



Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA.

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DR. ANTONIO FRAGA MOURET**

**“CATEGORIAS HISTOPATOLOGICAS DEL CARCINOMA METASTASICO DE
PRIMARIO DESCONOCIDO”**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DR JOSÉ FRANCISCO GUADARRAMA QUINTANA

**DR JOSÉ ALFREDO ALFARO MEJIA
INVESTIGADOR PRINCIPAL**

MEXICO D.F.

2010.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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

**CATEGORIAS HISTOPATOLOGICAS DEL CARCINOMA METASTASICO DE
PRIMARIO DESCONOCIDO**

Dr. Jesus Arenas Osuna

Jefe de División de Educación en Salud

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Titular del curso Universitario en Medicina Interna

Dr. José Francisco Guadarrama Quintana

Proyecto de Investigación número: R-2010-3501-109

Indice

| | |
|--------------------------------|-----------|
| RESUMEN..... | 1 |
| ANTECEDENTES..... | 3 |
| MATERIAL Y METODOS..... | 11 |
| RESULTADOS..... | 13 |
| DISCUSION..... | 16 |
| CONCLUSION..... | 19 |
| TABLAS Y GRAFICAS..... | 20 |
| BIBLIOGRAFIAS..... | 34 |
| ANEXOS..... | 37 |

RESUMEN

TITULO: CATEGORIAS HISTOPATOLOGICAS DEL CARCINOMA METASTASICO DE PRIMARIO DESCONOCIDO

OBJETIVO: Determinar las categorías histopatológicas del carcinoma metastásico de primario desconocido.

MATERIAL Y METODOS: Se revisaron los expedientes de los estudios histopatológicos con los diagnósticos de “Carcinoma metastásico de primario desconocido” del servicio de patología del Centro Médico Nacional La Raza entre los años de 1998 al 2007. Como criterio de inclusión fueron todos los expedientes consecutivos con el diagnóstico de Carcinoma metastásico de primario desconocido entre los años 1998 al 2007, no existieron criterios de exclusión.

RESULTADOS: Encontramos un total de 246 biopsias, el principal grupo de edad fue entre los 40 a 60 años, con una media de 48 años, predominando el género masculino con un 54.4%, la principal forma de obtención de la muestra fue por incisión, siendo el principal servicio responsable del envío Medicina Interna con poco más de la mitad de los casos, los principales sitios de metástasis fueron el hígado y ganglios linfáticos, se utilizó inmunohistoquímica y tinciones especiales en más de la mitad de los casos, la principal categoría histopatológica fue el adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado, siendo los sitios de origen más frecuentes el páncreas, hígado, estómago y pulmón, sin encontrar el sitio primario solo en el 4.4% de los casos. Cabe resaltar que el linfoma No Hodgkin representó el tercer tumor más frecuente en este estudio.

CONCLUSIONES: El Carcinoma metastásico de primario desconocido es una entidad Patológica poco frecuente, en la cual continúa siendo más frecuente el adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado.

ABSTRACT

TITLE: METASTATIC CARCINOMA OF UNKNOWN PRIMARY HISTOPATHOLOGIC CATEGORIES.

OBJETIVE: To determine the histopathologic categories of metastatic carcinoma of unknown primary.

MATERIAL AND METHODS: We reviewed the records of histopathological studies with the diagnosis of "metastatic carcinoma of unknown primary" pathology service National Medical Center " La Raza " between the years 1998 to 2007. Inclusion criteria were all consecutive cases with a recorded diagnosis of metastatic carcinoma of unknown primary from 1998 to 2007, there were no exclusion criteria. Elimination of all cases that did not comply with the above mentioned diagnosis.

RESULTS: Found a total of 246 biopsies in the pathology service of this institution between the years mentioned, the main age group was between 40 and 60, with an average of 48 years, mainly with male gender (54.4%), the main way of obtaining the biopsy was incisional, being the principal department o service responsible for the shipping internal medicine with more than half of cases, the main sites of metastasis were liver and lymph nodes, special studies immunohistochemical and special stains used in more than half of the cases, the main histopathological category was the well and moderately differentiated adenocarcinoma, being the most frequent sites of origin pancreas, liver, stomach and lung, no finding the primary site only 4.4% of cases. Significantly, Non Hodgkin's lymphoma is the third most common tumor in this study.

CONCLUSIONS: The metastatic carcinoma of unknown primary is a rare pathological entity, which remains the most common histological category well and moderately differentiated adenocarcinoma.

Antecedentes científicos.

El cáncer metastásico de origen desconocido se define como un grupo heterogéneo de tumores que se presentan inicialmente como metástasis y que se someten a un proceso diagnóstico más o menos

exhaustivo e infructuoso para la identificación del tumor primario. Esta entidad, dependiendo de la definición utilizada y de la exhaustividad de los procedimientos diagnósticos, puede representar entre un 2 y un 9% de todos los casos de cáncer. En hospitales oncológicos es el cuarto diagnóstico más frecuente. ¹

La definición de carcinoma metastásico de primario desconocido varía de un estudio a otro, incluso entre autores, se han propuesto un número considerable de definiciones, sin embargo la mayoría de los autores coinciden en lo siguiente: Debe constar al menos una biopsia de las metástasis, y un estudio diagnóstico elemental consistente en anamnesis, exploración física, radiografía de tórax, TC de tórax y abdomen, además de una analítica estándar con hemograma y bioquímica básica. Una vez realizadas estas exploraciones, si no se revelan datos sospechosos sobre la localización del tumor primario, debe etiquetarse como CMOD, algunos autores consideran innecesario estudios como la determinación de sangre oculta en heces, misma que otras definiciones las exigen, más aún algunos autores incluyen en su definición el estudio inmunohistoquímico mismo. ²⁻³

Con lo anterior se considera el concepto de Carcinoma metastásico de primario desconocido como un grupo heterogéneo de tumores que se presentan inicialmente como metástasis y que se someten a un proceso diagnóstico más o menos exhaustivo e infructuoso en relación al diagnóstico y consta de al menos un estudio diagnóstico elemental consistente en anamnesis, exploración física, radiografía de tórax, TC abdomen y tórax, una analítica estándar con hemograma, bioquímica básica y además el estudio histopatológico de la biopsia de las metástasis.

Por lo general, los pacientes buscan atención médica debido a un reciente crecimiento de ganglios linfáticos superficiales o presencia de masas en órganos específicos (como hígado o pulmones), lesiones óseas ya sean sintomáticas o detectadas en forma incidental en exámenes radiológicos. En cuanto al pronóstico es generalmente malo, con una mediana de supervivencia de 3 a 4 meses y una supervivencia al año inferior al 20%. ⁴

Muchos médicos ponen en marcha una amplia serie de exploraciones complementarias, ya que el pronóstico y la determinación del tratamiento apropiado se basan generalmente en la identificación del tumor primario. Sin embargo, numerosos estudios, en los que se realizaron exhaustivos procedimientos diagnósticos, concluyen que únicamente en una cuarta parte de los casos es posible alcanzar el diagnóstico.

A pesar de estas desalentadoras expectativas, existe al menos un 30% de pacientes que, dependiendo de la localización primaria de su neoplasia, del tipo histológico o de las formas de presentación metastásica, se pueden beneficiar de un tratamiento específico con aceptables niveles de respuesta y supervivencia.⁵

Algunos autores recomiendan establecer primeramente aquellas situaciones tratables, aun sin llegar a la detección del tumor primario, y planificar un estudio diagnóstico orientado a este fin. En este grupo de tumores que gozan de tratamiento específico y eficaz aun en fases avanzadas de la enfermedad se incluyen, por ejemplo, las neoplasias hematológicas, germinales, cáncer de mama, próstata, ovario, tiroides y otras neoplasias ligadas al tipo histológico o a la localización misma de las metástasis. Lo que requerirá evaluación histopatológica para clasificar al carcinoma metastásico en 5 grandes grupos según la descripción de Hainsworth y Greco: Adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado, Carcinoma indiferenciado o adenocarcinoma poco diferenciado, neoplasia maligna poco diferenciada, Carcinoma escamoso y Carcinoma neuroendocrino. Las exploraciones con el objeto de conseguir por todos los medios el diagnóstico del tumor primario, con independencia de si el paciente podrá beneficiarse o no de un tratamiento, resulta inadecuada.⁵⁻⁶

El rendimiento de un estudio diagnóstico en el Carcinoma Metastásico de Primario Desconocido es bajo en general. Las exploraciones complementarias de imagen facilitan la identificación del tumor primario únicamente en el 10 a 30% de los casos y el estudio anatomopatológico sólo en el 20 a 25%, fundamentalmente a expensas de los carcinomas indiferenciados y adenocarcinomas poco diferenciados.⁷

Los estudios de necropsia ofrecen resultados llamativos. Mientras que sólo en el 30% de los carcinomas indiferenciados se identifica el tumor primario, en los adenocarcinomas son las series de autopsias las que han aportado el mayor número de diagnósticos llegando casi a un 70%, muy por encima de las exploraciones realizadas in vivo. Estas series reconocen al adenocarcinoma de páncreas y pulmón como las localizaciones más frecuentes. Otros orígenes, como el tracto gastrointestinal, mama y próstata, estarían mucho menos representados, a pesar de que en cifras de incidencia global les correspondería un volumen muy superior.⁸

En estos subgrupos es donde se hace más necesario un estudio adicional mediante la aplicación de técnicas histopatológicas sofisticadas como la inmunohistoquímica, la microscopía electrónica o la genética molecular. Así, entre las neoplasias mal diferenciadas, el linfoma puede estar presente en más de un 50% de los casos. Otros diagnósticos que pueden llegar a suponer hasta un 10% entre las neoplasias mal diferenciadas y en los carcinomas y adenocarcinomas mal diferenciados son el sarcoma, melanoma y los tumores germinales.⁹

Como se comentó anteriormente en el estudio diagnóstico del carcinoma metastásico de primario desconocido la anatomía patológica es básica, en esta la mayoría de los carcinomas metastásicos son adenocarcinomas o tumores indiferenciados, y en menor medida, carcinomas escamosos, melanomas, sarcomas y tumores neuroendocrinos, utilizando tinción de hematoxilina-eosina (y otras tinciones clásicas para mucopolisacáridos, azul-alcian, mucicarmín y pas-diestasa), esto nos permitirá clasificarlos en los 5 grandes grupos ya mencionados.

Estos hallazgos morfológicos tienen su mayor limitación precisamente en el caso de los adenocarcinomas bien y moderadamente diferenciados y en los adenocarcinomas pobremente diferenciados, debido al gran número de tumores que simulan su histología.¹⁰

Por lo anterior se requieren en gran parte de los casos estudios de anatomía patológica especial, entre estas técnicas especiales destaca la inmunohistoquímica, que reconoce los filamentos intermedios y otros péptidos estructurales producidos a gran escala por las células neoplásicas. Más recientemente se han incorporado, con fines diagnósticos, la biología y genética molecular para el reconocimiento de alteraciones cromosómicas específicas típicas de neoplasias, principalmente hematológicas y neuroendocrinas.¹¹

En el estudio inmunohistoquímico por lo general se realiza un panel básico inicial el cual consiste en Citoqueratinas, Vimentina, Antígeno leucocitario común (CD45), HMB-45 y algún otro orientado a una mayor precisión en caso de duda. El adenocarcinoma mal diferenciado merece una consideración especial, pues su diagnóstico diferencial es muy extenso, Una vez catalogada la neoplasia como epitelial, se aconseja ampliar el panel inmunohistoquímico hasta diferenciar específicamente los adenocarcinomas con mayores posibilidades de tratamiento como: mama, próstata, ovario (carcinoma seroso y mucoso), tiroides y recto-colon. Por lo tanto el criterio en la selección de

exploraciones no es la identificación de la neoplasia primaria a toda costa, sino asegurar que no quedarán sin diagnóstico tumores que puedan ser tratables.¹²

Además de filamentos intermedios como los mencionados previamente (citoqueratinas, vimentina, desmina, neurofilamentos y proteína glial fibrilar ácida), la inmunohistoquímica nos permite reconocer péptidos estructurales como el antígeno leucocitario común (LCA); antígeno de membrana epitelial (EMA), antígeno neuroectodérmico asociado a melanoma (HBM-45) y antígeno neuroectodérmico asociado a melanoma (S-100), también cromograninas como la enolasa neuronal específica y CD3; además de reconocer proteínas específicas en el tejido neoplásico que muchas veces no se encuentran en la sangre como la alfa feto proteína, antígeno carcinoembrionario, fracción beta de la gonadotropina coriónica humana y el antígeno prostático específico.

Por último es de gran importancia los receptores hormonales como los receptores de estrógenos y progesterona en el cáncer de mama o endometrio.¹³

La utilidad de la microscopía electrónica ha disminuido en los últimos años por su complejidad técnica y elevado coste, el desarrollo de la inmunohistoquímica o el hecho de que los tumores mal diferenciados pierdan la mayor parte de sus características ultraestructurales. Los estudios de Biología molecular están siendo cada vez más imprescindibles en las neoplasias hematológicas, mesenquimales o pediátricas.¹⁴

Con todo lo anterior el estudio diagnóstico apenas identifica el tumor primario en el 20 a 30% de los casos, en el caso de los adenocarcinomas, éste no alcanza el 20% y son las series autópsicas las que característicamente han aportado el mayor número de diagnósticos, muy por encima de las exploraciones realizadas in vivo.¹⁵

Entre los tumores indiferenciados y los neuroendocrinos, se encuentran la mayor parte de pacientes tratables. El tumor primario identificado con mayor frecuencia entre las neoplasias mal diferenciadas es el linfoma en un 35 a 65% de los casos.

En los carcinomas y adenocarcinomas pobremente diferenciados debe tenerse en cuenta la posibilidad de un tumor germinal extragonadal, que puede aparecer en algunas series hasta en un 25% de los casos, sarcomas y melanomas que también son sorprendentemente respondedores a la quimioterapia sistémica tampoco es nada despreciable y puede suponer un 15%.¹⁶

El adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado es con mucho el tipo histológico más frecuente entre los carcinomas metastásicos de primario desconocido y el de peor pronóstico. Representa alrededor del 75% de los casos y suelen ser pacientes con mal estado general y múltiples localizaciones metastásicas, habitualmente sistémicas, y con edades superiores a los 60 años. En este grupo es importante descartar algunos tumores primarios que gozan de terapéutica específica como el cáncer de mama, ovario, próstata y tiroides, así como otras situaciones que, aunque no se alcance el diagnóstico, pueden beneficiarse de un tratamiento multidisciplinario específico como en el caso de la carcinomatosis peritoneal, las adenopatías axilares en mujeres o las metástasis óseas blásticas en varones.¹⁷

No solo el estudio histopatológico interviene en el diagnóstico del carcinoma metastásico de primario desconocido, numerosos autores y el propio National Cancer Institute recomiendan inicialmente la realización de una historia clínica y exploración física completa, seguida de una analítica sanguínea estándar con hemograma y bioquímica básicas que incluya función renal y hepática, ionograma y parámetros nutricionales, y una radiografía de tórax. Los tumores primarios que con mayor frecuencia pueden orientarse con un análisis de sangre estándar son los tumores hematológicos y los digestivos, estos últimos fundamentalmente ante la presencia de una anemia microcítica.¹⁸

De los estudios sanguíneos adicionales es importante mencionar que únicamente el APE ha demostrado suficiente sensibilidad y especificidad en el estudio de un carcinoma metastásico de primario desconocido. En el caso de la carcinomatosis peritoneal o de adenopatías axilares únicas en mujeres, se recomienda también la determinación del CA 125 y el CA 15.3, ya que su positividad puede facilitar el diagnóstico de un cáncer de ovario o de mama respectivamente. Los demás marcadores aportan en general confusión debido al gran número de falsos positivos y negativos que generan. Por esta razón, en un estudio diagnóstico protocolizado, sólo se recomienda la determinación del APE en varones, CA 125 en mujeres con carcinomatosis peritoneal, CA 15,3 en mujeres con adenopatías axilares, y AFP y B-GCH en carcinomas indiferenciados.¹⁹

El valor de la TC abdominal radica en ser la única prueba radiológica que permite una exploración completa de la cavidad abdominal con la suficiente definición para diagnosticar cualquier tumor

primario.

El valor de la mamografía radica en que el cáncer de mama metastásico es un tumor tratable y aproximadamente un 5% a 10% de las neoplasias de mama sólo se identifican mediante una mamografía, siendo la exploración física negativa o cuanto menos dudosa. Recordando que el 1% de las neoplasias consideradas de origen mamario se presentan como adenopatías axilares sin que se consiga reconocer el tumor mamario ni en la exploración física ni en la mamografía.²⁰

En la actualidad algunas pruebas en muchos centros hospitalarios ya no se consideran necesarias o rutinarias para un abordaje inicial son proteinograma, prueba de sangre oculta en heces, colonoscopia o enema opaco, gastroscopia o tránsito esofagogástrico, gammagrafía de tiroides, citología de esputo y ECO pélvica o ginecológica.²¹

Es preciso mencionar la incorporación de nuevos instrumentos diagnósticos como la tomografía por emisión de positrones (PET), que pueden representar un interesante avance; sin embargo, actualmente su relevancia clínica es todavía limitada.²²

En lo que respecta al tratamiento aunque sólo una minoría de pacientes tendrá un tumor primario curable o una enfermedad para la cual exista un tratamiento con un beneficio terapéutico sustancial, no se debe perder la oportunidad de diagnosticar aquellos pacientes con posibilidades de mejorar a pesar de que el tumor primario permanezca oculto.²³

En los casos en que no se haya identificado la neoplasia primaria, y tampoco presenten un diagnóstico anatomopatológico específico, puede estar indicado un tratamiento de quimioterapia de amplio espectro con el fin de inducir una respuesta del tumor y mejorar la supervivencia. En los últimos años, con la aparición de nuevos agentes antineoplásicos como los inhibidores de la timidilato-sintetasa, taxanos, gemcitabina, vinorelbina, oxaliplatino o inhibidores de la tomoisomerasa I, se están poniendo en marcha ensayos clínicos con resultados prometedores.²⁴

Se están poniendo en marcha nuevos ensayos clínicos con expectativas prometedoras, destacando combinaciones de paclitaxel, carboplatino y gemcitabina, o raltitrexed con oxaliplatino y capecitabine.²⁵

Existen determinadas situaciones cuyo planteamiento terapéutico debe ser más específico y no resulta

adecuado un tratamiento sistémico de amplio espectro, como se había comentado anteriormente. Éste es el caso de las metástasis ganglionares axilares con histología de adenocarcinoma en mujeres. A pesar de no objetivarse una tumoración mamaria, cuando estas pacientes son tratadas como si tuvieran un tumor primario de mama, se obtienen unas tasas de supervivencia similares.²⁶

Situación similar a la anterior ocurre en la carcinomatosis peritoneal y/o ascitis también en mujeres. Este subgrupo de pacientes, que pueden presentar rasgos característicos de un carcinoma epitelial de ovario, histología de serosopapilar, cuerpos de psamoma o elevación del CA 125 en suero, presentan respuesta y supervivencia muy favorables a la quimioterapia con cisplatino, y se acercan a las observadas en las pacientes con cáncer de ovario.²⁷

De igual forma la presencia de metástasis óseas fundamentalmente blásticas y múltiples en un paciente varón de cierta edad hace sospechar un cáncer de próstata, aun sin la evidencia de patología prostática por exploración física o ecográfica, e incluso en ausencia de elevación del antígeno prostático específico. En este sentido debería plantearse un tratamiento con hormonoterapia.²⁷⁻²⁸

Las metástasis ganglionares cervicales o inguinales con histología de carcinoma escamoso deberían tratarse con procedimientos idénticos a los que se llevan a cabo en los carcinomas de cabeza y cuello, canal anal o perineal localmente avanzados.

Entre un 2% y un 10% de pacientes con carcinoma escamoso de faringe o cavidad oral se presentarán en forma de adenopatías laterocervicales unilaterales o bilaterales. En caso de no identificarse tumor primario, se debe tener en cuenta que la supervivencia a tres años de las neoplasias de cabeza y cuello con afectación ganglionar laterocervical oscila entre el 35% y el 59%. Por tanto, un enfoque quirúrgico radical con intención curativa sobre los ganglios linfáticos cervicales y/o radioterapia postoperatoria sobre las posibles localizaciones de origen debe ser considerado.²⁹

Algunas variables pueden subagrupar pacientes con una especial sensibilidad a la quimioterapia. La histología de adenocarcinoma, el compromiso hepático o la carga tumoral valorada según el número de órganos afectados son factores repetidamente identificados como de mal pronóstico. Al contrario, la histología de carcinoma indiferenciado y neuroendocrino, o la afectación predominantemente ganglionar y de la línea media han sido asociados con una supervivencia más larga y una mayor respuesta a los tratamientos basados en cisplatino.³⁰

En relación a los factores pronósticos moleculares las proteínas del gen p53 y Bcl-2 parecen correlacionarse con una mayor respuesta a la quimioterapia. Por otro lado el HER-2/neu se encuentra sobreexpresado en un 10% de los adenocarcinomas pobremente diferenciados y es prácticamente inexistente en el carcinoma indiferenciado. Con lo anterior podría plantearse un tratamiento basado en anticuerpos monoclonales en casos de intensa positividad del HER-2.³¹

Material y métodos.

Tipo de estudio

Por el diseño se trata de un estudio observacional, descriptivo.

Objetivo general

Determinar las categorías histopatológicas del carcinoma metastásico de primario desconocido

Lugar de realización de estudio:

Departamentos de Medicina Interna y Patología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Instituto Mexicano del seguro social. México DF, que atiende a pacientes que requieren de atención médica de tercer nivel, procedentes del norte del Distrito Federal, Estado de México, Hidalgo, Querétaro, Quintana Roo, Michoacán, Yucatán y son referidos a través de los diversos servicios especializados de hospitales de zona y regionales de dichos estados.

Población de estudio:

Expedientes de patología con el diagnóstico de “Carcinoma metastásico de primario desconocido” a los que se les realizó biopsia, siendo enviada al servicio de patología del Centro Médico Nacional La Raza entre los años de 1998 al 2007. Según el concepto utilizado por Briasoulis y Pavlidis, publicado en la revista Oncologist en 1997, entendemos por carcinoma metastásico de primario desconocido a un grupo heterogéneo de tumores que se presentan inicialmente como metástasis y que se someten a un proceso diagnóstico más o menos exhaustivo e infructuoso para la identificación del tumor primario, el cual debe constar de al menos un estudio diagnóstico elemental consistente en anamnesis, exploración física, radiografía de tórax, TC de abdomen y de tórax, una analítica estándar con hemograma,

bioquímica básicas y además el estudio histopatológico de la biopsia de las metástasis.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión: Expedientes con el diagnóstico de “Carcinoma metastásico de primario desconocido” a los que se les realizó biopsia, siendo enviada al servicio de patología del Centro Médico Nacional La Raza entre los años de 1998 al 2007.

Criterios de exclusión: No existen.

Criterios de eliminación: Expedientes con otros diagnósticos diferentes al de “Carcinoma metastásico de primario desconocido”.

Tamaño de la muestra:

Todos los expedientes de patología consecutivos con el diagnóstico de “Carcinoma metastásico de primario desconocido” a los que se les realizó biopsia, siendo enviada al servicio de Patología del Centro Médico Nacional La Raza entre los años de 1998 al 2007.

Resultados

Se revisaron de forma consecutiva los expedientes de los estudios histopatológicos con el diagnóstico de “Carcinoma metastásico de primario desconocido” del servicio de Patología del Centro Médico Nacional La Raza entre los años de 1998 al 2007 encontrando un total de 246 casos.

Se encontró un ligero predominio del género masculino 134 casos (54.4%), en relación con el femenino 112 casos (45.6%). **Ver tabla 1.** Sobre la edad por rangos encontramos 19 casos menores a 40 años (7.7%), en el de 40 a 60 años se presentaron 144 casos (58.5%) y mayores de 60 años con 83 casos (33.7%). **Ver tabla 2.**

Se observó que las patologías concomitantes más frecuentes fueron diabetes con 51 casos (20.7%), hipertensión arterial en 34 casos (13.8%) y obesidad en 21 casos (8.5%), otras patologías encontradas son Enfermedades Cardiovasculares, Enfermedad renal crónica, desequilibrio hidroelectrolítico, Enfermedad cerebrovascular, VIH, diabetes insípida, EPOC, enfermedad ácido péptica y Enfermedad de Crohn. **Ver tabla 3.**

La toma de muestra se llevo a cabo principalmente mediante incisión o en cuña en 154 casos (62.6%), seguido por laparotomía protocolizada en 48 casos (19.5%), endoscópica en 32 casos (13%) y por aspiración 12 casos (4.8%). **Ver tabla 4.**

De las biopsias realizadas fueron 263 biopsias, ya que 17 pacientes tuvieron más de una biopsia, siendo la más frecuente la de hígado con 86 casos (34.9%), seguido de los ganglios linfáticos con 48 casos (19.5%) y pulmón 21(8.5%), otros sitios en menor proporción fueron estomago, pulmón, próstata, vesicular biliar, epiplón, suprarrenales, riñón, musculo esquelético, hueso, pleura, peritoneo, intestino delgado, vejiga y cerebro. **Ver tabla 5**

Se encontraron 277 sitios de metástasis debido a que en algunos pacientes se presentaron mas de un sitio de metástasis, siendo el principal en hígado con 88 casos (35.7), seguido por los ganglios linfáticos en 51 casos (20.7%) y pulmón en 21 casos (8.5%), otros órganos con metástasis con menor frecuencia fueron, huesos, pleura, páncreas, estomago, riñón, vesícula biliar, epiplón, suprarrenales, musculo esquelético, peritoneo, intestino delgado, vejiga y cerebro. **Ver tabla 6**

En lo que se refiere al servicio o especialidad responsable del envío, los principales fueron Medicina Interna con 124 casos enviados (50.4%), seguido del servicio de Cirugía general con 64 casos (26.0) y Gastroenterología con 22 casos (8.9%), otros servicios como hematología, neumología, infectología, endocrinología, neurología, cardiología y Cirugía Maxilofacial representaron un menor numero de casos. **Ver tabla 7**

En cuanto al uso de tinciones especiales se reportaron solo en 63 casos (25.7%) y el uso de inmunohistoquímica en 127 casos (51.6). En algunos pacientes fue necesario el uso tanto de tinciones especiales como inmunohistoquímica. **Ver tabla 8 Y 9**

Los resultados histopatológicos mostraron al adenocarcinoma como la principal categoría histopatológica con 112 casos (45.4%), del cual el adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado fue el principal con 105 casos (42.6%) y con tan solo 7 casos (2.8%) para el adenocarcinoma mal diferenciado. Los carcinomas representaron el 15.7% con 39 casos (15.7%), de los cuales el carcinoma bien diferenciado presentó 12 casos (4.8%), el carcinoma moderadamente diferenciado 17 casos (6.9%) y el carcinoma mal diferenciado 10 casos (4.0%), otras neoplasias no clasificada representaron el 38.6% con 95 casos, de los cuales el principal fue el Linfoma en sus dos variantes (Linfoma No Hodgkin y Enfermedad de Hodgkin) con 49 casos (19.9%) seguido del carcinoma epidermoide con 11 casos (4.4%), otras neoplasias menos frecuentes fueron: seminoma, fibrosarcoma, leiomiomasarcoma, feocromocitoma, coriocarcinoma, liposarcoma, angiosarcoma, histiocitoma maligno, tumor mixto mesodermico hemangiosarcoma y astrocitoma. **Ver tabla 10 a la 11.**

En lo que respecta al origen del tumor primario, el órgano mas frecuente fue el páncreas con 52 casos (21.1%), seguido por el hígado con 43 casos (17.4%) y estomago con 25 casos (10.1%), como se mencionó el Linfoma ocupó un importante lugar con 49 casos (19.9%), otros casos con menos frecuencia fueron pulmón, mama, próstata, riñón, vesicular biliar, testículos, intestino delgado, timo, laringe, bronquios, glándulas submaxilares, retroperitoneo, suprarrenales, esófago, peritoneo, útero, ovarios, vías biliares y cerebro. No se logró identificar el sitio del primario en 11 casos (4.4%). **Ver tabla 12.**

Por último referente al origen del primario por categorías histopatológicas, en la categoría de adenocarcinoma bien diferenciado el páncreas fue el principal con 11 casos (4.4%), en el adenocarcinoma moderadamente diferenciado y en el mal diferenciado el páncreas ocupó nuevamente el primer sitio con 21 casos (8.5%) y 3 casos (1.2%) respectivamente. En lo que se refiere a los carcinomas, en el carcinoma mal diferenciado el sitio principal del primario fue el hígado con 4 casos (1.6%), en el carcinoma moderadamente diferencia tanto el hígado como el páncreas ocuparon el primer sitio con 4 casos cada uno (1.6%), por ultimo en el carcinoma bien diferenciado el pulmón ocupó el primer lugar con 3 casos (1.2%). **Ver tabla 13 y 14.**

Discusión

El Carcinoma metastásico de primario desconocido llega a representar del 2 a 9% de todos los canceres y en hospitales oncológicos hasta el cuarto diagnóstico más frecuente. En el Centro Médico Nacional "La Raza" tercer nivel de atención, a pesar de no contar con un servicio de Oncología como tal, se encontraron un total de 246 biopsias enviadas al servicio de Patología con el diagnóstico de Carcinoma metastásico de primario desconocido entre los años 1988 al 2007.

Diversos autores reportan como edad principal de presentación después de los 60 años, esto debido a la alta frecuencia del adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado el cual suele presentarse en mayores de 60 años. En nuestro estudio la edad de presentación más frecuente se situó entre los 40 a 60 años (58.5%) con una media de 48 años, seguido por el grupo de edad mayor de 60 años (33.7%), lo anterior muy probablemente debido al avance tecnológico en los estudios paraclínicos lo que nos permite diagnosticar una metástasis y el origen del primario de forma más temprana.

En cuanto a la edad, encontramos una ligera diferencia a favor de los hombres con un 54.4% con respecto a las mujeres con un 45.6%, lo que corresponde con la literatura pues si bien hay autores que reportan que no hay diferencia entre ambos géneros, otros reportan una incidencia ligeramente mayor en los hombres.

Las patologías concomitantes más relevantes fueron diabetes mellitus (20.7%), hipertensión arterial (13.8%) y obesidad (8.5%), mismas que afectan por igual a otros grupos de patologías y que no se ha encontrado una relación con la patología investigada.

En cuanto a la forma de obtener la muestra la forma más común fue por incisión o en cuña (62.6%), reportada en la literatura como la forma más confiable de obtener el tejido, ya que esta permite mayor proporción de tejido para la muestra, la forma con menor frecuencia encontrada es por aspiración, pues es la menos adecuada debido a la escasa cantidad de material extraído en la mayoría de los casos.

Se realizaron un total de 263 biopsias, debido a que 17 pacientes tuvieron más de un sitio de biopsia. El principal sitio u órgano biopsiado fue el hígado (34.9%), seguidos por los ganglios linfáticos (19.5%), esto debido a la accesibilidad para obtener la muestra, otros menos frecuentes fueron: pulmón, pleura y

huesos, los cuales se correlacionan con los sitios de metástasis.

Encontramos en la literatura como sitios frecuentes de metástasis a ganglios linfáticos, hígado, pulmón, hueso y pleura, concordando con este estudio pues el sitio principal fue el hígado (35.7%), y por ganglios linfáticos (20.7%), seguidos del pulmón, pleura y huesos, es de resaltar que 26 pacientes tuvieron mas de un sitio de metástasis.

Un poco mas de la mitad de las muestras enviadas al servicio de patología fueron procedentes del servicio de Medicina Interna (50.4%), como se esperaba en un Centro Hospitalario no Oncológico, seguido por servicios como Cirugía general, Gastroenterología, hematología, entre otros.

La mayoría de las metástasis del primario desconocido reportadas en la literatura son Adenocarcinomas, los cuales pueden imitar a un gran número de tumores, por lo que se requieren estudios especiales como tinciones especiales diferentes a Hematoxilina-Eosina e incluso estudios de inmunohistoquímica. Se utilizaron tinciones especiales en el 25.7% y estudios de inmunohistoquímica en el 51.6%, en 32 casos se utilizaron ambas, entre los mas utilizados están las citoqueratinas, vimentina, LCA (CD45), calcitonina, CD30 y receptores hormonales, por lo anterior el estudio concuerda en la gran importancia del estudio de inmunohistoquímica para detectar el posible primario.

Al igual que la literatura el adenocarcinoma demostró ser la categoría histopatológica mas frecuente con un 45.4%, sobre todo el tipo moderadamente diferenciado (31.7%), los carcinomas también tiene un lugar importante con un 15.7%, dentro de lo tumores indiferenciados o no clasificados debemos destacar al linfoma (Linfoma No Hodgkin y Enfermedad de Hodgkin) con 19.9% de los casos, el cual en algunos casos descritos en publicaciones llegan a ocupar del 35 al 50% de los casos, seguido por el carcinoma epidermoide y seminoma, recordemos estos últimos con tratamiento específico.

En lo que se refiere a la localización del tumor primario dependiendo de las revisiones suele aparecer en repetidas ocasiones en la literatura como principal sitio el pulmón y páncreas Otros sitios reconocidos son colon, recto, ovario, riñón, estómago, hígado, mama. Similares resultados arroja este estudios pues encontramos como sitio mas frecuentes al páncreas con el 21.1%, seguidos por el hígado (17.4%), estomago (10.1%) y pulmón (4.0%), sin olvidar a el Linfoma no Hodgkin que fue el tercer

tumor mas frecuente. Otras localizaciones importantes fueron riñón, próstata, mama, testículos, resaltando estos últimos por tener tratamiento específico, incluso en etapas avanzadas.

Al comparar el sitio de origen del primario con la categoría histopatológica, el adenocarcinoma sobre todo el bien y moderadamente diferenciado provienen principalmente de páncreas y no es de extrañarse pues de los tumores malignos de páncreas reportados en la literatura el 90% o mas son adenocarcinomas ductales. Dentro de los carcinomas el pulmón y el hígado fueron los sitios más importantes.

Es de llamar la atención que un gran numero de primarios como próstata, testículos, mama, timo, ovarios, laringe, además de Linfoma no Hodgkin y Enfermedad de Hodgkin tienen tratamiento específico.

Por ultimo fueron tan solo 11 casos (4.40%) en los cuales no se encontró el origen del primario, contrastando con la literatura en donde hasta el 20 a 50% de las metástasis no se identifica el origen del primario, incluso después del estudio postmorten, esto probablemente debido al avance de los métodos diagnósticos y a la importancia de los estudios especializados como la inmunohistoquímica.

Conclusión

El Carcinoma metastásico de primario de primario desconocido es una patología poco frecuente, la cual suele requerir de un proceso diagnóstico más o menos exhaustivo e infructuoso para la identificación del tumor primario. En contraste con la literatura la localización del primario se identificó en la mayoría de los casos, esto debido al uso de estudios especiales como la inmunohistoquímica en la mayoría de los casos.

Siendo el adenocarcinoma la categoría histopatológica mas frecuente, el cual por lo general al momento del diagnostico se encuentra fuera de tratamiento curativo, sin embargo a pesar del pobre pronóstico de esta entidad patológica, encontramos un gran numero de tumores que se presentan de

forma inicial como metástasis con tratamiento específico como son Linfomas, sarcomas y tumores germinales, además de primarios como mama, próstata, ovario, que también gozan de tratamiento específico con posibilidades de aumentar la sobrevida.

TABLA 1. EDAD

| EDAD | NUMERO | % |
|-------------|---------------|----------|
| < 40 AÑOS | 19 | 7.7 |
| 40-60 AÑOS | 144 | 58.5 |
| > 60 AÑOS | 83 | 33.7 |
| TOTAL | 246 | 100 |

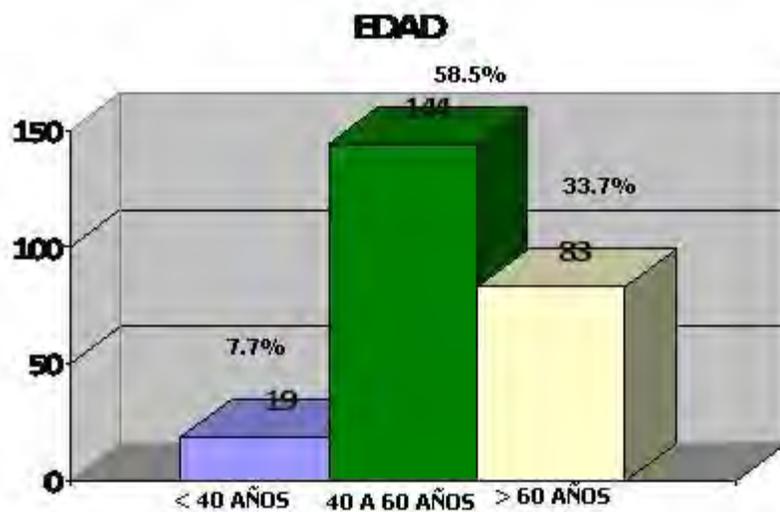


TABLA 2. GENERO

| GENERO | NUMERO | % |
|-----------|--------|------|
| MASCULINO | 134 | 54.4 |
| FEMENINO | 112 | 45.6 |
| TOTAL | 246 | 100 |

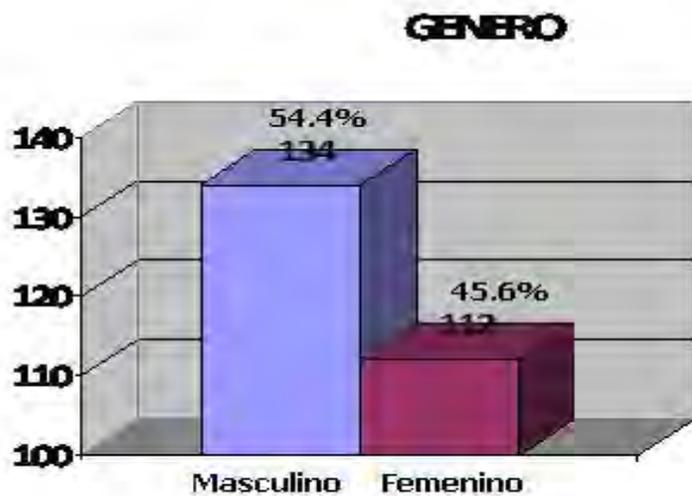


TABLA 3. PATOLOGIAS CONCOMITANTES

| PATOLOGIAS CONCOMITANTES | NUMERO | % |
|----------------------------------|--------|------|
| DIABTES MELLITUS | 51 | 20.7 |
| HIPERTENSION ARTERIAL | 34 | 13.8 |
| OBESIDAD | 21 | 8.5 |
| ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR | 18 | 7.3 |
| DESEQUILIBRIO HIDROELECTROLITICO | 14 | 5.6 |
| ENFERMEDAD RENAL CRONICA | 11 | 4.4 |
| ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR | 7 | 2.8 |
| VIH | 7 | 2.8 |
| DIABETES INSIPIDA | 6 | 2.4 |
| EPOC | 5 | 2.0 |
| ENFERMEDAD ACIDO PEPTICA | 2 | 0.8 |
| ENFERMEDAD CROHN | 2 | 0.8 |

| | | |
|-------|-----|------|
| TOTAL | 178 | 72.3 |
|-------|-----|------|

PATOLOGIAS CONCOMITANTE

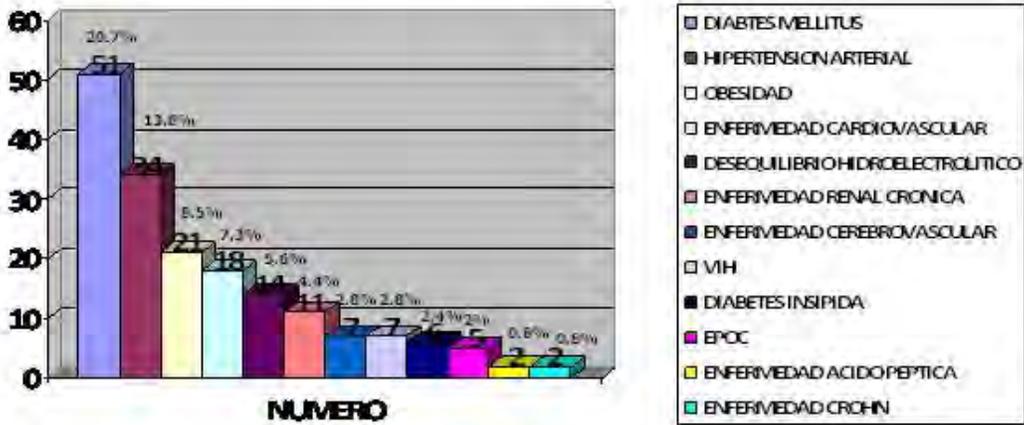


TABLA 4. FORMA DE OBTENCION DE LA MUESTRA.

| FORMA DE OBTENCION DE MUESTRA | NUMERO | % |
|-------------------------------|--------|------|
| INCISION O CUÑA | 154 | 62.6 |
| LAPE PROTOCOLIZADA | 48 | 19.5 |
| ENDOSCOPICA | 32 | 13.0 |
| ASPIRACION | 12 | 4.8 |
| TOTAL | 246 | 100 |

FORMA DE OBTENER LA MUESTRA

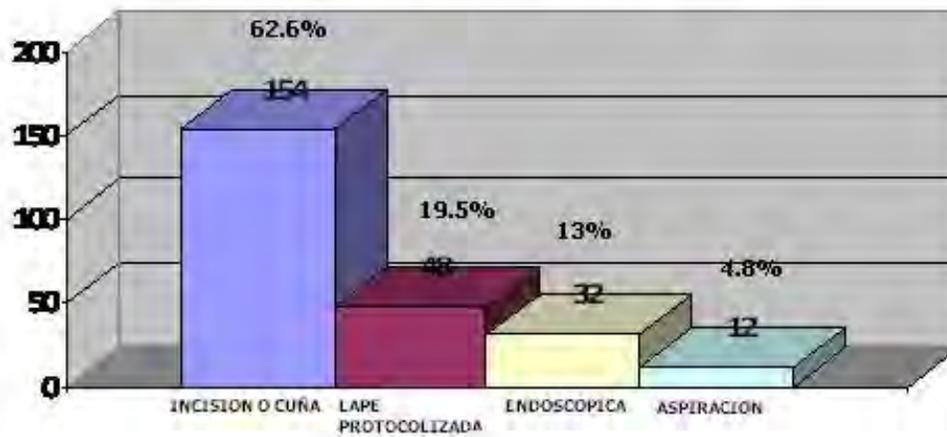


TABLA 5. SITIO DE LA BIOPSIA

| SITIO DE LA BIOPSIA | NUMERO | % |
|---------------------|--------|------|
| HIGADO | 86 | 34.9 |
| GANGLIOS LINFATICOS | 48 | 19.5 |
| PULMON | 21 | 8.5 |
| PLEURA | 17 | 6.9 |
| HUESOS | 15 | 6.0 |
| GASTRICO | 14 | 5.6 |
| PANCREAS | 12 | 4.8 |
| EPIPLON | 9 | 3.6 |
| RIÑON | 8 | 3.2 |
| PROSTATA | 8 | 3.2 |
| MUSCULO ESQUELETICO | 7 | 2.8 |
| VESICULA BILIAR | 6 | 2.4 |
| PERITONEO | 4 | 1.6 |
| INTESTINO DELGADO | 3 | 1.2 |

| | | |
|--------------|-----|-------|
| SUPRARENALES | 2 | 0.8 |
| VIJIGA | 2 | 0.8 |
| CEREBRO | 1 | 0.4 |
| TOTAL | 263 | 106.9 |

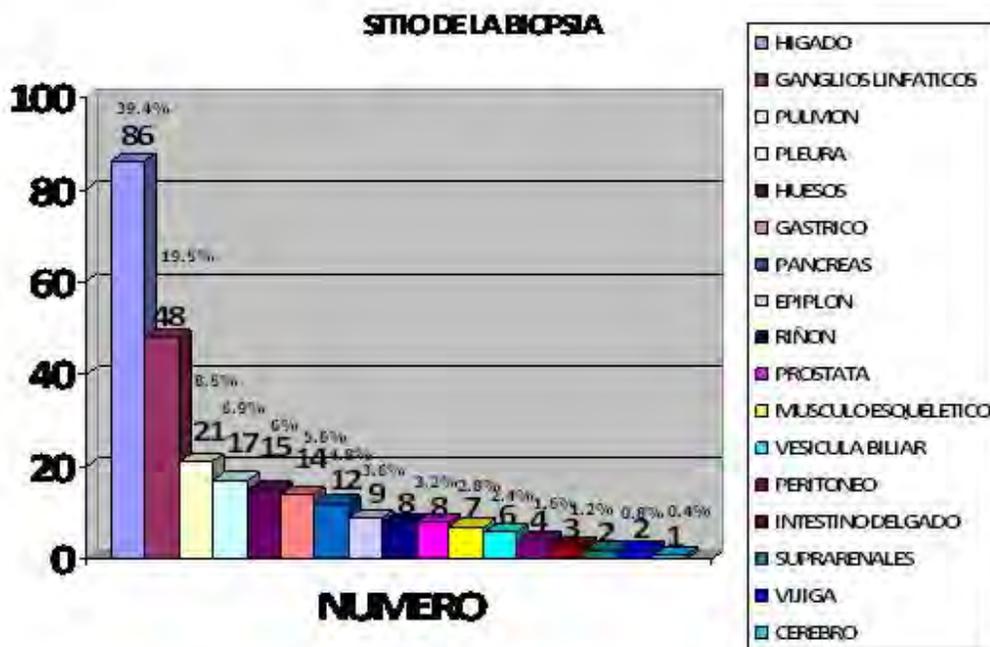


TABLA 6. SITIO DE LAS METASTASIS

| SITIO DE LAS METASTASIS | NUMERO | % |
|-------------------------|--------|------|
| HIGADO | 88 | 35.7 |
| GANGLIOS LINFATICOS | 51 | 20.7 |
| PULMON | 21 | 8.5 |
| HUESOS | 19 | 7.7 |
| PLEURA | 19 | 7.7 |
| PANCREAS | 15 | 6.0 |
| GASTRICO | 14 | 5.6 |
| RIÑON | 13 | 5.2 |
| EPIPLON | 10 | 4.0 |
| MUSCULO ESQUELETICO | 7 | 2.8 |
| VESICULA BILIAR | 6 | 2.4 |
| PERITONEO | 4 | 1.6 |
| SUPRARENALES | 4 | 1.6 |

| | | |
|-------------------|-----|-------|
| INTESTINO DELGADO | 3 | 1.2 |
| VIJIGA | 2 | 0.8 |
| CEREBRO | 1 | 0.4 |
| TOTAL | 277 | 112.6 |



TABLA 7. SERVICIO DE ENVIO.

| SERVICIO DE ENVIO | NUMERO | % |
|-------------------|--------|------|
| MEDICINA INTERNA | 124 | 50.4 |
| CIRUGIA | 64 | 26.0 |
| GASTROENTEROLOGIA | 22 | 8.9 |
| HEMATOLOGIA | 13 | 5.2 |
| NEUMOLOGIA | 9 | 3.6 |
| INFECTOLOGIA | 8 | 3.2 |
| ENDOCRINOLOGIA | 3 | 1.2 |
| NEUROLOGIA | 1 | 0.4 |
| CARDIOLOGIA | 1 | 0.4 |
| MAXILOFACIAL | 1 | 0.4 |

| | | |
|-------|-----|-----|
| TOTAL | 246 | 100 |
|-------|-----|-----|

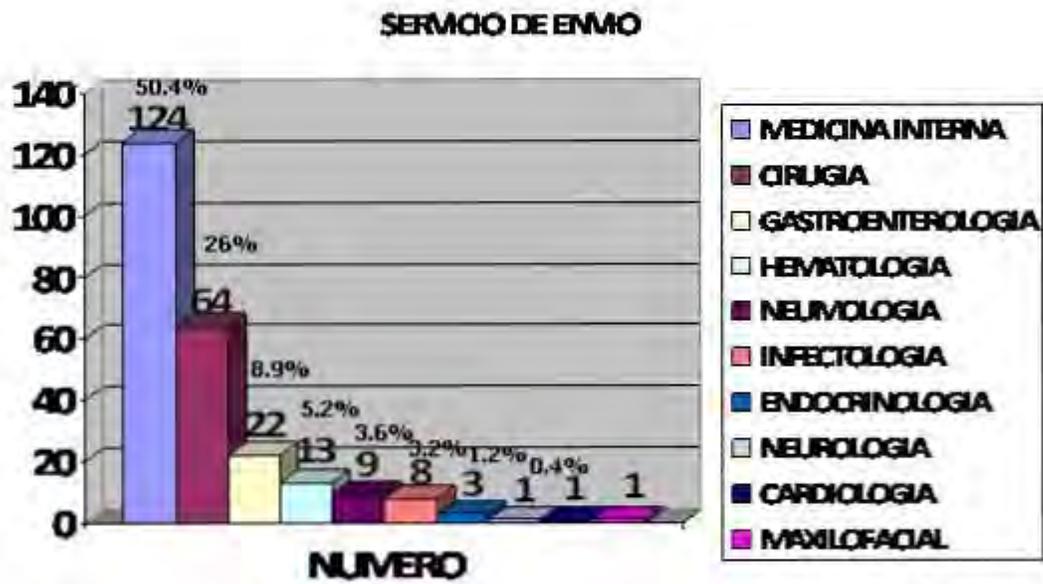


TABLA 8. TINCCIONES ESPECIALES

| TINICIONES ESPECIALES | NUMERO | % |
|-----------------------|--------|------|
| SI | 63 | 25.7 |
| NO | 183 | 74.3 |
| TOTAL | 246 | 100 |



TABLA 9. INMUNOHISTOQUIMICA

| INMUNOHISTOQUIMICA | NUMERO | % |
|--------------------|--------|------|
| SI | 127 | 51.6 |
| NO | 119 | 48.3 |
| TOTAL | 246 | 100 |

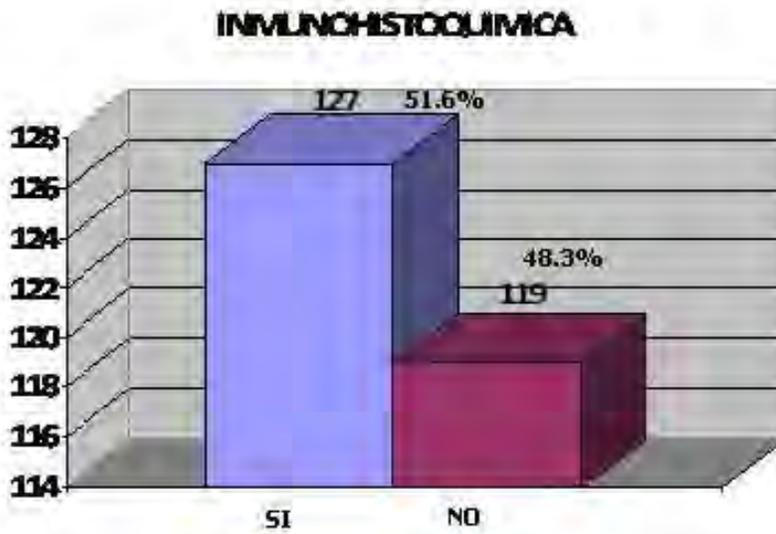


TABLA 10. DISTRIBUCION HISTOPATOLOGICA

| ADENOCARCINOMA | NUMERO | % |
|----------------|--------|---|
|----------------|--------|---|

| | | |
|----------------------------|--------|------|
| MAL DIFERENCIADO | 7 | 2.8 |
| MODERADAMENTE DIFERENCIADO | 78 | 31.7 |
| BIEN DIFERENCIADO | 27 | 10.9 |
| SUBTOTAL | 112 | 45.4 |
| CARCINOMA | NUMERO | % |
| MAL DIFERENCIADO | 10 | 4.0 |
| MODERADAMENTE DIFERENCIADO | 17 | 6.9 |
| BIEN DIFERENCIADO | 12 | 4.8 |
| SUBTOTAL | 39 | 15.7 |
| TOTAL | 151 | 61.1 |

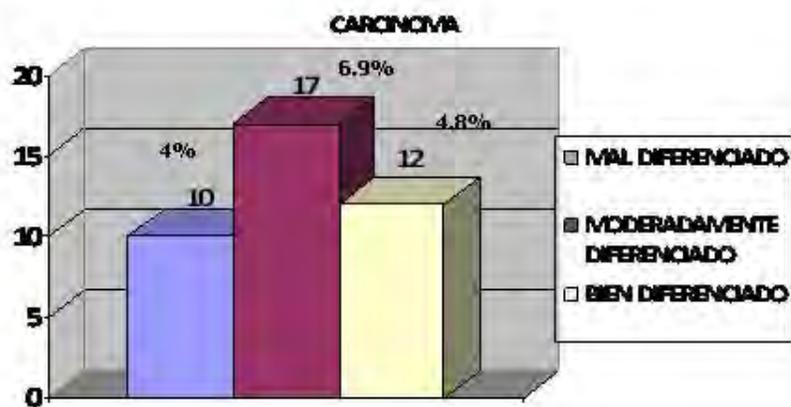
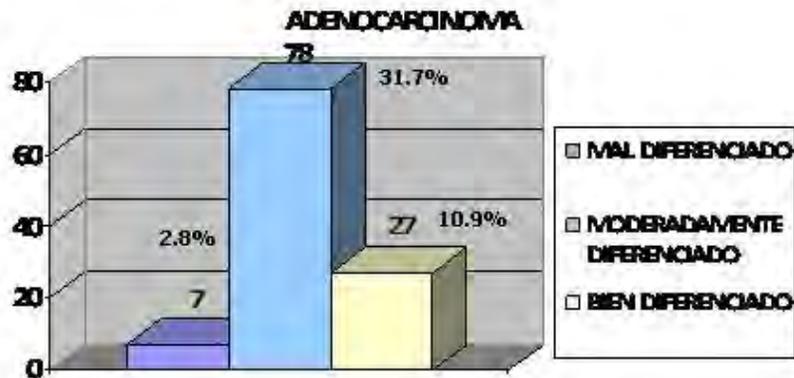


TABLA 11. OTROS TUMORES NO CLASIFICADOS

| OTROS TUMORES NO CLASIFICADOS | NUMERO | % |
|-------------------------------|--------|------|
| LINFOMA NO HODGKIN | 39 | 15.8 |
| CARCINOMA EPIDERMIOIDE | 11 | 4.4 |
| ENFERMEDAD DE HODGKIN | 10 | 4.0 |
| SEMINOMA | 6 | 2.4 |
| NO DETERMINADO | 6 | 2.4 |
| FIBROSARCOMA | 5 | 2.0 |
| LIPOSARCOMA | 3 | 1.2 |
| LEIOMIOSARCOMA | 3 | 1.2 |
| FEOCROMOCITOMA | 2 | 0.8 |
| ANGIOSARCOMA | 2 | 0.8 |
| PARAGANGLIOMA MALIGNO | 1 | 0.4 |
| ASTROCITOMA | 1 | 0.4 |
| CORIOCARCINOMA | 1 | 0.4 |
| HISTIOCITOMA MLIGNO | 1 | 0.4 |
| HEMANGIOSARCOMA | 1 | 0.4 |
| TUMOR MIXTO MESODERMICO | 1 | 0.4 |
| CARCINOMA NEUROECTODERMICO | 1 | 0.4 |
| OSTEOSARCOMA | 1 | 0.4 |
| TOTAL | 95 | 38.6 |



TABLA 12. ORIGEN DEL PRIMARIO

| ORIGEN DEL PRIMARIO | NUMERO | % |
|------------------------|--------|------|
| PANCREAS | 52 | 21.1 |
| HIGADO | 43 | 17.4 |
| LINFOMA NO HODGKIN | 39 | 15.8 |
| ESTOMAGO | 25 | 10.1 |
| NO DETERMINADO | 11 | 4.4 |
| PULMON | 10 | 4.0 |
| ENFERMEDAD DE HODGKIN | 10 | 4.0 |
| PROSTATA | 8 | 3.2 |
| MAMA | 8 | 3.2 |
| RIÑON | 7 | 2.8 |
| VESICULA BILIAR | 5 | 2.0 |
| TESTICULOS | 4 | 1.6 |
| INTESTINO DELGADO | 3 | 1.2 |
| TIMO | 3 | 1.2 |
| LARINGE | 3 | 1.2 |
| BRONQUIOS | 2 | 0.8 |
| RETROPERITONEO | 2 | 0.8 |
| SUPRARRENALES | 2 | 0.8 |
| GLANDULAS SUBMAXILARES | 2 | 0.8 |
| VIAS BILIARES | 1 | 0.4 |
| CEREBRO | 1 | 0.4 |
| PERITONEO | 1 | 0.4 |
| ESOFAGO | 1 | 0.4 |
| OVARIOS | 1 | 0.4 |
| LEUCEMIA | 1 | 0.4 |
| UTERO | 1 | 0.4 |
| TOTAL | 246 | 100 |

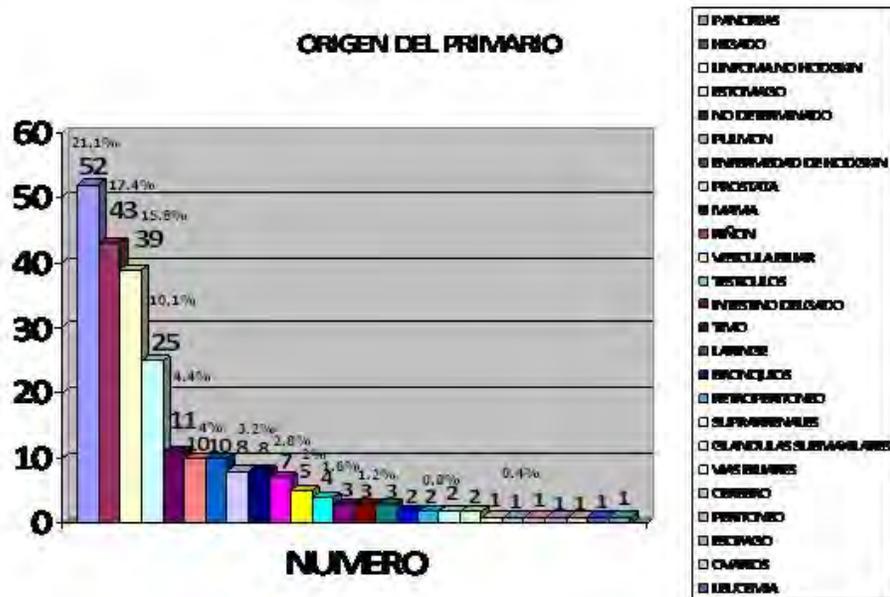
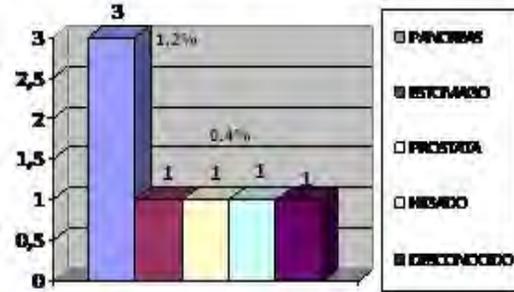


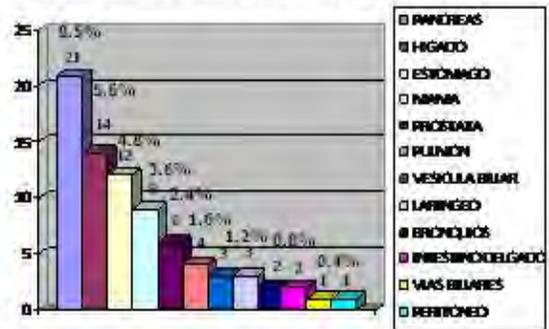
TABLA 13. ORIGEN DEL PRIMARIO DEACUERDO A LA CATEGORIA ADENOCARCINOMA

| ADENOCARCINOMAS | | |
|----------------------------|------------|-------------|
| MAL DIFERENCIADO | NUMERO | % |
| PANCREAS | 3 | 1.2 |
| ESTOMAGO | 1 | 0.4 |
| PROSTATA | 1 | 0.4 |
| HIGADO | 1 | 0.4 |
| DESCONOCIDO | 1 | 0.4 |
| SUBTOTAL | 7 | 2.8 |
| MODERADAMENTE DIFERENCIADO | NUMERO | % |
| PANCREAS | 21 | 8.5 |
| HIGADO | 14 | 5.6 |
| ESTOMAGO | 12 | 4.8 |
| MAMA | 9 | 3.6 |
| PROSTATA | 6 | 2.4 |
| PULMON | 4 | 1.6 |
| VESICULA BILIAR | 3 | 1.2 |
| LARINGEO | 3 | 1.2 |
| BRONQUIOS | 2 | 0.8 |
| INTESTINO DELGADO | 2 | 0.8 |
| VIAS BILIARES | 1 | 0.4 |
| PERITONEO | 1 | 0.4 |
| SUBTOTAL | 78 | 31.7 |
| BIEN DIFERENCIADO | NUMERO | % |
| PANCREAS | 11 | 4.4 |
| ESTOMAGO | 7 | 2.8 |
| RIÑON | 4 | 1.6 |
| DESCONOCIDO | 2 | 0.8 |
| PROSTATA | 1 | 0.4 |
| VESICULA BILIAR | 1 | 0.4 |
| PULMON | 1 | 0.4 |
| SUBTOTAL | 27 | 10.9 |
| TOTAL | 112 | 45.4 |

ADENOCARCINOMA MAL DIFERENCIADO



ADENOCARCINOMA MOD DIFERENCIADO



ADENOCARCINOMAS BIEN DIFERENCIADO

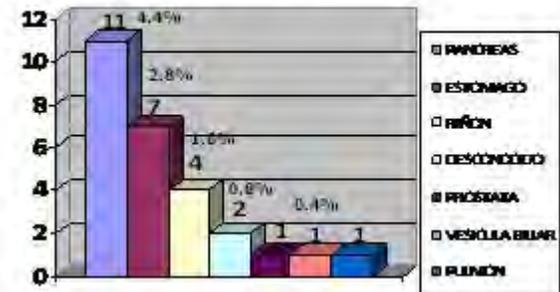
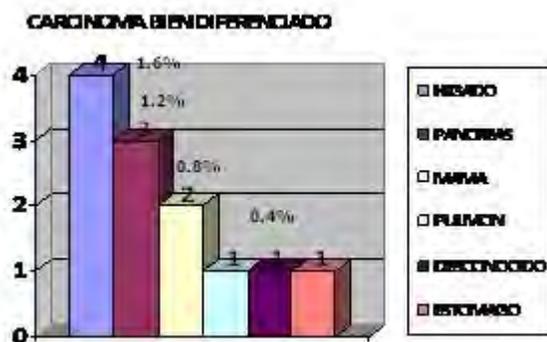
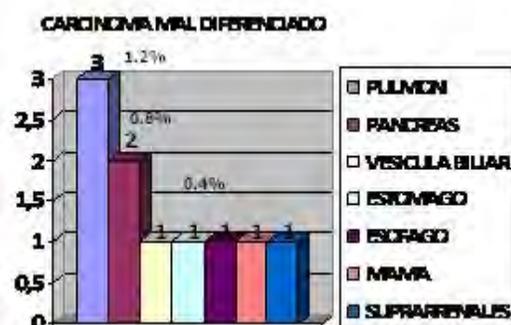
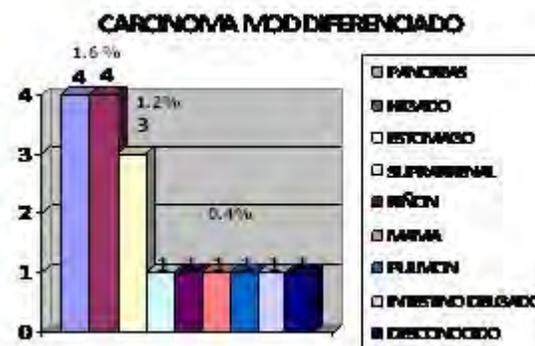


TABLA 14. ORIGEN DEL PRIMARIO DEACUERDO A LA CATEGORIA CARCINOMA

| MAL DIFERENCIADO | NUMERO | % |
|-----------------------------------|-----------|-------------|
| PULMON | 3 | 1.2 |
| PANCREAS | 2 | 0.8 |
| VESICULA BILIAR | 1 | 0.4 |
| ESTOMAGO | 1 | 0.4 |
| ESOFAGO | 1 | 0.4 |
| MAMA | 1 | 0.4 |
| SUPRARRENALES | 1 | 0.4 |
| SUBTOTAL | 10 | 4.0 |
| MODERADAMENTE DIFERENCIADO | NUMERO | % |
| PANCREAS | 4 | 1.6 |
| HIGADO | 4 | 1.6 |
| ESTOMAGO | 3 | 1.2 |
| SUPRARRENAL | 1 | 0.4 |
| RIÑON | 1 | 0.4 |
| MAMA | 1 | 0.4 |
| PULMON | 1 | 0.4 |
| INTESTINO DELGADO | 1 | 0.4 |
| DESCONOCIDO | 1 | 0.4 |
| SUBTOTAL | 17 | 6.9 |
| BIEN DIFERENCIADO | NUMERO | % |
| HIGADO | 4 | 1.6 |
| PANCREAS | 3 | 1.2 |
| MAMA | 2 | 0.8 |
| PULMON | 1 | 0.4 |
| DESCONOCIDO | 1 | 0.4 |
| ESTOMAGO | 1 | 0.4 |
| SUBTOTAL | 12 | 4.8 |
| TOTAL | 39 | 15.7 |



Referencias bibliográficas.

1. F. Losa, L. Camacho y J. Valencia. Cáncer de origen desconocido. *Med Clin.* 2007;129: 23-26.
2. F. Losa, J. Germàn, L. Camacho, R. Niubó, et al. Planteamiento diagnóstico y terapéutico frente al cáncer de presentación metastásica y origen desconocido *Rev Clin Esp.* 2002;202:604-614.
3. P. Valdés y R. Pichardo-Bahena. Cáncer de primario desconocido. Revisión basada en evidencias. *Medica Sur.*2003; 10: 115-121.
4. N. Pavlidis. Cancer of unknown primary: biological and clinical characteristics. *Ann Oncol* 2003; 14 (Suppl 3): 111–118.
5. G. Viale , G. Mastropasqua, N. Pavlidis, M. Dicato, et al. Diagnostic and therapeutic management of carcinoma A of unknown primary. *Annals of Oncology* 17. 2006; (Supplement 10): 163–167.
6. E. Briasoulis, N. Pavlidis, E. Felip, et al. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.*2009;(Supplement 4): 154–155.
7. N. Pavlidis, K. Fizazi. Cancer of unknown primary (CUP). *Crit Rev Oncol-Hematol.* 2005;54:243–250.
8. S. Hammar. Metastatic adenocarcinoma of unknown primary origin. *Hum Pathol.* 1998;29:1393-402.
9. F. Hillen. Unknown primary tumours. *Postgrad Med J.* 2000;76: 690-693.
10. G. Varadhachary, J. Abbruzzese, R. Lenzi. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. *Cancer.* 2004; 100: 1776–1785.
11. L. Dennis, K. Oien. Hunting the primary: novel strategies for defining the origin of tumours. *J Pathol.* 2005; 205: 236–247.
12. B. Llombart, C. Monteagudo, J. Lopez-Guerrero, et al. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of 20 cases of Merkel cell carcinoma in search of prognostic markers. *Histopathology.* 2005; 46: 622–634.
13. T. Tot. Cytokeratins 20 and 7 as biomarkers: usefulness in discriminating primary from metastatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer.* 2002; 38: 758–763.
14. R. Bender, G. Erlander. Molecular classification of unknown primary cancer. *Seminars in*

- oncology.2009; 36: 38-46.
15. E. Briasoulis, C. Tolis, J. Bergh, N. Pavlidis. ESMO Guidelines Task Force. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of cancers of unknown primary site. *Ann Oncol.* 2005; 16: 75–76
 16. A. Jemal, R. Siegel, E. Ward, Y. Hao, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59: 225-249.
 17. H. Blaszyk, A. Hartmann, J. Bjomsson. Cancer of unknow primary: clinicopathologic correlations. *APMIS.* 2003; 111: 1089-1094.
 18. A. Van De Wouw, R. Jansen, E. Speel, H. Hillen, et al. The unknown biology of the unknown primary tumour: a literature review. *Annals of Oncology.* 2003; 14: 191–196.
 19. M. Chorost, M. Lee, C. Yeoh, et al. Unknown primary. *J Surg Oncol* 2004; 87: 191-233.
 20. G. Jerusalem, A. Rorive, G. Ancion, R. Hustinx, et al. Diagnostic and therapeutic management of carcinoma of unknown primary: radio-imaging investigations. *Annals of Oncology.* 2006: 168–176.
 21. A. Barami, L. Truong, J.Ro. Undifferentiated tumor: true identity by immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med.* 2008; 132: 326-348.
 22. D. Rades, G. Kuhnel, I. Wildfang, et al. Localised disease in cancer of unknown primary: the value of positron emission tomography (PET) for individual therapeutic management. *Ann Oncol.* 2001; 12: 1605–1609.
 23. G. Pentheroudakis, N. Pavlidis. Perspectives for targeted therapies in cancer of unknown primary site. *Cancer Treatment Reviews.* 2006; 32: 637– 644.
 24. G. Huebner, H. Link, C. Kohne, M. Stahl, et al. Paclitaxel and carboplatin vs gemcitabine and vinorelbine in patients with adeno- or undifferentiated carcinoma of unknown primary: a randomised prospective phase II trial. *British Journal of Cancer.* 2009;100: 44 – 49.
 25. B. Schneider, B. Reyes, J. Muler, et al. Phase II trial of carboplatin, gemcitabine, and capecitabine in patients with carcinoma of unknown primary site. *Cancer.* 2007; 110: 770-775.
 26. R. Bleicher, M. Morrow. MRI and breast cáncer; role in detection diagnosis, and stanging. *Oncology.* 2007; 21: 1521-1528.
 27. N. Pavlidis. Fourty years experience of treating cancer of unknown primary. *Acta Oncologica.* 2007; 46: 592-601
 28. M. Janssen-Heijnen, S. Houterman, V. Lemmens, M. Louwman. Age and co-morbidity in

- cancer patients: a population-based approach. *Cancer Treat Res.* 2005;124:89–107.
29. L. Michelle, G. James, S. Mechalakos, M. Wolden, et al. Intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer of unknown primary: toxicity and preliminary efficacy. *Int. J. Radiation oncology biol. Phys.* 2008; 70: 1100–1107.
 30. A. Piga, R. Gesuita, V. Catalano, R. Nortilli, et al. Identification of clinical prognostic factors in patients with unknown primary tumors treated with a platinum-based combination. *Oncology.* 2005; 69: 135-144
 31. F. Greco, N. Pavidlis. Treatment for patients with unknown primary carcinoma and unfavorable prognostic factors. *Seminars in oncology.* 2009; 36: 65-74.

