

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de estudios de postgrado e investigación
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán" 3

CANCER DE PRIMARIO DESCONOCIDO.
ANALISIS DE FACTORES PRONOSTICOS Y
RESPUESTA AL TRATAMIENTO.
EXPERIENCIA EN EL INCMNSZ 1988-2000.

300148

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
Especialista en Medicina Interna

P R E S E N T A

DR. HAROLD ISMAEL AYALA PALMA

Tutor: Dra. Myrna Gloria Candelaria



INCMNSZ

MEXICO, D. F.

2008



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de estudios de postgrado

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**CÁNCER DE PRIMARIO DESCONOCIDO. ANÁLISIS DE
FACTORES PRONÓSTICOS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO.
EXPERIENCIA EN EL INCMNSZ 1988-2000.**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

Especialista en Medicina Interna

P R E S E N T A

DR. HAROLD ISMAEL AYALA PALMA

TUTOR

Dra. Myrna Gloria Candelaria

AUTORIZACIONES



Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

Dirección de enseñanza.



Dra. Myrna Gloria Candelaria
Tutor



INCMNSZ

INSTITUTO NACIONAL

DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION

"DR. SALVADOR ZUBIRAN"

DIRECCION DE ENSEÑANZA

México, D.F.



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

U. N. A. M.

2

AGRADECIMIENTOS

Al instituto por los momentos más gratos de mi vida.

A mis padres la Sra. Nelly Palma y al Sr. Ismael Ayala por todo el cariño y apoyo a través de los años. Gracias y los quiero mucho.

A mis hermanos Raciél y Berenice por haber compartido una niñez y por seguir juntos en las buenas y en las malas.

A mi esposa Sagrario por el amor, comprensión, apoyo y por su compañía en las noches de estudio y trabajo para que esta tesis se llevara a cabo. Te amo.

A la Dra. Myrna por su tiempo y sus consejos. Gracias.

Al Dr. Dan Green por su ayuda incondicional. Gracias.

INDICE

Antecedentes	1
Planteamiento del problema	17
Justificación	18
Objetivos	19
Criterios de inclusión y exclusión	20
Tipo de estudio y diseño	21
Material y métodos	22
Pacientes	22
Evaluación clínica	23
Tratamiento	24
Análisis estadístico	26
Resultados	27
Discusión	36
Conclusiones	44
Bibliografía	45
Tablas	52
Anexos	67

ANTECEDENTES.

Cancer metastásico de primario desconocido.

Definición.

Es un grupo de tumores heterogéneos que son diagnosticados con metástasis sin un lugar primario determinado. La definición desde el punto de vista clínico varía de estudio a estudio pero como mínimo debemos tener una biopsia positiva para neoplasia maligna que no es consistente con tumor primario del sitio anatómico de la muestra; y no se documenta tumor primario después de una evaluación clínica completa (incluyendo exploración de genitales, toma de citología cervical, revisión mamaria, exploración rectal y sangre oculta en heces), laboratorios generales, radiografía de tórax, mamografía y TAC abdominopélvica (5).

Epidemiología

El cáncer metastásico de primario desconocido (CMPD) es un padecimiento que ocurre en 5-15% de todas las neoplasias, su presentación es muy variada y los síntomas y signos dependen del sitio involucrado (1,2). El pronóstico de esta entidad es malo con supervivencia de 3-4 meses, 25% viven al año del diagnóstico y menos del 10% a los 5 años (4).

El CMPD tiene presentación clínica, historia natural e histología variable que hace difícil su evaluación diagnóstica y tratamiento. Los pacientes con este padecimiento tienen enfermedad diseminada al momento del diagnóstico (3). Con la

intención de obtener un pronóstico más definido y administrar un tratamiento dirigido, diferentes investigadores han descrito las líneas de abordaje diagnóstico en función del sitio metastásico (4,6,7).

Estudios de costo beneficio han demostrado que el abordaje diagnóstico incrementa la supervivencia de 9.8%, con un costo anual aproximadamente de 2.8 millones de dólares. Si consideramos que hay 1.2 millones de nuevos casos de neoplasias malignas al año y el 10% corresponde a CMPD, el costo global por año excede los 1.5 billones de dólares (11).

Lo anterior muestra que el abordaje diagnóstico de estos pacientes debe incluir la revisión histopatológica con tinciones de inmunohistoquímica, además de la búsqueda dirigida de pacientes que se encuentren dentro de los grupos de presentación clínica con buen pronóstico (11,12). En un estudio retrospectivo de 657 pacientes, el análisis multivariado identificó la presentación en ganglios linfáticos e histología neuroendócrina como factores pronósticos independientes de buen pronóstico. En cambio el sexo masculino, número de órganos involucrados, adenocarcinoma, involucro hepático y suprarrenal fueron factores de pobre pronóstico (12).

Cuadro clínico

El CMPD se caracteriza por ser un grupo de neoplasias de comportamiento biológico incierto, expansión clonal, metástasis temprana, sitio primario oculto, agresividad y ausencia de manifestaciones clínicas incipientes (10).

Los órganos involucrados como presentación inicial pueden ser únicos o múltiples e involucra por orden de frecuencia ganglios linfáticos, pulmón, hueso e hígado. En la tabla 1 se muestran tres estudios que coinciden con los principales órganos involucrados.

En la tabla 2 se muestran los sitios primarios anatómicos divididos después del abordaje inicial. El estudio de Le Chevalier fue realizado en autopsias, analizó la presentación inicial y los sitios primarios más frecuentes (9). Este estudio concluye que los sitios primarios en orden de frecuencia son: páncreas, pulmón, riñón, colon y recto. Es importante mencionar que posterior a la autopsia no se identificó el sitio primario en 16% de los casos (4,8,9).

1.- Marcadores tumorales

Los marcadores tumorales son proteínas que pueden ser antígenos, hormonas y productos del metabolismo. Se considera que en la práctica clínica sean sensibles, neoplasia específicos, baratos y su detección sérica y/o urinaria determine enfermedad microscópica (5). La mayoría de estas sustancias se utilizan para pronóstico y seguimiento de las enfermedades neoplásicas, sólo la fracción B de

gonadotropina coriónica humana (Fracción B GCH) y antígeno prostático específico (APE) pueden sugerir de primera instancia el diagnóstico en tumores germinales y en cáncer de próstata, respectivamente. La mayoría de marcadores tumorales son inespecíficos y pueden encontrarse incrementados en diferentes neoplasias, y aún más en situaciones benignas, por lo que no hay que pedir un panel completo de marcadores tumorales ya que no incrementa el valor diagnóstico pero si los costos (17,18).

Se recomienda realizar marcadores tumorales de acuerdo a la presentación clínica de los pacientes (5). En la tabla 3 se describen las situaciones clínicas en que son útiles los marcadores tumorales y en estas destacan: pacientes jóvenes con tumor en mediastino o retroperitoneo, la principal consideración diagnóstica es tumor de células germinales. Esta enfermedad es la única entidad que se puede realizar el diagnóstico con niveles elevados de fracción beta de gonadotropina coriónica y alfafetoproteína, incluso se puede iniciar tratamiento sin resultados de histopatología. Es importante el diagnóstico temprano porque es una neoplasia potencialmente curable.

En mujeres hay dos entidades importantes que son: adenocarcinoma en ganglio axilar y carcinomatosis peritoneal. Los niveles séricos de Ca 15-3 y niveles de estrógenos y progesterona en tejido son útiles en el diagnóstico de cáncer de mama, aún si no hay lesión clínica y/o radiológica. En carcinomatosis peritoneal es útil el Ca 125 en la búsqueda de cáncer de ovario; pero en carcinomatosis peritoneal de primario desconocido también podemos encontrar niveles elevados de este marcador tumoral. Por último en hombres es útil el APE para cáncer de próstata.

En nuestra institución se pidieron 10799 marcadores tumorales en 1999. Los mas solicitados fueron en orden de frecuencia: APE, alfafetoproteína (AFP), fracción B GCH y antígeno carcinoembrionario (ACE) (13). La tabla 4 muestra la distribución, cantidad y frecuencia de los marcadores tumorales más solicitados. Esta información nos ilustra el impacto económico que representa el abordaje diagnóstico en nuestro medio.

II.-Estudios de gabinete

Algunos autores sugieren la radiografía de tórax como abordaje diagnóstico inicial. La tomografía abdominopélvica identifica neoplasia primaria de 32 a 44%, y actualmente es aceptada como estudio inicial en CMPD. Es importante señalar que la tomografía de tórax puede encontrar tumor primario en 14% de los casos y revela una de cada 7 lesiones que no se ven en la radiografía de tórax (14,15). Los estudios de medicina nuclear no demuestran utilidad para valorar la extensión de una neoplasia conocida y no deben ser utilizados para la búsqueda de neoplasia sin un origen determinado.

Otro método que últimamente se ha investigado en CMPD es la tomografía emisora de positrones (TEP), marcada con F fluoro-2- deoxi D glucosa que demostró ser útil en neoplasias de cabeza y cuello de primario desconocido. La TEP muestra neoplasia primaria en 24% de pacientes sin diagnóstico después de un abordaje completo; estos resultados no han sido reproducibles por problemas técnicos (16). Los

estudios baritados encuentran 6 a 10% de neoplasias en tubo digestivo bajo y alto respectivamente ; se deben solicitar si se sospecha neoplasia primaria a este nivel (27).

III.-Patología

El patólogo tiene un papel importante en el diagnóstico de CMPD. En el estudio de tejido con microscopia de luz en orden de frecuencia se encuentra adenocarcinoma (60%), adenocarcinoma o carcinoma pobremente diferenciado (30%), neoplasia maligna pobremente diferenciada (5%) y carcinoma epidermoide (5%) (19,20,21). La complejidad de la evaluación histopatológica está relacionada con el grado de diferenciación. En tumores poco diferenciados se debe identificar el origen epitelial, hematopoyético, mesenquimatoso o neuroectodérmico mediante estudios de citogenética, inmunohistoquímica y microscopia electrónica.

En los últimos años surgió una gran cantidad de inmunoperoxidasas (23), que aunado al desarrollo de técnicas de inmunohistoquímica se han identificado subgrupos de pacientes con buen pronóstico. Estas técnicas son actualmente el eje central de la investigación especialmente en los casos de carcinomas pobremente diferenciados (22). En ocasiones el diagnóstico diferencial de linfomas, sarcomas, melanoma es difícil, pero las inmunoperoxidasas permiten diferenciar diferentes tipos histológicos: CD 45 y Ki 1 identifican linfomas; desmina y vimentina a sarcomas y Hmb45 a melanoma. Otros tumores que pueden ser pobremente diferenciados como carcinoma epidermoide se utiliza antígeno epitelial de membrana y citoqueratina; en carcinomas neuroendocrinos la cromogranina A, sinaptofisina y enolasa neurona específica; por

último en tumores germinales la fracción B GCH y AFP; todas estas inmunoperoxidasas son algunas dentro de una gran cantidad que ayudan al diagnóstico de neoplasias pobremente diferenciadas.

La microscopia electrónica es útil en 15% de los casos sobre todo en neoplasias pobremente diferenciadas que no son identificadas por microscopía de luz (24). Con este método podemos observar estructuras celulares, como melanosomas (melanoma), gránulos con centro denso (tumores neuroendocrinos) y reticulo endoplásmico abundante (linfoma). La microscopia electrónica ayuda al diagnóstico pero no es mejor que los estudios de inmunohistoquímica.

En la figura 1 podemos observar un diagrama del abordaje diagnóstico sugerido en base al resultado de la biopsia. Si el tumor es indiferenciado hay que mandar tejido para estudio de citogenética, inmunohistoquímica y microscopia electrónica en busca de algún diagnóstico de buen pronóstico como linfoma, neoplasias de origen germinal o carcinoma neuroendocrino. En caso de resultado histológico de carcinoma epidermoide con involucro en ganglios cervicales hay que realizar estudios endoscópicos para la búsqueda de tumores de cabeza y cuello. Si la presentación es en ganglios cervicales bajos o supraclaviculares se investigará cáncer de pulmón. Por último el adenocarcinoma en la región supradiafragmática en hombre se considerará a cáncer de pulmón y en mujer cáncer de mama. En región infradiafragmática cáncer de páncreas es la primera posibilidad, en hombre además cáncer de próstata y en mujer cáncer de ovario.

El estudio citogenético es útil en ciertas neoplasias, se utiliza como un dato de remisión y respuesta al tratamiento (cromosoma Philadelphia en leucemia granulocítica crónica y alteración en el cromosoma 12 en tumores germinales). Se ha utilizado hibridación in situ con fluorescencia como herramienta diagnóstica útil del isocromosoma en brazo corto del cromosoma 12 en tumor de células germinales extragonadales que en un inicio se diagnosticó como CMPD indiferenciado (25).

IV.-Abordaje diagnóstico por sitios específicos

El abordaje extenso en CMPD no aumenta pronóstico y supervivencia pero sí los costos. Un estudio realizado por Abbruzzese y cols demostró que una evaluación diagnóstica limitada identificaba pacientes con neoplasias con potencial respuesta al tratamiento y se incrementaba la supervivencia en el grupo estudiado (12). Además tomando en cuenta otros estudios costo beneficio es importante una evaluación limitada con énfasis en busca de neoplasias con mejor pronóstico (4,11).

En pacientes con CMPD por arriba del diafragma los sitios primarios más frecuentes son cáncer de pulmón, cabeza o cuello. El cáncer de pulmón es el primer diagnóstico a considerar y este puede ser comprobado o descartado mediante radiografía o tomografía de tórax. Si la presentación clínica es un ganglio cervical hay que considerar el diagnóstico de linfoma o adenocarcinoma. Si se descarta histológicamente linfoma y se demuestra un adenocarcinoma, carcinoma epidermoide o carcinoma indiferenciado es probable que el sitio primario se encuentre en cabeza o cuello (28,29). En caso de adenopatía cervical baja o supraclavicular con resultado

histológico de adenocarcinoma, carcinoma epidermoide o carcinoma indiferenciado, la probabilidad de que el sitio primario sea en cabeza y cuello es bajo, en este caso las principales opciones a investigar son cáncer de pulmón o del tracto gastrointestinal (28). Otra presentación supradiaphragmática de CMPD es mujer con adenomegalia axilar, que aún con receptores de estrógeno y progesterona negativos y en ausencia de lesión demostrable clínica y radiológicamente la primera opción diagnóstica es cáncer de mama (30). Los niveles elevados de receptores de estrógeno y progesterona y niveles incrementados de Ca 15-3 apoyan el diagnóstico. El melanoma también puede involucrar ganglio axilar, los estudios de inmunohistoquímica y microscopía electrónica son herramientas útiles en el diagnóstico.

La presentación anatómica de CMPD por debajo del diafragma como regla general se debe investigar cáncer de páncreas.

En jóvenes con tumor o linfadenopatía inguinal o retroperitoneal, el diagnóstico inicial a investigar es tumor de células germinales, aunque se debe descartar la posibilidad de linfoma si la histología es poco diferenciada (31,32). Como se señaló anteriormente, la determinación de fracción B GCH y AFP son útiles para el diagnóstico de un tumor de origen germinal.

Las presentaciones de CMPD que se consideran de mejor pronóstico merecen un abordaje más intenso porque se puede ofrecer tratamiento dirigido. Estas son :

- Mujer con carcinomatosis peritoneal.
- Mujer con metástasis a ganglio axilar.
- Hombre con metástasis a hueso e incremento en los niveles de APE.
- Tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados.
- Cáncer epidermoide y adenocarcinoma en ganglios cervicales.
- Metástasis a ganglios inguinales.
- Carcinoma anaplásico de la línea media.

Mujer con carcinomatosis peritoneal

Es este grupo las consideraciones diagnósticas y terapéuticas son similares a aquellas pacientes con cáncer de ovario (8,33). Este síndrome neoplásico peritoneal ha sido llamado carcinoma seroso extraovárico multifocal o carcinoma seroso papilar peritoneal. Se describió por primera vez en 1959 por Swerdow y posteriormente en 1990 había más de 150 casos. La presentación clínica más frecuente es distensión abdominal, ascitis y adenomegalias intrabdominales. Generalmente los niveles de CA 125 son >1000U/ml. La supervivencia es de 16 meses (entre 11 y 24 meses), la supervivencia mayor a 2 años es de 16%. El tratamiento se basa en cisplatino con respuesta completa en 20% (34).

Mujer con metástasis a ganglio axilar

Se debe sospechar cáncer de mama hasta demostrar lo contrario (35,36,37). Se encuentra mamografía positiva en 50%. Aún en ausencia de tumor palpable o

anormalidades en la mastografía, la mastectomía muestra tumor primario oculto en 65 a 75% de los casos (35). El abordaje recomendado es la resección del ganglio axilar, medición sérica de Ca 15-3 y receptores de estrógeno y progesterona en tejido.

Las pacientes con metástasis aisladas en ganglio axilar se clasifican y tratan como estadio II de cáncer de mama. El tratamiento con hormonoterapia, cirugía axilar y control local con cirugía y/o radioterapia y quimioterapia adyuvante provee supervivencia de 50% a 5 años (35).

Hombre con metástasis a hueso e incremento en niveles de APE

Las metástasis óseas, especialmente si son osteoblásticas, incrementan la sospecha de cáncer de próstata (36,37). El APE sérico elevado y/o en tejido de próstata con carcinoma confirma el diagnóstico (37). El tratamiento hormonal paliativo es excelente con supervivencia por varios años.

Tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados

El origen biológico de esta enfermedad es desconocido y la clasificación controversial. En la literatura se mencionan como tumor neuroendocrino pobremente diferenciado, carcinoma neuroendocrino anaplásico y carcinoma de células pequeñas extrapulmonar (39). Se caracteriza por crecimiento rápido e involucro de mediastino, retroperitoneo o ganglios linfáticos cervicales; algunos pueden tener afección hepática y ósea, pero sin el cuadro clínico e histológico característico de los tumores carcinoides. La inmunohistoquímica es positiva para enolasa neurona específica y la microscopía electrónica muestra característicamente gránulos neurosecretorios.

Los pacientes con tratamiento basado en cisplatino tienen tasa de respuesta del 50%; algunos pacientes tienen respuesta completa y otros tienen supervivencia prolongada libre de enfermedad (3,43).

Cáncer epidermoide y adenocarcinoma en ganglios cervicales

Los pacientes con carcinoma epidermoide en ganglios cervicales superiores se debe investigar neoplasias de cabeza y cuello (35). Está indicado realizar inicialmente radiografías de tórax, senos paranasales y tomografía de cabeza y cuello. Si los resultados son negativos el siguiente paso es realizar bajo anestesia general nasofaringoscopia, laringoscopia, broncoscopia y endoscopia. En 20 a 50% se identifica la neoplasia primaria después de este cuádruple abordaje endoscópico (34). Si no se identifica tumor primario se aconseja tomar biopsias a ciegas de nasofaringe, amígdalas y base de la lengua. Si el sitio primario aún no se identifica se da tratamiento como neoplasia de cabeza y cuello (disección radical de cuello, radioterapia o ambos), con tasa de curación del 20 a 30% (35).

En pacientes con carcinoma epidermoide o adenocarcinoma con involucro de ganglio cervical bajo, incrementa la posibilidad de tumor gastrointestinal o cáncer de pulmón. Después del examen clínico de cabeza, cuello y radiografía de tórax, si no se identifica la neoplasia primaria se debe realizar tomografía de tórax y broncoscopia. Si permanece oculto el sitio primario se da tratamiento con radioterapia. Esta produce supervivencia a largo plazo de 10 a 15%.

Metástasis a ganglios inguinales

El CMPD en ganglio inguinal único tiene una frecuencia del 1 a 3.5% de los pacientes. Si no se detecta el origen primario se debe realizar excisión del ganglio. El diagnóstico mas frecuente es enfermedad de Hodgkin o linfoma no Hodgkin. Las opciones terapéuticas son excisión, disección superficial, biopsia excisional con o sin radioterapia, disección del ganglio inguinal o quimioterapia. En una pequeña proporción de los pacientes el tratamiento quirúrgico local es suficiente.

Por otro lado es importante mencionar el melanoma metastásico que se presenta en 5% de los pacientes sin un sitio primario aparente. Para este grupo el tratamiento y la supervivencia es compatible con el melanoma convencional en estadio II. El tratamiento consiste en disección radical del ganglio inguinal.

Carcinoma anaplásico de la línea media

También es llamado síndrome de células germinales extragonadal. Se presenta en hombres jóvenes con neoplasias de la línea media que involucran mediastino o retroperitoneo, con menos frecuencia glándula pineal y región presacra (con o sin incremento en los niveles de gonadotropina coriónica humana y alfafetoproteína) (43). Los estudios de citogenética son positivos para el isocromosoma del cromosoma 12. La respuesta global al tratamiento es del 80% e incluye 50% de respuesta completa.

Algunos autores sugieren que pacientes de ambos sexos con carcinoma pobre o indiferenciado y cuadro clínico similar a síndrome de células germinales

extragonadales se benefician de tratamiento dirigido a neoplasias de origen germinal (44). Este subgrupo de pacientes tienen una tasa de respuesta de 50% y remisión completa de 30% con quimioterapia a base de cisplatino; alrededor del 10% pueden tener supervivencia a largo plazo.

Las distintas modalidades de tratamiento específico de acuerdo a los hallazgos en el abordaje diagnóstico inicial se analizan en la tabla 6. Esta tabla nos divide los tipos de tratamiento local, hormonoterapia y quimioterapia, esta última en neoplasias con buena respuesta y potencialmente curables. El carcinoma epidermoide de cabeza y cuello así como el melanoma el principal tratamiento es local. En cáncer de próstata, mama y endometrio una parte importante del tratamiento es la hormonoterapia. Las neoplasias potencialmente curables como linfomas, tumor de células germinales y tumores del trofoblasto se benefician de tratamiento sistémico dirigido. Por último el cáncer de ovario y pulmón son considerados entidades que se benefician de quimioterapia debido a que se puede obtener respuesta significativa.

Si después del abordaje inicial señalado anteriormente no se identifica sitio primario, se establece el diagnóstico de CMPD. Se deben identificar las presentaciones clínicas de buen pronóstico para ofrecer tratamiento específico. Los subgrupos de buen pronóstico con su tratamiento se resumen en la tabla 7. En esta se muestra que las neoplasias de cabeza y cuello, carcinoma en ganglios inguinales y ganglio periférico único se da tratamiento local (quirúrgico y/o radioterapia). La presentación de adenocarcinoma en ganglio axilar y enfermedad lítica-blástica en mujeres se trata como

cáncer de mama y en la última además se incluye radioterapia local. En carcinoma neuroendocrino y neoplasias pobremente diferenciadas se da tratamiento a base de cisplatino. Por último en hombres con metástasis óseas y APE elevado se da tratamiento hormonal para cáncer de próstata y tratamiento local para las metástasis óseas.

Después del diagnóstico histopatológico, las neoplasias específicas como linfoma, melanoma, sarcoma, tumor de células germinales o cáncer de próstata deben recibir tratamiento de acuerdo con las guías actuales. El pronóstico de estos pacientes no se ve influenciado por la presentación clínica de CMPD.

Los esquemas de quimioterapia más utilizados para pacientes que no se encuentran en los grupos de mejor pronóstico son el cisplatino y adriamicina. La mitomicina C se ha utilizado sola o en combinación y su tasa de respuesta se encuentra alrededor del 20% con supervivencia de 2 a 11 meses (44,49).

Hay un estudio fase II donde se demuestra que la combinación de cisplatino con paclitaxel y etopósido oral resulta en una tasa de respuesta global del 47% (13% respuesta completa) y mediana de supervivencia de 13.4 meses. Estos resultados aunado a otros que incluyen docetaxel más cisplatino pueden ser nuevos fármacos que sean efectivos en CMPD, pero todavía faltan más estudios en el futuro para comprobarlo (56-57).

En el caso que se considere quimioterapia empírica, el clínico debe tomar en cuenta el estado general del paciente, las complicaciones relacionadas a la neoplasia como dolor, hemorragia, obstrucción y tos; así como alteraciones cardiovasculares y metabólicas que con la terapéutica sistémica puede empeorar la situación clínica del paciente (33).

Es difícil recomendar una quimioterapia en el subgrupo de peor pronóstico, como se ha notado, la tasa de respuesta es baja y la supervivencia corta, por lo tanto la terapia expone al paciente a condiciones tóxicas con poco beneficio. La quimioterapia generalmente se reserva en pacientes jóvenes con buen estado general, riesgo bajo de toxicidad y oportunidad de remisión de 20 a 30% a corto plazo.

Los pacientes con involucro de un solo órgano se considera tratamiento local. Por ejemplo metástasis óseas aisladas se benefician con radioterapia, los ganglios linfáticos se extirpan y si es necesario se da radioterapia. La enfermedad limitada a cerebro debe realizarse biopsia y ser tratada con cirugía o radioterapia. Pacientes con enfermedad limitada a hígado se debe valorar resección quirúrgica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se realizó un estudio retrospectivo, retrolectivo en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ). Se analizó la experiencia desde enero de 1988 hasta diciembre de 2000 con el fin de detectar factores epidemiológicos, clínicos, laboratorio, gabinete e histopatológicos con impacto pronóstico de supervivencia y predicción de respuesta al tratamiento en pacientes con CMPD diagnosticados y tratados en el INCMNSZ.

JUSTIFICACIÓN.

Diversos investigadores han estudiado a CMPD para tratar de identificar factores independientes con impacto pronóstico. Entre estos destacan características histológicas favorables de respuesta al tratamiento.

El avance de técnicas en citogenética, inmunohistoquímica y microscopía electrónica han incrementado la eficacia diagnóstica en pacientes con CMPD, así como la identificación de subgrupos de pacientes con presentaciones clínicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas de mejor pronóstico. Ello ha permitido ampliar y ofrecer nuevas y mejores opciones terapéuticas.

El INCMNSZ es un centro de referencia de padecimientos de tercer nivel, incluyendo problemas oncológicos que representan un abordaje diagnóstico y terapéutico complicado. Dadas las características del CMPD, es importante reconocer el grupo de pacientes que podrían beneficiarse de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, para optimizar por una parte el uso de recursos institucionales (laboratorio y gabinete), además de poder ofrecer manejo a los pacientes con posibilidades de respuesta.

Es importante conocer los factores demográficos, comportamiento clínico, características histopatológicas y respuesta al tratamiento del CMPD en nuestro medio, ya que no existen estudios en población mexicana que analicen este padecimiento.

OBJETIVOS.

Primarios

- 1.- Analizar la experiencia de CMPD en el INCMNSZ.
- 2.- Determinar, a través de análisis de regresión de Cox, el impacto pronóstico en la supervivencia de diversas variables clínicas, laboratorio, gabinete, histopatológicas y de tratamiento en pacientes con el diagnóstico de CMPD.
- 3.- Analizar la extensión de la evaluación diagnóstica y compararla con la publicada por otros autores.

Secundarios

- 1.- Describir variables demográficas en el grupo de estudio.
- 2.- Describir signos, síntomas y la presentación clínica más frecuente y su relación con la supervivencia.
- 3.- Determinar el sitio y número de órganos involucrados y su correlación con el pronóstico.
- 4.- Analizar la frecuencia de los diagnósticos histológicos y su correlación con el pronóstico.
- 5.- Determinar la supervivencia global y mediana de supervivencia.
- 6.- Determinar la supervivencia global, mediana de supervivencia de los pacientes que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico y quimioterapia.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Pacientes de ambos sexos mayores de 15 años con el diagnóstico de CMPD atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el período de tiempo señalado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Identificación durante el abordaje diagnóstico o seguimiento de un sitio primario del tumor.

Exclusión de diagnóstico de malignidad durante el abordaje diagnóstico o seguimiento.

TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO.

Cohorte retrospectiva, retrolectiva, no comparativa con el diagnóstico de CMPD tratados en el INCMNSZ de enero de 1988 a diciembre de 2000.

La supervivencia global se definió de la fecha del diagnóstico a la muerte, pérdida del seguimiento o fecha de última consulta.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se captaron 106 expedientes clínicos en el sistema de diagnósticos del archivo clínico con los diagnósticos siguientes: cáncer metastásico de primario desconocido, neoplasia de primario desconocido y tumor maligno de sitios no especificados, mediante las claves específicas del CIE-10. Se revisaron los expedientes clínicos que cumplieran los criterios de inclusión especificados anteriormente. Setenta y seis pacientes cumplieron con todos los requisitos propuestos en el estudio.

Se obtuvieron datos clínicos y paraclínicos, procedimientos quirúrgicos, órganos involucrados, tipo de tratamiento, respuesta al tratamiento, toxicidad, histopatología e inmunohistoquímica. Se analizaron las fechas de ingreso al Instituto, diagnóstico, último seguimiento y fecha de defunción de cada uno de los expedientes estudiados. Las variables se almacenaron en la hoja de recolección que se describe en el anexo I. Las descripciones de las variables se encuentran en los anexos II, III, IV y V. Se hizo un análisis descriptivo y el análisis estadístico se llevo a cabo con el software SPSS for Windows versión 10.0, SPSS Inc 1989-1999.

Pacientes. Setenta y seis pacientes fueron estudiados de enero de 1988 a diciembre de 2000. La población estudiada fueron pacientes diagnosticados como CMPD. Los pacientes en los que durante su evaluación se encontró un sitio primario fueron excluidos.

Evaluación clínica. Todos los pacientes estudiados con CMPD cumplían con una evaluación básica que consistió en historia clínica, exploración física que incluyó exámen de mama y pélvico en mujeres, y testicular y próstata en hombres, estudios de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, exámen general de orina y sangre oculta en heces). En los casos que se determinaron niveles de marcadores tumorales: alfafetoproteína (AFP), antígeno carcinoembrionario (ACE), antígeno prostático específico (APE), Ca 125 y fosfatasa ácida prostática (PAP), se documentaron para ulterior estudio. En relación a los estudios de gabinete, se analizaron los siguientes:

- Telerradiografía posteroanterior de tórax
- Tomografía axial computadorizada de abdomen
- Tomografía axial computadorizada de pelvis
- Tomografía axial computadorizada de cráneo
- Tomografía axial computadorizada de tórax
- Estudios radiológicos simples y contrastados de tubo digestivo
- Estudios radiológicos simples y contrastados del tracto genitourinario
- Estudios endoscópicos del tubo digestivo
- Estudios de medicina nuclear (gamagrafía) de hígado, bazo y vías biliares
- Estudios de medicina nuclear (gamagrafía) de hueso
- Estudios de medicina nuclear (gamagrafía) de pulmón

En todos los casos se obtuvo diagnóstico histopatológico, diferenciación y en algunos casos se realizó estudios de inmunohistoquímica.

Se identificaron los sitios y el número de órganos involucrados por CMPD. Esto se realizó de acuerdo a la valoración clínica así como los diversos estudios de laboratorio y gabinete. Un órgano se consideró involucrado independientemente del número de metástasis. Se estableció como enfermedad evaluable aquellos sitios con actividad tumoral susceptibles de seguimiento pero no de medición en dos diámetros perpendiculares; se consideraron lesiones con un tamaño unidimensional de por lo menos 1.5 cm. Enfermedad medible fueron aquellos tumores en los cuales se lograron establecer mediciones bidimensionales en dos diámetros perpendiculares y la mínima dimensión perpendicular medible fuera de 1.5cm de diámetro.

Tratamiento. Se analizaron los diferentes tipos de tratamiento utilizados.

Cirugía. A todos los pacientes se obtuvo muestra de tejido, algunos mediante varios procedimientos quirúrgicos dependiendo del sitio involucrado más accesible. Para las manifestaciones en ganglio periféricos se realizó biopsia excisional. En tejidos blandos se realizó biopsia incisional o excisional. En la cavidad torácica se realizó toracoscopia con toma de biopsia o biopsia a cielo abierto. En la cavidad abdominal se realizó laparoscopia con toma de biopsia y laparotomía exploradora con toma de biopsia.

A los pacientes que tenían indicación de urgencia de procedimiento quirúrgico se realizó laparotomía exploradora y el procedimiento realizado fue acorde con los hallazgos transoperatorios.

La cirugía se consideró paliativa en los casos en que se dejó tumor residual microscópico. Los procedimientos quirúrgicos se consideraron para control del dolor, síntomas obstructivos, efecto de masa y hemorragia.

Quimioterapia. Debido a que este estudio es retrospectivo, a través de los años se han intentado varios esquemas de quimioterapia, así que no hay un tratamiento uniforme. Las recomendaciones de tratamiento se realizaron de acuerdo a la literatura actual en el momento del diagnóstico y de acuerdo a las condiciones clínicas y de los resultados de histopatología. La intención de la quimioterapia se definió como *paliativa* cuando se administró a pacientes no operados, con laparotomía exploradora exclusivamente o con un procedimiento quirúrgico paliativo. *Enfermedad extrema* se definió como la presencia de enfermedad metastásica (M1) a cavidad abdominal, hígado o pulmón, acompañada o no de ataque al estado general en el nivel 3 o 4 del ECOG. La quimioterapia fue *adyuvante* en pacientes con historia de resecciones con intento curativo, en estadios IIIA, IIIB y IV.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva para el análisis general de datos (mediana, moda, media y desviación estándar y χ^2). La duración de la supervivencia fue calculada desde el primer día de registro hasta la fecha de muerte o última consulta registrada. Las curvas de supervivencia fueron estimadas con el método de Kaplan-Meier (47). El análisis de regresión de riesgo proporcional de Cox fue utilizado para identificar factores independientes de pronóstico. El riesgo relativo y los intervalos de confianza que corresponden al 95% se derivaron del modelo de Cox.

RESULTADOS.

1.- Características demográficas.

Se incluyeron 76 pacientes, 32 hombres (42.1%) y 44 mujeres (57.8%). El promedio de edad fue de 57.3 años. El rango de edad fue de 16 a 87 años y la mediana de edad para ambos grupos fue de 58 años. En la tabla 8 se muestra las características demográficas de la población estudiada distribuida por edad y sexo.

2.- Manifestaciones clínicas.

Los síntomas más frecuentes fueron malestar general en 45 (59.2%) casos, pérdida de peso en 45 (59.2%) casos, dolor abdominal en 39 (51.3%) casos, distensión abdominal en 10 (13.5%) casos y constipación en 8 (10.5%) casos. Los signos más frecuentes fueron adenomegalias en 23 (30.2%) casos, ascitis en 15 (19.7%), hepatomegalia en 14 (18.4%), ictericia en 8 (10.5%) y derrame pleural en 5 (6.5%) casos. En la tabla 9 se resumen los principales síntomas y signos que presentó nuestra serie de pacientes.

El estado clínico general (Karnofsky) fue menor de 70 en 45 (59.2%) pacientes, puntuación de 80 en 15 (19.7%) pacientes, 90 en 15 (19.7%) pacientes y 100 en un paciente. La tendencia del estado clínico fue de regular a malo.

3.- Exámenes de laboratorio

Los estudios generales que incluyen biometría hemática, química sanguínea y pruebas de funcionamiento hepático se realizaron en los 76 pacientes. Se encontró

leucocitos menor de 3.5 K/mL en 2 (2.6%) pacientes y leucocitos mayor de 12,000 K/mL en 15 (19.7%) pacientes. La hemoglobina fue menor de 10 g/dL en 16 (21%) pacientes. Los niveles de glucosa > 200 mg/dL en 3 (3.9%) casos. La creatinina fue mayor de 1.2 mg/dL en 16 (21%) casos. En relación a las pruebas de funcionamiento hepático la bilirrubina total estuvo incrementada > 1.5 mg/dL en 14(18.4%) casos; la AST estuvo elevada > de 56mg/dL en 24 (31.5%) casos; la ALT fue >69 mg/dL en 26 (34.2%) casos; la fosfatasa alcalina fue > 153 mg/dL en 34 (44%) casos. La deshidrogenasa láctica se realizó en 55 pacientes de los cuales estuvo elevada en 25 (32.8%) casos. Las pruebas de funcionamiento hepático se encontraron alteradas en relación a involucro de hígado.

Se realizaron marcadores tumorales en 54 (71%) pacientes, los más frecuentes fueron ACE en 47 (61.8%) casos, AFP en 45 (59.2%), APE en 7 (9.2%) y Ca 125 en 1 (1.2%) caso. El ACE estuvo elevado en 24 pacientes, 9 con niveles mayor a 100 ng/ml, de estos últimos, 4 con involucro hepático y diagnóstico histológico de adenocarcinoma poco diferenciado. La AFP estuvo elevada en 20 pacientes, sólo 2 casos con niveles > 500 ng/ml. Los principales signos clínicos fueron hepatomegalia en 13 (65%) casos, masa abdominal en 3 (15%) casos, ascitis en 2 (10%) casos, ictericia en 1 (2%) caso y adenopatía cervical en 1 (2%) caso. Los estudios de imagen muestran involucro hepático en 13 (81.2%) pacientes, 2 (12.5%) pacientes en peritoneo y un paciente con adenopatía cervical. El diagnóstico histológico más frecuente fue adenocarcinoma en 16 (80%) casos, 3 (15%) casos con carcinoma epidermoide y un caso con carcinoma neuroendocrino.

El Ca 125 se encontró elevado en dos mujeres con carcinomatosis peritoneal. El APE y la fosfatasa ácida se encontraron en niveles normales.

En ningún caso en el que los niveles de los marcadores tumorales estuvieron elevados se encontró neoplasia primaria. No se evidenció utilidad clínica para la búsqueda de neoplasia primaria en CMPD.

4.- Estudios de imagen

Se realizó radiografía de tórax en 76 pacientes (100%); 52 (68%) estudios fueron normales, 13 (17%) pacientes con metástasis en pulmón y 11 (14.4%) con derrame pleural.

El ultrasonido abdominal se realizó en 42 (55.2%) pacientes. Los hallazgos más frecuentes fueron: 24 (57.1%) casos con metástasis hepáticas, 5 (11.9%) casos con ascitis, 5 (11.9%) casos con litiasis vesicular, 3 (7.1%) casos con hepatopatía crónica y 3 (7.1%) casos con tumor pélvico.

Se realizó tomografía axial computadorizada en 63 (82%) pacientes. Se hizo más de un estudio en cada paciente haciendo un total de 92 estudios. Las alteraciones más frecuentes fueron: metástasis hepáticas en 34 (53.9%) casos, adenopatía abdominal en 12 (19%) casos, ascitis en 12 (19%) casos, carcinomatosis peritoneal en 10 (15.8%) casos y metástasis pulmonar en 9 (14.2%) casos. En la figura 2 se muestra la distribución anatómica de los estudios de tomografía.

Los estudios radiológicos baritados se utilizaron más frecuentemente en los primeros años sólo indicándose en 3 casos de 1995 a 2000. Antes de 1995 se realizaron 30 series gastroduodenales, 10 tránsitos intestinales y 28 colon por enema.; no se evidenció sitio primario.

Se realizó panendoscopia en 49 casos, colonoscopia en 7 casos y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en 5 casos; no se evidencio sitio primario.

Los estudios de medicina nuclear fueron en total 37. De los cuales 23 fueron óseos, 11 hepáticos y 3 pulmonares. Se identificaron 14 metástasis óseas, una en hígado y una en pulmón sin identificar sitio primario. Se realizó resonancia magnética solo en dos pacientes, sin identificar sitio primario.

En promedio se realizaron 5.4 estudios por paciente.

Los sitios de metástasis se documentaron con la exploración física, estudios radiológicos, hallazgos quirúrgicos e histopatología. Los ganglios linfáticos fueron el sitio más frecuente, seguidos de afección a hígado, peritoneo, pulmón y hueso (tabla 10). Los ganglios linfáticos fueron clasificados según el sitio anatómico. De 70 pacientes con involucro a ganglios linfáticos, 14 (20%) estuvieron en región supraclavicular, 6 (8.5%) axilar, 2 (2.8%), inguinal, 8 (11.4%) mediastinal y 16 (22.8%) retroperitoneal. Los sitios menos frecuentemente involucrados fueron cerebro, piel e intestino delgado. De los

pacientes estudiados, 36 (47.3%) tenían metástasis a 1 solo sitio, 23 (30.2%) a 2 sitios, 12 (15.7%) a 3 sitios, 3 (3.9%) a 4 sitios y 2 (2.6%) a 5 sitios. El promedio de sitios involucrados por pacientes fue 1.6.

5.- Patología.

Los diagnósticos histopatológicos de los 76 pacientes se describen en la tabla 11. El diagnóstico más frecuente fue adenocarcinoma, seguido por carcinoma no especificado, carcinoma epidermoide y carcinoma neuroendocrino. Hubo un caso de melanoma y otro con tumor neuroectodérmico. En cuanto al grado de diferenciación, la mayoría fueron pobremente e indiferenciados. Los diagnósticos con histologías bien y moderadamente diferenciadas fueron 19 (25%) casos, pobremente e indiferenciadas 40 (52.6%) casos e indeterminadas en 17 (22.4%) casos.

6.- Tratamiento

Se indicó QT a 25 pacientes, con tasa de respuesta en 4 (16%) casos de los cuales 3 (12%) tuvieron respuesta completa y 1 (4%) parcial. Los tres pacientes con remisión completa tuvieron como manifestación común involucro de ganglios linfáticos cervicales, uno tenía afección a hígado y el otro a peritoneo. Se dio tratamiento con FAM, 5FU y cisplatino y a otro esquema múltiple. El diagnóstico histológico en dos de ellos fue carcinoma epidermoide poco diferenciado y el tercero adenocarcinoma. El Karnofski en los pacientes con respuesta completa y parcial fue > 70 puntos. La mediana de supervivencia libre de enfermedad en el grupo con remisión completa fue 50.4 meses; el paciente en remisión parcial la supervivencia fue 24 meses.

No se realizó ningún procedimiento quirúrgico curativo. Se realizaron 25 tomas de biopsias, 14 linfadenectomías /biopsias de ganglio y en 4 pacientes cirugía paliativa. Se dio radioterapia paliativa sólo a dos pacientes.

7.- Supervivencia.

La mediana de supervivencia global en los 76 pacientes con CMPD fue 2.93 meses, promedio $9.31 \pm$ DE (desviación estándar) 14.2 meses, rango (.53 a 71.6 meses). Los pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia con remisión de la enfermedad tuvo una mediana de supervivencia global de 50.4 meses.

Se estudiaron las variables sexo, edad, síntomas, signos, Karnofsky al diagnóstico, sitios involucrados, número de sitios involucrados y tratamiento con quimioterapia.

Se tomó en forma arbitraria la supervivencia menor y mayor de tres meses debido a que no todos los pacientes habían fallecido.

El análisis de regresión de Cox mostró al Karnofsky $P 0.016$, IC95%(0.15-0.82) y al diagnóstico histológico $P 0.040$, IC 95% (0.65-0.99) como factores pronósticos independientes que influyen en la supervivencia. El análisis de los grupos de buen pronóstico tuvo una tendencia como factor que influjo en la supervivencia, con una $P 0.057$ IC 95% (0.66-1.0). Los 20 casos que tuvieron Karnofsky menor de 70 puntos tuvieron una mediana de supervivencia de 2.23 meses, error estándar 0.46, IC

95%(1.33-3.14); el promedio de supervivencia fue 10.61 meses, error estándar 3.0, IC 95% (4.73-16.50). El restante de casos con Karnofsky mayor de 70 puntos el promedio de supervivencia fue 42.44, error estándar 5.25, IC 95% (32.16-57.72).

El diagnóstico histológico de mejor pronóstico fue carcinoma neuroendocrino seguido de carcinoma no especificado, carcinoma epidermoide y adenocarcinoma.

En la tabla 12 se muestra el número de pacientes en relación al diagnóstico histológico y a la supervivencia. El carcinoma neuroendocrino (n=4) tuvo una mediana de supervivencia de $14.6 \pm$ DE 13.8 meses, rango (1.63-29.30 meses); 4 (100%) casos tuvieron supervivencia mayor a 3 meses. El carcinoma no especificado (n=16) tuvo una mediana de supervivencia de $3.93 \pm$ DE 9.98 meses, rango (1.33-32.10 meses); 10 (62.5%) casos tuvieron supervivencia mayor a 3 meses. El carcinoma epidermoide (n=6) tiene una mediana de supervivencia de $13.4 \pm$ DE 20 meses, rango (1.37-50.4 meses); 4 (66%) casos tuvieron supervivencia mayor a 3 meses. Por último el adenocarcinoma (n=48) tuvo una mediana de supervivencia de $2.40 \pm$ DE 14.5 meses, rango (0.53-71.63 meses); 18 (37.5%) casos tuvieron supervivencia mayor a 3 meses.

Se analizaron los grupos mujer con carcinomatosis peritoneal, mujer con metástasis a ganglio axilar y adenocarcinoma o carcinoma epidermoide en ganglio cervical como presentaciones de buen pronóstico. No se encontró ningún tumor de origen germinal. Sólo se encontró un caso de mujer con metástasis a ganglio axilar que correspondió a una mujer de 71 años, Karnofsky de 90 puntos, sin metástasis a otros

sitios, el diagnóstico histológico fue adenocarcinoma pobremente diferenciado en ganglio axilar y la supervivencia fue 68.5 meses. No se pudo analizar como grupo ya que sólo representa un caso.

En la tabla 13 se muestra el promedio de supervivencia en pacientes considerados en los grupos de buen pronóstico. El análisis de Cox presentó una tendencia como factor de buen pronóstico pero los resultados estadísticos no fueron contundentes. En esta destaca la presentación de adenocarcinoma o carcinoma epidermoide en ganglio cervical (n=5) como mejor pronóstico, seguida de carcinomatosis peritoneal (n=12), ambas tuvieron mejor promedio de supervivencia a los tres meses comparado con el resto de pacientes con CMPD.

Los pacientes con adenocarcinoma o carcinoma epidermoide en ganglio axilar tuvieron una mediana de supervivencia de $72 \pm DE14.8$ meses, rango (42 a 79 meses), 5 (100%) casos con Karnofsky mayor de 70 puntos. Cuatro casos con diagnóstico de carcinoma epidermoide y 1 paciente con adenocarcinoma. Sólo una paciente recibió quimioterapia sin obtener remisión completa o parcial de la enfermedad.

Las pacientes con carcinomatosis peritoneal, consideradas como carcinoma seroso peritoneal, tuvieron una mediana de supervivencia de $53 \pm DE 13.4$ meses, rango (17 a 63 meses), 5 casos con Karnofsky menor de 70 y 7 casos con Karnofsky mayor a 70 puntos. Un caso recibió quimioterapia sin obtener respuesta completa o

parcial. El diagnóstico histológico fue adenocarcinoma en 10 casos, carcinoma epidermoide en un caso y carcinoma no especificado en un caso.

DISCUSION.

El CMPD ha llamado la atención de los oncólogos porque ejemplifica lo difícil del abordaje diagnóstico en tumores ocultos. La supervivencia de los pacientes con CMPD es pobre; se ha investigado esta enfermedad en busca de histologías favorables que respondan a tratamiento. Sin embargo debido al proceso de selección y análisis en este tipo de estudios hay poca percepción sobre la frecuencia de presentaciones favorables.

El CMPD es una entidad que corresponde al 10% de todas las neoplasias. En nuestro país no se ha estudiado las características demográficas, abordaje diagnóstico e historia natural de la enfermedad. Debido a que es un problema de pobre pronóstico que se presenta en instituciones de tercer nivel, es importante caracterizar a los pacientes como grupo de presentación, ya sea clínica y/o histopatológicamente. Es difícil que un grupo de tumores heterogéneos con presentación de CMPD se realice un algoritmo de abordaje diagnóstico y tratamiento. Las guías que existen son en relación a observaciones en varios estudios.

En este estudio de 76 pacientes diagnosticados con CMPD, nosotros analizamos en forma retrospectiva la información pronóstica como presentación clínica, órganos involucrados y respuesta al tratamiento. También describimos las características demográficas de nuestra población, la presentación clínica más frecuente, el abordaje diagnóstico y la supervivencia global, tratando de identificar factores independientes de buen pronóstico en el análisis de regresión de Cox.

En las características demográficas hubieron más mujeres que hombres. La mayoría (90.7%) de pacientes eran mayores de 40 años y una cuarta parte del total del grupo fueron mayores de 75 años. No hubo ninguna diferencia significativa en cuanto a género. Es importante mencionar que una cuarta parte de los pacientes tienen edad mayor a 70 años, debido a la esperanza de vida en este grupo de edad, explicaría la pobre indicación de tratamiento sistémico en nuestro grupo de pacientes con CMPD.

Los estudios de laboratorio generales sobre todo pruebas de funcionamiento hepático y fosfatasa alcalina estuvieron en relación al sitio involucrado.

Los marcadores tumorales no tuvieron utilidad desde el punto de vista diagnóstico; pero la alfafetoproteína se observó incrementada con frecuencia en involucro hepático y peritoneal. Se sabe que los marcadores tumorales pueden ayudar a identificar a la neoplasia primaria en casos seleccionados. En nuestro grupo de pacientes hubo una tendencia a solicitar marcadores tumorales de acuerdo a la presentación clínica del paciente, es importante mencionar que los pacientes ya tenían el diagnóstico de CMPD y es difícil evaluar en este tipo de estudio la aplicación de los marcadores tumorales como herramienta diagnóstica, pero lo observado es que ninguno sirvió para localizar a la neoplasia primaria.

Hubo una tendencia a pedir más estudios de imagenología, medicina nuclear y endoscopia que en el estudio de Abbruzzese (12) realizándose en esta serie en promedio 5.4 estudios por paciente en contra de 2.29. Se realizaron más estudios de

tomografía en varias regiones, ultrasonido abdominal y estudios endoscópicos, además en nuestro medio se indicó un número elevado de estudios de medicina nuclear comparado con otros estudios (12). Es evidente que en la publicación de Abbruzzese tiene tendencia a pedir menos estudios de gabinete debido a que se analiza una evaluación diagnóstica limitada, además el número de pacientes es mayor, 657 pacientes contra 76 pacientes. Esto nos demuestra que estamos pidiendo más estudios de lo mencionado en la literatura, este dato es importante ya que podemos disminuir los costos en nuestro instituto relacionado al abordaje de CMPD.

Los estudios de gabinete en exceso no han demostrado incremento en el diagnóstico, la mayoría se debe solicitar de acuerdo a la situación clínica del paciente. Los estudios baritados en nuestro grupo de pacientes fue solicitado con más frecuencia antes de 1995, esto nos ilustra que en los últimos años la tomografía computadorizada es uno de los estudios iniciales recomendados. Los estudios de medicina nuclear no identificó sitio primario y sirvió para diagnosticar sitios involucrados por metástasis.

Los ganglios linfáticos es el principal sitio involucrado, esto se corrobora con lo publicado en la literatura (9,42,12), pero en nuestro grupo destaca el involucro a hígado, peritoneo y pulmón en orden de frecuencia; lo reportado en la literatura es pulmón, hueso e hígado. Esta diferencia se debe a que nuestro instituto es centro de referencia de tercer nivel para problemas gastroenterológicos.

En relación al diagnóstico histopatológico fue adenocarcinoma, carcinoma, carcinoma epidermoide y carcinoma neuroendocrino; la tendencia de la diferenciación fue de pobremente diferenciado a indiferenciado, no hubo diferencia con lo reportado en la literatura (12). No se analizó el aporte diagnóstico de la inmunohistoquímica, debido a que el estudio es retrospectivo y el diagnóstico de inclusión fue CMPD al cual ya se le habían realizado tinciones con inmunoperoxidasas sin localizar el sitio primario.

En los últimos años se han desarrollado técnicas de inmunohistoquímica con marcadores de diagnóstico, respuesta a tratamiento y pronóstico de enfermedades neoplásicas. Estos marcadores ayudan a diagnosticar neoplasias pobremente diferenciadas que son en realidad un reto diagnóstico. Por ejemplo una neoplasia que en microscopía de luz parece un cáncer de páncreas, con tinciones de inmunoperoxidasas se puede demostrar que este tumor es cáncer de pulmón.

Debido a la aparición de técnicas de inmunohistoquímica principalmente en la última década y que algunos de nuestros especímenes no tienen tinciones especiales, en un futuro se revisarán las laminillas y se realizará un abordaje con inmunohistoquímica para analizar si se puede encontrar diagnósticos histológicos de buen pronóstico.

El análisis de Cox identifica la existencia de pacientes con pronóstico favorable y destaca el estado general del paciente y el resultado histopatológico. La edad, género, síntomas, signos, sitio inicial involucrado, número de sitios y tratamiento con

quimioterapia no fue estadísticamente significativo. El diagnóstico histológico de mejor pronóstico a peor pronóstico fue carcinoma neuroendocrino seguido de carcinoma no especificado, carcinoma epidermoide y por último adenocarcinoma esto concuerda con lo descrito en la literatura (12).

Las variables edad, género, número de sitios involucrados y tratamiento son factores pronósticos en otros estudios que no se encontraron en nuestra serie.

Los factores favorables descritos en la literatura son carcinoma pobremente diferenciado, carcinoma epidermoide, carcinoma neuroendocrino, ganglios linfáticos (excepto supraclavicular), sexo femenino, buen estado general y fosfatasa alcalina normal. Los factores de mal pronóstico son diagnóstico histológico de adenocarcinoma, involucro a más de tres sitios, involucro a hígado, hueso y pulmón, sexo masculino mal estado general y fosfatasa alcalina elevada (4,49). No se identificó un sitio de metástasis como marcador pronóstico.

El diagnóstico histológico de carcinoma neuroendocrino de primario desconocido se ha analizado en varios estudios y demuestra su buen pronóstico que correlaciona con nuestra serie de pacientes. Es importante que nuestro estudio concuerde con lo demostrado en la literatura porque no hay ninguna información en nuestro medio que demuestre el comportamiento clínico de nuestros pacientes. Además añade información para el abordaje diagnóstico de estudios especiales (citogenética, inmunohistoquímica y microscopía electrónica) que deben realizarse en neoplasias pobremente diferenciadas

(23,48,50). Por otro lado podemos aplicar a nuestro medio estudios realizados en otros países en relación a pronóstico y tratamiento.

En nuestra población las neoplasias pobremente diferenciadas no todas cuentan con estudio de inmunohistoquímica y ninguna con microscopía electrónica, esto es debido a que las técnicas de inmunoperoxidasas se han desarrollado en los últimos años; es importante recalcar la investigación profunda de esta presentación clinicopatológica ya que el carcinoma neuroendocrino en ocasiones se presenta como neoplasia pobremente diferenciada y en nuestro medio es una entidad frecuente y con pronóstico favorable.

En el análisis de los pacientes por grupos de buen pronóstico se evidencia a adenocarcinoma y carcinoma epidermoide en ganglio cervical y carcinomatosis peritoneal con tendencia como factor independiente de buen pronóstico en relación al resto de pacientes con CMPD. Este resultado es compatible con lo demostrado en la literatura (12, 51,52,53,54). Cabe mencionar que la variable Kamofsky fue mejor en el grupo de adenocarcinoma o carcinoma epidermoide en ganglio axilar que en el grupo de carcinomatosis peritoneal, esto pudo contribuir a que el primer grupo tuviera mayor supervivencia a los tres meses. No se encontró ningún paciente con tumor germinal y un solo caso con la presentación de mujer con metástasis en ganglio axilar, esto es debido al sistema de selección por diagnóstico, ya que están consideradas con el diagnóstico de tumor de células germinales y cáncer de mama, respectivamente; estas

entidades merecen un análisis posterior ya que es un grupo que responde bien a tratamiento y se debe tener en cuenta dentro del universo de CMPD.

Los casos que recibieron tratamiento con quimioterapia solo 4 pacientes presentaron remisión de la enfermedad, tres casos con remisión completa y un caso con remisión parcial. Los pacientes que presentaron remisión completa tuvieron presentación de adenocarcinoma y carcinoma epidermoide en ganglio cervical.

Se utilizaron varios esquemas de quimioterapia tomando en cuenta las guías de tratamiento actuales en el momento del diagnóstico y no hay un grupo homogéneo de tratamiento. Esto es importante ya que hay que tomar con reserva los resultados de nuestro grupo de pacientes y es un estudio limitado para evaluar respuesta a tratamiento. En nuestra serie no se demuestra estadísticamente beneficio de tratamiento sistémico.

La quimioterapia como una parte del tratamiento podría contribuir a la supervivencia de pacientes alterando la historia natural de la enfermedad en grupos altamente seleccionados, debido a que la mayoría de los pacientes tuvieron diagnósticos histológicos con tendencia a pobre diferenciación y en nuestro grupo de pacientes no se realizó en forma rutinaria estudios de citogenética, inmunohistoquímica y microscopía electrónica, probablemente en estos pacientes no se identificó grupos de buen pronóstico que podrían haber respondido a tratamiento dirigido. Por lo tanto, hay que iniciar recomendaciones entre los clínicos, cirujanos y patólogos para promover

estudios especiales en este grupo de pacientes para tratar de identificar casos con buen pronóstico. No podemos asegurar categóricamente con estos resultados que los pacientes con CMPD no se benefician de tratamiento con quimioterapia. En un futuro investigaremos en forma prospectiva el impacto diagnóstico de los estudios especiales y su correlación con el pronóstico.

En resumen, los factores de buen pronóstico en nuestra serie son: buen estado general, diagnóstico histológico (principalmente carcinoma neuroendocrino), presentación de adenocarcinoma o carcinoma epidermoide en ganglio cervical y carcinomatosis peritoneal.

En base a nuestros resultados podemos sugerir tratamiento con quimioterapia a pacientes en los grupos conocidos de buen pronóstico, diagnóstico histológico de carcinoma neuroendocrino, buen estado general, pacientes jóvenes, riesgo de toxicidad bajo y esperanza de vida mayor a 30% a corto plazo.

CONCLUSIONES

El presente estudio, aunque retrospectivo y por ello necesariamente limitado en la solidez de sus conclusiones, fue útil para identificar factores relevantes para el pronóstico en una población de pacientes con CMPD, que se considera con supervivencia uniformemente breve y sin posibilidades de manejo, dado el estado avanzado del tumor en su presentación, no se pueden establecer guías validadas para la evaluación diagnóstica, sin embargo se recomienda evitar que sea extensa y costosa ya que es poco útil para el diagnóstico y ulterior tratamiento.

Las neoplasias pobremente diferenciadas fueron un diagnóstico frecuente en nuestra serie con CMPD, en un futuro, se investigará en un estudio prospectivo el impacto pronóstico utilizando estudios especiales de citogenética, inmunohistoquímica, oncogenes (K-ras, Ki-67) y microscopía electrónica. La finalidad será encontrar grupos selectos de buen pronóstico y en un futuro incrementar supervivencia de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Barry C. Lemberky, MD, and Lisa C. Thomas, MD: Metastases of unknown primary site. *Med Clin North Am* 1996;80:153
- 2.- Greco FA, Hainsworth JD: Cancer of unknown primary site: In: De Vita VT, Hellman S, Rosember SA, eds . *Cancer: principles and practice of oncology*. Philadelphia: JB Lippincott, 1997;2423-2443.
- 3.-Alastair J.J Wood MD: Treatment of patients with cancer of unknown primary site. *N Engl J Med* 1993 ;329(4) :257-63.
- 4.-Abruzzese JL, Abruzzese MC, Hess KR et al: Unknown primary carcinoma: Natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1994;12:1272-1280.
- 5.-Bitran JD, Ultmann JE: malignancies of undetermined primary origin. *Dis Month* 1992;38(4):217-60.
- 6.-Muir C: Cancer of unknown primary site. *Cancer*:1995;75(1):353-356.
- 7.-Altmann E. Cadman E: An Analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site. *Cancer* 1986;57(1) 120-124.
- 8.-Kirsten F, Chi HE, Leary JA, et al: Metastatic adeno or undifferentiated carcinoma from an unknown primary site: Natural history and guidelines for identification of treatable subsets. *Quart J Med* 1987; 62: 143.

- 9.-Le Chevalier T, Cvitovic E, Caille P, et al: Early Metastatic cancer of unknown primary origin at presentation: A Clinical study of 302 consecutive autopsied patients. Arch Intern Med 1988;148:2035.
- 10.-Greco FA, et al. Principles and Practice of Oncology 5 ed. 1997;2413-43.
- 11.-Schapira DV, Jarret AR: The need to consider survival, outcome, and expense when evaluating and treating patients with unknown primary carcinoma.
- 12.-Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, et al: Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. J Clin Oncol 1995;13:2094-2103.
- 13.- Coordinación de Laboratorios del INNCOMSZ 1999.
- 14.-Karsell PR, Sheedy PF, O Conell MJ: Computed tomography in the search of cancer of unknown origin. JAMA 1982;248:340-343.
- 15.- Mc Millan JH, Levine E, Stephens RH: Computerized tomography in the evaluation of metastatic adenocarcinoma of an unknown primary site: A retrospective study. Radiology 1982; 143: 143-146.
- 16.-Annemieke CK, Nieweg OE, Hoekstra HJ: Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography. Cancer 1998;82:1160-6.
- 17.-Ruddon RW, Norton SE: Use of biological markers in the diagnosis of cancers of unknown primary tumor. Semin Oncol 1993; 20:251-260.
- 18.-Pamies RJ, Crawford DR: Tumor markers. Med Clin North Am 1996;80(1):185-199
- 19.-Moertel CG, Reitemeier RJ, Schutt AJ, Hahn RG: Treatment of the patient with adenocarcinoma of unknown origin. Cancer 1972; 30: 1469-72.

- 20.-Azar HA, Espinoza CG, Richman AV, Saba SR, Wang T: "Undifferentiated" large cell malignancies: an ultrastructural and immunocytochemical study- *Hum Pathol* 1982;13:323-33.
- 21.- Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA: Cisplatin based combination chemotherapy in the treatment of poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown primary site: Results of a 12 year experience. *J Clin Oncol* 1992;10:912-22.
- 22.-Matthews P, Ellis IO: Use of Immunohistochemistry in the Diagnosis of Metastatic Carcinoma. *Ann Med* 1996; 28(4): 297-300.
- 23.- Hainsworth JD, Wrigth EP, Johnson DH, et al: Poorly differentiated Carcinoma of Unknown Primary Site: Clinical Usefulness of immunoperoxidase Staining. *J Clin Oncol* 1991;9:1931-1938.
- 24.- Hammar S, Bockus D, Remington F: Metastatic Tumors of Unknown Origin: an Ultrastructural Analysis of 265 Cases. *Ultrastructural Pathol* 1987;11:209-250.
- 25.-Ilson DH, Motzer RJ, Rodriguez E, et al : Genetic Analysis in the Diagnosis of Neoplasm of Unknown Primary Tumor Site. *Semin Oncol* 1993;20(3):229-237.
- 26.- Hess KR, Abruzzese MC, Lenzi R et al: Classification and regression tree analysis of 1000 consecutive patients with unknown primary carcinoma. *Clinical Cancer Research* 1999;5(11):3403-3410.
- 27.-Didolkar MS, Fanous N, Elias EG et al: Metastatic Carcinomas from Occult Primary Tumors: A Study of 254 patients. *Ann Surg* 1977; 186: 625-630.

- 28.-Fitzpatrick PJ, Kotalik JF: Cervical metastases from an unknown primary tumor. *Radiology* 1974; 10:659-663.
- 29.-Bataini JP, Rodriguez J, Jaulery C, et al: Treatment of metastatic neck nodes secondary to an occult epidermoid carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 1987;97:1080-1084.
- 30.-Patel J, Nemoto T, Rosner D et al: Axillary lymph node metastases from an occult breast cancer. *Cancer* 1981;47:2923-2927.
- 31.-Zaren HA, Copeland EM: Inguinal node metastases. *Cancer* 1978;41: 919-923.
- 32.-Guarisch A, Keane TJ, Erhakim T: Metastatic inguinal nodes from an unknown primary neoplasm. A review of 56 cases. *Cancer* 1987;59:572-577.
- 33.-Lemberski BC, Thomas LC: Metastases of unknown primary site. *Med Clin North Am* 1996;80(1):153-71.
- 34.-Muggia FM, Baranda J: Management of peritoneal carcinomatosis of unknown primary tumor site. *Semin Oncol* 1993;20(3):268-72.
- 35.-Baron PL, Moore MP, Kine DW, et al : Occult breast cancer presenting with axillary metastases: updated management. *Arch Surg* 1990;125(2):210-214.
- 36.-Bhatia SK, Saclarides TJ, Witt TR, et al : Hormone receptor studies in axillary metastases from occult breast cancers. *Cancer* 1987;59(6):1170-2.
- 37.-Ellerbroek N, Holmes F, Singletary E, et al: Treatment of patients with isolated axillary nodal metastases from disseminates prostatic carcinoma simulating primary lung cancer: indications for imunodiagnostic studies. *Cancer* 1988;62(4):711-5.

- 38.-Gamble AR, Bell JA, Ronan JE, et al: Use of tumor marker immunoreactivity to identify primary site of metastatic cancer. *BMJ* 1993;306(6873):295-8.
- 39.- Van der Gaast A, Verweij J, Planting A, et al: Chemotherapy as treatment of choice in extrapulmonary undifferentiated small cell carcinomas. *Cancer* 1990;65:422.
- 40.-Garrow GC, Greco FA, Hainsworth JD: Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary tumor site. *Semin Oncol* 1993;20(3):287-291.
- 41.- De Braud F, al Sarraf M: Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary tumor site of the neck. *Semin Oncol* 1993;20(3):273-278.
- 42.-Kirsten F, Chi CH, Leary JA, et al: Metastatic adeno or undifferentiated carcinoma from an unknown primary site: natural history and guidelines for identification of treatable subsets. *QJ Med* 1987;62(238):143-61.
- 43.-Greco FA, Vaughn WK, Hainsworth JD: Advanced poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: recognition of a treatable syndrome. *Ann Intern Med* 1986;104(4);104(4):547-553.
- 44.-Greco FA, Hainsworth JD: Poorly differentiated carcinoma or adenocarcinoma of unknown primary site: long-term results with cisplatin-based chemotherapy. *Semin Oncol* 1994;21(5 Suppl 12):77-82.
- 45.-Guarisch A, Keane TJ, Elhakim T: Metastatic inguinal nodes from an unknown primary neoplasm: a review of 56 cases. *Cancer* 1987;59(3):572-577.
- 46.-Zaren HA, Copeland EM: Inguinal node metastases. *Cancer* 1978;41(3):572-577.
- 47.-Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J am Stat Assoc* 1958;53:457-481.

- 48.- Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA: Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary Site. *Ann Intern Med* 1988; 109:364-371.
- 49.- van der Gaast A, Verweij J, Planting AST, et al: Simple prognostic model to predict survival in patients with undifferentiated carcinoma of unknown primary site. *J Clin Oncol* 1995;13(7):1720-1725.
- 50.- Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, et al: Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin: Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasm. *Cancer* 1991; 68:227-233.
- 51.- Strnad CM, Gross WW, Baxter J, et al: Peritoneal carcinomatosis of unknown primary site in women: a distinctive subset of adenocarcinoma. *Ann Intern Med* 1989;111(3): 213-217.
- 52.- Dalrymple JC, Bannatyne P, Russel P, et al: Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: a clinicopathologic study of 31 cases. *Cancer* 1989;64(1):110-115.
- 53.- Jesse RH, Pérez CA, Fletcher GH: Cervical lymph node metastases: Unknown primary cancer. *Cáncer*1973;31:854-859.
- 54.- Davidson BJ , Spiro RH, Patel S et al: Cervical metastases of occult origin: the impact of combined modality therapy. *Am J Surg* 1994;168(5):395-399.
- 55.- de Braud F, al-Sarraf M: Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary tumor site of the neck. *Semin Oncol* 1993;20(3):273-8.

56.-Greco F.A, Hainsworth J.D: The evolving role of paclitaxel for patients with carcinoma of unknown primary site. *Semin Oncol* 1999;26(supp2):129-133.

57.- Greco F.A, Erland J.B Morrissey L.H et al : Carcinoma of Unknown primary site : Phase II trial with docetaxel plus cisplatin or carboplatin. *Ann Oncol* 2000; 11(2):211-215.

Tabla 1. SITIOS DE ENFERMEDAD INICIAL

Sitio	<i>Le Chevalier, et. al.</i> ⁹	<i>Kristen, et. al.</i> ⁴²	<i>Abruzzese, et. al.</i> ¹²
	N=302 %	N=286 %	N=657 %
Ganglios	37	14	37
Pulmón	19	16	28
Hueso	13	16	28
Hígado	5	19	35
Pleura	2	12	12
Peritoneo	1	6	6
Sistema nervioso central	10	8	8
Suprarrenales	--	--	--
Piel	9	1	2

Tabla 2. DISTRIBUCION DE SITIOS PRIMARIOS

Sitios primarios	Número de pacientes	Porcentaje
Sobre el diafragma		
Pulmón	28	18
Mama	3	2
Tiroides	2	1
Paratiroides	1	<1
Subtotal	34	
Bajo el diafragma		
Páncreas	30	20
Hígado	16	11
Colon y recto	15	10
Estómago	12	8
Renal	9	6
Ovario	4	4
Próstata	1	<1
Subtotal	91	

Tabla 3. MARCADORES TUMORALES EN PACIENTES SELECCIONADOS

Situación Clínica	Diagnósticos	Marcadores tumorales
*Hombre o mujer con tumor mediastinal o retroperitoneal	Tumores germinales	Alfafetoproteína (AFP), fracción beta de gonadotropina coriónica humana.(B GCH)
*Hombre o mujer joven con tumor pélvico	Neuroblastomas	Acido vanilmandélico
*Mujer con CMPD y adenocarcinoma en ganglio axilar	Cáncer de mama	Ca 15.3
*Mujer con ascitis con o sin tumor pélvico	Cáncer de ovario	Ca 125
*Hombre con metástasis difusas a hueso	Cáncer de próstata	Antígeno prostático específico (APE)
*Hombre o mujer con tumor único o múltiple en hígado	Cáncer de hígado	Alfafetoproteína, antígeno carcinoembrionario (ACE)

Tabla 4. MARCADORES TUMORALES EN 1999 INCMNSZ

Marcador tumoral	Número
Ca 19-9	570
Ca 125	459
Ca 15-3	509
B2 microglobulina	596
B GCH	1359
AFP	2096
ACE	1095
APE	4115

Tabla 5. MARCADORES TUMORALES EN NEOPLASIAS POBREMENTE DIFERENCIADAS

Epiteliales	Neuroendocrinos
Citoqueratina	Enolasa
Antígeno epitelial de membrana	Cromogranina
APE	Sinaptofisina
ACE	Geminales
Linfoides	AFP
CD 45	GCH
Antígeno Ki-1	Hormonales
Sarcoma	Receptores de estrógenos y
Desmina, vimentina	progesterona
Melanoma	
Hmb45	

Figura 1.

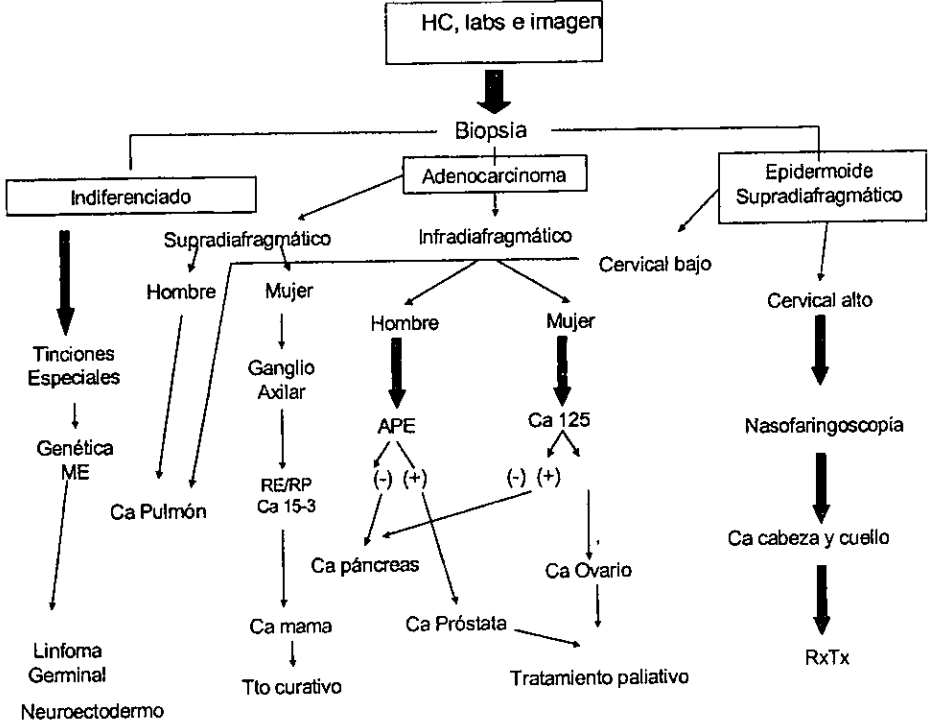


Tabla 6. TRATAMIENTO DIRIGIDO DE ACUERDO AL TIPO DE NEOPLASIA

Tipo de tratamiento	Neoplasia
Local	Carcinoma epidermoide en Cabeza y cuello Melanoma
Terapia hormonal paliativa	Cáncer de mama Cáncer endometrial Cáncer de próstata
Quimioterapia (potencialmente curable)	Tumores germinales Enfermedad de Hodgkin Linfoma no Hodgkin Tumores trofoblásticos
Quimioterapia (con respuesta significativa)	Cáncer de mama Cáncer de ovario Cáncer de células pequeñas de pulmón

Tabla 7. TRATAMIENTO ESPECIFICO EN PACIENTES CON CMPD EN SUBGRUPO

CON PRONOSTICO FAVORABLE

Carcinoma epidermoide en ganglio cervical en región alta y media	Cirugía o radioterapia a cuello y sitios posibles primarios, posiblemente quimioterapia
Ductocarcinoma de ganglio axilar (mujer) con quimioterapia sistémica adyuvante	Mastectomía radical modificada o radioterapia local
Enfermedad ósea lítica-blástica (mujer)	Radioterapia local; prueba terapéutica hormonal o con quimioterapia.
Carcinomatosis peritoneal (mujer)	Quimioterapia basada en cisplatino con actividad en contra de cáncer de ovario
Carcinoma en ganglio inguinal	Resección de ganglio inguinal + radioterapia y/o quimioterapia.
Metástasis ósea con niveles elevados de APE	Tratamiento hormonal para cáncer de próstata
Neoplasia pobremente diferenciada con o sin cuadro clínico de síndrome de células germinales extragonadales	Quimioterapia a base de cisplatino
Tumor neuroendocrino pobremente diferenciado	Quimioterapia a base de cisplatino
Involucro de ganglio periférico único	Resección de ganglio linfático + radioterapia

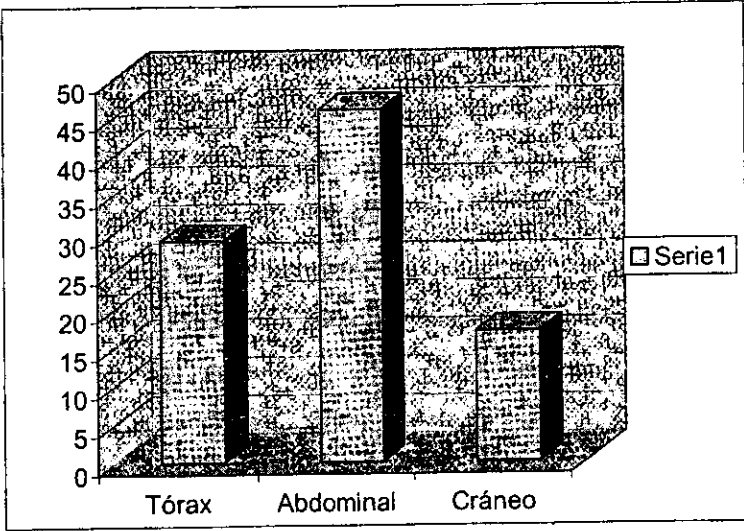
Tabla 8. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE 76 PACIENTES CON CMPD

	CMPD	
Características	Número	Porcentaje
Edad en años		
0-39	7	9.2
40-49	16	21
50-59	18	23.6
60-69	16	21
>70	19	25
Mediana	58	42.1
Rango	16-87	57.8
Sexo		
Hombres	32	42.1
Mujeres	44	57.8

Tabla 9. SINTOMAS Y SIGNOS MAS FRECUENTES

Síntomas	No. Pacientes	Porcentaje	Signos	No. Pacientes	Porcentajes
Malestar general	45	59.2	Adenomegalias	23	30.2
Pérdida de peso	45	59.2	Ascitis	15	19.7
Distensión abdominal	39	51.3	Hepatomegalia	14	18.4
Constipación	10	13.5	Ictericia	8	10.5
Hiporexia	8	10.2	Derrame pleural	5	6.5
Fiebre	7	9.2	Esplenomegalia	2	2.6
Disnea	7	9.2	Abdomen agudo	2	2.6
Tos	7	9.2	Hipoventilación/ estertores	2	2.6
	6	7.8			

Figura 2. DISTRIBUCION ANATOMICA DE ESTUDIOS TOMOGRAFICOS



**Tabla 10. ÓRGANOS INVOLUCRADOS CON METÁSTASIS EN 76 PACIENTES CON
CMPD**

Sitio	Número de pacientes	Porcentaje
Ganglios linfáticos	70	92.1
Hígado	41	53.9
Peritoneo	19	25
Pulmón/Pleura	16	21
Hueso	14	18.4
Cerebro	4	5.2
Piel	3	3.9
Intestino delgado	2	2.6
Ovario	1	1.3

Tabla 11. DIAGNÓSTICOS HISTOPATOLÓGICOS EN 76 PACIENTES CON CMPD

Diagnóstico histológico	Número de pacientes	Porcentaje
• Adenocarcinoma	48	63.1
• Carcinoma	16	21
• Ca epidermoide	6	7.8
• Ca neuroendocrino	4	5.2
• Otros	2	2.6
• Total	76	

Tabla 12. SUPERVIVENCIA POR DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Supervivencia	Carcinoma neuroendocrino	Carcinoma no especificado	Carcinoma epidermoide	adenocarcinoma
Menor o = a 3 meses	0	6	2	30
Mayor a 3 meses	4	10	4	18

Tabla 13. SUPERVIVENCIA EN GRUPOS DE BUEN PRONÓSTICO

Diagnóstico	Supervivencia en meses (promedio)	Error estándar	Intervalo de confianza (95%)
Adenocarcinoma o carcinoma epidermoide en ganglio cervical	30.67	10.81	(9.48-52.85)
Mujer con carcinomatosis peritoneal	20.68	9.41	(2.24-39.13)
CMPD	18.39	2.22	(14.05-22.74)

ANEXO I. HOJA DE RECOLECCION

Nombre	Registro	Sexo	Edad	Teléfono
Fecha de diagnóstico	AHF	APP		
Síntomas	Signos	Karnofski		
Leucocitos	Hemoglobina	Hematócrito	Glucosa	
Nitrógeno ureico	Acido úrico		Creatinina	
Creatininfosfoquinasa				
Bilirrubina total	Bilirrubina directa		Fosfatasa alcalina	
Deshidrogenasa láctica	Aspartatoaminotransferasa			
Alaninoaminotransferasa	Proteínas totales		Fosfatasa ácida	
Antígeno carcinoembrionario	Alfafetoproteína	Antígeno prostático específico		
CA 125	Radiografía de tórax	Tomografía axial computadorizada		
Resonancia magnética nuclear	Serie esófago-gastro-duodenal			
Ultrasonido	Otros			
Gamagrama óseo	Gamagrama pulmonar	Endoscopia		
Procedimientos quirúrgicos	Tipo de cirugía	Sitios afectados		
Número de sitios afectados	Quimioterapia	Radioterapia		
Esquema				
Número de ciclos para obtener respuesta		Respuesta objetiva		
Toxicidad	Fecha de defunción	Número de quirúrgico		
Número de BAAF	Diagnóstico histopatológico			
Grado de diferenciación	Estudios especiales	Supervivencia		

ANEXO II. EVALUACIÓN DEL ESTADO GENERAL : ESCALA DE DESEMPEÑO

KARNOFSKY	
100	Normal, sin quejas, sin evidencia de síntomas de enfermedad
90	Con actividad normal; mínimos signos o síntomas de enfermedad
80	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos o síntomas de enfermedad
70	Autosuficiente, pero no puede realizar actividades normales o trabajar activamente
60	Requiere asistencia ocasional, pero no puede llevar a cabo la mayoría de sus necesidades
50	Requiere asistencia considerable y cuidado médico frecuente
40	Incapacitado; requiere cuidados y asistencia especiales
30	Gravemente incapacitado; tiene indicación de hospitalización aunque la muerte no es inminente
20	Muy enfermo; requiere hospitalización y tratamiento de mantenimiento activo
10	Moribundo, proceso fatal rápidamente progresivo
0	Muerte

ANEXO III. SITIOS AFECTADOS

1.-Cerebro	9.- Ganglios retroperitoneales
2.-Pulmón/pleura	10.-Mieloptisis
3.-Hígado	11.-Piel
4.-Riñón	12.-Estómago
5.-Osea	13 -Intestino delgado
6.-Carcinomatosis	14.- Colon
7.-Ganglios periféricos a)Cervical b)Axilar c)Inguinal	15.-Ovario
8.-Ganglios mediastinales	

ANEXO IV. RESPUESTA AL TRATAMIENTO

- 1. Respuesta Completa (RC):** Regresión completa de todos los signos y síntomas de la neoplasia mensurable clínicamente en por lo menos dos observaciones, con distancia entre cada una no menor de cuatro semanas.
- 2. Respuesta Parcial (RP):** Regresión igual o mayor del 50 % en el producto de los diámetros perpendiculares mayores de todas las lesiones clínicamente medibles, en por lo menos dos observaciones, con distancia entre cada una no menor de cuatro semanas. No deberá haber evidencia de aparición de una nueva lesión tumoral o de incremento en sus diámetros de aquellas lesiones tumorales detectadas previamente. En esta categoría, ninguna lesión deberá permanecer estable o progresar.
- 3. Enfermedad Estable (EE):** Regresión del 25 al 50%, o un incremento menor del 25% en el producto de los dos diámetros perpendiculares mayores de todas las lesiones clínicamente medibles sostenida al menos por 4 semanas. No deberán aparecer nuevas lesiones en esta categoría.
- 4. Progresión de la Enfermedad (PE):** Evidente aumento igual o mayor del 25% de las lesiones, respecto a la medición inicial del producto de los dos diámetros perpendiculares mayores de todas las lesiones clínicamente medibles, prescindiendo de la posible regresión en otras localizaciones evaluables del tumor y/o aparición de

nuevas lesiones al término de un período mínimo de 28 días después de la aplicación del ciclo de tratamiento correspondiente. La aparición de derrame pleural se considerará también en esta categoría.

ANEXO V. Claves de llenado

Sexo	1-masculino 2-femenino	Rx Tórax	0-No se realizó 1-OK 2-Nódulo o met's pulmón 3-Hepatomegalia 4-Granuloma 5-Derrame pleural		9.-Hernia hiatal 10-Várices
AHF	1-Ca. tubo digestivo 2-Ca. Cu. 3-Ca. mama 4-Ca. próstata 5-Ca. páncreas 6-Ca. noespecificado 7-Ca. pulmón 8-Ca. vegiga 9-Ca. linfhemato.	TAC	0-No se realizó 1-OK 2-Tumor o nódulo hepático 3-Tumor gástrico 4-Tumor intestinal 5-Tumor en colon 6-Adenopatía intrabdominal 7-Carcinomatosis 8-Ascitis 9-Derrame pleural 10-Tumor vesicular 11-Tumor pélvico 12-Tumor retroperito 13-Crecim. prostático 14-Tumor/nódulo pulmonar 15-Tumor mediastinal 16-Adenopatía cervical 17-Tumor intracraneal 18-Implantes pleurales 19-Tumor renal 20-Tumor vesical	USG	0-No se realizó 1-Tumor hepático o metástasis 2-Tumor pélvico 3-Litiasis vesícula 4-Tumor vesícula 5-Ascitis 6-OK 7-Nódulo perigástrico 8-Hepatopatía crónica 9-Hepatomegalia 10-Esplenomegalia 11-Tumor renal 12-Tumor retroperitoneal
APNP	1-Tabaquismo 2-Alcoholismo			Endosco	0-No se realizó 1-OK 2-Gastritis 3-Duodenitis 4-Ulcera gástrica 5-Ulcera duodeno 6-Compresión externa 7-Estenosis esofágica 8-Neoplasia gástrica 9-Várices esofago 10-Colitis 11-Diverticulosis 12-Ascitis 13-Carcinomatosis 14-Estenosis de colédoco 15-Hernia hiatal 16-Neoplasia duodenal
Síntomas	1-Disfagia 2-Náusea y/o vómito 3-Dolor abdomen 4-Malestar gral. 5-Pérdida peso 6-Constipación 7-STD 8-Diarrea 9-Hiporexia 10-Distensión abdominal 11-Fiebre 12-Diaforesis 13-Tos 14-Disnea	perit.			
Signos	1-Hepatomegalia 2-Masa abdomen 3-Adenomegalias 4-Ascitis 5-Ictericia 6-Esplenomegalia 7-Coluria 8-Hipocolia/acolia 9-Derrame pleural 10-Convulsiones 11-Falla hepática 12-Abdomen agudo 13-Hematuria 14.Hipov/estertores	SEGD		Otros	0-Ninguno 1-Tránsito intest. 2-CP RTE 3-Cólon por enema 4-Angiografía

5-Urografía excretora	Dx Pato	1-Adeno-Ca
6-Gamagrama		2-Ca. neuroendoc
7-Mamografía		3-Ca. epidermoide
8-GG renal		4-Melanoma
GG óseo	0-No se realizó	5-Linfoma
	1-OK	6-Leiomiosarcoma
	2-Metástasis	7-Hepatocarcinoma
		8-Ca. no clasificado
		9-Ca. de cel. transcicionales
GG pulm.		
	0.-No se realizó	
	1-OK	Diferenc.
	2-Masa o nódulo	1-Bien y moderada mente diferenciado
	3-TEP	2-Pobre e indiferenciado
		3-No determinado
GG hepat.		
	0-No se realizó	
	1-OK	Especif.
	2-Tumor	1- (+) para queratina
	3-Baja captación	2- (+) para enolasa
		3-Grimelius
		4- ACE
Qx	0-no	
	1-si	
Tipo Qx	1-Toma de biopsias	
	2-linfadenectomía / Bx de ganglio	
	3-Ooforectomía	
	4-Paliación	
	5-RTU	
	6-Broncoscopia	
Quimio	0-no	
	1-si	
Esquema	1-Varios diversos	
	2-FAM	
	3-FAP	
	4-EAP	
	5-EP	
	6- 5-FU	
	7-EAP + MTX + 5-FU	
	8- 5-FU + Levamisol	
	9-Tamoxifén	
	10-Cis-platino	
	11-Etopósido+5-FU	
	12.-Carboplatino +CMF	
	13-5-FU+Platino	