

ARTÍCULO ORIGINAL

Estudio de la supervivencia al año de pacientes con metastásis de cáncer de origen desconocido

Marisel Rosell Díaz¹ , Dianelí Lorely Reyes Hernández^{1*} , Halbert Hernández Negrín¹ ,
Lázaro José Jiménez Domínguez¹ 

¹Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Universitario “Arnaldo Milián Castro”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

*Dianelí Lorely Reyes Hernández. dianelirh@infomed.sld.cu

Recibido: 21/05/2021 - Aprobado: 13/09/2021

RESUMEN

Introducción: el pronóstico de los pacientes con metastásis de cáncer de origen desconocido es precario, solo el 25% de los pacientes están vivos al año.

Objetivo: determinar la influencia del diagnóstico histopatológico en la supervivencia al año de pacientes con metastásis de cáncer de origen desconocido.

Métodos: se realizó un estudio observacional de cohorte con los pacientes que ingresaron en el Hospital “Arnaldo Milián Castro” en el período comprendido entre enero de 2011 y diciembre de 2017.

Resultados: fueron estudiados 57 pacientes, 10 resultaron vivos y 47 fallecidos. La hipertensión arterial (47,4%) y el tabaquismo (45,6%) fueron los antecedentes patológicos personales más frecuentes. La astenia, la anorexia y la pérdida de peso, entre otras, fueron las manifestaciones clínicas al ingreso más significativamente asociadas a la mortalidad. En el grupo de los pacientes fallecidos los valores medios de la hemoglobina, la albúmina sérica y los triglicéridos fueron significativamente menores, mientras que el lactato deshidrogenasa fue mayor. Los pacientes con tumor primario desconocido no sobrevivieron al año y aproximadamente el 20% sobrevive a los seis meses, los que tuvieron diagnóstico de adenocarcinoma poco diferenciado aproximadamente en un 10% sobrevivieron a los 11 meses y los pacientes con primario de pulmón sobrevivieron aproximadamente un 10% al año. Tener tumor primario desconocido aumentó el riesgo de morir aproximadamente 3,6 veces, adenocarcinoma poco diferenciado 2,0 veces y el tumor primario de pulmón 1,9.

Conclusiones: el diagnóstico histopatológico de tumor primario, adenocarcinoma poco diferenciado y el tumor primario de pulmón influyen en la mortalidad del paciente con metastásis de cáncer de origen desconocido.

Palabras clave: cáncer de origen desconocido; supervivencia; metastásis

ABSTRACT

Introduction: the prognosis of patients with metastatic cancer of unknown origin is precarious, only 25% of patients are alive at one year.

Objective: to determine the influence of histopathological diagnosis on one-year survival in patients with cancer metastases of unknown origin.

Methods: an observational cohort study was conducted with patients admitted to the "Arnaldo Milián Castro" Hospital in the period from January 2011 to December 2017.

Results: 57 patients were studied, 10 were alive and 47 died. Arterial hypertension (47.4%) and smoking (45.6%) were the most frequent personal pathologic antecedents. Asthenia, anorexia and weight loss, among others, were the clinical manifestations at admission most significantly associated with mortality. In the group of deceased patients the mean values of hemoglobin, serum albumin and triglycerides were significantly lower, while lactate dehydrogenase was higher. Patients with unknown primary tumor did not survive to one year and approximately 20% survive to six months, those with a diagnosis of poorly differentiated adenocarcinoma approximately 10% survived to 11 months and patients with lung primary survived approximately 10% to one year. Having unknown primary tumor increased the risk of dying approximately 3.6-fold, poorly differentiated adenocarcinoma 2.0-fold and primary lung tumor 1.9-fold.

Conclusions: histopathological diagnosis of primary tumor, poorly differentiated adenocarcinoma and primary lung tumor influence mortality in patients with metastases of cancer of unknown origin.

Key words: cancer of unknown origin; survival; metastasis

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad genética provocada por la alteración en la expresión de los genes de la célula de forma acumulativa y secuencial; las células transformadas crecen sin control y adquieren capacidad para invadir y metastatizar. Se debe a la acción de agentes externos que alteran los genes o a fallos en los procesos celulares intrínsecos.^(1,2,3,4)

Los carcinógenos son agentes que causan mutaciones en protooncogenes, genes supresores y genes reparadores del ácido desoxirribonucleico (ADN). En la actualidad se aceptan, al menos, tres etapas en el proceso de carcinogénesis: iniciación, promoción y progresión tumoral.⁽⁵⁾

No es raro que una enfermedad neoplásica maligna se manifieste, por primera vez, por metástasis viscerales o ganglionares sin ningún indicio de localización del cáncer primario en la valoración inicial.^(6,7)

Un paciente tiene metástasis de carcinoma de origen desconocido (COD) o tumor 199 de la Clasificación Internacional de enfermedades para Oncología (ICDO) cuando la historia clínica, la exploración física que incluya tacto rectal, la exploración ginecológica, la radiología simple y la tomografía axial computadorizada (TAC) de tórax y abdomen y los marcadores tumorales no definen el diagnóstico del origen del tumor primario. Esta situación ocurre en el 5% de todos los pacientes oncológicos; en el 60% en varones y en el 40% en mujeres aproximadamente en la quinta década de la vida.⁽⁸⁾

Según un grupo de investigadores el COD aparece por la expansión clonal, a predominio de células malignas con fenotipo y genotipo que favorecen la habilidad metastásica, pero no el crecimiento local, o simplemente que el tumor es muy pequeño o que fue realizada la extirpación previa de la neoplasia.^(1,9,10,11)

Un estudio realizado en los Estados Unidos en 302 enfermos con metastásis de COD, que fueron examinados después de la muerte, identificó el sitio primario del cáncer en el 27% durante la vida, en el 57% en la necropsia y en el restante 16% no se pudo encontrar la neoplasia primaria. Se plantea que si no se realiza la necropsia no se descubre el cáncer primario hasta en un 70 o en un 80%; aún no existe un acuerdo universal acerca de su incidencia, aunque varios autores sugieren que oscila entre el tres y el 10%.^(12,13,14)

En el Hospital "Arnaldo Milián Castro" no existe una experiencia abarcadora de esta afección. En el año 1986 el Dr. Martínez González realizó un estudio con 43 pacientes para caracterizar su comportamiento.⁽¹⁵⁾

El pronóstico general de los pacientes con COD es precario, con baja supervivencia media. Solo el 25% de los pacientes están vivos al año y el 10% a los cinco años; no obstante, existe al menos un 30% de pacientes que, en dependencia de la localización primaria, el tipo histológico o las formas de presentación metastásica se pueden beneficiar de un tratamiento específico con aceptables niveles de respuesta y supervivencia.^(16,17,18)

En este hospital ingresan pacientes por lesiones metastásicas de COD, lo que requiere de un estudio que prolonga y demora su estadía para un tratamiento oncológico que permita mejorar su calidad de vida y prolongar la supervivencia.

Identificar los factores asociados a la supervivencia permite a los médicos poder estimar el pronóstico y la esperanza de vida, la posibilidad de escoger la mejor modalidad de tratamiento (curativo o paliativo) y de, incluso, determinar en qué pacientes no es efectiva la determinación del sitio primario por no mejorar el pronóstico final. No se encontraron publicaciones cubanas actualizadas en las que se analicen los factores asociados a la supervivencia del COD. La investigación tuvo como objetivo determinar la influencia del diagnóstico histopatológico en la supervivencia al año de pacientes con metástasis de COD.

MÉTODOS

Diseño y población

Se realizó un estudio observacional de cohorte en pacientes que ingresaron en el Hospital Clínico Quirúrgico Universitario "Arnaldo Milián Castro" de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara, en el período comprendido entre enero de 2011 y diciembre de 2017.

La población a estudiar estuvo comprendida por todos los pacientes que ingresaron en el Servicio de Medicina y que cumplieron los criterios de cáncer metastásico de origen desconocido según la ICDO. Se excluyeron los pacientes fallecidos sin necropsia.

Variables del estudio

Se definieron para la investigación las siguientes variables: grupo de edad, sexo, antecedentes patológicos personales, manifestaciones clínicas, estado al egreso, metástasis a órganos, causa de neoplasia oculta, hemoglobina, lactato deshidrogenasa (LDH), glucemia, transaminasa glutámico pirúvica (TGP), transaminasa glutámica oxalacética (TGO), bilirrubina total, colesterol, albúmina

sérica, triglicéridos, histología de las metástasis, neoplasia oculta; diagnóstico histopatológico (tumor primario desconocido, adenocarcinoma poco diferenciado y tumor primario de pulmón).

Procedimientos/recolección y manejo de datos

Para la recolección de los datos se realizó una revisión documental de las historias clínicas de los pacientes, archivadas en el Departamento de Registro y Estadísticas del hospital. Se tuvieron en cuenta la fecha del primer ingreso y las fechas de la última consulta o del registro de fallecidos desde el 1ro de enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2017.

Análisis estadístico

Los datos fueron procesados y almacenados en el paquete estadístico SPSS versión 20.0 para Windows.

Las variables cualitativas se presentaron como frecuencia absoluta y por cientos. Para comparar los grupos se realizó la prueba estadística Chi cuadrado en su hipótesis de homogeneidad o la exacta de Fisher según correspondiera.

Las variables cuantitativas se presentaron como media y desviación estándar. Se compararon a través de la prueba de Mann-Whitney tras explorar que no presentaron distribución normal (prueba de Shapiro-Wilk).

Se empleó para el estudio de la supervivencia la prueba de Kaplan-Meier comparando las curvas mediante la prueba de Log-Rank. La estimación del riesgo de morir se realizó a través de la prueba de riesgos proporcionales de Cox. Se fijó un nivel de confiabilidad del 95%.

Aspectos éticos

En el estudio no se refleja ningún dato de índole personal como nombre, dirección particular, teléfono u otro que sea factible para identificar a algún paciente y se cumplió con los principios bioéticos de la investigación en salud: autonomía, respeto, justicia y beneficencia, no maleficencia.

RESULTADOS

Fueron estudiados 57 pacientes, 10 resultaron vivos y 47 fallecidos al año del diagnóstico. No existieron diferencias significativas en cuanto a la distribución de los pacientes según el sexo entre ambos grupos ($p=0,854$); sin embargo, hubo un ligero predominio de los pacientes del sexo masculino (53,2%) entre los que fallecieron al año. La media de edad de los pacientes fallecidos ($63,40\pm 14,495$) fue de dos años menor que en los pacientes que sobrevivieron ($71,39\pm 13,789$), sin demostrarse diferencias significativas ($p=0,057$). Predominaron en el grupo de los fallecidos los pacientes en el grupo etáreo de 60 a 79 años (52,6%).

La hipertensión arterial (47,4%) y el tabaquismo (45,6%) fueron los antecedentes patológicos personales más frecuentes. En los fallecidos predominó el tabaquismo (de 47 el 51,3% fumaba) con una asociación significativa ($p=0,013$).

La astenia, la anorexia, la pérdida de peso, la palidez cutáneomucosa, la fiebre, la disnea y la hepatomegalia fueron las manifestaciones clínicas al ingreso significativamente asociadas a la mortalidad al año (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de los pacientes según las manifestaciones clínicas y el estado al egreso

Manifestaciones clínicas	Vivos (n=10)		Fallecidos (n=47)		Total (n=57)		p
	No.	%	No.	%	No.	%	
Astenia	8	80,0	47	100	55	96,5	0,002
Anorexia	8	80,0	46	97,9	54	94,7	0,022
Dolor	8	80,0	44	93,6	52	91,2	0,167
Pérdida de peso	5	50,0	44	93,6	49	86,0	0,000
Palidez cutáneomucosa	2	20,0	39	83,0	41	71,9	0,000
Fiebre	1	10,0	30	63,8	31	54,4	0,002
Tos	2	20,0	25	53,2	27	47,4	0,056
Disnea	0	0,00	25	53,2	25	43,9	0,002
Vómitos	1	10,0	20	42,6	21	36,8	0,053
Hepatomegalia	0	0,00	20	42,6	20	35,1	0,010
Ictericia	0	0,00	12	25,5	12	21,1	0,072

En el grupo de los pacientes fallecidos predominaron las metástasis a ganglios linfáticos (76,6%) e hígado (51,1%); sin embargo, no existieron diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de los pacientes según el órgano metastazado y el estado al egreso

Metástasis a órganos	Vivos (n=10)		Fallecidos (n=47)		Total (n=57)		p
	No.	%	No.	%	No.	%	
Pulmón	1	10,0	10	21,3	11	19,3	0,412
Ganglios linfáticos	8	80,0	36	76,6	44	77,2	0,816
Hueso	2	20,0	6	12,8	8	14,0	0,550
Hígado	2	20,0	24	51,1	26	45,6	0,073
Sistema nervioso central	0	0,00	9	19,1	9	15,8	0,132

Tabla 3. Distribución de los pacientes según los exámenes complementarios y el estado al egreso

Examen complementario	Vivos (n=10)		Fallecidos (n=47)		Total (n=57)		p
	Media±DS	Media±DS	Media±DS	Media±DS	Media±DS	Media±DS	
Hemoglobina	8,26±1,56	8,91±2,66	12,00±2,87	0,000			
Lactato deshidrogenasa	481,79±68,33	438,56±237,17	235,40±236,41	0,001			
Glucemia	5,340±1,01	5,244±2,36	4,790±2,19	0,883			
Transaminasa glutámico-pirúvica	41,47±11,43	38,04±38,07	21,90±35,60	0,165			
Transaminasa glutámico-oxalacética	36,79±7,99	33,67±32,39	19,00±30,31	0,188			
Bilirrubina total	47,91±1,95	41,51±66,67	11,40±62,03	0,121			
Colesterol	3,009±0,63	3,060±1,04	3,300±0,98	0,091			
Albúmina sérica	27,06±3,84	28,65±7,44	36,10±7,73	0,001			
Triglicéridos	0,8026±0,69	0,924±0,68	1,4960±0,73	0,005			

DS: Desviación estándar

En el grupo de los pacientes fallecidos los valores medios de la hemoglobina, la albúmina sérica y los triglicéridos fueron significativamente menores, mientras que el lactato deshidrogenasa fue significativamente mayor (Tabla 3).

La Tabla 4 indica que los tipos histológicos más frecuentes fueron el adenocarcinoma poco diferenciado (26,3%), el carcinoma indiferenciado (21,1%) y el adenocarcinoma bien diferenciado (17,5%).

Tabla 4. Distribución de los pacientes según la histología de las metástasis y el estado al egreso

Histología de la metástasis	Vivos (n=10)		Fallecidos (n=47)		Total (n=57)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Cáncer metastásico	0	0,00	9	19,1	9	15,8
Carcinoma neuroendocrino	1	10,0	0	0,00	1	1,80
Carcinoma indiferenciado	1	10,0	11	23,4	12	21,1
Carcinoma epidermoide	0	0,00	2	4,30	2	3,50
Adenocarcinoma poco diferenciado	0	0,00	15	31,9	15	26,3
Adenocarcinoma moderadamente diferenciado	4	40,0	4	8,50	8	14,0
Adenocarcinoma bien diferenciado	4	40,0	6	12,8	10	17,5

El tumor de pulmón fue el tumor primario con más frecuencia en el origen de la neoplasia oculta, seguido del de origen en mama y en próstata; sin embargo, en ocho pacientes (14%) finalmente no se encontró el primario (estos casos se ubicaron en segundo lugar según el total de casos estudiados) -Tabla 5-. No fueron estadísticamente significativas las diferencias entre los grupos estudiados con respecto al tumor primario excepto en el tumor de ovario ($p=0,002$).

Tabla 5. Distribución de los pacientes según la neoplasia oculta y el estado al egreso

Neoplasia oculta	Vivos (n=10)		Fallecidos (n=47)		Total (n=57)		p
	No.	%	No.	%	No.	%	
Pulmón	1	10,0	13	27,7	14	24,6	0,239
Mama	2	20,0	3	6,40	5	8,80	0,167
Ovario	2	20,0	0	0,00	2	3,50	0,002
Primario SNC	0	0,00	4	8,50	4	7,00	0,339
Melanoma	0	0,00	3	6,40	3	5,30	0,412
Primario desconocido	0	0,00	8	17,0	8	14,0	0,159
Colon	0	0,00	4	8,50	4	7,00	0,339
Útero	1	10,0	2	4,30	3	5,30	0,460
Páncreas	0	0,00	2	4,30	2	3,50	0,507
Riñón	1	10,0	1	2,10	2	3,50	0,219
Tiroides	1	10,0	2	4,30	3	5,30	0,460
Próstata	2	20,0	3	6,40	5	8,80	0,167
Estómago	0	0,00	2	4,30	2	3,50	0,507

Como se muestra en la Figura 1, los pacientes con tumor primario desconocido no sobrevivieron al año, aproximadamente el 20% sobrevive a los seis meses, los que tuvieron diagnóstico de adenocarcinoma poco diferenciado aproximadamente

en un 10% sobrevivió a los 11 meses y los pacientes con primario de pulmón sobrevivieron aproximadamente un 10% al año. Al comparar las medias de supervivencia de los pacientes según el diagnóstico hubo diferencia significativa.

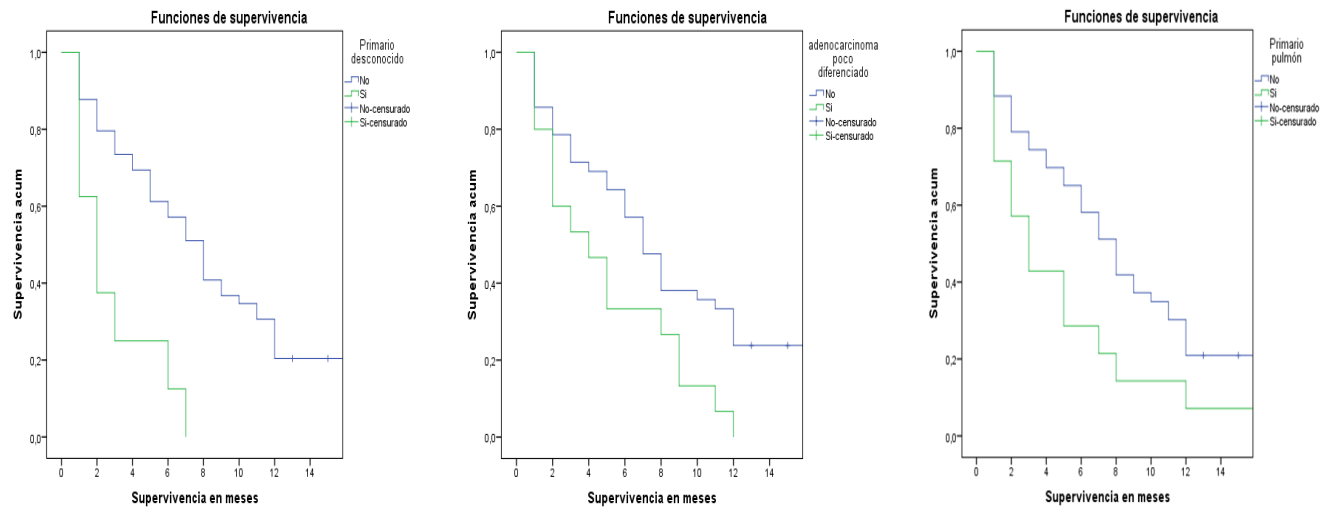


Figura 1. Supervivencia al año según diagnóstico histopatológico (tumor primario desconocido, adenocarcinoma poco diferenciado y tumor primario de pulmón)

En la Tabla 6 se muestra el análisis de riesgos proporcionales de Cox. Tener tumor primario desconocido aumentó el riesgo de morir aproximadamente 3,6 veces, adenocarcinoma poco diferenciado 2,0 veces y el tumor primario de pulmón 1,9.

Tabla 6. Análisis de riesgos proporcionales de Cox para la supervivencia al año según diagnóstico histopatológico

Variable	HR	IC (95%)	p
Tumor primario desconocido	3,6	1,578 a 8,107	0,002
Adenocarcinoma poco diferenciado	2,0	1,057 a 3,687	0,033
Tumor primario de pulmón	1,9	0,997 a 3,363	0,051

DISCUSIÓN

El COD es una enfermedad relativamente frecuente que, en algunas series, alcanza del cinco al 10% de todos los cánceres. Pocos diagnósticos generan tanta incertidumbre debido a que, típicamente, el tratamiento moderno del cáncer se fundamenta, en gran parte, en el reconocimiento de la neoplasia primaria; esos enfermos plantean dilemas diagnósticos y terapéuticos.⁽¹⁹⁾

Sus características fundamentales son la ausencia clínica del tumor primario, el patrón metastásico impredecible y la agresividad, por lo que sus manifestaciones clínicas dependen del sitio de la metástasis; se desconoce la razón por la que el sitio primario permanece oculto. Una hipótesis es que la neoplasia es demasiado pequeña como para detectarse por medio de los métodos estándar o ha sufrido involución.⁽²⁰⁾

Si bien las características clínico-anatomopatológicas de las metástasis de sitio primario desconocido son en extremo heterogéneas, esas enfermedades malignas comparten características biológicas que pueden diferir mucho de en las que el sitio primario es identificable. Suele afectar por igual a ambos sexos, con una edad media de 57 a 59 años.⁽⁸⁾ En la serie estudiada la edad media fue algo superior (63 años) y no hubo diferencias significativas en cuanto al sexo, el grupo etario con un mayor predominio se encontró entre los 60 y los 79 años.

Debido a que no se conoce el tipo exacto de un cáncer es difícil identificar los factores que pueden afectar la supervivencia de pacientes con cáncer de origen primario desconocido. Estos cánceres pertenecen a un grupo muy variado, lo que complica la situación aún más.^(21,22,23) En este estudio fumar es el único antecedente patológico personal con un predominio significativamente mayor en el grupo de los pacientes, fundamentalmente en los fallecidos al egreso. Cuando se hacen estudios de autopsia se encuentra que muchos de estos COD han comenzado en el páncreas, los pulmones, los riñones, la garganta, la laringe o el esófago; fumar aumenta el riesgo de todos estos cánceres.^(22,23)

El deterioro del estado general, la anorexia, la astenia, la pérdida de peso, la palidez cutáneomucosa, el dolor y la fiebre constituyen los síntomas acompañantes más habituales. Moreno Nogueira y colaboradores encontraron en sus series hepatomegalias en un 37% de los casos, dolor en el 26% (fundamentalmente óseo) y manifestaciones respiratorias entre el 18 y el 27%, además de ascitis, íctero y tos.⁽²⁴⁾ Resultados similares se encontraron en esta investigación en las manifestaciones clínicas, aunque con porcentajes superiores. En los pacientes estudiados el hallazgo inicial al examen físico más frecuente fue la afectación hepática, con hepatomegalia, lo que coincide con los datos publicados por otros autores.⁽²⁵⁾

Barry y colaboradores opinan que la presentación clínica de pacientes con COD es en extremo variada, lo que justifica cualquier diferencia porcentual entre las manifestaciones clínicas, esto también depende de la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico.⁽²⁵⁾

Respecto a la diseminación metastásica el estudio realizado por Pentheroudakis y otros, entre los años 2005 y 2008, con 884 pacientes, demostró que los sitios de diseminación con más alta frecuencia fueron el pulmón (46%), los ganglios linfáticos (35%), el hígado (23%), el hueso (17%) y el cerebro (16%).^(4,26,27)

Autores consultados coinciden al señalar que la distribución visceral de la metástasis es la más frecuente y oscila entre el 63 y el 86%, seguida por las de localización ganglionar;^(9,28) aunque en esta investigación el sitio metastásico más frecuente fueron los ganglios linfáticos (incluidos los de localización periférica y profunda) -77,2%-, seguidos del hígado (45,6%).

La anemia está ligada al cáncer en un estadio avanzado y muchos factores relacionados con el cáncer primario pueden contribuir a su desarrollo.⁽²⁹⁾ En la muestra analizada las cifras de hemoglobina fueron significativamente menores en los pacientes fallecidos, por lo que se asoció con un pronóstico desfavorable en los pacientes con COD.

Los niveles bajos de albúmina se han relacionado ampliamente en la literatura con la prevalencia y la extensión del cáncer; al igual que los niveles bajos de

triglicéridos se han asociado a desnutrición y mal estado clínico.⁽²⁹⁾ Ambos resultados bajos de laboratorio se ven relacionados en este estudio con un peor pronóstico a largo plazo según el análisis univariado.

Los valores elevados de LDH estuvieron relacionados con un pronóstico oscuro según el análisis univariado porque es muestra de la extensión del tumor y de la presencia de metástasis, incluida la afectación hepática, así como es un indicador de hemólisis y daño celular, todos procesos que acompañan el cáncer oculto con primario desconocido y definen la LDH como el mejor predictor de laboratorio en cuanto a pronóstico.

Hainsworth y colaboradores han publicado un estudio en el que relacionan resultados similares de estas variables del laboratorio con un pronóstico sombrío.⁽²⁹⁾ Varios autores coinciden en que el estudio postmortem logra identificar del 30 al 80% de los tumores primarios responsables del COD; no obstante, aproximadamente en el 15 y hasta el 25% de los fallecidos no se logra diagnosticar el sitio primario, lo que puede ser explicado por regresión espontánea del tumor primario, quizá a causa de un ataque inmunitario, de su necrosis o porque este fuera tan pequeño que no se pueda identificar, incluso en la autopsia, o en algunos casos la lesión primaria fue extirpada años antes de la presentación (por ejemplo: melanoma).⁽²⁾

El diagnóstico fue hecho durante la autopsia en el 86% de los pacientes, lo que lleva a la pregunta ¿cómo explicar que se incluyan tumores de los que se esclarece posteriormente su origen no epitelial o incluso que se incluyan lesiones primarias como posibles metástasis en vida del paciente?^(4,10)

En muchas ocasiones se trata de tumores muy indiferenciados y solo los estudios de inmunohistoquímica permiten identificar su naturaleza y, en otras situaciones, el diagnóstico es anatomorradiológico, como suele ocurrir en lesiones informadas en imágenes de cráneo o abdomen (ecografía, PET scan y resonancia magnética nuclear) como metástasis cerebrales o hepáticas y la propia condición del paciente impide la obtención de un estudio histológico pre-mortem.⁽¹⁰⁾

Según lo informado en la literatura el adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado representa la variante histológica más frecuente de los COD y constituye aproximadamente el 50 y el 60%, seguido del carcinoma indiferenciado o adenocarcinoma pobremente diferenciado que representa el 30 y hasta el 40% (dos tercios son carcinomas indiferenciados y el tercio restante adenocarcinomas pobremente diferenciados).⁽²⁾

La distribución del cáncer primario desconocido después de la necropsia es diferente a las de los cánceres evidentes. En la investigación cubana de Martínez González, en la década de los 80, los principales sitios primarios fueron el pulmón, el ganglio, la tiroides y el páncreas;⁽¹⁵⁾ sin embargo, Al-Brahim y otros coinciden al informar el cáncer de pulmón como tumor primario más frecuentemente identificado (29,6%), seguido de los tumores del tracto digestivo (22,2%) y el cáncer de páncreas en el tercer lugar (14,8%).^(13,14)

En esta investigación el sitio primario más frecuentes fueron el pulmón (24,6%), seguido del sitio primario desconocido (14%), la mama y la próstata (8,8% para ambas). No se logró el diagnóstico en vida de ninguno de los pacientes.

En un estudio realizado en la década de los 90, en una serie de 657 con COD, las variables relacionadas con una mayor mortalidad al año fueron el sexo masculino, en aquella época con una mayor incidencia de tabaquismo en esta población, más de un órgano metastizado, el adenocarcinoma en los estudios histológicos y las metástasis en los pulmones, los huesos y la pleura.⁽⁹⁾

Estudios de supervivencia en pacientes con COD que excluyeron pacientes con pronóstico favorable concluyeron que el número de órganos metastásicos no era un factor predictor de supervivencia, mientras que no encontrar el primario y el tumor de pulmón si ensombrecían la supervivencia al año;⁽²⁹⁾ sin embargo, otros estudios han informado que el estado clínico, el número de metástasis y el tumor primario desconocido eran los mejores predictores de riesgo para la supervivencia, se destaca el tumor primario desconocido por la imposibilidad de brindar tratamiento, incluso medidas paliativas por desconocer donde se encontraba el origen primario.⁽³⁰⁾

Estas contradicciones encontradas entre los diferentes estudios pueden ser explicadas por la heterogeneidad de las poblaciones, de las presentaciones clínicas y de la heterogeneidad histórica entre todos los estudios.

Según Sernaz Uzunoglu y colaboradores, en un estudio pronóstico de 2016, la supervivencia de los pacientes con cáncer con primario desconocido fue de seis meses y de los pacientes con tumor de pulmón de 15 meses, esta diferencia encontrada se debe a que ellos trataron a los pacientes con quimioterapia y obtuvieron un incremento considerable de la supervivencia.⁽¹¹⁾

Además, la variedad histológica de adenocarcinoma poco diferenciado se asoció a una supervivencia media en los pacientes de cinco meses y la presencia de tres órganos metastásicos se asoció con una supervivencia de dos meses como media, por lo que las dos variables asociadas a la peor supervivencia al año fueron la presencia de tres órganos metastásicos y el no poder determinar el sitio primario.

Los pacientes con carcinomas epidermoides tienen una mediana de supervivencia de nueve meses y los afectados por un adenocarcinoma o por neoplasias clasificables de cuatro a seis meses, además los individuos en quienes se identifica el sitio primario tienen una evolución un poco mejor que en los que no puede definirse;¹ lo que es consistente con los resultados de este estudio porque los pacientes en los que no se pudo identificar el primario tuvieron una supervivencia como media de dos meses.

Un modelo pronóstico validado, basado en el análisis multifactorial de parámetros clínicos, sugirió que los pacientes con un estado funcional satisfactorio sin metástasis en el hígado tenían una mediana de 10,8 meses de supervivencia en comparación con los 2,4 meses en los que tenían más síntomas y también propagación de la neoplasia al hígado y a otros órganos.⁽³⁰⁾

En general, para la mayoría de los enfermos de COD el pronóstico es desfavorable, con una supervivencia media de cinco a once meses; la totalidad de los informes revisados plantea una mortalidad superior al 70% durante el primer año del diagnóstico.

Shahab plantea que un grupo de pacientes puede lograr una vida prolongada en dependencia del tipo histológico y del esquema terapéutico que se emplee.⁽¹⁹⁾

Como limitación esta investigación tiene el número de la muestra, por lo que se pudiera infraestimar el número de pacientes con neoplasia sin sitio primario conocido.

CONCLUSIONES

El diagnóstico histopatológico de tumor primario, adenocarcinoma poco diferenciado y el tumor primario de pulmón influyen en la mortalidad del paciente con metástasis de COD.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison Principios de Medicina Interna. 19 ed. México: McGraw-Hill; 2016.
2. Conner JR, Hornick JL. Metastatic carcinoma of unknown primary: diagnostic approach using immunohistochemistry. *Adv Anat Pathol* [Internet]. 2015 May [citado 08/01/2019];22(3):149-167. Disponible en: <https://journals.lww.com/00125480-201505000-00001>. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000069>
3. Stewart JF, Tattersall MH, Woods RL, Fox RM. Unknown primary adenocarcinoma: Incidence of overinvestigation and natural history. *Br Med J* [Internet]. 1979 Jun [citado 08/01/2019];1(6177):1530-1533. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1599694/>. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.1.6177.1530>
4. Pentheroudakis G, Briasoulis E, Pavlidis N. Cancer of unknown primary site: Missing primary or missing biology? *Oncologist* [Internet]. 2007 Apr [citado 08/01/2019];12(4):418-425. Disponible en: <https://theoncologist.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1634/theoncologist.12-4-418>. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-4-418>
5. Greco FA, Spigel DR, Yardley DA, Erlander MG, Ma XJ, Hainsworth JD. Molecular profiling in unknown primary cancer: accuracy of tissue of origin prediction. *Oncologist* [Internet]. 2010 May [citado 08/01/2019];15(5):500-506. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3227979/>. <https://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0328>
6. Muir C. Cancer of unknown primary site. *Cancer* [Internet]. 1995 [citado 08/01/2019];75(1 Suppl):353-356. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8001006/>. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19950101\)75:1+<353::AID-CNCR2820751317>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19950101)75:1+<353::AID-CNCR2820751317>3.0.CO;2-P)
7. Corwin DJ, Gown AM. Review of selected lineage-directed antibodies useful in routinely processed tissues. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 1989 Jun [citado 08/01/2019];113(6):645-652. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2471485/>
8. Altman E, Cadman E. An analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site. *Cancer* [Internet]. 1986 Jan [citado 08/01/2019];57(1):120-124. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3940611/>. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19860101\)57:1<120::aid-cnrcr2820570124>3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19860101)57:1<120::aid-cnrcr2820570124>3.0.co;2-m)
9. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, Raber MN, Lenzi R, Frost P. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol* [Internet]. 1994 Jun [citado 08/01/2019];12(6):1272-1280.

- Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8201389/>.
<https://doi.org/10.1200/jco.1994.12.6.1272>
10. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site: 20 questions to be answered. *Ann Oncol* [Internet]. 2010 Oct [citado 08/01/2019];21 Suppl 7:vii303-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20943633/>.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdq278>
 11. Uzunoglu S, Erdogan B, Kodaz H, Cinkaya A, Turkmen E, Hacibekiroglu I, et al. Unknown primary adenocarcinomas: A single-center experience. *Bosn J Basic Med Sci* [Internet]. 2016 Nov [citado 14/02/2019];16(4):292-297. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5136766/>.
<https://dx.doi.org/10.17305/bjbm.2016.1495>
 12. Senra Armas L, Hernández Torres E, Álvarez Santana R, Rodríguez Silva H, Cand Huerta C, Roca Campañá V. Valor del examen *post mortem* en pacientes con cáncer de tumor primario oculto. *Rev Cubana Med* [Internet]. 2011 Dic [citado 01/11/2019];50(4):376-389. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232011000400005
 13. Al-Brahim N, Ross C, Carter B, Chorneyko K. The value of postmortem examination in cases of metastasis of unknown origin-20 year retrospective data from a tertiary care center. *Ann Diagn Pathol* [Internet]. 2005 [citado 01/11/2019];9(2):77-80. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1092913404001613?via%3Dihub>. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2004.12.003>
 14. Mackay B, Ordonez NG. Pathological evaluation of neoplasms with unknown primary tumor site. *Semin Oncol* [Internet]. 1993 Feb [citado 01/11/2019];20(3):206-228. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8503017/>
 15. Martínez González J. Estudio de 43 pacientes con tumores metastásicos con primitivo desconocido. *Rev Cubana Oncol*. 1986;2(3):317-326.
 16. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Perspectives for targeted therapies in cancer of unknown primary site. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2006 Dec [citado 01/11/2019];32(8):637-644. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0305737206001654>.
<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2006.08.004>
 17. Utter K, Goldman C, Weiss SA, Shapiro R, Berman R, Wilson M, et al. Treatment outcomes for metastatic melanoma of unknown primary in the new era: a single institution study and review of the literature. *Oncology* [Internet]. 2017 [citado 01/11/2019];93(4):249-258. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5617794/>.
<https://dx.doi.org/10.1159/000478050>
 18. Greco FA. Diagnosis: improved diagnosis, therapy and outcomes for patients with CUP. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2017 [citado 01/11/2019];14(1):5-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27898065/>.
<https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.194>
 19. Rodríguez Acosta R, Carr González J, Sarduy Ramos C, Téllez Velázquez R. Cáncer metastásico de origen primario desconocido. *AMC* [Internet]. 2005 [citado 12/06/2019];9(2):38-49. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v9n2/amc040205.pdf>
 20. Green Renner D, Ayala Palma HI, Candelaria Hernández MG, Sosa Sánchez R, León Rodríguez E. Cáncer de origen primario desconocido: experiencia del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". *GAMO* [Internet]. 2006

- [citado 12/06/2019];5(1):24-30. Disponible en: https://www.gamomeo.com/previous/archivos/2006/GAMO_V5_No1-2006.pdf
21. Khosravi Shahi P, del Castillo Rueda A, de Portugal Álvarez J. Neoplasias de origen desconocido. An Med Interna (Madrid) [Internet]. 2004 [citado 12/06/2019];21(10):501-506. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v21n10/revision.pdf>
 22. Pavlidis N, Fizazi K. Cancinoma of unknown primary (CUP). Crit Rev Oncol Hematol [Internet]. 2009 Mar [citado 12/06/2019];69(3):271-278. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18977667/>. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.09.005>
 23. Guarischi A, Keane TJ, Einakim T. Metastatic inguinal nodes from an unknown primary neoplasm. A review of 56 cases. Cancer [Internet]. 1987 Feb [citado 12/06/2019];59(3):572-577. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3791166/>. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19870201\)59:3<572::aid-cnrc2820590336>3.0.co;2-3](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19870201)59:3<572::aid-cnrc2820590336>3.0.co;2-3)
 24. Moreno Nogueira AJ, Gavilán F, Rey C, Dorta Delgado FJ. Cáncer metastásico de origen primario desconocido. En: Moreno Nogueira AJ, Gavilán F, Rey C, Dorta Delgado FJ, et al, editores. Oncología médica. Vol 2. 10 ed. Barcelona: Masson; 2000. p. 1501-1514.
 25. Antuña Egocheaga A, López González ML, Lobo Fernández J, Fernández Bustamante J, Moris de la Tassa J, Cueto Espinar A. Protocolo diagnóstico del cáncer de origen desconocido: Revisión de 157 casos. An Med Interna (Madrid) [Internet]. 2002 Ago [citado 12/06/2019];19(8):29-32. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992002000800004
 26. Fayaz MS, Al-Qaderi AE, El-Sherify MS. Metastatic renal cell carcinoma with undetectable renal mass presenting as lymphadenopathy. CEN Case Rep [Internet]. 2017 May [citado 12/06/2019];6(1):36-38. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5438804/>. <https://dx.doi.org/10.1007/s13730-016-0239-9>
 27. Le Chevalier T, Cvitkovic E, Caille P, Harvey J, Contesso G, Spielmann M, et al. Early metastatic cancer of unknown primary origin at presentation: a clinical study of 302 consecutive autopsied patients. Arch Intern Med [Internet]. 1998 Sep [citado 12/06/2019];148(9):2035-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3046543/>
 28. Kambhu SA, Kelsen DP, Fiore J, Niedzwiecki D, Chapman D, Vinciguerra V, et al. Metastatic adenocarcinomas of unknown primary site. Prognostic variables and treatment results. Am J Clin Oncol [Internet]. 1990 Feb [citado 12/06/2019];13(1):55-60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2106257/>. <https://doi.org/10.1097/0000421-199002000-00015>
 29. Hainsworth DJ, Greco FA. Management of patients with cancer of unknown primary site. Oncology (Williston Park) [Internet]. 2000 Apr [citado 12/06/2019];14(4):563-579. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10826316/>
 30. Tan WW, Amar S, Shahab N. Metastatic Cancer with unknown primary site. Medscape [Internet]. 2019 [citado 12/06/2019]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/280505-overview>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declararan no tener conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

MRD: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, validación, visualización, redacción del borrador original, redacción (revisión y edición).

DLRH: Conceptualización, metodología, supervisión.

HHN: Curación de datos, análisis formal, metodología, validación, redacción del borrador original, redacción (revisión y edición).

LJD: Curación de datos, análisis formal, metodología, validación.