%
Escamoso	15%
Neoplasias indiferenciadas (tumores neuroendocrinos, linfomas, tumor germinal, melanoma, sarcoma, tumores embrionarios)	5%

Gráfico 1: Clasificación histopatológica por orden de frecuencia. ^{18,19}

Anexo 4. Esquema de clasificación de cáncer primario desconocido.

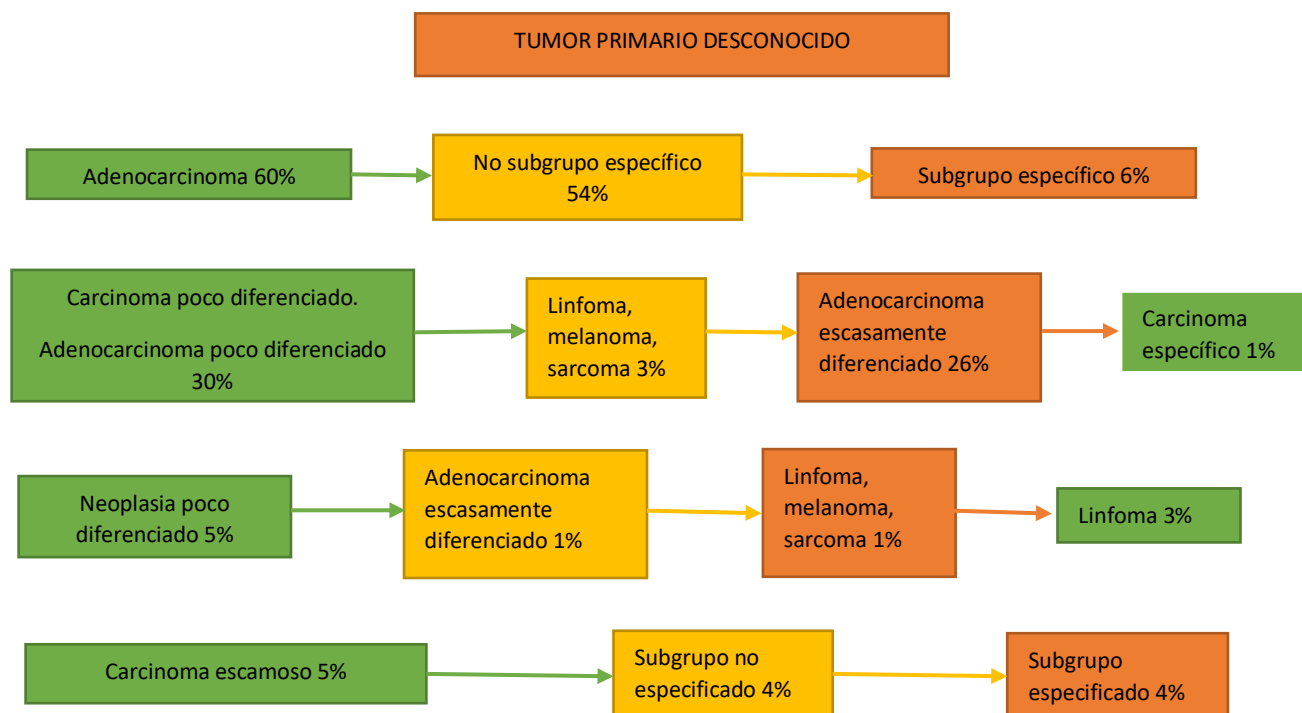


Gráfico 2. Clasificación clásica del tumor de primario desconocido. Las flechas indican orden de frecuencia según los subtipos. ¹⁰