

Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Escuela de Estudios de Postgrado



**ABORDAJE DE PACIENTES CON CANCER DE ORIGEN DESCONOCIDO
EN LOS SERVICIOS DE MEDICINA INTERNA**

MARIA ISABEL MENDEZ LACAYO
Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias en Medicina Interna
Junio 2,014**



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

La Doctora: María Isabel Mendez Lacayo

Carné Universitario No.: 100017931

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Ciencias en Medicina Interna, el trabajo de tesis **"Abordaje de pacientes con cáncer de origen desconocido en los servicios de Medicina Interna"**.

Que fue asesorado: Dr. Gabriel Antonio Cardillo

Y revisado por: Dr. Jorge Luis Ranero Meneses MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para junio 2014.

Guatemala, 06 de junio de 2014


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado




Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades



/lamo

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Guatemala 22 de enero del 2014

Doctor

Jorge Alexander Walter García

Docente responsable

Maestría en Medicina Interna

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Por este medio le envío el informe Final de Tesis " ABORDAJE DE PACIENTES CON CANCER DE ORIGEN DESCONOCIDO EN LOS SERVICIOS DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL DE ENFERMEDADES DEL INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL IGSS, ESTUDIO LONGITUDINAL PROSPECTIVO GUATEMALA, FEBRERO 2,009-OCTUBRE 2,011" perteneciente a la Dra. MARIA ISABEL MENDEZ LACAYO, el cual ha sido revisado y aprobado.

Sin otro particular, de usted deferentemente

"ID Y ESNEÑAD A TODOS"

Dr. Gabriel Cardillo

Médico Internista - USAC - IGSS

Colegiado # 7442

Dr. Gabriel Antonio Cardillo

Asesor

Docente de Investigación

Maestría en Medicina Interna

Escuela de Estudios de Postgrado

Facultad de Ciencias Médicas

USAC - IGSS

Guatemala 22 de enero del 2014

Doctor

Jorge Alexander Walter García

Docente responsable

Maestría en Medicina Interna

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Por este medio le envío el informe Final de Tesis " **ABORDAJE DE PACIENTES CON CANCER DE ORIGEN DESCONOCIDO EN LOS SERVICIOS DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL DE ENFERMEDADES DEL INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL IGSS, ESTUDIO LONGITUDINAL PROSPECTIVO GUATEMALA, FEBRERO 2,009-OCTUBRE 2,011**" perteneciente a la Dra. MARIA ISABEL MENDEZ LACAYO, el cual ha sido revisado y aprobado.

Sin otro particular, de usted deferentemente

"ID Y ESNEÑAD A TODOS"

Dr. Jorge Luis Ranero Meneses

Docente de Investigación

Maestría en Medicina Interna

Escuela de Estudios de Postgrado

Facultad de Ciencias Médicas

USAC - IGSS

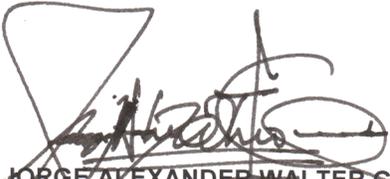
Guatemala, 26 de mayo de 2014

Doctor
LUIS ALFREDO RUIZ CRUZ MSC.
COORDINADOR GENERAL
PROGRAMA DE MAESTRIAS Y ESPECIALIDADES
Presente

Estimados Doctor Ruiz:

Por medio de la presente le envío el informe final de la Tesis **“ABORDAJE DE PACIENTES CON CANCER DE ORIGEN DESCONOCIDO EN LOS PACIENTES DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL DE ENFERMEDADES IGSS”** perteneciente a la estudiante de la Maestría en Medicina Interna Dra. MARIA ISABEL MENDEZ LACAYO, la cual fue revisada y aprobada por segunda vez por los Doctores Gabriel Antonio Cardillo y Jorge Luis Ranero Meneses como Asesor y Revisor de la misma.

Atentamente


DR. JORGE ALEXANDER WALTER GARCIA
DOCENTE ENCARGADO
MAESTRIA MEDICINA INTERNA IGSS-USAC




Dr. Oscar F. Castañeda Orellana MSc
MEDICO PEDIATRA
COLEGIADO No. 6,482
MSC. DR. OSCAR FERNANDO CASTAÑEDA ORELLANA
COORDINADOR DE POST GRADO IGSS-USAC

INDICE DE CONTENIDOS

Índice de tablas.....	i
Resumen.....	ii
I Introducción.....	1
II Antecedentes.....	2
III Objetivos.....	11
IV Material y Métodos.....	12
V Resultados.....	16
VI Discusión y Análisis de resultados.....	29
6.1 Conclusiones.....	31
6.2 Recomendaciones.....	32
VII Referencias bibliográficas.....	33
VIII Anexos.....	35

INDICE DE TABLAS

Tabla1 <i>DATOS DEMOGRAFICOS</i>	20
Tabla 2 <i>MANIFESTACIONES CLINICAS INCILAES DE LOS PACIENTES CON CRITERIOS DE TUMOR DE SITIO PRIMARIO DESCONOCIDO</i>	21
Tabla 3 <i>MARCADORES TUMORALES ELEVADOS EN PACIENTES CON CRITERIOS DE TUMOR PRIMARIO DE SITIO DESCONOCIDO</i>	22
Tabla 4 <i>ESTUDIOS DE IMAGEN EN LOS QUE SE DOCUMENTO LESION TUMORAL EN PACIENTES CON CRITERIOS DE TUMOR DE SITIO PRIMARIO DESCONOCIDO</i>	23
Tabla 5 <i>ESTUDIOS INVASIVOS REALIZADOS EN PACIENTES CON CRITERIOS DE TUMOR DE SITIO PRIMARIO DESCONOCIDO</i>	24
Tabla 6 <i>NUMERO DE ORGANOS AFECTADOS CON LESIONES TUMORALES EVIDENCIADAS EN EXAMEN FISICO Y ESTUDIOS POR IMAGEN EN PACIENTES CON CRITERIOS DE TUMOR PRIMARIO DE SITIO DESCONOCIDO</i>	25
Tabla 7 <i>SITIOS DE LESION TUMORAL LOCALIZADOS EN ESTUDIOS POR IMAGEN E INVASIVOS REALIZADOS A LOS PACIENTES CON CRITERIOS DE TUMOR PRIMARIO DE SITIO DESCONOCIDO</i>	26
Tabla 8 <i>TIPO DE BIOPSIA REALIZADA A LOS PACIENTES CON CRITERIOS DE TUMOR PRIMARIO DE SITIO DESCONOCIDO</i>	27
Tabla 9 <i>HISTOPATOLOGIA DE LAS PIEZAS BIOPSIADAS A LOS PACIENTES CON CRITERIOS DE TUMOR PRIMARIO DE SITIO DESCONOCIDO</i>	28
Tabla 10 <i>PRUEBAS DE INMUNOCITOQUIMICA REALIZADAS EN LAS PIEZAS BIOPSIADAS A LOS PACIENTES CON TUMOR PRIMARIO DE SITIO DESCONOCIDO</i>	29
Tabla 11 <i>PRUEBAS DE INMUNOCITOQUIMICA REALIZADAS EN LAS PIEZAS BIOPSIADAS A LOS PACIENTES CON TUMOR PRIMARIO DE SITIO DESCONOCIDO</i>	30
Tabla 12 <i>SITIOS DE LESION PRIMARIA EN PACIENTES CON CRITERIOS DE TUMOR PRIMARIO DE SITIO DESCONOCIDO</i>	31
Tabla 13 <i>PACIENTES CON CRITERIOS DE TUMOR PRIMARIO DE SITIO DESCONOCIDO CON FALLECIMIENTO INTRAHOSPITALARIO</i>	32

RESUMEN

El cáncer de origen desconocido (COD) se define como una enfermedad metastásica sin primario detectable al diagnóstico. Supone hasta el 3% de las neoplasias malignas. La definición requiere la realización de una serie de exploraciones básicas para determinar que no existe tumor primario conocido. Dentro de este heterogéneo grupo existen una serie de entidades clinicopatológicas que presentan un mejor pronóstico, ya que tienen un tratamiento específico (11). Este es un estudio descriptivo longitudinal sobre el abordaje diagnóstico de los pacientes con Cáncer de origen desconocido ingresados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, en el periodo comprendido entre febrero 2009 a octubre 2011. Como objetivo general busca conocer el abordaje diagnóstico de pacientes que cumplan con los criterios diagnósticos de COD; como específicos conocer el número y porcentaje de pacientes que ingresan al servicio con diagnóstico de COD y en cuantos se pudo determinar el origen. Además qué tipo de estudio permitió con mayor frecuencia documentar el sitio primario de lesión, conocer resultados de biopsia y conocer el tipo histológico presente más frecuente en los casos documentados. Determinar el tiempo promedio de estancia intrahospitalaria y la mortalidad relacionada con los pacientes con el diagnóstico. El seguimiento del esfuerzo en la búsqueda del cáncer primario permitirá definir si la metodología de búsqueda de tumor primario desconocido ejecutada en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social es una rutina diagnóstica limitada y conservadora que no permite documentar los sitios primarios de lesión.

En el Hospital General de Enfermedades se cuenta con los recursos que permiten desarrollar diversas técnicas que permiten facilitar la labor clínica a la hora de detectar el origen de los tumores, aunque en un buen porcentaje los resultados fueron no concluyentes.

De acuerdo a la incidencia reportada en los archivos de estadística dentro de la institución se documentó que fueron ingresados al servicio de Medicina Interna 216 pacientes con tumores sólidos a estudio de los cuales 20 cumplieron criterios para clasificarlos como Tumor primario de sitio desconocido es decir el 9.7%. Se evidenció que los métodos diagnósticos que permiten un mejor

enfoque son la tomografía abdominopelvica y las técnicas de inmunohistoquímica.

Se pudo documentar el sitio primario de la lesión en 75% de los casos evaluados.

El tiempo promedio para documentar el origen primario de las lesiones es de 45 días.

La mortalidad intrahospitalaria de casos con COD es del 35% asociándose a ello lo avanzado de la enfermedad y la edad.

I. INTRODUCCION

El tumor de origen desconocido (COD) o cáncer de origen desconocido se define como la presencia de cáncer metastásico, documentado con biopsia, en ausencia de tumor primario identificable (1–4). Esta definición abarca un amplio espectro de situaciones clínicas que tienen en común: (a) la evidencia de cáncer confirmado anatomopatológicamente en una localización donde es improbable un tumor primario; y (b) el que el tumor primario permanezca oculto a pesar de la realización de una detallada anamnesis y exploración física, así como de las pruebas complementarias apropiadas. Los pacientes con COD constituyen un grupo muy heterogéneo de presentaciones clínicas, tipos anatomopatológicos y evoluciones clínicas que han dificultado enormemente su estudio sistemático y han enlentecido considerablemente la adquisición de conocimientos.(3)

La incidencia de TOD depende de la exhaustividad de la búsqueda del tumor primario y de la población estudiada, lo que explica la variabilidad de las cifras presentadas en la literatura. Este estudio tiene como objetivo general conocer el abordaje diagnóstico llevado desarrollado en los pacientes ingresados en los servicios de Medicina Interna del Hospital General del Seguro Social. Los objetivos específicos son determinar el número y porcentaje de casos que cumplan criterios diagnósticos para cáncer de Origen Desconocido, determinar el número y porcentaje de pacientes en quienes se pudo determinar el origen primario de la lesión y el tiempo invertido en ello; además busca identificar que estudios permiten un mejor enfoque diagnóstico así como terapéutico.

Dada la alta mortalidad prevista para estos casos (75%) es importante el desarrollo de un ejercicio diagnóstico que permita documentar de forma temprana el cáncer primario.

Evidenciamos que el Instituto Guatemalteco del Seguro Social cuenta en su arancel con una gama de recursos complementarios que permiten definir el tipo de cáncer primario en estos pacientes.

Este estudio descriptivo longitudinal se desarrolló utilizando como muestra la totalidad de pacientes ingresados en los servicios de Medicina Interna durante enero 2009 y octubre 2011 que cumplieran con los criterios de inclusión, se dio seguimiento hasta concluir con el diagnóstico de la lesión primaria, inclusive en aquellas que fallecieron durante su estancia hospitalaria pero que ya contaban con toma de biopsia, con el fin de conocer el abordaje de los pacientes así como determinar el % de pacientes en los que se encuentra el sitio primario de lesión y la mortalidad intrahospitalaria de estos pacientes.

II. ANTECEDENTES

El sitio de origen de un cáncer histológicamente documentado no se identifica clínicamente en aproximadamente 1-2 % de los pacientes; esta situación por lo general se conoce como carcinoma de origen desconocido (COD).

La definición de un COD varía de un estudio a otro; sin embargo, por lo menos, esta determinación deberá incluir una biopsia del tumor y una historia clínica minuciosa y examen físico completo que incluya exámenes de la cabeza y el cuello, el recto, la pelvis y el seno; estudios de laboratorio sistemáticos con: biometría hemática completa, pruebas de función hepática y renal, examen general de orina y heces para la detección de sangre oculta. Radiografía de tórax, tomografía computarizada (CT) del abdomen y pelvis, y mamografía en mujeres.

Dependiendo de la situación clínica específica, las pruebas diagnósticas apropiadas pueden incluir: examen citológico de esputo, CT del tórax, endoscopia gastrointestinal, y pielografía intravenosa. No obstante ahora está bastante claro que el uso sistemático de esas pruebas y otras, que conllevan penetración corporal son caras, en ausencia de datos positivos en la valoración diagnóstica inicial; es infructuoso y debe evitarse (2).

Cuando los resultados no revelan signos de una lesión primaria potencial y la biopsia no es consistente con un tumor primario en el sitio de la biopsia, se debe asumir la presencia de un COD.

Los pacientes con tumor de primario desconocido son un grupo heterogéneo en cuanto su presentación clínica, biología, histología y respuesta al tratamiento, y es por ello que la evaluación tradicional clínico patológica es incapaz de identificar los sitios primarios en la mayoría de los casos, siendo el tratamiento empírico necesario.

Antes de emprender la búsqueda del tumor primario deben tenerse en cuenta las consecuencias, si las hay de la identificación exacta del sitio de origen del tumor y el tratamiento, y la duración de la supervivencia del enfermo. Aunque hay individuos que en general tienen mal pronóstico (la mediana de supervivencia es de cuatro a 11 meses) algunos subgrupos tienen más probabilidades de mejorar con el tratamiento, y en ocasiones, de gozar de intervalos largos sin enfermedad.(2,3,6)

Una reexaminación retrospectiva de 657 pacientes consecutivos con COD (270 pacientes adicionales fueron excluidos como resultado de la identificación de una malignidad primaria, un tipo de célula no carcinoma, o debido a la ausencia de malignidad) reportó varias variables de importancia pronóstica significativa identificadas a través de análisis multivariados. El compromiso de ganglios linfáticos y la histología neuroendocrina fueron asociados con una supervivencia más larga; el sexo masculino, aumento de sitios de órganos comprometidos, histología de adenocarcinoma y el compromiso hepático fueron factores de pronóstico desfavorables. (6) También se ha notado que el compromiso adrenal es de pronóstico precario. (7)

Conceptualmente, COD representa un tumor que tiene una mayor propensión a diseminación "prematura" clínicamente aparente que la presentación más común en la cual el tumor primario es aparente con o sin metástasis.(2)

La distribución de sitios primarios que tienen la probabilidad de darse en COD contrasta con la distribución de adenocarcinomas primarios principales, según los datos presentados en SEER (Survival and End Results Program). La mayoría de los estudios a gran escala han revelado que los carcinomas de pulmón y páncreas son los carcinomas primarios más comunes que se presentan inicialmente como COD.

Otras malignidades comunes como cánceres colorrectales, del seno y de la próstata se presentan con poca frecuencia como COD (3).

El tratamiento moderno del cáncer se fundamenta en gran parte en el reconocimiento de la neoplasia primaria; estos enfermos plantean dilemas diagnósticos y terapéuticos difíciles. Bajo la concepción errónea de que si se encontrara la neoplasia primaria serían posibles un tratamiento y pronóstico mejorados, los pacientes y sus familiares a menudo sienten frustración por que el médico es incapaz de establecer el sitio primario. En la necropsia, el sitio de la neoplasia primaria se ha identificado en 30 a 80% de los pacientes. (5,8,9)

Se desconoce la razón por la cual 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. Está claro que si bien las características clínicoanatomopatológicas de las metástasis de sitio primario desconocido son en extremo heterogéneas, esas enfermedades malignas comparten características biológicas que pueden diferir mucho de aquellas en las cuales el sitio primario es identificable. (8.10)

La falta de tratamiento eficaz y el resultado inadecuado de pacientes con diagnóstico de COD dio por resultado pesimismo sustancial ante ésta problemática, no obstante en el transcurso del último decenio, el estudio sistemático ha dado por resultado mejor comprensión de estas neoplasias y ha permitido mejorar el tratamiento para algunos enfermos. Los avances notorios en patología diagnóstica han permitido desarrollar una nueva era en el método para tratar esta enfermedad y reconocer subgrupos específicos de pacientes, definidos en clínica para los cuales el tratamiento útil puede ser paliativo e incluso curativo.

En la actualidad el tratamiento óptimo debe tener en cuenta la importancia de una evaluación diagnóstica exhaustiva inicial, el uso apropiado del diagnóstico patológico y estudios radiográficos seleccionados especiales que proporcionarán un beneficio óptimo para pacientes que presentan COD.

El COD se clasifica en función de la evaluación histopatológica en Adenocarcinomas, carcinomas, neoplasias indiferenciadas y carcinomas con diferenciación neuroendocrina. En los casos pobremente diferenciados debe emplearse rutinariamente la inmunohistoquímica para excluir tumores quimio sensibles y potencialmente curables. En el diagnóstico es adenocarcinoma, se recomienda la inmunomarcación para PSA en pacientes varones, y para receptores estrogénicos en mujeres con metástasis ganglionares axilares, para descartar tumores hormono-sensibles.

El tratamiento debe adecuarse en forma individualizada, mediante el reconocimiento de subgrupos clínico-patológicos que difieren en pronóstico.

En base a lo anteriormente descrito es evidente que es necesario contar con guías para el abordaje de este grupo heterogéneo de pacientes, dicha necesidad ha sido identificada por países europeos y latinoamericanos quienes con el fin de fijar estándares mínimos de calidad para la atención de pacientes oncológicos han creado Recomendaciones Clínicas Mínimas como herramientas para aportar información para las decisiones médicas y alcanzar altos estándares de práctica médica para los pacientes con cáncer, siendo el COD un área prioritaria.

2.1 CARCINOMA DE ORIGEN DESCONOCIDO (COD)

El sitio de origen de un carcinoma histológicamente documentado no se identifica clínicamente en aproximadamente 3% de los paciente; esta situación por lo general se conoce como carcinoma de origen primario desconocido (COD, siglas en inglés) o malignidad primaria oculta.(1,2)

La definición de cáncer de sitio primario desconocido ha variado entre los informes publicados, dependiendo, en parte, de la extensión de la valoración diagnóstica que se requiere para aceptar el diagnóstico. En el aspecto operativo, éste síndrome debe considerarse en cualquier persona que se presenta con una enfermedad maligna confirmada por biopsia , en la cual el origen anatómico no se identifica después de interrogatorio y examen físico cuidadosos incluso examen digital del recto, con búsqueda de sangre oculta en heces; palpación de las mamas y examen pélvico en mujeres, así como examen de próstata y los testículo en varones, estudios de laboratorio sistemáticos con: biometría hemática completa, pruebas de función hepática y renal, examen general de orina, radiografía de tórax, tomografía computarizada (CT) del abdomen y la pelvis, y mamografía en mujeres.(10) Cualquier dato anormales esta valoración inicial debe considerarse como un indicio hacia la identificación de un sitio primario, y se investigará por completo

Dependiendo de la situación clínica específica, las pruebas diagnósticas apropiadas pueden incluir: examen citológico del esputo, CT del tórax, endoscopia gastrointestinal, pielografía intravenosa y rastreo óseo, solamente deben ser realizados de forma dirigida, a partir de la sospecha clínica de un lugar primario identificable. Entre los marcadores tumorales, apenas alfa-feto proteína, beta-Hcg y PSA llevaran a cambios de conducta, pero el pedido de estos exámenes solamente esta indicado cuando la presentación clínico patológica sugiera tumores de células germinativas o de próstata respectivamente (3,4).

No obstante, ahora esta bastante claro que el uso sistemático de esas pruebas y otras, que conllevan penetración corporal y son caras, en ausencia de datos positivos en la valoración diagnóstica inicial, es infructuoso y debe evitarse.(1,2,3,4,15)

El PET SCAN (tomografía post emisión de positrones) esta en evaluación, la literatura es mas extensa en los casos de metástasis cervicales. En pacientes con metástasis extra cervicales, el PET SCAN puede ayudar en la identificación del tumor primario, a pesar que aun sea muy incierta su contribución en la decisión terapéutica y en el pronóstico. Estudios sugieren que el PET SCAN y el PET TC pueden ayudar en la identificación del lugar primario en alrededor del 25% al 50% de los pacientes e inclusive influenciar el manejo de hasta el 69% de los casos (3,6,5). La mayoría de los pacientes con COD tienen más de 60 años (1,2,3,7).

Aunque no existe una definición ciento por ciento aceptada de COD, una neoplasia verdaderamente oculta debería cumplir todos los criterios siguientes: 1)malignidad comprobada por biopsia, 2)ausencia de datos reveladores en la historia, exploración física, radiografía de tórax, tomografía computadorizada de abdomen y pelvis, hemogramas completos, bioquímica sanguínea, mamografía (en mujeres) niveles de B-gonadotropina coriónica humana, niveles de alfa feto proteína y antígeno específico de la próstata 3)evaluación histológica incongruente con un tumor primario en el lugar biopsiado y 4)fracaso de otras técnicas diagnósticas (basadas en los resultados de laboratorio y en la revisión de la histología para descubrir la localización del tumor primario(11,12,13).

Reviste gran interés la razón de que el cáncer primario no se descubra con la valoración diagnostica sistemática. Una hipótesis común es que el tumor primario simplemente

es demasiado pequeño para detectarse mediante exploración física y estudios de imágenes. Otras explicaciones posibles son la extirpación previa de la lesión primaria, como en ocasiones se descubre en el caso de un melanoma maligno que se presenta como cáncer metastásico de sitio primario desconocido; infarto hemorrágico con necrosis y cicatrización subsecuentes, como se piensa que ocurre en algunos coriocarcinomas testiculares y regresión espontánea, la cual llega a producirse en el caso de cánceres renales y melanomas, mediada por mecanismos inmunitarios, otra causa a tener en cuenta es el material de patología disponible impropio para un diagnóstico más específico, sea porque la cantidad de tejido no es óptima o porque la muestra se sometió a un procesamiento insatisfactorio. Tal es el caso de neoplasias histopatológicamente indiferenciadas o cuando el diagnóstico de cáncer se basa solo en el material citológico obtenido con aguja fina, el cual en ocasiones revela poca información sobre la estructura del tejido y es insuficiente para los estudios inmunohistoquímicos o de microscopía electrónica detallados que a veces permiten dilucidar el sitio primario del tumor maligno (12,13).

Un grupo de investigadores ha propuesto que los cánceres primarios desconocidos pueden aparecer por la expansión clonal temprana, y predominio de células malignas con genotipo y fenotipo que favorecen la habilidad metastásica, pero no el crecimiento local.(14,15) Abbruzzese y colaboradores encontraron diversas anomalías cariotípicas, en muestras de biopsia de neoplasias de 13 pacientes con metástasis de sitio primario desconocido. Sin embargo, despertó interés que 12 de 13 tuvieron cambios del brazo corto del cromosoma 1. (16)

Las anomalías específicas incluyeron deleciones de 1p completo o parte del mismo, translocaciones, duplicación de 1q, y datos de amplificación de genes. En investigaciones más tempranas se describió que las anomalías del cromosoma 1p se relacionan con enfermedad maligna avanzada (14,15)

Pocos diagnósticos generan tanta incertidumbre. Dado 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 difíciles.

Una vez que se cuenta con una muestra anatomopatológica conveniente, el examen usual al microscopio óptico revela adenocarcinomas en casi el 40% de pacientes con COD, carcinoma escamoso en el 10% y en menos del 5% cada uno, melanoma, neuroblastoma, linfoma u otros tipos, en la gran mayoría de los casos restantes, los tumores son de linaje epitelial (17,18). En cerca del 25% de los pacientes el lugar de origen se hace evidente en el transcurso de la evolución de la enfermedad: en 57% de los casos el tumor primario se puede diagnosticar en la necropsia; pero en casi 20% el origen sigue siendo un misterio incluso disponiendo de necropsia (19, 20,23). Los cánceres que aparecen como COD suelen propagarse y provocar metástasis siguiendo un comportamiento nada frecuente. El hecho de que aparezca una tumoración más voluminosa en lugares distantes del sitio indica que las lesiones genéticas que subyacen el COD producen un fenotipo especialmente agresivo (2).

Los pacientes con COD son un grupo heterogéneo en cuanto su presentación clínica, biología, histología y respuesta al tratamiento, y es por ello que la evaluación tradicional clínico patológica es incapaz de identificar los sitios primarios en la mayoría de los casos, siendo el tratamiento empírico necesario (23,24).

En primer lugar como las exploraciones complementarias que podrían solicitarse pueden ser múltiples, costosas o molestas para el enfermo, antes de emprender la búsqueda del tumor primario deben tenerse en cuenta las consecuencias, si las hay de la identificación exacta del sitio de origen del tumor, en el tratamiento y la duración de la supervivencia del enfermo (25,26). En segundo, aunque hay individuos con COD

que en general tienen mal pronóstico (la mediana de supervivencia es de cuatro a 11 meses) algunos subgrupos tienen más probabilidades de mejorar con el tratamiento, y en ocasiones, de gozar de intervalos largos sin enfermedad (23).

En centros de referencia hasta el 20% de los pacientes recibidos para evaluación de un tumor de lugar primario desconocido reciben el diagnóstico de carcinoma de órgano primario identificado o alternativamente, de sarcoma, melanoma o linfoma (3), en la gran mayoría de casos restantes el lugar primario no es identificado y los tumores son de linaje epitelial(23,24,) por definición, estos pacientes presentan enfermedad metastásica, ya sea en ganglios linfáticos presumiblemente regionales, o en lugares que se supone estén distantes del lugar primario(23).

El examen anatomopatológico es importante e incluye además de la hematoxilina-eosina, la inmunohistoquímica (IHC). En casos seleccionados pueden ayudar la citogenética y la microscopía electrónica (13).

Desde el punto de vista histológico, cerca del 60% de los casos de carcinoma de tumor primario desconocido son clasificados como adenocarcinomas y el 30% como carcinomas. De este 90% aproximadamente, 1/3 son tumores (adenocarcinomas o carcinomas) poco diferenciados o indiferenciados, entre ellos es importante considerar la sospecha de tumores de mejor pronóstico, tales como los linfomas y tumores de células germinativas (15,24). En estos casos la IHC es obligatoria (23). Cerca del 5% del total de casos se constituyen en carcinomas epidermoides, y el 3% de tumores neuroendocrinos. En algunos casos de adenocarcinoma, la IHC puede demostrar la presencia de receptores de estrógeno y/o de progesterona, así como de PSA en el tumor, orientando el tratamiento. En otros, la investigación de las citoqueratinas (Cks) 7 y 20 puede ayudar en la orientación terapéutica, a pesar que esta investigación aun no sea considerada una conducta estándar. Los tumores positivos para CK7 Y negativos par CK20 se originan más comúnmente en el pulmón, mama, ovario o tracto biliar.

Los tumores negativos para CK7 Y positivos para CK20 son más frecuentemente originarios de colon.

Los tumores que expresan ambos marcadores incluyen los tumores uroteliales, los mucinosos de ovario y el cáncer de páncreas. Entre los tumores negativos para ambos marcadores el más común es el de próstata.

Importante es pues estadificar y determinar características anatomopatológicas y relación clínico patológica para proceder a aplicar el tratamiento que como se mencionó anteriormente es de carácter empírico(3,14) La estadificación y el abordaje en pacientes con cáncer metastásico de sitio primario desconocido debe ajustarse al cuadro clínico específico, por lo que es útil separar a los pacientes en dos grupos según presenten 1)un tumor que se ve limitado a ganglios linfáticos, y 2)un tumor en sitio visceral, con afectación de ganglios o sin ella.

2.2 CARCINOMA LIMITADO A GANGLIOS LINFATICOS

El melanoma maligno y el linfoma se presentan como una linfadenopatía solitaria en toda región que contenga ganglios.

Si ninguno de los dos se descarta mediante el examen histopatológico, habrá que reconsiderar un melanoma cutáneo primario (al igual que cualesquiera lesiones cutáneas previamente resecaadas) y buscar otros sitios de adenopatía.

En pacientes con adenopatía cervical media y alta en quienes la biopsia muestra un carcinoma escamoso o mal diferenciado, un examen endoscópico completo con biopsia a ciegas y CT para identificar regiones de engrosamiento submucoso, puede poner de manifiesto un cáncer primario de vías digestivas y respiratorias superiores. Los pacientes con adenopatía supraclavicular suelen tener un adenocarcinoma, que es probable que se origine en pulmón, mama o (solo en la fosa izquierda) aparato digestivo.

El adenocarcinoma que se manifiesta por adenopatía axilar solitaria, muy probablemente se origina en la mama en la mujer, en tanto que el cáncer pulmonar es otra posibilidad en individuos de cualquier género. En estas circunstancias siempre se examina con detenimiento la mama y la mamografía. Aun cuando no se descubran datos de tumor mamario después de esta valoración, suele ser recomendable la disección axilar y la radiación o cirugía de mama. Ante diagnósticos patológicos diferentes del de adenocarcinoma, habrá que considerar como sitios primarios el pulmón y la piel de la extremidad superior. La adenopatía inguinal aislada puede ser carcinoma escamoso o adenocarcinoma; el cáncer primario a menudo se origina en genitales, piel de las extremidades inferiores y estructuras anales rectales, todo lo cual debe examinarse con minuciosidad.

Los pacientes que después de la estadificación señalada, tienen un tumor que se sabe limitado a una sola región de ganglios linfáticos deben abordarse de forma enérgica, ya que en una fracción de ellos se logrará la supervivencia a cinco años e incluso curación. En quienes presentan un melanoma debe efectuarse linfadenectomía radical, con una esperanza de supervivencia a cinco años del 15 al 35% según el número y volumen de metástasis ganglionares, un resultado similar al melanoma de etapa III tratado con extirpación de la lesión primaria de la piel y linfadenectomía radical. Si el diagnóstico sospechado es linfoma maligno, se administrará quimioterapia combinada apropiada después de lo cual se aplicará radioterapia en la región inicialmente afectada (3,14,15).

El carcinoma escamoso e indiferenciado en ganglios linfáticos cervicales de la parte media a alta suele tratarse con disección radical de cuello y radiación, aunque puede ser suficiente esta última por sí sola en una enfermedad de bajo volumen. El campo de radiación suele incluir nasofaringe, bucofaringe y laringofaringe para tratar los sitios más probables de origen del tumor primario. Cabe prever, una supervivencia a cinco años del 25% a 40%, según el volumen del tumor. El resultado final en pacientes con adenocarcinoma y metástasis a ganglios linfáticos supraclaviculares es mucho peor, solo algunos viven cinco años después de la radiación.

La adenopatía axilar aislada en mujeres con adenocarcinoma comprobado por biopsia se trata a menudo como el cáncer de mama. Se aconseja disección de ganglios axilares y mastectomía radical modificada, que proporcionan un 30 a 70% de supervivencias a cinco años, son tan buenos resultados como los que se obtienen en el cáncer de mama manifestado en etapa II. Solo en el 50% de las muestras de mastectomía se encuentra un tumor primario. En fechas más recientes se han señalado supervivencias similares en pacientes tratadas solo con disección o excisión

axilar, a menudo aunada a radiación de la mama. Como una fracción de las enfermas tiene claramente cáncer de mama, debe considerarse el tratamiento coadyuvante sistémico apropiado para cáncer de mama en etapa II (9,12,).

Los varones y mujeres con carcinoma escamoso o indiferenciado limitado a ganglios axilares deben valorarse para disección ganglionar, ya que casi el 20% vivirán cinco años después de la operación. Aunque en pacientes con afectación maligna en ganglios linfáticos el examen físico suele revelar el cáncer primario, la extirpación quirúrgica o la radiación solas permiten la supervivencia a cinco años en casi el 25% sin un sitio primario comprobado (2,4).

En varones jóvenes con predominio de manifestaciones ganglionares en la línea media y tumor visceral mínimo, datos de antecedentes de crecimiento del tumor o respuesta a quimioterapia previa, debe considerarse el síndrome de carcinoma mal diferenciado de sitio primario desconocido, constituye un diagnóstico importante por cuanto una fracción de los pacientes con algunas o todas las características logran remisión completa, a veces perdurable, si se les somete a regímenes de quimioterapia a base de Cisplatino similares a los que se aplican en varones con cáncer testicular(13,14,15).

2.3 CARCINOMA LIMITADO A SITIOS VISCERALES

El 85% tiene manifestaciones viscerales, para la gran mayoría no hay terapia sistémica eficaz reproducible, por lo que deben abordarse como neoplasias posibles y aplicar tratamiento sistémicos eficaces, como el cáncer de mama y ovario, carcinoma pulmonar y extra pulmonar de células pequeñas, carcinoma de células germinales y linfoma, que responden a la quimioterapia, carcinomas prostático, de mama y endometrial, sensibles al tratamiento hormonal, y carcinoma papilar del tiroides, que responde a la administración de yodo radioactivo. Desafortunadamente solo el 10% de pacientes se encuentran en estos diagnósticos (4,5).

Toda sospecha de neoplasia ginecológica será motivo para realizar tomografía computadorizada abdominal y pélvica, o ultrasonografía de la pelvis. Algunas mujeres con ascitis maligna que el examen citológico revela adenocarcinoma sin datos de metástasis fuera de la cavidad peritoneal, son portadoras de tumores con comportamiento clínico similar al del carcinoma ovárico. En los varones se lleva a cabo examen y ultrasonografía de próstata, y la biopsia prostática a ciegas será apropiada cuando se sospeche cáncer. Habrá que investigar una tumoración mamaria subareolar previamente inadvertida. Se examina con detenimiento el tiroides, para detectar tumoraciones, en individuos de uno u otro sexo. (5)

No obstante la atención paliativa suele ser el principal objetivo del tratamiento ya que la mayoría tiene un cáncer ampliamente diseminado, sin tratamiento eficaz. La radiación paliativa, por ejemplo en metástasis Oseas mejora el dolor. En casos como obstrucción intestinal por un tumor, está indicada la resección quirúrgica de metástasis sintomática.

En mujeres con ascitis maligna aislada suele considerarse apropiada la laparotomía para la resección máxima factible de masas tumorales, excepto que estén confinadas en la cavidad peritoneal (24)\

Los pacientes con adenocarcinoma que no presentan características clínico-patológicas bien definidas representan los 2/3 de los casos. Los tumores presentan en general, buena o moderada diferenciación. Se presume que en muchos de estos pacientes los tumores sean originados en los pulmones.

El tratamiento de estos pacientes es paliativo. En los casos en que apenas un lugar de metástasis es identificado, la cirugía o radioterapia pueden ser las modalidades de elección. En los casos en que existe enfermedad diseminada, el tratamiento sistémico con quimioterapia puede ser considerado estándar para pacientes con buena condición clínica. Aunque ningún régimen se considera estándar para pacientes con adenocarcinoma de sitio primario desconocido y sin características especiales. Los siguientes regímenes son favorecidos: Paclitaxel, 200 mg durante 1 h en el D1, Carboplatino, en dosis para AUC de 6 en el D1, y Etoposido oral, 50 mg alternando con 100 mg/día del D1 al D10 (ciclos repetidos cada 3 semanas; O Paclitaxel, 200 mg/m² durante 3 h en el D1 y Carboplatino, en dosis para AUC DE 6 en el D1 cada 3 semanas. Gencitabina 1,250 mg/m² en el D1 y D8 y cisplatino, 100 mg/en el D1, cada 3 semanas (22,24,).

En la práctica clínica, la administración de dosis de Cisplatino cada 3 o 4 semanas, puede llevar a toxicidad innecesaria, se sugiere el uso de dosis semanales, cuando Cisplatino es administrado en combinación con Gencitabina. Un esquema aceptable es el de Cisplatino, 35mg/m², 750 a 1,000 mg/m² (durante 30 minutos), ambos en el D1 y D8, cada 3 semanas.

En pacientes con carcinomas y adenocarcinomas poco diferenciados e indiferenciados es fundamental que se excluya, por medio de características clínicas y anatomopatológicas, la posibilidad de tumores de células germinativas. Es decir, pacientes jóvenes (20 a 40 años) de sexo masculino, con enfermedad predominantemente linfloganglionar (principalmente en el peritoneo y/o en el mediastino) o con elevación de alfa-feto proteína y/o beta \-Hcg, deben ser tratados como Síndrome del tumor de células germinativas extra gonadal, los cuales tienen buena respuesta al tratamiento con Cisplatino, (3)

Los casos de linfoma, melanoma y sarcoma deben ser diagnosticados por IHC y siguiendo los principios usados para los tumores primarios desconocidos.

Para tumores más o menos diferenciados regímenes con Paclitaxel y Carboplatino. Para los poco diferenciados Carboplatino 300mg/m² en el D1, Epirubicina, 45 mg/m² en el D1 y etoposido, 120 mg/mg² día del D1 al D3, cada 3 semanas (3, 4,5).

En la familia de tumores de conocidos como carcinos neuroendocrinos de lugar primario desconocido el manejo puede depender de la presentación y del cuadro histológico, en pacientes con tumores agresivos de pequeñas células o neoplásicos deben ser tratados con regímenes semejantes a los usados en carcinoma de pulmón de pequeñas células, tal les como Cisplatino 80mg/m² en el D1 y Etoposido, 100mg/m² día del D1 al D3m cada 3 semanas; o Cisplatino, 60mg/m² en el D1 e Irinotecan, 60mg/m² en los D1, D8 y D15, cada 4 semanas(5).

Se debe individualizar el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos bien diferenciados, como los tumores carcinoides o los tumores neuroendocrinos sin otras especificaciones. En los casos de metástasis hepáticas aisladas, se estima que la neoplasia presente origen en la mayoría de los casos en los islotes pancreático. Estos pacientes pueden ser tratados de acuerdo con la edad y la extensión de la enfermedad con Ocreotida, quimioterapia regional o sistémica, cirugía o ablación por radiofrecuencia y trasplante de hígado (23, 24,25).

Pacientes con carcinomatosis peritoneal y características anatomopatológicas papilíferas y/o serosas deben ser tratadas con regímenes para cáncer de ovario epitelial avanzado. Se recomienda cirugía cito reductora,, seguida de hasta 6 ciclos de quimioterapia con Paclitaxel, 175mg/m² durante 3 h en el D1 y Carboplatino, AUC de 5 el D1m cada 3 semanas(3,4,5).

En adenocarcinomas metastásico para ganglios linfáticos axilares en mejores se recomienda disección axilar completa (niveles I y II) seguida de quimioterapia adyuvante, seguida de radioterapia adyuvante, seguida de hormonoterapia.

En varones con adenocarcimas con elevación de PSA o IHC positiva para PSA el tratamiento de primera línea es la manipulación hormonal, según lo utilizado en el cáncer de próstata (16).

En pacientes con carcinoma epidermoide metastásico para linfáticos cervicales deben ser estudiados sitios primarios en cabeza, cuello, esófago y pulmones. Puede utilizarse radioterapia como cirugía, Cisplatino 100mg/m² en el D1, D22 y D43 o alternativamente 30mg/m² IV durante 1 h, semanal, durante la radioterapia, totalizando 70 Gy, seguido por Cisplatino 80mg/m² y 5 FU 1,000MG/DIA del D1 al D4 cada 4 semanas, por 3 ciclos. En los casos de carcinoma epidermoide metastásico para ganglios linfáticos inguinales, y si la histología revela carcinoma epidermoide, los miembros inferiores, las regiones perineal y ano rectal deben ser evaluadas cuidadosamente en la búsqueda de un tumor primario. Al no identificarse se recomienda tratamiento definitivo por vaciamiento inguinal. La radioterapia puede ser usada en la consolidación de casos seleccionados (26)

III.OBJETIVOS

3.1 General

Conocer el abordaje diagnóstico de pacientes con Cáncer de origen desconocido en el servicio de Medicina Interna del Hospital General de Enfermedad Común, del Instituto Guatemalteco del Seguro Social, IGSS.

3.2 Específicos

3.2.1 Conocer el número y porcentaje de pacientes que ingresan al servicio de Medicina Interna que cumplan con los criterios diagnósticos de Cáncer de Origen Desconocido.

3.2.2 Conocer el número y porcentaje de pacientes en quienes se pudo determinar el origen primario de la lesión.

3.3.3 Determinar el tipo de estudio que permitió documentar con mayor frecuencia el sitio primario de lesión.

3.2.4 Conocer el tipo histológico presente más frecuente en Cáncer de Origen Desconocido.

3.2.5 Determinar el tiempo promedio de estancia intrahospitalaria.

3.2.6 Determinar la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con Cáncer de Origen Desconocido.

IV. MATERIAL Y METODOS

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Descriptivo Longitudinal

Estudio prospectivo en el que se describe el abordaje de los pacientes ingresados al Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social por Cáncer de sitio primario desconocido.

4.2 UNIVERSO

Pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social para completar estudios por presentar algún tipo de tumor solido no especificado.

4.3 MUESTRA

La totalidad de pacientes ingresados en el servicio de Medicina Interna durante enero 2009 y octubre 2011 que cumplan con los criterios de inclusión.

4.4 INCLUSIÓN

- Pacientes que presenten una lesión maligna confirmada histológicamente, incompatible con un tumor primario en la zona de la biopsia.
- Pacientes con lesión maligna cuyo origen no se ha identificado, a pesar de una anamnesis cuidadosa, un examen físico completo, estudios básicos de laboratorio, radiografía simple de tórax y estudios adicionales dirigidos por los hallazgos iniciales

4.5 EXCLUSIÓN

- Pacientes ingresados en los servicios de Medicina Interna con impresión clínica de Cáncer de sitio primario desconocido que fallezcan durante las primeras 72 horas de estancia intrahospitalaria.
- Pacientes con neoplasia maligna histológicamente demostrada cuyo tumor primario se evidencio tras una anamnesis cuidadosa, un examen físico completo, estudios básicos de laboratorio, radiografía simple de tórax y estudios adicionales dirigidos por los hallazgos iniciales.

4.6 OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA
EDAD	Tiempo cronológico en años, calculado a partir de la fecha de nacimiento a la fecha actual.	Tiempo en años, calculado a partir de la fecha de nacimiento a la fecha actual.	Cuantitativa	Ordinal	Años
DIAS ESTANCIA	Permanencia de paciente durante cierto tiempo en un lugar.	Tiempo transcurrido entre el ingreso y el egreso del servicio de Oncología	Cuantitativa	Ordinal	Días
Marcadores Tumorales	Sustancia que se puede encontrar en el tejido tumoral o que se libera de un tumor a la sangre u otros líquidos corporales	Marcador que en nivel alto puede indicar la presencia de cierto tipo de cáncer en el cuerpo.	Cuantitativa	Ordinal	U/ml mg/ml
LOCALIZACION DE METASTASIS	Diseminación del cáncer de una parte del cuerpo a otra.	Presencia de cáncer en Ganglios linfáticos, pulmones, hígado, hueso, suprarrenales, cerebro, pleura, peritoneo, piel.	Cualitativa	Si o No	
SINTOMAS Y SIGNOS	Indicio de enfermedad, dolencia, lesión o hallazgo de algo anormal en el cuerpo.	Presencia de Astenia, anorexia, pérdida de peso, dolor, tumefacción, parestias, parestesias.	Cualitativa	Nominal	Si o No
ESTUDIOS ANATOMOPA-TOLOGICOS	Ciencia que se encarga del estudio de las lesiones celulares, tejidos, órganos, de sus consecuencias estructurales y funcionales y de las repercusiones en el organismo	Realización al paciente de Pruebas inmunohistoquímicas. Diagnostico histológico	Cualitativa	Ordinal	Si o No

ESTUDIOS ENDOSCOPICOS	Estudio médico invasivo que se realiza introduciendo una cámara o lente en un tubo o endoscopio que atraviesa un orificio natural o incisión quirúrgica o lesión para la visualización directa de un órgano o víscera hueca.	Aplicación al paciente de una técnica diagnóstica invasiva Diagnostico endoscópico	Cualitativa		
KARNOBSKY	Escala que permite evaluar la capacidad funcional de pacientes con cáncer	Evaluación funcional del paciente con cáncer	Cualitativa	Ordinal	0-100 puntos

4.7 CAPTACION DE LA INFORMACION Y TABULACION DE DATOS

Se evaluaron aquellos pacientes ingresados en el servicio de Medicina Interna con impresión clínica de Cáncer de origen desconocido. Se tomaron en cuenta solo aquellos que cumplían con los criterios clínicos diagnósticos de dicha patología.

4.7.1 Recolección de datos

- Se revisó el historial clínico de los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión definidos en el estudio.
- se registró la información requerida de acuerdo a los objetivos del estudio en una boleta previamente elaborada para la recolección de datos.

4.7.2. Instrumentos utilizados

- Se elaboró una boleta de recolección de datos, donde se anotaron los datos generales de cada paciente y se les proporciono un numero para poder crear una base de datos.

4.8 TABULACION DE DATOS

- Se crearon tablas en Microsoft Word, las cuales fueron analizadas, creando así informes de avances que se entregaron por trimestres a los respectivos revisores para evaluar los cambios necesarios.
- Se creó una base de datos en Microsoft Excel donde se tabulo toda la información recogida, para su posterior proceso estadístico.
- Se analizaron las variables y se crearon tablas de contingencia para el respectivo análisis por medio de Chi cuadrado (cualitativos), para rechazar la Ho. Poniendo un corte de p: <0.05, para tomar significancia estadística entre las distintas asociaciones estadísticas a realizar por medio del programa SPSS v.16.

4.9 ASPECTOS ETICOS DE LA INVESTIGACION

- En esta investigación, por ser un estudio de tipo descriptivo, no se llenaron consentimientos informados, ya que no se manipulo ninguna variable.
- Se obtuvo el permiso respectivo por parte del Comité Docente de Evaluación de La Universidad de San Carlos de Guatemala y del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, al igual que de la Jefatura de Medicina Interna y del Servicio de Cuidado Critico de tal institución para poder llevar esta investigación a cabo.

V. RESULTADOS

TABLA No. 1
DATOS DEMOGRAFICOS DE LA POBLACION

Población de 20 pacientes	
Edad Media de 61 años	
Rango de edad de 26 a 83 años	
Sexo Femenino 45% (9 pacientes)	
Sexo Masculino 55% (11 pacientes)	
Escala de Karnosbky	
<50	5% (1 paciente)
50 a 70	75% (15 pacientes)
80 a 100	20% (4 pacientes)
Antecedentes positivos	
Quirúrgicos en 25% (5 pacientes)	
Promedio de estancia intrahospitalaria de 48 días	

Fuente: instrumento de recolección de datos ABORDAJE DIAGNOSTICOS DE PACIENTES CON TUMOR MALIGNO PRIMARIO DESCONOCIDO

TABLA NO.2

MANIFESTACIONES CLINICAS INICIALES DE LOS PACIENTES CON CRITERIOS DE TUMOR DE SITIO PRIMARIO DESCONOCIDO

CLINICA	Frecuencia	%
Adenopatía	4	20.0%
Dificultad Respiratoria	2	10.0%
Masa Palpable	1	5.0%
Dolor	5	25.0%
Ascitis	2	10.0%
Cambio de Hábito Intestinal	1	5.0%
Sangrado	1	5.0%
Fiebre	1	5.0%
Tos	2	10.0%
Astenia, anorexia	1	5.0%
Total	20	100.0%

Fuente: instrumento de recolección de datos ABORDAJE DIAGNOSTICOS DE PACIENTES CON TUMOR MALIGNO PRIMARIO DESCONOCIDO

TABLA No. 3

MARCADORES TUMORALES ELEVADOS EN PACIENTES CON CRITERIOS DE TUMOR PRIMARIO DE SITIO DESCONOCIDO

MARCADOR	Frecuencia	%
CEA	17	85%
CEA 125	2	10%
CEA 19.9	1	5%
DHL	2	10%
PSA	2	10%
AFP	4	20%

Fuente: instrumento de recolección de datos ABORDAJE DIAGNOSTICOS DE PACIENTES CON TUMOR MALIGNO PRIMARIO DESCONOCIDO

TABLA NO. 4

**ESTUDIOS DE IMAGEN EN LOS QUE SE DOCUMENTO LESION TUMORAL EN
PACIENTES CON CRITERIOS DE TUMOR DE SITIO PRIMARIO DESCONOCIDO**

ESTUDIO	Frecuencia	%
Radiografía de Tórax	5	20
TAC de Tórax	3	12
TAC de Cuello	1	4
TAC Abdomino/pélvica	14	60
Centellograma óseo	1	4

Fuente: instrumento de recolección de datos ABORDAJE DIAGNOSTICOS
DE PACIENTES CON TUMOR MALIGNO PRIMARIO DESCONOCIDO

TABLA No. 5

ESTUDIOS INVASIVOS REALIZADOS EN PACIENTES CON CRITERIOS DE TUMOR DE SITIO PRIMARIO DESCONOCIDO

ESTUDIOS INVASIVOS	Frecuencia	Porcentaje
Ninguno	8	40.0%
Pan endoscopia	10	50.0%
Broncoscopia	2	10.0%
Total	20	100.0%

Fuente: instrumento de recolección de datos ABORDAJE DIAGNOSTICOS DE PACIENTES CON TUMOR MALIGNO PRIMARIO DESCONOCIDO

TABLA No. 6

**NUMERO DE ORGANOS AFECTADOS CON LESIONES TUMORALES
EVIDENCIADAS EN EXAMEN FISICO Y ESTUDIOS POR IMAGEN EN PACIENTES
CON CRITERIOS DE TUMOR PRIMARIO DE SITIO DESCONOCIDO**

Órganos afectados	Frecuencia	Porcentaje
Uno	9	45.0%
Dos o mas	11	55.0%
Total	20	100.0%

Fuente: instrumento de recolección de datos ABORDAJE DIAGNOSTICOS DE
PACIENTES CON TUMOR MALIGNO PRIMARIO DESCONOCIDO

TABLA NO. 7

**SITIOS DE LESION TUMORAL LOCALIZADOS EN ESTUDIOS INVASIVOS
REALIZADOS A LOS PACIENTES CON CRITERIOS DE TUMOR PRIMARIO DE
SITIO DESCONOCIDO**

Sitios de lesión TUMORAL	Frecuencia	Porcentaje
GANGLIONAR		
Axilar	2	10%
Cervical	3	15.0%
Inguinal	1	5.0%
Mediastinal	2	10.0%
PULMONAR	5	25.0%
HEPATICA	11	55.0%
PLEURAL	2	10.0%
PERITONEAL/RETROPERINONEAL	4	20.0%
OSEA	1	5.0%

Fuente: instrumento de recolección de datos ABORDAJE DIAGNOSTICOS DE
PACIENTES CON TUMOR MALIGNO PRIMARIO DESCONOCIDO

TABLA No. 8

TIPO DE BIOPSIA REALIZADA A LOS PACIENTES CON CRITERIOS DE TUMOR PRIMARIO DE SITIO DESCONOCIDO

BX	Frecuencia	Porcentaje
Incisión	5	25.0%
Escisión	6	30.0%
Guiada por tomografía	9	45.0%
Total	20	100.0%

Fuente: instrumento de recolección de datos ABORDAJE DIAGNOSTICOS DE PACIENTES CON TUMOR MALIGNO PRIMARIO DESCONOCIDO

TABLA NO. 9
HISTOPATOLOGIA DE LAS PIEZAS BIOPSIADAS A LOS PACIENTES CON
CRITERIOS DE TUMOR PRIMARIO DE SITIO DESCONOCIDO

HISTOLOGIA	Frecuencia	Porcentaje
ADENOCARCINOMA		55%
Bien diferenciado	5	25.0%
Moderadamente Diferenciado	3	15.0%
Poco Diferenciado	3	15.0%
CARCINOMA		30%
Escamoso	4	20.0%
Indiferenciado	2	10.0%
CA NEUROENDOCRINO	3	15.0%
Total	20	100.0%

Fuente: instrumento de recolección de datos ABORDAJE DIAGNOSTICOS DE PACIENTES CON TUMOR MALIGNO PRIMARIO DESCONOCIDO

TABLA No. 10

**PRUEBAS DE INMUNOCITOQUIMICA REALIZADAS EN LAS PIEZAS
BIOPSIADAS A LOS PACIENTES CON TUMOR PRIMARIO DE SITIO
DESCONOCIDO**

INMUNOCITOQUIMICA	Frecuencia	Porcentaje
CONCLUYENTE	16	80.0%
NO CONCLUYENTE	4	20.0%

Fuente: instrumento de recolección de datos ABORDAJE DIAGNOSTICOS DE
PACIENTES CON TUMOR MALIGNO PRIMARIO DESCONOCIDO

TABLA No. 11

**PRUEBAS DE INMUNOCITOQUIMICA REALIZADAS EN LAS PIEZAS
BIOPSIADAS A LOS PACIENTES CON TUMOR PRIMARIO DE SITIO
DESCONOCIDO**

INMUNOCITOQUIMICA	Frecuencia	Porcentaje
Marcadores Hormonales ER/PR	2	10.0%
Tinción para PSA	5	20.0%
Ag común leucocitario	1	5.0%
Citoqueratina	2	10.0%
Enolasa	3	15.0%
Cromagranina	1	5.0%
Alfa feto proteína	1	5.0%
No Concluyente	5	30.0%
Total	20	100.0%

Fuente: instrumento de recolección de datos ABORDAJE DIAGNOSTICOS DE
PACIENTES CON TUMOR MALIGNO PRIMARIO DESCONOCIDO

TABLA No. 12
SITIOS DE LESION PRIMARIA EN PACIENTES CON CRITERIOS DE TUMOR
PRIMARIO DE SITIO DESCONOCIDO

SITIOS PRIMARIOS DOCUMENTADOS	Frecuencia	Porcentaje
MAMAS	1	5. %
PROSTATA	5	25%
PULMON	2	10%
PANCREAS	1	5.%
OVARIOS	3	15.%
NEUROENDOCRINO	2	10.%
GERMINAL	1	5.%
NO CONCLUYENTE	5	25%
Total	20	100.0%

Fuente: instrumento de recolección de datos ABORDAJE DIAGNOSTICOS DE
PACIENTES CON TUMOR MALIGNO PRIMARIO DESCONOCIDO

TABLA No. 13

**PACIENTES CON CRITERIOS DE TUMOR PRIMARIO DE SITIO DESCONOCIDO
QUE FALLECIERON INTRAHOSPITALARIAMENTE**

MORTALIDAD	Frecuencia	Porcentaje
SI	7	35.0%
NO	13	65.0%
Total	20	100.0%

Fuente: instrumento de recolección de datos ABORDAJE DIAGNOSTICOS DE
PACIENTES CON TUMOR MALIGNO PRIMARIO DESCONOCIDO

VI. DISCUSION Y ANALISIS DE LOS RESULTADOS

Se realizó un estudio descriptivo sobre el abordaje diagnóstico de los pacientes ingresados al Servicio de Medicina Interna del Hospital del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, fueron ingresados 216 pacientes con tumores sólidos a estudio de los cuales 20 cumplieron criterios para clasificarlos como Tumor primario de sitio desconocido es decir el 9.7% .

La muestra de 20 pacientes con predominio del sexo masculino (11 pacientes) y con una edad media de 61 años concuerda con la edad media descrita en la literatura (60 años) y con una incidencia ligeramente mayor en varones. Se les clasifico según la Escala de Karnofsky encontrando que el 20% requería atención hospitalaria por la incapacidad para satisfacer sus necesidades y por el riesgo de que la enfermedad se agravara rápidamente, esta variable no tuvo relación significativa con la edad de los pacientes (p 0.29) ni con la mortalidad documentada (p 0.6)

Es fundamental realizar una historia clínica completa haciendo énfasis en el resultado de biopsias previas, cirugías y lesiones resecaadas, en nuestro estudio se encontró antecedentes quirúrgicos que orientaban a lesiones malignas en 5 pacientes que equivale a un 25% de la muestra.

Las manifestaciones clínicas de pacientes con tumor de sitio primario desconocido son en extremo variadas, ya que por definición, los síntomas y signos de tumor primario de sitio desconocido reflejan afección neoplásica de las metástasis y esto puede ocurrir en un órgano único o en múltiples sitios, en nuestro estudio la clínica inicial más común fue el dolor seguido por el hallazgo de crecimiento ganglionar. Se relacionaron las variables de sitio primario de lesión encontrado y manifestaciones clínicas encontrando un chi cuadrado de 89.6 con una P de 0.1 lo que demuestra que no existe relación significativa entre estas variables.

Los exámenes rutinarios realizados a pacientes con tumor primario de sitio desconocido incluyen estudios por imagen los cuales según la literatura deben de orientarse y solicitarse en base a la clínica de los pacientes, en este estudio la Tomografía Abomino- pélvica fue el estudio que identifico más sitios sugestivos de lesión primaria (14 pacientes) en contraste con 3 pacientes en los que ningún estudio radiológico oriento al sitio primario de lesión, en base a los hallazgos de estudios por imagen y a la presentación clínica de cada caso se decidió realizar endoscopias en 12 pacientes que corresponde al 60% de la muestra. Los sitios más frecuentes de lesión varían en la literatura según la selección de los pacientes, sin embargo estudios con grandes series de pacientes han reportado como el sitio más común de presentación la afección de los ganglios linfáticos, pulmones e hígado lo que coincide con nuestros resultados siendo importante mencionar que en el 40% de los casos existía afección de dos o más órganos.

El paso inicial y en muchos aspectos de mayor importancia es un análisis anatomopatológico completo de la muestra de tejido, por lo que se realizó biopsia escisión en 30% de los pacientes biopsia incisión en el 25% y biopsia guiada por tomografía en el 45%, y con base en el aspecto del material con tinción sistemática de hematoxilina y eosina, se encontró que el 55% corresponde a adenocarcinoma compatible con la literatura que reporta alrededor de 60%. Para los casos en los que la línea celular no se puede diferenciar adecuadamente existen técnicas inmunohistoquímicas que permiten la demostración de productos o antígenos de células específicos, en este estudio se identificó por medio de estas pruebas el sitio primario de lesión tumoral en el 75% de los casos, siendo el más frecuente el Ca de

próstata concuerda con que la prueba más utilizada fue el marcador epitelial de tinción para PSA.

El diagnóstico de estos pacientes debe ir dirigido a establecer subgrupos de pacientes que según las características del tumor se pueden beneficiar con el tratamiento y mejorar la supervivencia que se ha mencionado varía entre 5 a 12 meses es decir que muchos pacientes muere sin diagnóstica intrahospitalariamente, en nuestro estudio la mortalidad intrahospitalaria es de 35% con un promedio de 48 días en el servicio de medicina interna, dicha mortalidad no se relaciona de manera significativa con ninguna de las variables de nuestro estudio.

6.1 CONCLUSIONES

6.1.1 El 9.7% de pacientes cumplen criterios para ser abordados como tumor maligno de primario desconocido

6.1.2 El sitio primario de lesión se pudo determinar en 14 pacientes lo que corresponde al 70% de los casos.

6.1.3 La TAC abdominopelvica permitió documentar con mayor frecuencia el sitio primario de lesión.

6.1.4 El tipo histológico presente más frecuente en Cáncer de Origen Desconocido fue el adenocarcinoma diferenciado.

6.1.5 El tiempo promedio de estancia intrahospitalaria es de 48 días.

6.1.6 La mortalidad intrahospitalaria es de 35%

6.2 RECOMENDACIONES

6.2.1 Conocer a detalle los criterios diagnósticos de COD con el fin de abordar de forma precoz, eficiente y efectiva a este tipo de pacientes.

6.2.2 Considerar realizar un abordaje diagnóstico dirigido a evaluar de forma inicial solo las áreas de mayor sintomatología en el pacientes con el fin de evitar exploraciones infructuosas, invasivas y muchas veces engorrosas que además implican inversión de recursos y tiempo innecesario.

6.2.3 Contar con un Sistema en red informática dentro de la institución que permita obtener una base de datos estadísticos que favorezcan el desarrollo de las variables de una determinada investigación.

BIBLIOGRAFIA

1. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R, et al.: Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *Journal of Clinical Oncology* 13(8): 2094-2103, 1995
2. Hoja informativa 3.62 del Instituto Nacional del Cáncer, *BRCA1 and BRCA2: Cancer Risk and Genetic Testing* (<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/BRCA>)
3. Bosl GJ, Ilson DH, Rodriguez E, et al.: Clinical relevance of the i(12p) marker chromosome in germ cell tumors. *Journal of the National Cancer Institute* 86(5): 349-355, 1994.
4. Copeland EM, McBride CM: Axillary metastases from unknown primary sites. *Annals of Surgery* 178(1): 25-27, 1973
5. DeSanto LW, Neel HB: Squamous cell carcinoma: metastasis to the neck from unknown or undiscovered primary. *Otolaryngologic Clinics of North America* 18(3): 505-513, 1985.
6. Giuliano AE, Cochran AJ, Morton DL: Melanoma from unknown primary site and amelanotic melanoma. *Seminars in Oncology* 9(4): 442-447, 1982.
7. Greco FA, Vaughn WK, Hainsworth JD: Advanced poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: recognition of a treatable syndrome. *Annals of Internal Medicine* 104(4): 547-553, 1986.
8. Hainsworth JD, Greco FA: Carcinoma of unknown primary site. In: Stein JH, Ed.: *Internal Medicine*. Boston, MA: Little and Brown, 2nd ed., 1987, pp 1135-1139
9. Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA: Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary site: a newly recognized clinicopathologic entity. *Annals of Internal Medicine* 109(5): 364-371, 1988.
10. Hainsworth JD, Wright EP, Gray GF, et al.: Poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: correlation of light microscopic findings with response to cisplatin-based combination chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 5(8): 1275-1280, 1987.
11. Hoja informativa 5.27s del Instituto Nacional del Cáncer, *Interpretación de resultados de pruebas de laboratorio* (<http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/cancer/pruebasdelaboratorio>)
12. Hoja informativa 5.29s del Instituto Nacional del Cáncer, *El análisis del antígeno prostático específico (PSA): preguntas y respuestas* (<http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/cancer/antigeno-prostatico-especifico>)
13. Hoja informativa 5.32s del Instituto Nacional del Cáncer, *Etapas del cáncer: preguntas y respuestas*

- (<http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/cancer/estadificacion>)
14. Hoja informativa 8.2s del Instituto Nacional del Cáncer, *La interpretación de los pronósticos y las estadísticas del cáncer* (<http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/cancer/entendiendo-estadisticas>)
 15. Karsell PR, Sheedy PF, and O'Connell MJ: Computed tomography in search of cancer of unknown origin. JAMA: Journal of the American Medical Association 248(3): 340-343, 1982
 16. Klauser JM, Gutman M, Inbar M, et al.: Unknown primary melanoma. Journal of Surgical Oncology 24(2): 129-131, 1983.
 17. Levine MN, Drummond MF, Labelle RJ: Cost-effectiveness in the diagnosis and treatment of carcinoma of unknown primary origin. Canadian Medical Association Journal 133(10): 977-987, 1985.
 18. *Lo que usted necesita saber sobre™ el cáncer* (<http://www.cancer.gov/espanol/tipos/necesita-saber/cancer>)
 19. Maisey MN, Ellam SV: Investigating the adenocarcinoma of unknown origin (ACUP): a cost benefit analysis. Revue D'Epidemiologie et de Sante Publique 32(1): 57-61, 1984.
 20. Merson M, Andreola S, Galimberti V, et al.: Breast carcinoma presenting as axillary metastases without evidence of a primary tumor. Cancer 70(2): 504-508, 1992.
 21. Muraki AS, Mancuso AA, Harnsberger HR: Metastatic cervical adenopathy from tumors of unknown origin: the role of CT. Radiology 152(3): 749-753, 1984.
 22. Panagopoulos E, Murray DR: Metastatic melanoma of unknown primary origin: a study of 30 cases. Journal of Surgical Oncology 23(1): 8-10, 1983.
 23. Patel J, Nemoto T, Rosner D, et al.: Axillary lymph node metastasis from an occult breast cancer. Cancer 47(12): 2923-2927, 1981.
 24. Reintgen DS, McCarty KS, Woodard B, et al.: Metastatic malignant melanoma with an unknown primary. Surgery, Gynecology and Obstetrics 156(3): 335-340, 1983
 25. Schapira DV, Jarrett AR: The need to consider survival, outcome, and expense when evaluating and treating patients with unknown primary carcinoma. Archives of Internal Medicine 155(19): 2050-2054, 1995.
 26. Silverman C, Marks JE: Metastatic cancer of unknown origin: epidermoid and undifferentiated carcinomas. Seminars in Oncology 9(4): 435-441, 1982.

VIII . ANEXO

8.1 ANEXO No. 1 Boleta de recolección de datos

Nombre del paciente: _____

Edad: _____

SEXO: M F

Afiliación: _____

FECHA DE INGRESO	
SINTOMAS/SIGNOS	
SITIOS DE METASTASIS	
ESTUDIOS DE IMAGEN	
ESTUDIOS ENDOSCOPICOS	
MARCADORES TUMORALES	
RESULTADOS DE ESTUDIOS ANATOMOPATOLOGICOS	
FECHA DE EGRESO	

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: **ABORDAJE DE PACIENTES CON CANCER DE ORIGEN DESCONOCIDO EN LOS SERVICIOS DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL DE ENFERMEDADES DEL INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL IGSS** Para propósitos de consulta académica, Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.

