
UNIVERSIDAD DE BARCELONA

FACULTAD DE MEDICINA

**CÁNCER DE PRESENTACIÓN METASTÁSICA.
EFICACIA DE UN ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE EXPLORACIONES
COMPLEMENTARIAS Y DETERMINACIÓN DE LOS FACTORES
PRONÓSTICOS.**

Ferran Losa Gaspà.

Barcelona, 2003

AGRADECIMIENTOS

Ahora, una vez terminadas de escribir las conclusiones de esta tesis, siento como la necesidad de echar una mirada atrás. Ha sido un recorrido apasionante, aunque a veces pesado y duro, pero que ha valido la pena.

Con toda certeza, lo mejor ha sido conocer y tratar con personas excepcionales. Ante mi asombro, iba viendo como me mostraban su apoyo incondicional, me ayudaban a resolver éste u otro aspecto del trabajo, o quizás, simplemente me ofrecían un buen consejo o una muestra de ánimo.

En primer lugar quiero dar mi más sincero agradecimiento al profesor Josep Ramon Germà. Él, no sólo ha sido el director de esta tesis, sino un entusiasta infatigable por llevar a término un proyecto especialmente clínico como éste. Recuerdo su decidida determinación cuando comentaba que en momentos como los actuales, estamos demasiado expuestos a dejarnos influir por la última novedad o el último adelanto de la ciencia, y que hace falta reflexionar un poco sobre la utilidad de lo que hacemos. A él le agradezco, sobre todo, su enorme paciencia y a la vez su cercanía para orientarme y afinar en la composición de cada uno de los apartados fundamentales de esta tesis.

Mi agradecimiento también a Josep Maria Albareda, y a cuantos tuvieron la genial idea de promover un grupo de estudio sobre el *cáncer de presentación metastásica* en la Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. Me refiero a los doctores Ramón Niubó, M^aAngeles Martos e Inma Grau. Ellos fueron los primeros en describir esta entidad y empezar a recoger de forma prospectiva toda la información posible, que a la larga se materializaría en este proyecto de tesis. Agradezco especialmente a Josep Maria Albareda su apoyo y estímulo para animarme a continuar en la dirección que él mismo había iniciado. Recuerdo

cómo se alegró cuando supo que su aportación iba a convertirse en la base para el desarrollo posterior de este trabajo.

También desearía agradecer a Ramon Pujol y, especialmente a Begoña Sanuy, Cati Falo y Adela Fernández-Ortega su colaboración en la identificación de nuevos pacientes, y la introducción de la información en la base de datos que se diseñó a tal efecto. Les agradezco ese esfuerzo y también el cuidado que pusieron para garantizar la calidad de todo el trabajo que realizaron.

A Josepa Ribas y a Silvia Sanjosé, que no sólo me animaron en numerosas ocasiones a seguir adelante, sino que también, desde el Servei d'Epidemiologia i Registre del Càncer del Institut Català d'Oncologia me ayudaron a contrastar los resultados y establecer las comparaciones oportunas con el registro de tumores de la Ciutat Sanitaria i Universitaria de Bellvitge.

A Antonio Parra, que me ofreció su colaboración y su tiempo durante la última fase de este trabajo. Sus consejos, propios de un científico experimentado, me sirvieron para que la redacción fuera adecuada y comprensible.

De manera muy especial, quiero agradecer a Montse Martín su inestimable ayuda en el análisis estadístico de los resultados y sus valiosísimas aportaciones respecto a la metodología del estudio. Ella ha sido una referencia segura en todo momento y una colaboradora excepcional, dejando en ocasiones otras tareas con el propósito de ayudarme a cumplir los plazos que requería el desarrollo de la tesis.

A Luis Camacho, por su respaldo y sus sinceras muestras de apoyo, colaborando conmigo en la revisión de los aspectos anatomopatológicos así como el esfuerzo realizado en la lectura crítica de la primera versión del redactado final. Sus

comentarios llenos de empuje y entusiasmo fueron un estímulo importantísimo de cara a completar la redacción definitiva de esta tesis.

Y finalmente, a todos cuantos habéis compartido conmigo estos años de trabajo y amistad, tanto en el Institut Català d'Oncologia como en el Hospital de la Creu Roja de l'Hospitalet. Os agradezco sinceramente las posibilidades que he tenido de aprender de vosotros. A todos vosotros, a mi familia, a mis amigos, y en especial a todos los pacientes que de una u otra manera han puesto su confianza en mí, va dedicada esta tesis.

Muchas gracias a todos.

ÍNDICE DE MATERIAS

1.	INTRODUCCIÓN.....	1
2.	REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	7
2.1.	DEFINICIONES.....	9
2.2.	INCIDENCIA Y FORMAS DE PRESENTACIÓN.....	10
2.3.	PRONÓSTICO.....	12
2.4.	PROTOCOLOS DIAGNÓSTICOS.....	13
2.5.	DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO.....	16
2.5.1.	Anatomía Patológica Básica.....	18
2.5.2.	Anatomía Patológica Especial.....	20
2.6.	TRATAMIENTO E IDENTIFICACIÓN DE GRUPOS DE MEJOR PRONÓSTICO.....	26
2.6.1.	PLANTEAMIENTO GENERAL.....	27
2.6.2.	PLANTEAMIENTO TERAPÉUTICO ESPECÍFICO PARA LOCALIZACIONES Y PRESENTACIONES PARTICULARES.....	32
2.6.2.1.	Metástasis ganglionar axilar aislada.....	33
2.6.2.2.	Ascitis maligna y carcinomatosis peritoneal.....	33
2.6.2.3.	Metástasis óseas únicas.....	34
2.6.2.4.	Metástasis ganglionar cervical aislada.....	36
2.6.2.5.	Metástasis ganglionar inguinal aislada.....	37
2.6.2.6.	Melanoma metastásico de presentación ganglionar exclusiva.	
2.6.2.7.	Derrame pleural maligno.....	38
3.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	43
3.1.	HIPÓTESIS.....	45
3.2.	OBJETIVOS.....	45
4.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	47
4.1.	SELECCIÓN DE PACIENTES.....	49
4.1.1.	SUJETOS A ESTUDIO.....	49
4.1.2.	DEFINICIONES.....	49
4.1.3.	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	51
4.1.4.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	51

4.2.	METODOLOGÍA GENERAL.....	54
4.2.1.	JUSTIFICACIÓN DE UN PROTOCOLO DIAGNÓSTICO EN EL CÁNCER DE PRESENTACIÓN METASTÁSICA.....	54
4.2.2.	DESARROLLO DEL ALGORITMO DIAGNÓSTICO EN EL CÁNCER DE PRESENTACIÓN METASTÁSICA.....	59
4.2.2.1.	Estudio Básico.....	59
4.2.2.2.	Estudio Exhaustivo.....	64
4.2.3.	VARIABLES DEL ESTUDIO.....	65
4.2.3.1.	Variables Independientes categóricas o cualitativa.....	67
4.2.3.2.	Variables Independientes cuantitativa.....	82
4.2.3.3.	Variables Dependientes.....	84
4.3.	MÉTODOS ESTADÍSTICOS.....	86
4.3.1.	ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	86
4.3.2.	ESTADÍSTICA INFERENCIAL.....	87
4.3.3.	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA Y FACTORES PRONÓSTICOS.....	88
5.	RESULTADOS.....	91
5.1	RECLUTAMIENTO.....	93
5.2	CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.....	95
5.2.1.	EDAD.....	95
5.2.2.	SEXO.....	96
5.2.3.	SÍNTOMA PRINCIPAL DE CONSULTA.....	96
5.3.	ESTUDIO DIAGNÓSTICO.....	108
5.3.1.	ALGORITMO DIAGNÓSTICO.....	108
5.3.2.	ESTUDIO BÁSICO INICIAL.....	119
5.3.3.	ESTUDIO BÁSICO ADICIONAL.....	142
5.3.4.	ESTUDIO EXHAUSTIVO, SEGUIMIENTO Y/O NECROPSIA.....	143
5.3.5.	VALORACIÓN FINAL DEL ESTUDIO DIAGNÓSTICO.....	148
5.4.	TRATAMIENTO.....	152
5.4.1.	TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON TUMOR PRIMARIO CONOCIDO	154
5.4.2.	TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON TUMOR PRIMARIO DESCONOCIDO.....	160
5.5.	FACTORES PRONÓSTICOS.....	163

5.5.1.	ANÁLISIS UNIVARIANTE.....	163
5.5.2.	ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	181
6.	DISCUSIÓN.....	189
6.1.	VALIDACIÓN DE UN ALGORITMO DIAGNÓSTICO EN EL CÁNCER DE PRESENTACIÓN METASTÁSICA.....	195
6.2.	ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DEL CÁNCER DE PRESENTACIÓN METASTÁSICA EN NUESTRO MEDIO.....	212
6.2.1.	INCIDENCIA DEL CÁNCER DE PRESENTACIÓN METASTÁSICA EN NUESTRO MEDIO.....	212
6.2.2.	FORMAS DE PRESENTACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE LOS DIFERENTES TUMORES PRIMARIOS DIAGNOSTICADOS.....	215
6.3.	FACTORES PRONÓSTICOS.....	218
7.	CONCLUSIONES.....	221
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	229



ÍNDICE DE ABREVIATURAS

α FP	Alfa fetoproteina
alb	Albúmina
β HCG	Gonadotrofina coriónica beta
CEA	Antígeno carcinoma embrionario
CK	Citoqueratina
CMOD	Cáncer metastásico de origen desconocido
CPM	Cáncer de presentación metastásica
CSPSP	Carcinoma seroso-papilar de la superficie peritoneal
CSUB	Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge
EAP	Estudio anatomopatológico
EBV	Virus de Epstein-Barr
ECO	Ecografía
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ENE	Enolasa neuronal específica
FAlc	Fosfatasa alcalina
GGT	Gamma glutamil transpeptidasa
GIST	Sarcoma del estroma gastrointestinal
Hb	Hemoglobina
ICO	Institut Català d'Oncologia
LCA	Antígeno leucocitario común
LDH	Lactodeshidrogenasa
ORL	Otorrinolaringológico
PAAF	Punción aspiración con aguja fina
PET	Tomografía por emisión de positrones
PLAP	Fosfatasa alcalina placentaria
PNET	Tumor neuroectodérmico primitivo periférico
PSA	Antígeno prostático específico
RE	Receptor estrogénico
RNM	Resonancia nuclear magnética
RP	Receptor de progesterona
SNC	Sistema nervioso central
STGEG	Síndrome de tumor germinal extragonadal
TAC	Tomografía axial computerizada
TGB	Tiroglobulina
TSOH	Test de sangre oculta en heces
VSG	Velocidad de sedimentación globular



1. INTRODUCCIÓN.



INTRODUCCIÓN

Una situación frecuente para el oncólogo, y para cualquier médico en general, es enfrentarse a un paciente que demanda atención médica por un cáncer en un estadio avanzado de la enfermedad.

Las formas de presentación y los síntomas que acompañan a cualquier clase de tumor pueden ser enormemente variados entre sí y dependen fundamentalmente del estado general del paciente, la localización del tumor primario y la distribución de las metástasis. Es posible, por tanto, que toda la sintomatología proceda únicamente de las metástasis, permaneciendo el tumor primario oculto en las primeras fases de la enfermedad. A esta forma de presentación la hemos denominado *cáncer de presentación metastásica*, y la hemos considerado como el punto de partida de cara a diseñar un procedimiento encaminado a la obtención del diagnóstico.

La entidad *cáncer de presentación metastásica*, no está bien establecida como una entidad clínica en la literatura, y menos aún, como punto de partida para dirigir una estrategia diagnóstica en este tipo de pacientes. Sin embargo, el médico se encuentra en la práctica, justamente con esta forma de presentación. Son pacientes que acuden por una sintomatología ocasionada por algunas de las metástasis y un número importante de cuestiones por resolver, fundamentalmente en lo referente a la localización del tumor primario, la extensión real de la enfermedad, la histología, el pronóstico y las posibilidades de tratamiento.

La entidad diagnóstica "cáncer metastásico de origen desconocido" (CMOD), sí que está bien definida en la literatura, y también en numerosos protocolos y consensos internacionales (1-Ayoub'96, 2-ESMO'01, 3-Raber'95, 4-NCCN'02). Esta entidad no debe confundirse con el *cáncer de presentación metastásica*, ya que el tipo de

pacientes es completamente distinto. En el caso del CMOD, son pacientes que debutan como un *cáncer de presentación metastásica*, que han sido posteriormente sometidos a un proceso diagnóstico mas o menos exhaustivo e infructuoso en la identificación del tumor primario. Por tanto, podemos dejar establecido que el CMOD es una entidad perfectamente definida, semejante a la de cualquier otro tumor primario, y que requiere haber realizado un número determinado de exploraciones diagnósticas. El *cáncer de presentación metastásica*, sin embargo, representa un punto de partida más precoz, en el que un paciente aparece con una sintomatología producida por las metástasis, y cuyo tumor primario no se hace patente antes de la consulta con el médico.

Tanto un *cáncer de presentación metastásica* como el CMOD con frecuencia pueden crear preocupación y ansiedad, debido a que existe la idea de que el pronóstico y la elección del tratamiento quedan determinados por el origen de la enfermedad. A este respecto, la tendencia de muchos médicos es poner en marcha una batería amplia de exploraciones complementarias con el objeto de identificar cuanto antes el tumor primario y el grado de diseminación de la enfermedad. Esto se traduce en una proliferación excesiva de exploraciones complementarias, muchas veces molestas para el paciente, innecesarias para el diagnóstico, o irrelevantes a la hora de contribuir a una decisión terapéutica, incluso aunque se haya identificado el origen de la enfermedad. En otras palabras, la proliferación de exploraciones con el objeto de conseguir por todos los medios el diagnóstico del tumor primario, con independencia de si el paciente se podrá beneficiar de un tratamiento, resulta inadecuada (5-mennel'02, 6-abruzzesse'94, 7-stewart'79, 8-steckel'80).

En conclusión, nos enfrentamos a un volumen importante de pacientes, con largas estancias hospitalarias durante las que se practican numerosas e incómodas exploraciones que resultan infructuosas en un gran número de ocasiones. Entramos en una cuestión eminentemente práctica y a la vez crucial. El gasto en medios diagnósticos e ingresos hospitalarios, frecuentemente de larga

duración, el agotamiento de los profesionales de la medicina en la búsqueda de estos tumores, y las opciones terapéuticas limitadas en la mayoría de estos pacientes, hacen necesaria una actitud más prudente y establecer con claridad aquellas patologías que podrán beneficiarse de un tratamiento y las exploraciones que nos orientarán hacia su diagnóstico.



2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.



2.1. DEFINICIONES

Ordinariamente, los signos y síntomas que se detectan en el debut de una enfermedad neoplásica se derivan del tumor primario, y más adelante, si el paciente evoluciona mal o no responde a los tratamientos administrados, podrá diseminarse hacia otras localizaciones que llamamos metástasis.

Sin embargo, la enfermedad neoplásica puede presentarse desde el primer momento en forma de metástasis, sin que sea evidente el tumor primario antes de la visita inicial. Es la situación que hemos definido como *cáncer de presentación metastásica*, y que agrupa a toda neoplasia cuya sintomatología se deriva únicamente de las metástasis, sin que se aprecien indicios de la localización original en el momento de la aparición de la enfermedad.

Los conceptos *cáncer*, *cáncer de presentación metastásica* y *cáncer metastásico de origen desconocido (CMOD)*, que van a ser utilizados, tanto durante la revisión bibliográfica como en el desarrollo del trabajo de investigación de esta tesis, aparecen definidos más adelante en el apartado de material y métodos.

2.2. INCIDENCIA Y FORMAS DE PRESENTACIÓN.

Los pacientes con un *cáncer de presentación metastásica* y, obviamente, aquellos con el diagnóstico de CMOD configuran un grupo heterogéneo de neoplasias con una mayor propensión a la diseminación prematura y clínicamente más aparente que la del propio tumor primario. En el caso de los CMOD, está demostrado que suele tratarse de neoplasias con origen y frecuencia diferentes a lo habitual. Varios estudios poblacionales, basados en series amplias de pacientes, han reportado que los carcinomas de pulmón y páncreas son los tumores primarios más frecuentes con esta forma de presentación, mientras que, por el contrario, algunos tumores que tienen una incidencia importante en la población, como el cáncer colorrectal, de mama o próstata, aparecen como CMOD con una frecuencia mucho menor^(3-raber'95, 6-abbruzzese'94, 9-greco'01, 10-altman'86, 11-neumann'82).

Otra característica interesante, una vez identificado el tumor primario subyacente, es su presentación con un patrón de diseminación atípico. Así, por ejemplo, el cáncer de páncreas se presenta con metástasis óseas 3 veces más frecuentemente de lo normal. Por el contrario, las metástasis óseas en el cáncer de pulmón son 10 veces inferiores a lo habitual. Asimismo, el cáncer de próstata puede presentarse también de forma atípica, con metástasis pulmonares, hepáticas o cerebrales, y sin afectación ósea, o el cáncer de tiroides debutar con metástasis pulmonares como única manifestación de la enfermedad. Las bases biológicas de este comportamiento se desconocen por el momento^(10-altman'86, 12-abbruzzese'93)

Habitualmente un reconocimiento médico sencillo y una anamnesis detallada son suficientes para dirigir las exploraciones diagnósticas que localizarán el origen de la enfermedad, sin embargo en la práctica, muchos de estos pacientes son sometidos a un gran número de exploraciones diagnósticas superfluas e innecesarias. Estrictamente sólo corresponden a la definición de CMOD aquellos

pacientes con un *cáncer de presentación metastásica* cuyo tumor primario no se ha podido identificar tras una exploración física, analítica básica, radiografía de tórax, mamografía y tomografía axial computerizada (TAC) abdomino-pélvica. Una vez finalizado este proceso, aproximadamente 2 de cada 3 pacientes tendrán un tumor primario identificado y el resto se considerarán CMOD. En estos casos, no merece la pena seguir insistiendo en más pruebas diagnósticas, ya que la proporción de nuevos tumores primarios que es posible diagnosticar no alcanza el 20% y, en general, se trata de neoplasias con muy pocas posibilidades de tratamiento^(6-abbruzzese'94, 9-greco'01, 13-muir'95).

A pesar de no disponer de datos reales de incidencia del *cáncer de presentación metastásica*, podemos extrapolarlos a partir de la incidencia del CMOD. Los diferentes estudios epidemiológicos la sitúan en torno al 2-9%, lo cual supone el 8º diagnóstico en frecuencia del cáncer^(3-raber'95, 6-abbruzzese'94, 9-greco'01, 10-altman'86, 14-mccredie'91). Por tanto, según las consideraciones expuestas hasta el momento, la incidencia aproximada del *cáncer de presentación metastásica* se situaría en torno al 15-25%.

2.3. PRONÓSTICO.

El pronóstico de un paciente con un *cáncer de presentación metastásica* debería ser equivalente al del tumor primario subyacente. Sin embargo, esta afirmación, debido al especial comportamiento clínico de estos pacientes, podría no ser cierta. En cuanto al pronóstico del CMOD, la mediana de supervivencia se sitúa en 3-4 meses, y la supervivencia al año en torno al 20%. Estudios a más largo plazo sitúan la supervivencia a los 5 años alrededor del 5% (9-greco'01, 10-altman'86).

A pesar de estas cifras, podemos identificar hasta un 30% de pacientes con CMOD cuya localización primaria, tipo histológico o parámetros pronósticos, se relacionan con niveles aceptables de respuesta y supervivencia cuando son reconocidos y tratados correctamente (9-greco'01, 10-altman'86, 11-neumann'82, 15-greco'86, 16-hainsworth'88(1), 17-strnad'89, 18-patel'81, 19-gaast'90, 20-sporn'90). Por tanto, parece justificado incorporar los nuevos conocimientos en materia de diagnóstico y tratamiento para identificar aquellos pacientes que podrían beneficiarse de los mismos.

2.4. PROTOCOLOS DIAGNÓSTICOS.

Tanto la definición como la exhaustividad en el proceso diagnóstico varían de un estudio a otro en la literatura (6-abbruzzese'94, 13-muir'95, 21-parkin'92, 22-abbruzzese'95).

El enfoque de un proceso diagnóstico en este tipo de pacientes debe pasar por un programa de exploraciones, preferentemente sencillas, fáciles de interpretar y al alcance de cualquier médico, dirigidas en primer lugar a la identificación de aquellos tumores que, aun en fases avanzadas de la enfermedad, se puedan beneficiar de un tratamiento específico.

No todos los autores están de acuerdo en cuáles deben ser estas exploraciones consideradas básicas o cómo debe plantearse un estudio diagnóstico de estas características. Unos creen suficiente la exploración física, la analítica estándar de sangre y la radiografía de tórax, mientras que otros recomiendan un mayor número de exploraciones complementarias o incluso la introducción de un criterio de temporalidad, de tal manera que un *cáncer de presentación metastásica*, debería etiquetarse como CMOD si transcurridas 2 semanas de estudio diagnóstico exhaustivo no se llega a detectar el tumor primario en el paciente^(23-barista'96).

Una vez realizada la anamnesis y la exploración física, un aspecto fundamental es la obtención de material suficiente para realizar un estudio anatomopatológico que confirme el diagnóstico de neoplasia y facilite una orientación hacia la localización primaria del tumor. Este enfoque puede ser válido tanto en el *cáncer de presentación metastásica* como en el CMOD. Sin embargo, algunos autores sólo lo consideran necesario en el caso del CMOD, y lo utilizan como un elemento básico a la hora de decidir qué exploraciones realizar a continuación (**Tabla 2.4-1**).

Tabla 2.4-1. Estudio diagnóstico en el CMOD*

Estudio diagnóstico	Exploraciones complementarias	Subgrupos con tratamiento específico
Adenocarcinoma	TAC abdómino-pélvico Mamografía (mujeres) Marcadores tumorales - PSA (varones) - CA 15,3 (mujeres) - CA 125 (mujeres)	Adenopatías axilares (mujeres) Carcinomatosis peritoneal (mujeres) Metástasis óseas blásticas (varones)
PDC/PDA/PDMN	TAC abdómino-pélvico Mamografía (mujeres) Marcadores tumorales - α FP y β HCG	Sd. tumor germinal extragonadal Carcinoma indiferenciado T. neuroendocrinos indiferenciados
Ca. Escamoso		
- Adp.Cervicales	Panendoscopia	Adenopatías laterocervicales únicas Adenopatía supraclavicular única
- Adp.Supraclavicular	TAC abdómino-pélvica Broncoscopia	Adenopatías inguinales únicas
- Adp.Inguinales	TAC abdómino-pélvica	

CMOD: cáncer metastásico de origen desconocido, PSA: antígeno prostático específico, CA: antígeno carbohidratado, PDC: carcinoma pobremente diferenciado, PDA: adenocarcinoma pobremente diferenciado, PDMN: neoplasia maligna pobremente diferenciada, TAC: tomografía axial computerizada, Sd: síndrome, T: tumor, α FP: alfa-fetoproteína, β HCG: beta gonadotropina coriónica humana, Ca: carcinoma, Adp: adenopatías.

* Adaptado de Greco et al^(9-greco'01).

Otras exploraciones con el objeto de conseguir por todos los medios el diagnóstico, con independencia de si se podrán beneficiar o no de un tratamiento, se consideran actualmente inadecuadas. Algunas de estas exploraciones han formado parte de diferentes protocolos diagnósticos en muchos centros, sin embargo, han ido siendo eliminadas fundamentalmente por su baja sensibilidad, por la demostración de que podía obtenerse el diagnóstico mediante otras pruebas ya presentes en el estudio diagnóstico previo o por que identificaban tumores con muy pocas posibilidades de tratamiento. Entre estas exploraciones cabe destacar el proteinograma, la analítica de orina, el test de sangre oculta en heces (TSOH), la gammagrafía de tiroides, la citología de esputo o la ecografía abdominal o ginecológica. (6-abbruzzese'94, 7-stewart'79, 8-steckel'80, 10-altman'86, 22-abbruzzese'95, 24-levine'85)

En conclusión, un enfoque diagnóstico que incluya la histología de la metástasis junto a la exploración física, la radiografía de tórax y la analítica estándar puede ser suficiente como estudio básico en el *cáncer de presentación metastásica*. La tomografía axial computerizada (TAC) abdomino-pélvica y la mamografía en mujeres, podrían ser suficientes para identificar el resto de tumores primarios con posibilidades de tratamiento específico, no identificados en el estudio inicial, y por tanto, la normalidad en estas exploraciones, debería considerarse como el mínimo necesario para definir una neoplasia como CMOD (2-ESMO'01, 6-abbruzzese'94, 9-greco'01, 10-altman'86, 25-maiche'93, 26diggs'89).

2.5. DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO.

El patólogo tiene un papel fundamental en la evaluación de un *cáncer de presentación metastásica*, y este papel es todavía mucho mayor, cuando tras un estudio básico inicial, no existe evidencia de tumor primario.

Esta situación de ausencia de tumor primario tras una anamnesis y exploración física iniciales, representa para el patólogo menos de un 5% de las muestras tumorales que recibe, pero aunque cuantitativamente el porcentaje es bajo, debido a la complejidad que representa esta situación, es importante plantearla con la metodología y rigurosidad adecuadas^(27-siday'97).

El material anatomopatológico debe ser de la máxima calidad, extremando las condiciones de obtención y conservación. Debe primarse la biopsia quirúrgica sobre otras técnicas (tru-cut biopsia, punción citológica, etc) con el fin de disponer de material lo más abundante posible, en previsión de otras técnicas y tinciones complementarias histopatológicas.

Las funciones principales del patólogo son la confirmación de malignidad, la clasificación del tumor según el tipo y subtipo histológicos y, por último, determinar si se trata de un tumor primario o metastásico, y en tal caso orientar hacia la posible localización primaria^(28-mackay'93, 29-ordóñez'98).

El primer paso consiste en realizar un examen histológico mediante técnicas convencionales tipo hematoxilina-eosina, que permita agrupar los diagnósticos anatomopatológicos en "específicos" e "inespecíficos", según su grado de proximidad a un diagnóstico concreto. Entre los diagnósticos "específicos" figuran el tumor primario de cualquier localización y otros diagnósticos claramente definidos como los linfomas, sarcomas, melanoma, etc., y respecto a los diagnósticos anatomopatológicos "inespecíficos", éstos pueden agruparse en

5 grandes categorías, que son el adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado, el carcinoma indiferenciado o adenocarcinoma poco diferenciado, la neoplasia maligna poco diferenciada, el carcinoma escamoso y el carcinoma neuroendocrino (**Figura 2.5-1.**) (9-greco'01, 30-hainsworth'00)

Figura 2.5-1. Estudio anatomopatológico de las metástasis.

Diagnósticos “específicos”:

- Diagnóstico anatomopatológico de un tumor primario. (ej. metástasis de adenocarcinoma ductal infiltrante de mama)
- Diagnósticos anatomopatológicos concretos, en presencia o no de la localización tumoral primaria:
 - o Linfoma
 - o Sarcoma
 - o Melanoma
 - o Germinal
 - o etc...

Diagnósticos “inespecíficos”:

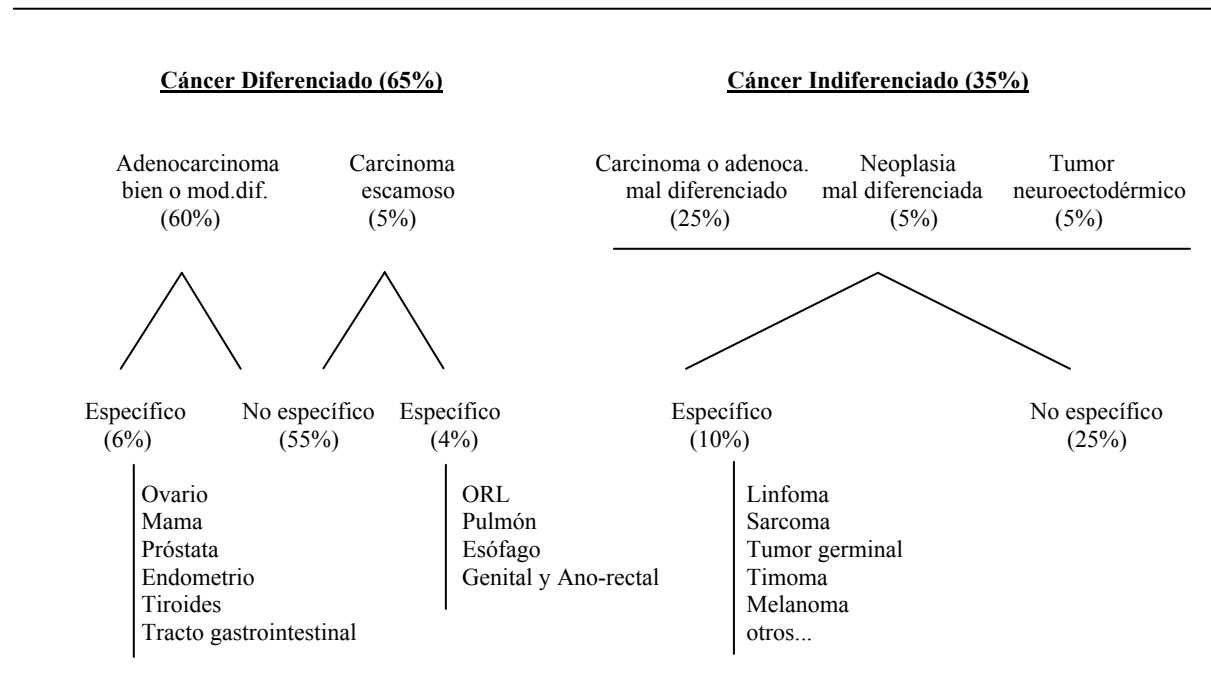
- Adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado
 - Carcinoma indiferenciado y el adenocarcinoma mal diferenciado
 - Carcinoma escamoso
 - Neoplasia maligna mal diferenciada
 - Carcinoma de célula pequeña y neuroendocrino
-

En este grupo de diagnósticos inespecíficos es donde se recomienda un estudio adicional mediante la aplicación de técnicas histopatológicas más sofisticadas como la inmunohistoquímica, la microscopía electrónica o la genética molecular. La indicación de estas técnicas debe establecerse de manera individualizada, según los hallazgos y tipologías del estudio previo, y su finalidad será precisar mejor algunos diagnósticos^(9-greco'01, 28-mackay'93, 31-hammar'98, 32-motzer'95, 33-bosl'94, 34-tot'99, 35-hillen'00).

En la **figura 2.5-2** se muestra la distribución porcentual de las 5 grandes categorías anantomopatológicas utilizando técnicas sencillas de microscopía óptica con tinciones de hematoxilina eosina, y a continuación los tumores o

diagnósticos específicos que pueden identificarse mediante el uso de técnicas inmunohistoquímicas basadas en las inmunoperoxidasas, o tras la aplicación de un programa de exploraciones complementarias dirigidas a la identificación del tumor primario.

Figura 2.5-2. Distribución porcentual de grupos diagnósticos*



*Adaptado de Greco et al^(9-greco'01).

Adenoca: adenocarcinoma, mod.dif: moderadamente diferenciado, ORL: neoplasia del área otorrinolaringológica.

2.5.1. Anatomía Patológica Básica.

La mayoría de los *cánceres de presentación metastásica* y los CMOD son adenocarcinomas o tumores indiferenciados, y en menor medida, carcinomas escamosos, melanomas, sarcomas o tumores neuroendocrinos^(9-greco'01, 10-altman'86).

El primer paso en el estudio de estos tumores es la valoración de los cortes histológicos teñidos con hematoxilina-eosina (y otras tinciones clásicas para mucopolisacáridos, azul-alcian, mucicarmín y pas-diastasa), que permita situar provisionalmente el tumor entre los diagnósticos anteriormente mencionados, y/o en alguno de los cinco grandes grupos histopatológicos para tumores inespecíficos (**Figura 2.5-2**).

Los hallazgos morfológicos tienen su mayor limitación en los adenocarcinomas bien y moderadamente diferenciados, y en los adenocarcinomas pobremente diferenciados, debido al gran número de tumores que pueden simular su histología. En estos casos, sólo deben asumirse como seguros aquellos que presentan estructuras glandulares bien definidas con mucosecreción intracelular franca, o aquellos cuyas características citoestructurales son patognomónicas de ciertos tumores (células en “anillo de sello” mucosecretoras, folículos con coloide central espesado, células de hepatocarcinoma conteniendo bilis o glóbulos hialinos, estructuras papilares integradas por epitelios que alternen núcleos vacíos y hendidos del carcinoma papilar tiroideo, etc.).

Por el contrario, la presencia de estructuras pseudoglandulares (hendiduras, rosetas, papilas) no son concluyentes de adenocarcinoma y obligan a la realización de técnicas complementarias de diagnóstico diferencial. Algo parecido sucede con los tumores de células pequeñas del adulto, ya que algunos adenocarcinomas mal diferenciados pueden imitarlos (lobulillar de mama o adenocarcinoma de células pequeñas endometrial-endocervical) (28-mackay'93, 31-hammar'98).

2.5.2. Anatomía Patológica Especial.

Tabla 2.5-2. Utilidad diagnóstica de la inmunohistoquímica en patología tumoral

Anticuerpo	Origen	Utilidad
<i>Filamentos intermedios</i>		
Pan CK	epitelio	adenocarcinomas y c. escamoso ^(a)
CK 8	epitelio	adenocarcinomas de epitelio “simple”
CK 1/10	epitelio	carcinoma escamoso
Vimentina	mesénquima	sarcomas, linfomas, melanomas ^(a)
Desmina	músculo	sarcomas
Neurofilamentos	neurona	tumor neural, tumor endocrino
GFAP	glía	gliomas
<i>Péptidos estructurales</i>		
LCA (CD 45 RB)	linfocitos (B,T), céls. mieloides	linfoma, leucemia
EMA	epitelio, perineuro	carcinomas, mesotelioma, sarcomas
HMB-45	melanosomas inmaduros	melanoma y tumores relacionados ^(b)
S-100	ubícuo	melanoma, t. nerviosos periféricos, etc.
Cromograninas	gránulos neurosecretorios	tumores neuroendocrinos, APUDomas
ENE	neuronas, céls. neuroendocrinas	t. neuroectodérmicos y neuroendocrinos
CD 30	linfocitos activados (B,T)	E. Hodgkin, algunos linfomas, ca. embrionario
<i>Proteínas específicas</i>		
alfa FP	seno endodérmico e hígado fetales	t. del seno endodérmico (yolk sac), otros t. germinales
beta HCG	trofoblasto	tumores germinales, enfermedad trofoblástica
CEA	epitelio fetal mucosecretor	adc. gastrointestinal, adc. pulmón, medular de tiroides
PSA	epitelio prostático	adenocarcinoma prostático

CK: citoqueratinas, GFAP: proteína glial fibrilar ácida, LCA: antígeno leucocitario común, EMA: antígeno de membrana epitelial, HMB-45: antígeno neuroectodérmico asociado a melanoma, S-100: antígeno neuroectodérmico asociado a melanoma, ENE: enolasa neuronal específica, t: tumor, E: enfermedad, ca: carcinoma, α FP: alfa-fetoproteína, β HCG: beta gonadotropina coriónica humana, CEA: antígeno carcinoembrionario, adc: adenocarcinoma, PSA: antígeno prostático específico.

^(a) La co-expresión de CK y Vimentina pueden darse tanto en algunos carcinomas (renal, endometrial, de glándulas salivales, tiroideo, algunos pulmonares y todos los de morfología fusiforme) como en el mesotelioma y en algunos sarcomas (sinovial, epitelioides). Si el tumor problema presenta esta co-expresión se realiza un panel de CK de distinto peso molecular o con marcadores más específicos de las neoplasias simuladoras de carcinoma. En último extremo son casos que pueden requerir microscopía electrónica.

^(b) En el panel básico es preferible el antígeno melanosómico HMB-45 al S 100 por tener mayor especificidad diagnóstica.

Los estudios anatomopatológicos especiales son cada vez más de una ayuda inestimable. La utilización de técnicas especiales permite orientar, con el consiguiente ahorro de tiempo y exploraciones complementarias, el diagnóstico

del un tumor primario y facilitar una información pronóstica de extraordinaria importancia.

Entre las técnicas especiales destaca la inmunohistoquímica, que reconoce los filamentos intermedios y otros péptidos estructurales o producidos a gran escala por las células neoplásicas, y que, en caso de detectarse, pueden orientar hacia determinados orígenes.

En definitiva, las técnicas inmunohistoquímicas nos permiten relacionar determinados marcadores celulares con diferentes estirpes tumorales que en algunos casos son suficientes para establecer un diagnóstico tumoral (28-mackay'93, 29-ordóñez'98, 36-yam'83, 37-ruddon'93). **(Tabla 2.5-2.)**

1. Microscopía óptica e inmunohistoquímica.

Una vez establecida una impresión diagnóstica en base a la tinción con hematoxilina-eosina u otras tinciones clásicas, puede resultar interesante aplicar las tinciones inmunohistoquímicas que nos permitan concretar mejor el diagnóstico de algunos tumores (38-corwin'89, 39-gown'85, 40-gown'94).

En el caso de utilizar esta técnica, se recomienda un panel inmunohistoquímico básico que ayude a diferenciar las grandes estirpes celulares como tumores epiteliales, mesenquimales o linfoides, y posteriormente efectuar estudios dirigidos a precisar mejor un diagnóstico, fundamentalmente en carcinomas epiteliales y neoplasias indiferenciadas, mediante la utilización de paneles más específicos **(Tabla 2.5-3.)**

Tabla 2.5-3. Panel Inmunohistoquímico en ADC/PDA/PDC/PDMN/SC/NET

Batería básica	Baterías especiales según el diagnóstico anatomopatológico previo		
	PDC/PDA/PDMN/SC	NET	ADC
Pan CK	Pan T y Pan B	Pan T y Pan B	Tiroglobulina
Vimentina	Cromogranina A	Cromogranina A	PSA
LCA (CD 45)	Actina	Neurofilamentos	Calcitonina
HMB-45	α FP y β HCG	ENE	RH. Estrógenos
	CEA	Actina	RH. Progesterona
	Calcitonina	Desmina	
	CD 30		
	CK 8 y CK 1/10 ^(a)		

ADC: adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado, PDA: adenocarcinoma pobremente diferenciado, PDC: carcinoma pobremente diferenciado, PDMN: neoplasia maligna pobremente diferenciada, SC: carcinoma escamoso, NET: tumor neuroendocrino, CK: citoqueratinas, PSA: antígeno prostático específico, LCA: antígeno leucocitario común, HMB-45: antígeno neuroectodérmico asociado a melanoma, α FP: alfa-fetoproteína, β HCG: beta gonadotropina coriónica humana, ENE: enolasa neuronal específica, CEA: antígeno carcinoembrionario, RH: receptores hormonales.

^(a) Puede individualizar los verdaderos adenocarcinomas de los otros subgrupos que tienen tratamiento específico (c. escamoso, c. neuroendocrinos, tumores germinales simuladores de adenocarcinoma.), atendiendo al esquema de Gown^(41-gown'98) sobre la expresión de CK de los carcinomas de diferentes orígenes. La co-expresión de CK 8 y CK 1/10 puede darse en algunos c. escamosos y en ciertos adenocarc. (relacionados con epitelios complejos o mixtos).

El adenocarcinoma mal diferenciado requiere una consideración aparte. El diagnóstico diferencial se hace extensísimo ante la presencia ocasional de estructuras de aspecto glandular o papilar, citoplasmas vacuolados o la secreción celular aislada de mucopolisacáridos. El patólogo debe responder a dos preguntas fundamentales: la neoplasia ¿es realmente un adenocarcinoma?; en caso afirmativo ¿tiene un tratamiento específico?. En estos casos es aconsejable ampliar el panel inmunohistoquímico hasta diferenciar específicamente los adenocarcinomas con mayores posibilidades de tratamiento, fundamentalmente los adenocarcinomas de mama, ovario, próstata y tiroides (**Tabla 2.5-4.**).

Tabla 2.5-4. Adenocarcinomas con tratamiento específico*

Origen	Inmunohistoquímica	Sensibilidad.	Especificidad.
Mama:	Receptores hormonales	++	+
	GCDFP 15	-	+
Próstata:	PSA	+++	+++
	PLAP	+++	++
Ovario (c. seroso):	Mesotelina	+++	++
	CA-125	+++	+
Ovario (c. mucoso):	CA-19.9	++	-
	CK 7 +/CK 20 + ^(a)	++	+
Tiroides:	Tiroglobulina	++	+++
	TTF-1	++	++

* modificado de Gown^(41-gown'98)

GCDFP: gross cystic disease fluid protein-15, PSA: antígeno prostático específico, PLAP: fosfatasa alcalina placentaria, CK: citoqueratinas.

^(a) la diferente expresión de CK 7/CK 20 permite orientar sobre el probable origen de algunos carcinomas, según el siguiente esquema: 7 +/20 +: c. transicional, pancreático y mucinoso ovárico; 7 +/20 -: c. mamario, pulmonar no cel. pequeña, seroso ovárico, endometrial, mesotelioma epitelial y timoma; 7 -/20 +: c. colo-rectal; 7 -/20 -: c. hepático, renal, prostático, escamoso y célula pequeña neuroendocrino.

2. Microscopía electrónica.

En los adenocarcinomas pobremente diferenciados pueden identificarse microvellosidades en los pequeños espacios pseudoglandulares, cuyas células se conectan a las vecinas mediante uniones estrechas de sus polos apicales, lo que ayuda a diferenciarlos de los carcinomas escamosos poco maduros o de otros carcinomas poco diferenciados. El tamaño de sus gránulos secretorios (>500nm) permite separarlos de los carcinomas neuroendocrinos (gránulos entre 100 y 400nm) ^(27-siday'97).

La identificación de microvellosidades alargadas, curvas y delgadas, localizadas en los bordes libres de células dispuestas en una capa única o en agrupamiento tridimensional junto a la existencia de hendiduras finas entre los citoplasmas, resulta de utilidad para diferenciar el mesotelioma epitelioide del

adenocarcinoma. La existencia de premelanosomas permite descartar un posible adenocarcinoma, a la vez que favorece el diagnóstico de melanoma o de otros tumores infrecuentes (schwanoma melanocítico, sarcoma de células claras de partes blandas, angiomiolipomas, tumor de células claras de pulmón) (27-siday'97).

La progresiva incorporación de técnicas de inmunohistoquímica a nivel ultraestructural abre un camino prometedor a la microscopía electrónica, pero en la actualidad no se han generalizado con finalidad diagnóstica, sino que su utilidad ha disminuido por diferentes motivos: la complejidad técnica y elevado coste, el desarrollo de la inmunohistoquímica, o el hecho de que los tumores mal diferenciados pierdan la mayor parte de sus características ultraestructurales.

3. Biología molecular.

Más recientemente se han incorporado otras técnicas con finalidad diagnóstica como la biología o la genética molecular para el reconocimiento de alteraciones cromosómicas específicas típicas de ciertas neoplasias, principalmente hematológicas y neuroendocrinas.

Su utilidad diagnóstica está siendo cada vez más imprescindible en algunas neoplasias hematológicas, mesenquimales o pediátricas. Sin embargo, su interés sigue siendo mayoritariamente experimental y fundamentalmente predictivo (cánceres hereditarios) y pronóstico (aneuploidias y detección de alteraciones génicas o de sus productos proteicos que orientan sobre la agresividad de un tumor o sobre la respuesta al tratamiento).

En los tumores de origen epitelial la utilidad diagnóstica de la biología molecular es limitada debido a que la carcinogénesis es un proceso multifactorial y su desarrollo evolutivo molecular secuencial. Pese a conocerse numerosas alteraciones genéticas en estos tumores, éstas suelen ser ubicuas y poco

específicas, lo que no facilita el diagnóstico diferencial ni la orientación sobre el origen de la neoplasia. A pesar de ello, se están identificando algunas alteraciones que pueden ayudar al diagnóstico de estos tumores. Por ejemplo, en los pacientes con un posible carcinoma nasofaríngeo, se pueden utilizar las técnicas de amplificación de ADN del genoma del virus de Epstein-Barr (EBV) mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa. A este respecto está suficientemente documentada la asociación del EBV en el material histológico de la metástasis y la presencia de un tumor primario de nasofaringe^(42-feinmesser'92). Otro ejemplo interesante lo encontramos en la detección del isocromosoma (12p) que puede ser utilizado como un instrumento diagnóstico en pacientes en los que se sospecha la posible presencia de un tumor germinal. Resulta de extraordinaria utilidad en aquellos carcinomas metastásicos afectando regiones de la línea media ^(33-bosl'94).

2.6. TRATAMIENTO E IDENTIFICACIÓN DE GRUPOS DE MEJOR PRONÓSTICO

El tratamiento de los pacientes en los que se diagnostica el tumor primario es ordinariamente equivalente al de esos mismos tumores en estadios avanzados de la enfermedad. Entre estos tumores se hallan algunos con una sensibilidad alta al tratamiento sistémico, y unas tasas elevadas de supervivencia, e incluso de curaciones.

Tabla 2.6-1. Clasificación de las neoplasias avanzadas según el pronóstico y las posibilidades de tratamiento*

Curables	Respondedores	Poco o nada respondedores
<u>Tumor Primario</u>		
Linfoma Tumor germinal Ca. ovario	Ca. mama Ca. ovario Ca. próstata Ca. vejiga Ca. tiroides Mieloma/linfoma/leucemia Tumor de Wilms Neuroblastoma Sarcoma de Ewing Osteosarcoma Ca. célula pequeña pulmón	Melanoma Ca. renal
<u>Situaciones “especiales”</u>		
PDC PDA Adp.cervicales o inguinales de ca.escamoso Adp.axilares de adenoca. (mujeres) Carcinomatosis peritoneal por adenocarcinoma (mujeres)	Ca. célula pequeña Ca. neuroendocrino Ca. neuroectodérmico	Adenoca (excepto mama, ovario y próstata) Ca. escamoso Sarcoma de partes blandas (excepto GIST c-kit+)

* Adaptado de Netto^(43-netto'02).

Ca: cáncer, PDC: carcinoma pobremente diferenciado, PDA: adenocarcinoma pobremente diferenciado, Adp: adenopatías, GIST: sarcoma del tracto gastrointestinal, adenoca: adenocarcinoma.

Sin embargo, no sólo la identificación del tumor primario puede resultar un factor determinante de cara al pronóstico de la enfermedad. Existen otros

factores - tipo histológico, patrón de metástasis, etc.-, o rasgos individuales del paciente, que se relacionan con una supervivencia importante y unas tasas de respuesta aceptables a los tratamientos locales o sistémicos (**Tabla 2.6-1.**).

En conjunto, al menos un 20-25% de pacientes diagnosticados de CMOD pueden disponer de tratamiento específico^{(9-greco'01, 10-altman'86, 15-greco'86, 16-hainsworth'88(1), 17-strnad'89, 18-patel'81, 19-gaast'90, 20-sporn'90, 44-hansen'01)}, y esta cifra podría ser muy superior si consideramos el *cáncer de presentación metastásica* en su totalidad. Por tanto, buena parte de los esfuerzos actuales, junto a la consecución de esquemas de tratamiento cada vez más eficaces, se orientan hacia la identificación de aquellos subgrupos de pacientes que pueden presentar un mejor pronóstico cuando son tratados de forma adecuada.

2.6.1. PLANTEAMIENTO GENERAL

Sólo una minoría de estos pacientes tendrá un tumor curable o una enfermedad para la cual exista un tratamiento que represente un beneficio substancial. A pesar de ello, incluso cuando el tumor primario permanezca oculto, no se debe perder la oportunidad de identificarlos.

En primer lugar, puede ser interesante reconocer algunas situaciones, en las que la combinación de factores clínicos, histológicos o moleculares puedan orientar de forma directa hacia un posible tumor primario oculto. En estos casos, a pesar de que el tumor primario no se identifique, el planteamiento terapéutico será el mismo y las expectativas de respuesta idénticas a las del propio tumor primario sospechado.

Las formas de presentación más evidentes que responden a esta situación las encontramos en la afectación ganglionar laterocervical por carcinoma escamoso,

especialmente en fumadores, la afectación ganglionar axilar por adenocarcinoma en mujeres, o la carcinomatosis peritoneal por adenocarcinoma, también en mujeres. En estas situaciones, el planteamiento terapéutico más adecuado será superponible al establecido para el cáncer de cabeza y cuello, de mama o de ovario, respectivamente, y las posibilidades de obtener un beneficio clínico, muy similares^(17-strnad'89, 18-patel'81, 45-nordstrom'79, 46-rosen'80, 47-ransom'90, 48-dalrymple'89).

En segundo lugar, reconocer ciertos tipos histológicos, y algunas formas de presentación asociadas a determinados diagnósticos anatomopatológicos, también asociados a un mejor pronóstico. Este es el caso del carcinoma o adenocarcinoma indiferenciado, especialmente en pacientes jóvenes con afectación de la línea. A esta entidad se la ha denominado síndrome del tumor germinal extragonadal (STGEG) y resulta potencialmente curable si recibe el tratamiento médico adecuado ^{(9-greco'01, 49-hainsworth'87(2), 50-hainsworth'92(2))}.

Para etiquetar un paciente de un STGEG debe presentar una o más de las siguientes características definidas por Hainsworth y Moertel a finales de los años 80:^{(51-hainsworth'88(3),52-moertel'91)}

- Edad inferior a 50 años.
- Distribución del tumor en las regiones de la línea media.
- Adenopatías mediastínicas.
- Niveles séricos elevados de β HCG o α FP.
- Celularidad positiva a β HCG o α FP por inmunohistoquímica
- Presencia de gránulos neuroendocrinos.
- Evidencia clínica del crecimiento rápido del tumor.

Existen otros subtipos histológicos como el carcinoma de célula pequeña o el tumor neuroectodérmico, que presentan también una sensibilidad elevada a los tratamientos sistémicos antineoplásicos. Estos tumores son interesantes de reconocer, ya que aunque no se identifique el tumor primario que los origina,

suelen responder a esquemas de quimioterapia basados en cisplatino, y no es raro documentar tasas altas de respuestas completas, e incluso curaciones. (9-greco'01).

En el resto de pacientes en los que no se haya identificado la neoplasia primaria, y que tampoco presenten un diagnóstico anatomopatológico específico, puede estar indicado aplicar un tratamiento de quimioterapia de “amplio espectro” con el fin de inducir una respuesta del tumor y, con ello, mejorar la supervivencia (Tablas 2.6-2 y 3).

Tabla 2.6-2. Estudios Fase II en CMOD con histología de Adenocarcinoma. ó PDC.

Autor	Esquema	pacientes*	Respuestas Objetivas (%)	Supervivencia mediana (meses)
Johnson, 1964 ⁵³	5FU	65	6	-
Moertel, 1972 ⁵⁴	5FU	88	16	4
Valentine, 1979 ⁵⁵	FAC	13	8	7
McKeen, 1980 ⁵⁶	FAM	28	21	8
Rudnick, 1981 ⁵⁷	FAM	12	-	3
Anderson, 1983 ⁵⁸	CAV	20	50	8
Bedikian, 1983 ⁵⁹	CAP	13	15	-
Jadeja, 1983 ⁶⁰	FACP	23	17	6
Fione, 1985 ⁶¹	Avd	42	16	4
Goldberg, 1986 ⁶²	FAM	43	30	11
Pasterz, 1986 ⁶³	CAFP	47	28	7
Sulkes, 1988 ⁶⁴	FAM	15	13	5
Van der Gaast, 1988 ⁶⁵	FAM	22	14	8
Treat, 1989 ⁶⁶	FAMTX	19	37	15
Becouarn, 1989 ⁶⁷	FAPH	85	21	7
Kambhu, 1990 ⁶⁸	MAVd	57	30	-
Lenzi, 1991 ⁶⁹	PFL	31	32	-
Wagener, 1991 ⁷⁰	CDDP	21	19	5
Raber, 1991 ⁷¹	EPF	36	22	-
Van der Gaast, 1993 ⁷²	E oral	24	8	-
Rigg, 1997 ⁷³	CpFL	40	25	7,8
Warner, 1998 ⁷⁴	Cp E oral	26	23	5,6

*La mayoría de series incluyen carcinomas indiferenciados.

CMOD: cáncer metastásico de origen desconocido, PDC: carcinoma póbrememente diferenciado, 5FU: 5 fluorouraculo, F: 5 fluorouracilo, A: adriamicina, C: cisplatino, M: mitomicina-C, V: vinblastina, P: cisplatino, C: ciclofosfamida, MTX: metotrexate, H: hidroxiurea, Vd: vindesina, L: leucovorin, CDDP: cisplatino, E: etopósido, Cp: carboplatino.

Hasta el momento, no existe para ellos una pauta consolidada de tratamiento que ofrezca una tasa de respuesta por encima del 30%. Los estudios en CMOD en pacientes con histología de adenocarcinoma, e incluso de carcinomas indiferenciados publicados hasta mediados de los años 90 y utilizando citostáticos clásicos como 5-fluorouracilo, antraciclinas o agentes alquilantes, ofrecen resultados desesperanzadores (**Tablas 2.6-2 y 3.**).

Tabla 2.6-3. Estudios Fase III en CMOD con histología de Adenocarcinoma ó PDC.

Autor	Esquema	pacientes*	Respuestas Objetivas (%)	Supervivencia mediana (meses)
Woods, 1980 ⁷⁵	AM	25	36	4,2
	CMF	22	5	3
Schildt, 1983 ⁷⁶	5FU	20	0	3,5
	FAC	16	0	3
Eagan, 1987 ⁷⁷	AMP	27	19	5
	AM	28	7	5,5
Milliken, 1987 ⁷⁸	AM	48	42	4,2
	PVB	47	32	5
	MEP	40	50	4,5
Falkson, 1998 ⁷⁹	MEP	40	50	4,5
	MM-C	40	17	2

*La mayoría de series incluyen carcinomas indiferenciados.

CMOD: cáncer metastásico de origen desconocido, PDC: carcinoma pobremente diferenciado, A: adriamicina, M: mitomicina-C, C: ciclofosfamida, M: metotrexate, f: 5 fluorouracilo, 5FU: 5 fluorouraculo, C: cisplatino, P: cisplatino, V: vinblastina, B: bleomicina, E: etopósido, MM-C: mitomicina-C.

En este tipo de pacientes, las combinaciones con derivados del platino son las que presentarían las mejores tasas de respuesta, pero a la larga tampoco mejoran la supervivencia, que sigue siendo inferior a los 6 meses.

En los últimos años, con la aparición de los nuevos agentes citostáticos como los inhibidores de la timidilato-sintetasa, taxanos, gemcitabina, vinorelbina, oxaliplatino o inhibidores de la tomoisomerasa I, se están ampliando las opciones de tratamiento. Estos nuevos fármacos están demostrando una actividad interesante tanto en monoterapia como en combinación en el cáncer colorectal avanzado, cáncer de páncreas, gástrico y en el carcinoma de pulmón no

microcítico^(80-ilson'99, 81-bleiberg'99, 82-fujita'99, 83-mori'99, 84-saltz'98, 85-devore'98, 86-raymond'98, 87-ducreux'98, 88-manegold'98, 89-cocconi'98). Las respuestas de estos tumores, incluso en pacientes politratados, fácilmente superan el 25%, sin contar con el gran número de estabilizaciones que se obtienen. Parece razonable, por tanto, que puedan reproducirse estas mismas respuestas en los CMOD, los cuales en su mayoría, corresponderán a tumores primarios ocultos de estas localizaciones.

El grupo de la Universidad de Nashville publicó en 1997 el primer ensayo clínico utilizando paclitaxel en combinación con carboplatino y etopósido^(90-hainsworth'97), con resultados realmente prometedores. Más recientemente, este mismo ensayo, y otros dos de taxanos en combinación con cis o carboplatino han dado a conocer sus resultados tras 2 años de seguimiento. Tanto los adenocarcinomas bien y moderadamente diferenciados como los carcinomas indiferenciados, documentan unas tasas de respuesta superiores al 40% y una supervivencia del 20-30% a 2 años^(91-greco'00, 92-hainsworth'02)

En Europa el estudio desarrollado por el grupo cooperativo griego que combinaba carboplatino y paclitaxel también reportó excelentes resultados, en particular en los subgrupos con afectación ganglionar y pleural, y en la carcinomatosis peritoneal por adenocarcinoma^(93-briasoulis'00).

Actualmente, se están poniendo en marcha nuevos ensayos clínicos destacando combinaciones de taxanos, carboplatino y gemcitabina, o raltitrexed con oxaliplatino, y también se han empezado a ensayar tratamientos secuenciales tras carboplatino y paclitaxel, con gencitabina y CPT-11. Según parece, pueden proporcionar un incremento en las tasas de respuesta y supervivencia en estos pacientes.

Finalmente, los esfuerzos actuales, junto a la consecución de esquemas de tratamiento cada vez más eficaces, se orientan hacia la identificación de factores

pronósticos, tanto clínicos como histopatológicos. Algunos estudios, fundamentalmente retrospectivos, ya han identificado un número importante de estos factores. Un estudio de M.D.Anderson, publicado por Abbruzzese y colaboradores, en el que fueron analizados 657 pacientes consecutivos con CMOD tratados con quimioterapia, permitió identificar algunas variables de importancia pronóstica indudable mediante el análisis multivariante. La afectación ganglionar y la histología neuroendocrina resultaron estar relacionadas con una supervivencia mayor y, por el contrario, el sexo masculino, el número de órganos comprometidos, la histología de adenocarcinoma y la afectación hepática resultaron ser factores claramente desfavorables^(6-abbruzzese'94)

Otros estudios similares corroboran estos resultados y concluyen que la histología de adenocarcinoma, el compromiso hepático o la carga tumoral valorada según el número de órganos afectados, son factores repetidamente identificados como de mal pronóstico. Al contrario, el carcinoma indiferenciado y neuroendocrino, y la afectación predominantemente ganglionar y de la línea media, con o sin características del denominado STGEG, se asocian con una supervivencia más larga y una respuesta mayor utilizando tratamientos basados en cisplatino^{(6-abbruzzese'94, 15-greco'86, 30-hainsworth'00, 49-hainsworth'87(2), 50-hainsworth'92(2)), 51-hainsworth'88, 52-moertel'91, 93-briasoulis'00, 94-vandergaast'90, 95-richardson'81)}.

2.6.2. PLANTEAMIENTO TERAPÉUTICO ESPECÍFICO PARA LOCALIZACIONES Y PRESENTACIONES PARTICULARES.

Existen determinadas formas de presentación cuyo planteamiento terapéutico debe ser más específico y no resulta adecuado un tratamiento de “amplio espectro”. En estas situaciones es más correcto plantear un enfoque individual, que en muchas ocasiones coincidirá con el tratamiento que se realizaría en el

tumor primario más probable, y en otras ocasiones, la forma o la localización de las metástasis por si mismas aconsejan un tipo de tratamiento mas concreto.

2.6.2.1. Metástasis ganglionar axilar aislada.

La afectación ganglionar axilar, de forma característica, suele ser secundaria a una neoplasia primaria supradiafragmática, y el tumor primario más frecuente es el cáncer de pulmón. En el caso de las mujeres con histología de adenocarcinoma debe, sin embargo, considerarse como más probable un origen mamario, y debe ser descartado siempre.^(22-abbruzzese'95, 18-patel'81)

En general, cuando se trata de un tumor primario de mama, la mamografía y la exploración física son suficientes para confirmar el origen de la enfermedad. Cuando esto no sucede y, sobre todo, cuando se trata de una afectación axilar aislada, la determinación de receptores estrogénicos y de progesterona en la citología o biopsia de la adenopatía puede ser determinante. Estas pacientes deben ser tratadas como una neoplasia de mama estadio II, tanto si se descubre el tumor primario en la mama como si no, obteniéndose unas tasas de respuesta y supervivencia similares. La linfadenectomía axilar con o sin mastectomía o radioterapia sobre la mama y la quimioterapia adyuvante deberían ser los tratamientos de elección^(96-merson'92, 97-ellerbroek'90)

2.6.2.2. Ascitis maligna y carcinomatosis peritoneal.

Las enfermedades neoplásicas que pueden debutar con una ascitis maligna son, fundamentalmente el cáncer de ovario, endometrio, mama, colon, estómago y páncreas.

La ascitis puede estar producida también, por enfermedades no neoplásicas como cirrosis, insuficiencia renal, síndromes nefróticos, insuficiencia cardíaca

congestiva y peritonitis secundaria a organismos piogénicos y tuberculosis. Generalmente, orientarán el diagnóstico la historia clínica, la exploración física y la paracentesis con recuento de células, la citología, las determinaciones de proteínas y lactodeshidrogenasa (LDH), y el cultivo microbiano ^(98-parsons'96)

Cuando se confirma el diagnóstico de malignidad, bien por citología del líquido ascítico o por biopsia de la carcinomatosis, debe sospecharse en primer lugar un cáncer de ovario o una neoplasia de la superficie peritoneal. Es corriente en el carcinoma seroso de la superficie peritoneal que se descubran rasgos característicos de un carcinoma epitelial de ovario, como la histología de seroso-papilar, cuerpos de psamoma o la elevación del CA 125 en suero, y que presenten unas respuestas muy favorables a la quimioterapia con cisplatino, ya que está demostrado que comparten un mismo origen embrionario y una maduración y desarrollo mülleriano paralelos ^(17-strnad'89, 48-dalrymple'89)

2.6.2.3. Metástasis óseas únicas.

Aunque casi todas las neoplasias pueden causar metástasis óseas, los cánceres de mama, pulmón y próstata representan más del 80% de los casos ^(99-brown'01) Las lesiones pueden ser líticas o blásticas, con la excepción del mieloma múltiple, hipernefroma y cáncer de tiroides, en los cuales las lesiones son netamente líticas, y el cáncer de próstata con predominancia por las metástasis blásticas.

La presencia de metástasis óseas fundamentalmente blásticas y múltiples en un paciente varón mayor de edad, debe hacer sospechar un cáncer de próstata, aún sin la evidencia de patología prostática por exploración física o ecográfica, e incluso sin la presencia de una elevación del PSA ^(36-yam'83). En este sentido, ante la mínima sospecha de una neoplasia de próstata, sea cual sea el estado general del paciente, la hormonoterapia puede ser un tratamiento eficaz.

En la mayoría de pacientes con metástasis óseas, la paliación es el objetivo terapéutico fundamental. Su control depende de varios factores: la ubicación y grado de destrucción ósea, el nivel de dolor, la disponibilidad de terapéutica efectiva (tratamiento hormonal o quimioterapia) y la condición general del paciente. En el cáncer de mama y próstata el dolor puede ser paliado eficazmente utilizando tratamientos hormonales y la quimioterapia a menudo puede ser eficaz cuando se trata de un cáncer de mama o un mieloma.

La radiología puede mostrar una lesión metastásica afectando un hueso largo con destrucción cortical, en particular el fémur o el húmero. La actitud debe ser la prevención de la fractura del mismo. En general, el paciente requerirá irradiación local y/o fijación interna con clavos o agujas intramedulares. Por el contrario, si el paciente presenta una fractura patológica establecida, la fijación interna seguida de radioterapia puede ser el enfoque más correcto^(99-brown'01).

Las metástasis espinales representan un problema más complejo. Dejadas a su libre evolución, junto a fracturas y aplastamientos vertebrales, pueden producir compresiones medulares o de las raíces nerviosas procedentes de la médula espinal^(100-rodichok'86). En estos pacientes, debe realizarse una RNM para determinar el grado de afectación medular^(101-kent'88). Ante una compresión medular se hace necesario aplicar un tratamiento urgente mediante una laminectomía descompresiva seguida de radioterapia, o radioterapia sola, ya que pasadas las primeras horas el daño neurológico puede ser irreversible.

Si las metástasis óseas no tienen riesgo de una fractura patológica o no complican la médula espinal, el tratamiento estará orientado al control de los síntomas. Cuando el número de lesiones metastásicas es limitado, la radioterapia puede aliviar el dolor, sin embargo, cuando las metástasis óseas están dispersas, la radioterapia paliativa puede resultar impracticable, y se puede recurrir a otras técnicas como el estroncio radioactivo o los bifosfonatos.

2.6.2.4. Metástasis ganglionar cervical aislada.

Aproximadamente un 5% de pacientes con carcinoma escamoso de faringe y cavidad oral presentan adenopatías cervicales únicas, y cerca del 10% de los pacientes con adenopatías cervicales bilaterales, sin que sea evidente el tumor primario que los origina.

Histológicamente, estos tumores son carcinomas escamosos, pero ocasionalmente puede tratarse de carcinomas indiferenciados y, con mucha menor frecuencia, de adenocarcinomas. Por lo general, la afectación ganglionar alta y media, hace pensar en un origen otorrinolaringológico (ORL), y la afectación laterocervical baja, en un origen pulmonar. Sin embargo, aunque esta apreciación puede resultar útil, en la práctica se debe descartar tanto un origen como el otro, independientemente del nivel ganglionar afectado.

Todos los pacientes precisarán la evaluación minuciosa de la cabeza, cuello y tórax, incluyendo biopsias de todas aquellas lesiones sospechosas en una exploración faringo-laringoscópica reglada. Se recomienda practicar biopsias a ciegas de la nasofaringe y la base de lengua, e incluso la amigdalectomía si las amígdalas no se han extraído anteriormente^(102-righi'95). La realización de una TAC cervico-torácica se considera obligada en estos casos, y puede acabar de completar el estudio del área ORL y/o descartar un origen pulmonar.

En caso de no identificarse ninguna localización primaria, un enfoque terapéutico con intención curativa debe considerarse lo más indicado, ya que las tasas de supervivencia a 3 años de las neoplasias ORL con afectación ganglionar laterocervical oscilan entre el 35 y el 60% cuando se tratan con radioterapia con intención radical, cirugía, o ambas^(103-desanto'85, 104-davidson'94).

2.6.2.5. Metástasis ganglionar inguinal aislada.

La afectación ganglionar inguinal por carcinoma escamoso aparece en el 1-3% de los pacientes con CMOD, y es habitualmente originario del área genital o anorectal. También, y de forma característica, puede ser una forma habitual de presentación de la enfermedad de Hodgkin o de los linfomas no Hodgkin.

En las mujeres, se aconseja un examen ginecológico con biopsias de cualquier lesión sospechosa que pueda aparecer. El pene en varones no circuncisos y en ambos sexos el área anorrectal, deben examinarse cuidadosamente^{(105-hainsworth'87(1))}.

En los casos donde no se alcanza un diagnóstico tras la exploración física, la biopsia escisional del ganglio es obligada. En el caso de un linfoma, si la citología previa no ha sido diagnóstica, la biopsia puede confirmarlo y, en el resto, constituye una buena maniobra terapéutica con intención curativa. Es posible en esta forma de presentación, conseguir un control adecuado de la enfermedad mediante la resección ganglionar inguinal, añadiendo radio o quimioterapia con esquemas basados en platino cuando el tumor primario permanece oculto.

2.6.2.6. Melanoma metastásico de presentación ganglionar exclusiva.

Aproximadamente el 5% de los pacientes con un melanoma maligno se presentará como un CMOD. En estos casos, las técnicas especiales anatomopatológicas basadas en la inmunohistoquímica pueden ser importantes para orientar el diagnóstico. Estos pacientes deben someterse a una disección ganglionar radical, en especial si se presentan como adenopatías inguinales o axilares aisladas. En estos casos, las tasas de supervivencia suelen ser idénticas a las obtenidas en el melanoma localmente avanzado con una lesión tumoral primaria claramente identificada^(106-klauser'83, 107-panagopoulos'83, 108-reitgen'83, 109-guiliano'82).

2.6.2.7. Derrame pleural maligno.

El derrame pleural maligno y las metástasis pleurales están originadas fundamentalmente por el cáncer de mama y el de pulmón. Otras causas de esta forma de presentación metastásica son los linfomas, los tumores gastrointestinales, ginecológicos y genitourinarios, existiendo diferencias notables de incidencia según el sexo ^(110-johnston'85) (Figura 2.6-1).

Es importante destacar que sólo el 50% de los derrames que aparecen en pacientes con cáncer son malignos, ya que el derrame puede ser secundario a la obstrucción del drenaje linfático pleural mediastínico y no debido a invasión pleural directa. Por otro lado, existe una relación de etiologías no neoplásicas que pueden producir un derrame en estos pacientes, y son, fundamentalmente, la insuficiencia cardiaca congestiva, la cirrosis, el síndrome nefrótico y las infecciones.

Figura 2.6-1. Incidencia de derrame pleural maligno según el sexo

<u>varones</u>		<u>mujeres</u>	
pulmón	50%	mama	40%
linfoma y leucemia	20%	T.ginecológicos	20%
T.digestivos	7%	pulmón	15%
T.genitourinarios	6%	linfoma y leucemia	8%
CMOD	11%	T.digestivos	3%
		CMOD	10%

T: tumor. CMOD: cáncer metastásico de origen desconocido.

El primer paso para tratar esta situación, es un diagnóstico correcto y en este sentido, una toracentesis es fundamental. El análisis del líquido pleural deberá

incluir proteínas, LDH, determinación de glucosa y pH, recuento de células, citología y cultivos microbianos, sin olvidar los hongos y las micobacterias.

La toracentesis es eficaz hasta en el 80% de los casos, y sólo con la primera punción ya es posible obtener el diagnóstico de malignidad en el 50% de los pacientes con derrame pleural maligno^(111-fenton'95). La biopsia pleural puede aumentar un 10% este porcentaje, sin embargo, hasta un 15-18% de los casos no es posible el diagnóstico y es preciso recurrir a otras técnicas más agresivas como la pleuroscopia o la toracotomía diagnósticas^(112-ruckdeschel'95, 113-walker'94).

Una vez obtenido el diagnóstico de un derrame pleural maligno, el tratamiento depende del tipo de tumor. Los derrames causados por linfomas, o por cáncer de mama, de ovario o microcítico de pulmón, pueden responder a la quimioterapia sistémica o al tratamiento hormonal, mientras que los pacientes sin un tumor primario conocido o resistentes a la quimioterapia, precisarán de estrategias paliativas como la toracocentesis evacuadora, combinada o no, con una pleurodesis química o quirúrgica^(111-fenton'95, 112-ruckdeschel'95, 114-schrump'01, 115-fentiman'86)

2.6.2.8. Metástasis hepáticas, pulmonares o cerebrales únicas de origen desconocido.

Las metástasis únicas de origen desconocido son una forma de presentación que resulta bastante frecuente en la práctica, y afecta fundamentalmente a los ganglios, al pulmón, al hígado o al sistema nervioso central.

En estos casos se impone realizar un diagnóstico diferencial, ya que es obligado descartar que estas lesiones correspondan a un auténtico tumor primario. Es preciso confirmar el diagnóstico mediante biopsia, y una vez confirmada la metástasis, de ordinario, la actitud más recomendable consistirá en la exéresis completa de la lesión.

El tratamiento de una metástasis hepática o pulmonar únicas, o en pequeño número y/o circunscritas a un solo lóbulo, puede variar en función del diagnóstico histológico. En la mayoría de los casos la cirugía constituye el tratamiento de elección, sin embargo algunos tumores como los linfomas o los tumores germinales, o incluso ciertas histologías como el carcinoma de célula pequeña, se beneficiarán más de un tratamiento sistémico con quimioterapia.

En los casos de histología de adenocarcinoma, y sobretudo si sospechamos un origen colorectal, la cirugía exéctica de las metástasis hepáticas o pulmonares con o sin quimioterapia complementaria, puede obtener unas tasas de supervivencia a 5 años superiores al 25%, y considerarse un procedimiento potencialmente curativo^(116-hughes'86, 117-bozzetti'87, 118-butler'86, 119-kemeni'85, 120-meta-analysis'96, 121-cohen'86, 122-laufman'94, 123-kemeny'87, 124-ayoub'98)

Por último, en el caso de las metástasis cerebrales, los tumores que con mayor frecuencia pueden originarlas son el cáncer de pulmón y el de mama. Otros tumores que afectan con frecuencia al sistema nervioso central son melanoma, sarcoma, hipernefoma y cáncer colo-rectal^(125-deangelis'94).

Si no se consigue localizar el tumor primario y cuando no existen otras localizaciones metastásicas de mejor acceso, está indicada la craneotomía con biopsia lo más exéctica posible. En ocasiones se descubre, que la lesión reseca era en realidad el propio tumor primario, y por tanto la exéresis pasaría a ser una maniobra excelente de cara al tratamiento.

A pesar de la importancia de la craneotomía, el tratamiento fundamental de las metástasis cerebrales es la radioterapia. Generalmente se administra en dosis total de 30 Gy durante un período de 2 semanas, proporcionando una buena paliación en la gran mayoría de los pacientes, y cuando es posible, la realización

de una radiocirugía o radioterapia estereotáxica, fundamentalmente frente a lesiones únicas o en pequeño número.

Por lo general responden mejor a la radioterapia ciertas histologías como el linfoma, los tumores neuroendocrinos y los tumores germinales. El carcinoma escamoso o el adenocarcinoma, independientemente de su grado de diferenciación también pueden responder, sin embargo, otros tumores como el melanoma o el hipernefoma presentan mayores resistencias, aunque se han documentado evidencias de una remisión mayor en el melanoma metastático cuando es tratado con fraccionamientos acelerados. (126-choi'85)

La administración de radiosensibilizadores como cisplatino en las metástasis cerebrales está siendo evaluado con resultados prometedores. Otras técnicas más recientes para control de las metástasis cerebrales incluyen diferentes esquemas de fraccionamiento de radioterapia, o la braquiterapia intersticial estereotáxica en el caso de las metástasis únicas(127-delaney'89, 128-loeffler'90, 129-deangelis'89)

La quimioterapia tiene un papel limitado en el tratamiento de las metástasis cerebrales, tanto para las metástasis únicas como para las múltiples. A pesar de ello, muchos citostáticos que en condiciones normales no atravesarían la barrera hematoencefálica pueden alcanzar el cerebro, probablemente a través de una disfunción local producida por el tumor. Por tanto, algunos tumores sensibles a quimioterapia como los linfomas, los carcinomas testiculares, el cáncer de pulmón de células pequeñas y el carcinoma de mama, pueden obtener remisiones importantes e incluso respuestas completas al ser tratados con quimioterapia sistémica(130-lester'94, 131-rosner'96).



3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.



3. 1. HIPÓTESIS

La aplicación de un Algoritmo Diagnóstico en los *carcinomas de presentación metastásica* permite con un considerable ahorro de tiempo y exploraciones, llegar de manera eficaz al diagnóstico del tumor primario, y en especial de aquellos que disponen de tratamiento específico.

3.2. OBJETIVOS

1. Validación de la utilidad de un Algoritmo de Diagnóstico aplicado a una cohorte de pacientes ingresados que respondan a la definición de *cáncer de presentación metastásica*.
2. Descripción de los pacientes con *cáncer de presentación metastásica* y con cáncer metastásico de origen desconocido. Sus formas de presentación, tratamiento administrado y supervivencia.
3. Determinación de los posibles factores pronósticos independientes en relación con la supervivencia en estos pacientes.



4. MATERIAL Y MÉTODOS .



4.1. SELECCIÓN DE PACIENTES

4.1.1. SUJETOS A ESTUDIO

La población objeto del estudio, estaba constituida por los pacientes ingresados en la Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge (CSUB) que respondían a la definición propuesta de *cáncer de presentación metastásica* y, por tanto, cuyo motivo de ingreso fuera la sintomatología derivada de las metástasis, sin que existiera evidencia de la localización del tumor primario antes de la visita inicial.

El ámbito del estudio fue el Servicio de Medicina Interna de la CSUB y el Servicio de Oncología Médica del Institut Català d'Oncologia del Hospital Duran i Reynals de Barcelona. Asimismo, el servicio de Medicina Interna promovió el reclutamiento de pacientes procedentes de otros servicios del Área de Medicina como Digestivo, Respiratorio, Reumatología y Neurología.

El estudio contó con un médico responsable, que ejercía una labor de vigilancia y control sobre el cumplimiento correcto de la dinámica del Algoritmo Diagnóstico, y se encargó de confirmar la inclusión de cada nuevo paciente en el estudio.

4.1.2. DEFINICIONES

Este trabajo exigía definir con precisión la población a estudio, y establecer cuáles son las características esenciales de un paciente con un *cáncer de presentación metastásica*. Por otro lado, y debido a la gran diversidad de matices y las múltiples definiciones aportadas por la literatura respecto al CMOD, hemos establecido algunos criterios básicos para considerar un paciente como tal.

Cáncer:

La presencia de celularidad neoplásica cito o histológicamente documentada bien sea procedente de una metástasis o bien del tumor primario.

Cáncer de presentación metastásica:

Aquellos pacientes en los que, siendo el motivo de consulta una metástasis, el tumor primario no sea evidente antes de la visita inicial. Es decir, que no presente ninguna sintomatología directamente relacionada con el tumor primario en el debut clínico de la enfermedad.

En este sentido, el hecho de identificar el tumor primario durante las primeras fases del estudio diagnóstico (exploración física o radiografía de tórax) formaría parte de la definición de *cáncer de presentación metastásica*, de igual forma que si se identificase el tumor primario tras la realización de otras exploraciones complementarias más complejas.

Deben excluirse de la definición aquellos pacientes que, a pesar de presentarse con una enfermedad avanzada, muestren desde un inicio síntomas que conduzcan directamente a la identificación del tumor primario.

Cáncer metastásico de origen desconocido:

El cáncer metastásico de origen desconocido es aquel *cáncer de presentación metastásica* confirmado histológicamente a partir de sus metástasis, y que tras realizar un estudio diagnóstico debidamente protocolizado no es posible el diagnóstico del tumor primario. Según esta definición, ningún tumor que se presente con metástasis debe etiquetarse directamente como CMOD, sin antes haber realizado el correspondiente estudio diagnóstico^(6-abbruzzese'94, 9-greco'01, 10-altman'86, 13-muir'95, 14-mccredie'91, 21-parkin'92, 22-abbruzzese'95, 132-mayordomo'94, 141-40-wouw'02).

4.1.3. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional de cohortes, longitudinal y prospectivo para evaluar la eficacia de un Algoritmo Diagnóstico en la identificación de tumores primarios o situaciones particulares tratables, que se inició en enero de 1993, e implicaba a todos los pacientes con *cáncer de presentación metastásica* identificados por el Servicio de Medicina Interna de la CSUB o el Servicio de Oncología Médica del Institut Català d'Oncologia (ICO).

4.1.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Todos los pacientes debían ajustarse a la definición de *cáncer de presentación metastásica* y cumplir los criterios de inclusión y exclusión propuestos.

Estos criterios pretendían que el estudio reprodujera la realidad clínica de un Servicio hospitalario del Área de Medicina frente a un paciente de estas características. Por este motivo, sólo se aceptaron pacientes ingresados, no ambulatorios, procedentes de los servicios asistenciales del Área de Medicina u Oncología Médica, cuyo origen de la enfermedad hubiera permanecido oculto hasta ese momento.

Criterios de inclusión:

- Edad superior a 18 años.
- Pacientes ingresados en un servicio del Área de Medicina u Oncología Médica, cuyo motivo de ingreso responda a la definición de *cáncer de presentación metastásica*.
- Confirmación histológica de neoplasia. (bien de la metástasis, o del tumor primario)

Aquellos pacientes sin una confirmación de las metástasis durante el Estudio Básico Inicial, bien por dificultad de acceso, mal estado funcional o material inapropiado, se les continuó aplicando igualmente el Algoritmo Diagnóstico hasta la detección del tumor primario, y el correspondiente diagnóstico histopatológico. Tampoco se dispuso de material procedente de las metástasis en aquellos pacientes cuyo estudio básico condujo rápidamente a la orientación diagnóstica del supuesto tumor primario, y su confirmación correspondiente mediante citología o biopsia.

Criterios de exclusión:

- Metástasis ganglionar única laterocervical alta o media, con histología de carcinoma escamoso.
- Metástasis ganglionar única inguinal, con histología de carcinoma escamoso.
- Metástasis ganglionar axilar única en mujeres, con histología de adenocarcinoma.
- Diagnóstico de cáncer anterior al motivo actual de consulta.

Excluimos las presentaciones en forma de adenopatías inguinales o laterocervicales altas o medias con citología de carcinoma escamoso y las adenopatías axilares únicas en mujeres, fundamentalmente por tres motivos. En primer lugar por existir una relación muy estrecha con algunos tumores descritos ampliamente en la literatura, como los tumores de la región perineal y canal anal, el carcinoma escamoso del área ORL o el adenocarcinoma de mama, respectivamente. En segundo lugar, porque el tratamiento recomendado en estas formas de presentación únicas es fundamentalmente local y su pronóstico es completamente distinto del resto de pacientes con un CMOD. Y, en tercer lugar,

porque estas formas de presentación son más propias del Área de Cirugía y no disponíamos de la capacidad suficiente para acceder de forma habitual a estos pacientes.

4.2. METODOLOGÍA GENERAL

4.2.1. JUSTIFICACIÓN DE UN PROTOCOLO DIAGNÓSTICO EN EL CÁNCER DE PRESENTACIÓN METASTÁSICA

Cualquier evaluación diagnóstica de un *cáncer de presentación metastásica* debería contemplar la aplicación de un programa de exploraciones complementarias dirigido a garantizar el diagnóstico de todos aquellos tumores que, aún en fases avanzadas de la enfermedad, se pudieran beneficiar de un tratamiento específico. El criterio en la selección de exploraciones no debería ser la identificación de la neoplasia primaria a toda costa, sino asegurar que no queden sin diagnóstico tumores que puedan ser tratables.

Hasta la fecha, los estudios dirigidos a la obtención del diagnóstico del tumor primario han sido realizados sobre pacientes ya etiquetados de CMOD. En muchas ocasiones, estos pacientes representan el final de un proceso diagnóstico, a partir del cual es muy difícil obtener más pistas sobre la localización del tumor primario. En este sentido, las exploraciones complementarias de imagen facilitan únicamente la identificación del tumor primario en el 10-30% de los casos y los estudios anatomopatológicos sólo en el 20-25%, a expensas de los carcinomas indiferenciados y adenocarcinomas poco diferenciados (135-mcmillan'82, 136-karsell'82, 137-hainsworth'91(1)). Se entiende, por tanto, que el rendimiento diagnóstico aplicado al CMOD sea bajo, como se refleja en numerosos artículos y revisiones publicadas (9-greco'01, 13-muir'95, 22-abbruzzese'95, 24-levine'85, 134-nystrom'79).

Por su parte, los estudios necrópsicos ofrecen resultados llamativos. Mientras que sólo en el 30% de los carcinomas indiferenciados se identifica el tumor primario, en los adenocarcinomas este porcentaje se eleva a casi un 70%, muy por encima de las exploraciones "in vivo". Estas series reconocen al adenocarcinoma

de pulmón y de páncreas como las localizaciones más frecuentes. Otros orígenes, como el tracto gastrointestinal, mama y próstata, estarían mucho menos representadas, a pesar de que en cifras de incidencia global en la población, les correspondería un volumen muy superior (31-hammar'98, 138-hainswort'93(1), 139-lechevalier'88).

No sólo es importante la búsqueda e identificación del tumor primario, sino sobretodo, identificar aquellos subtipos histológicos o formas concretas de presentación que puedan presentar buenas respuestas a los tratamientos. Entre los carcinomas indiferenciados y los tumores neuroendocrinos, se encontrarían la mayor parte de estos pacientes, y característicamente se presentan como neoplasias de rápido crecimiento y con afectación predominantemente ganglionar^(9-greco'01).

Entre los carcinomas y adenocarcinomas pobremente diferenciados deben descartarse aquellos pacientes con un posible STGEG. Son pacientes jóvenes, fundamentalmente varones y con una afectación predominante de la línea media. Este síndrome puede aglutinar hasta un 10–15% de los casos de carcinomas o adenocarcinomas pobremente diferenciados, y de forma característica pueden responder al tratamiento con quimioterapia sistémica basada en cisplatino. Por otra parte, dentro del grupo de pacientes con una histología inicial de carcinoma indiferenciado, destaca la presencia de algunos casos de sarcomas y melanomas, estos últimos ocasionalmente con respuestas sorprendentes a la quimioterapia sistémica^(9-greco'01).

Por otro lado, entre los afectos de tumores neuroendocrinos se pueden identificar tres subgrupos de pacientes: carcinoma neuroendocrino de bajo grado, carcinoma de célula pequeña y carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado. De éstos, los dos últimos presentan una alta sensibilidad a los tratamientos con quimioterapia. Finalmente, aparte de los tumores anteriormente mencionados cuya histología inicial corresponde a un carcinoma indiferenciado,

otro tumor primario frecuente entre las llamadas neoplasias mal diferenciadas es el linfoma, que puede alcanzar hasta el 35-60% de estos pacientes en algunas series (9-greco'01).

Por último, cabe hacer referencia al adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado como el tipo histológico más frecuente entre los pacientes con CMOD y el de peor pronóstico. Representa alrededor del 75% de los pacientes. Suele tratarse de pacientes con mal estado general, múltiples localizaciones metastásicas, y edades superiores a los 60 años. Solamente se detecta en vida el origen de la enfermedad en el 20% de los casos, y habitualmente no son tributarios de tratamiento. A pesar de ello, es importante destacar que podemos aislar algunos tumores primarios pertenecientes a este grupo que gozarían de tratamiento específico y altamente eficaz, incluso en una fase avanzada de la enfermedad, como son el cáncer de mama, ovario, próstata y tiroides. Lo mismo se puede decir de aquellas situaciones en que, aunque no se alcanzara el diagnóstico, podrían beneficiarse de un tratamiento multidisciplinar específico, como en el caso de la carcinomatosis peritoneal, las adenopatías axilares en mujeres o las metástasis óseas blásticas en varones(9-greco'01, 35-hillen'00, 92-hainsworth'02).

Los datos expuestos hasta aquí referentes al CMOD pueden ser aplicables al *cáncer de presentación metastásica*, aunque en lo referente a la distribución de los tumores primarios subyacentes y al pronóstico de estos pacientes, podrían existir diferencias importantes.

Básicamente, lo que interesa en realidad es orientar adecuadamente cualquier paciente que se presente únicamente con metástasis, por dónde empezar, qué exploraciones deben realizarse, qué pronóstico va a tener el paciente y si va a gozar de un tratamiento eficaz en una fase avanzada de la enfermedad. Pensamos que un instrumento diagnóstico en forma de Algoritmo de exploraciones en el *cáncer de presentación metastásica*, y debidamente validado con

una serie amplia de pacientes, podría ser útil a la hora de actuar frente a este tipo de pacientes.

Tabla 4.2-1. Entidades consideradas “tratables” en una fase avanzada de la enfermedad

Tumor Primario Conocido	Enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y mieloma Leucemia Tumor germinal testicular y/o extragonadal Adenocarcinoma de mama, próstata, ovario y tiroides Carcinoma transicional de vejiga y vías urinarias Carcinoma microcítico de pulmón Tumor neuroectodérmico primitivo periférico y sarcoma de Ewing Osteosarcoma Neuroblastoma Tumores pediátricos (Tumor de Wilms, etc.)
Formas de presentación metastásica asociados a tipos histológicos	Carcinoma indiferenciado y adenocarcinoma pobremente diferenciado con criterios de síndrome de tumor germinal determinados extragonadal. Adenopatías laterocervicales o inguinales de carcinoma escamoso Adenopatías axilares de adenocarcinoma en mujeres Carcinomatosis peritoneal o ascitis maligna por adenocarcinoma en mujeres
Tipos histológicos favorables	Carcinoma indiferenciado Carcinoma de célula pequeña y/o tumor neuroendocrino
Localizaciones metastásicas únicas ^{&}	Metástasis óseas predominantemente blásticas en varones de edad avanzada Metástasis únicas hepáticas, pulmonares, pleurales o cerebrales

[&] Las localizaciones metastásicas únicas, no fueron objeto de nuestro estudio diagnóstico, sino que fueron analizadas conjuntamente en el apartado de factores pronósticos.

Basándonos en la experiencia de la literatura acumulada hasta principios de los años 90 y, obviamente, previa a la aplicación de este protocolo, recogimos aquellas entidades que podrían considerarse tratables a pesar de debutar en una fase avanzada de la enfermedad. Dentro de este grupo de pacientes, se encontrarían los tumores hematológicos, germinales, de mama, próstata, ovario, tiroides, etc, y algunas otras situaciones cuyo diagnóstico anatomopatológico o

formas de presentación equivaldrían a garantizar un tratamiento específico y beneficioso (**Tabla 4.2-1.**) .

Asumimos que en el diseño de exploraciones diagnósticas básicas que planteamos, podían quedar sin diagnóstico algunos pacientes con tumores primarios ocultos del tracto gastrointestinal, páncreas, pulmón, etc, pero hemos considerado que estos tumores todavía no tienen un tratamiento claramente eficaz cuando se presentan en fases avanzadas de la enfermedad. Un esquema de tratamiento sistémico de “amplio espectro” basado en combinaciones con platino u otros citostáticos de aparición más reciente, junto al mejor tratamiento de soporte, puede proporcionarles un beneficio clínico equivalente al de cualquier otro esquema de tratamiento más específico.

4.2.2. DESARROLLO DEL ALGORITMO DIAGNÓSTICO EN EL CÁNCER DE PRESENTACIÓN METASTÁSICA

El Algoritmo Diagnóstico consistió en el establecimiento de tres niveles diferentes en función de su complejidad diagnóstica, a los que denominamos Estudio Básico Inicial, Estudio Básico Adicional y Estudio Exhaustivo (**Figura 4.2-1.**).

Cada uno de estos niveles aseguraba la orientación diagnóstica de un porcentaje de pacientes y tenía en cuenta que, a mayor complejidad diagnóstica, los estudios irían dirigidos fundamentalmente hacia aquellos tumores primarios que dispusieran de un tratamiento específico reconocido.

4.2.2.1. Estudio Básico

El protocolo diagnóstico constaba en primer lugar de un Estudio Básico. El Estudio Básico era realizado y/o revisado en todos los pacientes por un miembro de los Servicios de Medicina Interna u Oncología Médica, y constituía el punto de partida en el proceso diagnóstico de todo paciente con un *cáncer de presentación metastásica*.

El Estudio Básico se dividía en dos niveles -un Estudio Básico Inicial y un Estudio Básico Adicional-, e incluía el estudio anatomopatológico de las metástasis y/o del tumor primario.

- ***Estudio Básico Inicial***

El Estudio Básico Inicial constaba de las siguientes maniobras y exploraciones:

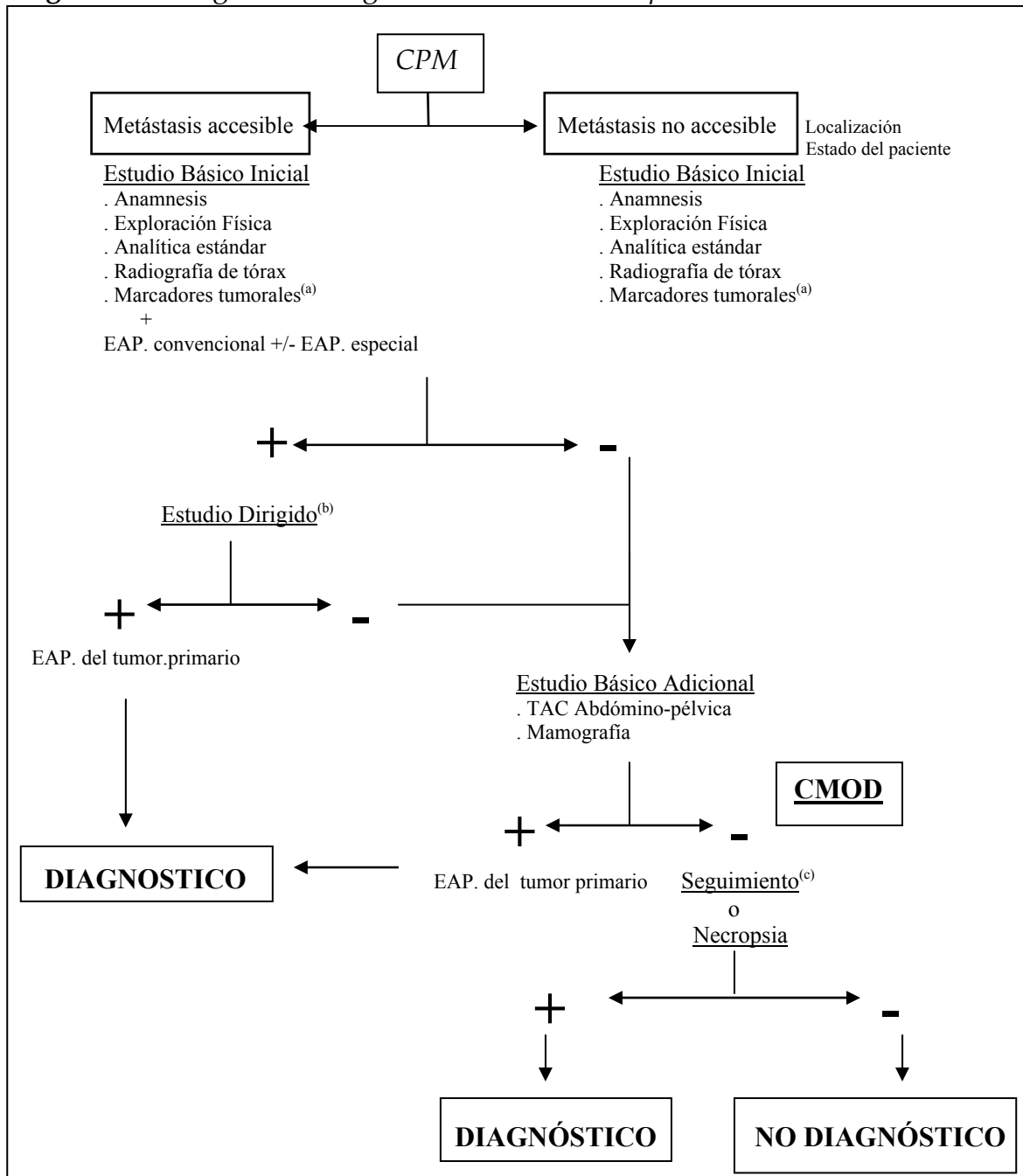
Exploraciones clínicas:

- Anamnesis detallada.
- Exploración física completa con revisión de todas las áreas ganglionares periféricas, exploración ORL, tiroides, tacto rectal, exploración mamaria, ginecológica y del área inguinoescrotal
- Hemograma y bioquímica estándares, incluyendo ionograma, función renal y hepática, parámetros nutricionales, calcemia, fosfatasa alcalina y LDH.
- Radiografía de tórax de frente y perfil.
- Determinación de marcadores tumorales en suero: antígeno prostático específico (PSA), alfa-fetoproteína (α FP) y beta-gonadotropina coriónica (β HCG).

El PSA se solicitaba en todos los pacientes varones con histología de adenocarcinoma o carcinoma, de cualquier grado de diferenciación. La α FP y la β HCG se solicitó en los pacientes con adenocarcinoma o carcinoma indiferenciado o cualquier histología de estirpe no epitelial. Tanto el PSA como la α FP y β HCG, también se solicitaron en los casos en los que no se dispusiera de un estudio anatomopatológico inicial de las metástasis.

Entre los marcadores tumorales, también en esta fase, se determinaron de forma rutinaria el antígeno carcinoma embrionario (CEA), el CA125 y el CA19.9. Estos marcadores no se consideraron estrictamente parte del Estudio Básico, pero su obtención sería de utilidad para un análisis posterior.

Figura 4.2-1. Algoritmo Diagnóstico en el cáncer de presentación metastásica



CPM: cáncer de presentación metastásica, EAP: Estudio anatomopatológico, CMOD: cáncer metastásico de origen desconocido.

^(a) PSA, α FP y β HCG. Se solicitaron otros marcadores de utilidad investigadora posterior: CEA, CA125, CA19'9.

^(b) Estudio Dirigido: Exploraciones complementarias dirigidas a confirmar la sospecha de tumor primario tras la realización del Estudio Básico Inicial.

^(c) Se aconsejó realizar un Estudio Exhaustivo en casos seleccionados.

Estudio anatomopatológico

- Estudio anatomopatológico de al menos una de las metástasis.

En todos aquellos pacientes con metástasis accesibles, se realizó el estudio anatomopatológico correspondiente. Aquellos pacientes sin confirmación anatomopatológica de las metástasis, continuaron igualmente con el estudio diagnóstico hasta la detección del tumor primario y su correspondiente confirmación histopatológica.

Todas las muestras fueron revisadas por el servicio de anatomía patológica del Hospital de Bellvitge. La función del patólogo consistió, en primer lugar, en confirmar la presencia de neoplasia maligna, en segundo lugar, clasificar esta neoplasia según el subtipo histológico y, por último, determinar si se trataba de un tumor primario o metastásico, y en tal caso orientar hacia la posible localización tumoral primaria. En el diseño del Algoritmo Diagnóstico se establecieron dos niveles de estudio anatomopatológico; un primer nivel o estudio anatomopatológico convencional consistente en la aplicación de técnicas tincionales basadas en hematoxilina-eosina que permitiera orientar la mayoría de los casos. Cuando no fuera posible orientar el diagnóstico y el resto del Estudio Básico fuera negativo o no concluyente, se plantearía la realización de un estudio anatomopatológico especial.

El estudio anatomopatológico especial consistió en la realización de tinciones inmunohistoquímicas especiales, según el tipo y subtipo histológico objetivado en el estudio anatomopatológico convencional. El objetivo de las mismas era identificar los tumores primarios tratables que tuvieran algún marcador inmunohistoquímico que facilitara su diagnóstico (**Tabla 4.2-2**).

Tabla 4.2-2. Estudio especial de anatomía patológica

Tipo histológico	Técnicas IHQ		Tumores primarios tratables asociados
Adenocarcinoma	PSA RH TSH Calcitonina		Ca. próstata Ca. mama, Ca. endometrio Ca. tiroides Ca. medular de tiroides
	<u>Batería básica</u>	<u>Batería complementaria</u>	
Carcinoma célula pequeña	CK ENE LCA	Neurofilamentos Pan T, Pan B Cromogranina Vimentina Actina	Linfoma célula pequeña Ca. pulmón célula pequeña Tumor neuroendocrino Neuroblastoma PNET, Sarcoma de Ewing
Carcinoma indiferenciado no cél. pequeña (cél. grande)	CK Vimentina LCA	Factor VIII Pan T, Pan B Cromogranina Actina S-100, HMB-45 CEA α FP, β HCG	Linfoma célula grande Tumor germinal extragonadal Tumor indiferenciado

IHQ: inmunohistoquímica, PSA: antígeno prostático específico, Ca: cáncer, RH: receptores hormonales, TSH: tiroglobulina, CK: citoqueratinas, ENE: enolasa neuronal específica, LCA: antígeno leucocitario común, PNET: tumor neuroectodérmico primitivo periférico, cél: célula, S-100: antígeno neuroectodérmico asociado a melanoma, HMB-45: antígeno neuroectodérmico asociado a melanoma, CEA: antígeno carcinoembrionario, α FP: alfa-fetoproteína, β HCG: beta gonadotropina coriónica humana.

Estudio Dirigido

El Estudio Dirigido consistió en la realización de todas aquellas exploraciones complementarias necesarias para objetivar el tumor primario sospechado, y que se derivaban de la información aportada por el Estudio Básico o por el estudio anatomopatológico realizado. Quedó a juicio del médico decidir cuáles debían ser estas exploraciones. Siempre que fuera posible, se procuró la obtención de material histológico del tumor primario identificado.

- **Estudio Básico Adicional**

Los pacientes con un Estudio Básico Inicial negativo y aquellos con un Estudio Básico positivo en los que tras el Estudio Dirigido correspondiente no se hubiera identificado el tumor primario, fueron candidatos a un Estudio Adicional.

El objetivo del Estudio Básico Adicional era asegurar el diagnóstico del resto de los tumores primarios tratables y no diagnosticados hasta el momento, y consistió en una TAC abdomino-pélvica en los varones, y una TAC abdomino-pélvica y una mamografía en las mujeres.

4.2.2.2 Estudio Exhaustivo

Finalmente, si tras la aplicación del Algoritmo Diagnóstico propuesto no había sido identificado el tumor primario, los pacientes eran etiquetados con el diagnóstico de CMOD.

A partir de este momento, se recomendó la realización de todas aquellas exploraciones complementarias a criterio del médico responsable que pudieran facilitar algún indicio de la localización tumoral primaria. En todos los casos se realizó un seguimiento durante un mínimo de 3 años y la necropsia en caso de fallecimiento en el hospital. Los resultados de este Estudio Exhaustivo se utilizarían para validar la eficacia del propio Algoritmo Diagnóstico.

4.2.3. VARIABLES DEL ESTUDIO

Se diseñó una hoja de recogida de datos para registrar de forma prospectiva todos los pacientes que cumplieran los criterios del estudio. Esta hoja de recogida de datos contenía 65 variables o campos iniciales y otros campos relacionales que fueron creados como fruto de análisis intermedios y recodificaciones posteriores. Recogimos los datos de filiación, sexo y fecha de nacimiento, hábitos tóxicos, signos y síntomas presentados al inicio de la enfermedad, estado funcional del paciente y la fecha del inicio del estudio diagnóstico. A lo largo del desarrollo del Algoritmo Diagnóstico registramos los resultados de las pruebas correspondientes al Estudio Básico Inicial: analítica básica de sangre, marcadores tumorales en suero, radiografía de tórax y diagnóstico anatomopatológico de las metástasis, así como la técnica utilizada en la obtención de las muestras y la fecha de las mismas. Igualmente, registramos los resultados de la TAC abdomino-pélvica y la mamografía de aquellos pacientes en que se aplicó el Estudio Básico Adicional.

Durante el Estudio Dirigido se registraron todas y cada una de las exploraciones practicadas con el objeto de confirmar el diagnóstico del tumor primario, su confirmación anatomopatológica y la técnica empleada para obtener material histopatológico. En el caso de realizarse el Estudio Exhaustivo, se recogieron las exploraciones realizadas, su rendimiento en la identificación del tumor primario y el diagnóstico anatomopatológico. Tanto en el Estudio Dirigido como en el Estudio Exhaustivo, se registraron las fechas de la obtención del diagnóstico anatomopatológico de cada tumor primario.

Tomamos nota de todas las localizaciones metastásicas y consideramos la afectación de cada órgano como única, aunque hubieran múltiples metástasis localizadas en él. El número de órganos afectados fue contabilizado con el propósito de establecer una estimación aproximada de la carga tumoral.

Finalmente, registramos el tratamiento recibido, tanto si se trataba de un tratamiento local sobre las metástasis o sobre el tumor primario, bien fuera cirugía o radioterapia, o si se trataba de un tratamiento sistémico mediante quimioterapia u hormonoterapia.

La mayoría de pacientes fueron tratados según el criterio del servicio responsable en función de la localización del tumor primario encontrado, el estado general del paciente y las localizaciones metastásicas de la enfermedad. No hubo ningún ensayo clínico específico de quimioterapia en estos pacientes durante el periodo de estudio. El tratamiento recibido, la fecha de inicio del mismo y la supervivencia fueron recogidas retrospectivamente una vez finalizado el reclutamiento.

Posteriormente a la fase de reclutamiento, todos los registros fueron comprobados mediante la revisión de los historiales médicos, informes radiológicos e informes anatomopatológicos del centro. Registramos la fecha del último control efectuado a cada paciente y la fecha del éxitus en caso de haber fallecido en el propio centro. La supervivencia se actualizó consultando al registro de tumores del ICO que validan anualmente sus datos con el registro de mortalidad de Cataluña.

Las variables utilizadas en la evaluación pronóstica se obtuvieron de la propia hoja de recogida de datos. Así pudimos evaluar la edad y sexo, los antecedentes patológicos, el estado funcional, la localización metastásica dominante, la carga tumoral, la localización tumoral primaria, los resultados analíticos, la histología y el tratamiento recibido.

Por último, el análisis de los datos se realizó contando con la colaboración del Servicio de Epidemiología y Medicina Preventiva del ICO y de la Fundació Assaig per a la Recerca del Consorci Hospitalari de la Creu Roja.

Las variables incluidas las hemos dividido en variables independientes categóricas, variables independientes cuantitativas y variables dependientes.

4.2.3.1. Variables Independientes categóricas o cualitativas

a. Variables relativas al paciente.

Sexo:

El sexo del paciente fue codificado como 1 sexo masculino y 2 sexo femenino. Esta variable era conocida en todos los casos, y por tanto no había ningún valor desconocido.

Servicio diagnóstico:

Identificamos como Servicio diagnóstico, aquel servicio del hospital donde quedaba ingresado el paciente para su estudio diagnóstico. Ordinariamente este mismo servicio resultaba ser el servicio responsable del paciente.

Los pacientes ingresaron a través de urgencias o de forma programada a través de las consultas externas del hospital. Todos los pacientes tenían en común, como motivo de ingreso, el estudio diagnóstico del tumor primario. Era frecuente que este motivo de ingreso no fuera el único, sino que existieran otros, como el control de los síntomas, la realización de una exploración o una determinada maniobra diagnóstica.

Los servicios implicados en el registro fueron Medicina Interna y Oncología Médica. El Servicio de Medicina Interna ejercería además una labor de vigilancia sobre otros servicios, tales como Digestivo, Respiratorio, Reumatología y Neurología, lo cual implicaba a su vez la inclusión de pacientes procedentes de los mismos. Por otro lado, los pacientes que ingresaban en Traumatología, Neurocirugía, Cirugía Torácica o Cirugía General, en cuanto ponían en conocimiento de estos servicios del Área de Medicina la existencia de algún paciente candidato a cumplir los criterios de inclusión, éste era valorado por el médico responsable del estudio.

b. Variables relativas a la enfermedad y forma de presentación.

Síntomas al inicio de la enfermedad:

Los síntomas al inicio de la enfermedad eran recogidos en forma de variable de texto, apuntando de forma explícita todos los síntomas relevantes, tanto si estaban claramente relacionados con alguna de las metástasis como si no.

En cada paciente se seleccionó el síntoma principal de consulta. Lo expresamos como aquel síntoma por el cual requirió la consulta al médico o fue la causa por la que acudió a un Servicio de Urgencias y que motivó el ingreso en el Hospital para completar el diagnóstico.

Aquellos pacientes que presentaban una sintomatología múltiple fueron analizados separadamente. El equipo investigador decidió cuál era el síntoma de consulta más importante, a fin de poder hacer los estudios comparativos y asociaciones correspondientes en cada caso.

Los motivos de consulta se clasificaron en 8 grupos, y sólo reconocimos un motivo de consulta para cada paciente como síntoma principal. Consideramos bajo un mismo concepto -"síntoma principal de consulta"-, tanto las situaciones

en las que aparecía un síntoma aislado y único como aquellas en las que se ponía de manifiesto un conjunto de síntomas, aunque todos hacían referencia a un mismo órgano o estructura física. De esta manera, los pacientes que consultaron por dolores óseos en localizaciones múltiples, se consideraron portadores de un solo motivo de consulta. Igualmente consideramos como un único motivo de consulta, las afectaciones múltiples ganglionares, digestivas, torácicas o neurológicas, localizadas en un mismo paciente.

Variables vinculadas con los síntomas al inicio de la enfermedad:

- Fecha del primer síntoma
- Síntomas al inicio de la enfermedad.
- Síntoma principal de consulta. (variable codificada).

Se incluyeron en esta sección los hallazgos analíticos o radiológicos sugestivos de metástasis en ausencia de tumor primario evidente, como una forma más de presentación. Aunque los hallazgos analíticos y radiológicos no constituyen propiamente síntomas, este tipo de situaciones no fueron despreciables entre los pacientes ingresados en el Área de Medicina como primera manifestación de un *cáncer de presentación metastásica*, y por este motivo fueron objeto del mismo procedimiento diagnóstico que el resto de pacientes.

Estado funcional:

Un miembro del equipo investigador, una vez consultado para validar un nuevo caso, realizaba la anamnesis y exploración física del paciente. El estado funcional fue un dato importante a tener en cuenta, que quedaba registrado en la visita inicial, y se utilizó para ello la graduación del estado funcional de la ECOG^(140-ECOG).

Esta escala confiere una puntuación de 0 a 3 en función de la mayor o menor capacidad funcional y autonomía del individuo. En nuestro análisis, agrupamos

los niveles 0 y 1 en una sola categoría. Las otras dos categorías corresponden al ECOG 2 y ECOG 3.

Síndrome tóxico:

El síndrome tóxico lo constituye un conjunto de signos y síntomas que fundamentalmente consisten en astenia, anorexia y pérdida de peso. La presencia de un síndrome tóxico en el debut de un paciente con cáncer se estudió fundamentalmente por su probable implicación terapéutica y/o pronóstica.

Signos al inicio de la enfermedad:

La exploración física completa y por aparatos, efectuada durante el ingreso del paciente proporcionó un reflejo del alcance clínico de la enfermedad. Algunas de estas manifestaciones estuvieron claramente asociadas con las metástasis y otras ofrecieron algún tipo de orientación hacia un posible tumor primario.

Los signos que hacían referencia a un posible tumor primario recibieron un código para cada tipo de tumor. En el caso de plantearse la posibilidad de varios tumores primarios, éstos quedaban registrados en la base de datos, y justificaban la realización de las exploraciones complementarias correspondientes para confirmar o descartar cada una de ellas.

Variables vinculadas con los signos al inicio de la enfermedad:

- Fecha de inicio del estudio diagnóstico
- Signos correspondientes a las metástasis
- Signos correspondientes al posible tumor primario
- Signos no relacionados con la neoplasia

En este grupo de variables distinguimos la presencia de adenopatías como un signo destacable a tener en cuenta. Introdujimos la variable “presencia o no de

adenopatías” junto al resto de variables vinculadas a la exploración física y analizamos la información obtenida con esta variable de forma independiente.

La codificación de la variable “signos exploratorios de la enfermedad correspondientes a un posible tumor primario” se realizó utilizando la codificación de la clasificación internacional de las enfermedades (CIM-9-MC)⁽¹⁴¹⁾.

c. Variables relativas a las exploraciones complementarias.

Radiografía de tórax:

La radiografía de tórax debía ser de calidad y contar con las proyecciones pósterio-anterior y lateral. Disponíamos de una variable de texto para la descripción de los hallazgos en la radiografía, y la misma variable también codificada para facilitar la explotación de los datos. Asimismo, un paciente podía admitir diversas opciones simultáneamente, que quedaban debidamente recogidas en la base de datos para su análisis posterior.

La variable codificada “radiografía de tórax” presentaba estas diferentes opciones:

Codificación de la variable “radiografía de tórax”:

1. Imagen sugestiva de tumor primario pulmonar y/o metástasis pulmonar.
2. Imagen sugestiva de tumor primario pulmonar exclusivamente.
3. Imagen sugestiva de metástasis pulmonares exclusivamente.
4. Derrame pleural o implantes pleurales sugestivos de metástasis.
5. Lesiones óseas o de partes blandas sugestivas de metástasis.
6. Derrame pericárdico sugestivo de metástasis.
7. Patología no neoplásica (insuficiencia cardíaca, tuberculosis antigua, etc...)
8. Normal.

Es importante destacar que tanto la categoría 1 como 2 incluyen la posibilidad de un tumor primario pulmonar. Estas dos categorías fueron analizadas conjuntamente como sugestivas de un tumor primario de pulmón a la espera de la confirmación mediante las exploraciones complementarias realizadas durante el estudio dirigido.

Exploraciones de imagen:

Todas las exploraciones complementarias de imagen que se realizaba a un paciente en el transcurso del proceso diagnóstico, quedaban recogidas en la base de datos.

El Estudio Básico Adicional contemplaba únicamente la realización de una TAC abdomino-pélvica y una mamografía en mujeres. Estas dos exploraciones fueron analizadas detenidamente para garantizar que el Estudio Básico Inicial había resultado negativo y, por tanto, que su solicitud se ajustaba a la metodología propuesta en el Algoritmo Diagnóstico.

Asimismo, el Estudio Dirigido, guiado por los hallazgos obtenidos durante el Estudio Básico para confirmar la existencia de un posible tumor primario, y el Estudio Exhaustivo realizado una vez completada la aplicación del Algoritmo Diagnóstico, permitió la realización de cualquier otra exploración complementaria según el criterio del médico responsable. Así, cabía la posibilidad de realizar todo un abanico de exploraciones, como la TAC (craneal, cervical, torácica, abdomino-pélvica, etc.), la resonancia nuclear magnética (RNM) (sistema nervioso central, partes blandas y hueso), la ecografía (ECO)(abdominal, ginecológica, tiroidea, cardiaca, etc.), radiografías simples (seriadas óseas, abdomen), gammagrafías (ósea, tiroidea), tránsitos esofago-gástro-duodenales, enemas opacos, etc.

A cada una de estas exploraciones, incluidas las correspondientes al Estudio Básico Adicional, le fue asignado un código en función de los hallazgos obtenidos.

Los códigos utilizados para el registro de estas exploraciones fueron:

1. imagen sugestiva de tumor primario.
2. imagen sugestiva de metástasis.
3. normal.
4. dudoso.
5. desconocido.

Número de exploraciones complementarias practicadas:

En este concepto se incluyeron todas las exploraciones, desde la exploración física, las determinaciones analíticas y cualquier exploración de imagen o cualquier procedimiento invasivo encaminado a la obtención de material anatomopatológico.

Únicamente no quedaron registradas las exploraciones que se realizaron más de una vez. Cuando a un paciente se le realizaron más de una determinación analítica o más de una radiografía o varias citologías de una misma zona, constaba como una sola exploración. A pesar de ello, la información obtenida nos pareció suficientemente válida y cuantificable como para establecer una estimación del consumo de recursos diagnósticos.

d. Variables relativas al tumor.

Exploraciones encaminadas a obtener material anatomopatológico:

La obtención de material anatomopatológico fue un requisito indispensable para la evaluación de estos pacientes. Contemplaba la obtención de material de al menos una de las metástasis accesibles y/o del propio tumor primario.

No siempre se obtuvo material procedente de las metástasis, ya que en ocasiones la orientación del posible tumor primario fue muy precoz durante el Estudio Básico. Se prefirió dirigir el estudio diagnóstico anatomopatológico directamente a confirmar esta posibilidad. En otras ocasiones, la ausencia de material procedente de las metástasis fue debida a que las metástasis eran inaccesibles o a que el estado general del paciente no lo permitía.

Todas las técnicas de obtención de material, tanto citologías como biopsias, e independientemente de si procedían del primario o de las metástasis, fueron codificadas de la misma manera.

Los códigos utilizados para el registro de la variable “técnicas de obtención de material” fueron:

1. técnica dirigida sobre una lesión con resultado compatible con tumor primario.
2. técnica dirigida sobre una lesión con resultado compatible con metástasis.
3. técnica dirigida sobre una lesión con resultado de normalidad.
4. técnica dirigida sobre una lesión con resultado dudoso.
5. técnica dirigida sobre una lesión con resultado desconocido.

Entre las técnicas citológicas, encontramos procedimientos no invasivos como la citología de esputo o la citología de orina. El resto de procedimientos representaron un mayor o menor grado de invasividad. Se realizaron desde toracocentesis o paracentesis diagnósticas hasta punciones con aguja fina con la ayuda o no de exploraciones de imagen tipo TAC o ECO de cualquier área sospechosa, fuera superficial o profunda.

Siempre que fue posible era preferible la biopsia por ofrecer una mayor precisión y seguridad en el diagnóstico. La biopsia necesitaba de un mayor aparataje y

disponibilidad de recursos, inconveniente que quedaba compensado por el rendimiento teóricamente mayor.

Las técnicas de biopsia fueron desde la broncoscopia, fibrogastroscopia o colonoscopia, pasando por las biopsias dirigidas ayudados de un tru-cut, hasta las laparotomías exploradoras a cielo abierto.

Obtención del primer diagnóstico anatomopatológico:

Interesaba registrar la técnica de diagnóstico anatomopatológico y la fecha del mismo. La fecha del primer diagnóstico histológico representó la auténtica fecha de confirmación de neoplasia.

Variables vinculadas con la obtención del primer diagnóstico anatomopatológico*:

- Fecha del primer diagnóstico anatomopatológico
- Técnica de obtención del primer diagnóstico anatomopatológico(variable de texto).

*Esta variable no tenía en cuenta si el primer diagnóstico anatomopatológico se había efectuado a partir de una metástasis o del tumor primario.

Histología:

La anatomía patológica se obtuvo a través de la información suministrada por el informe de la citología o de la biopsia, bien fuera de la metástasis o del tumor primario.

Se recogieron por separado los resultados anatomopatológicos correspondientes a las metástasis y al tumor primario, y posteriormente se determinó el diagnóstico anatomopatológico definitivo.

VARIABLES VINCULADAS CON LA HISTOLOGÍA DE LA METÁSTASIS:

- Fecha del primer diagnóstico anatomopatológico de la metástasis.
- Técnica de obtención del primer diagnóstico anatomopatológico de la metástasis. (variable de texto).
- Tipo y subtipo histológico de las metástasis (variables de texto y codificadas)

VARIABLES VINCULADAS CON LA HISTOLOGÍA DEL TUMOR PRIMARIO:

- Fecha del primer diagnóstico anatomopatológico de la metástasis.
- Técnica de obtención del primer diagnóstico anatomopatológico de la metástasis. (variable de texto).
- Tipo y subtipo histológico de las metástasis (variables de texto y codificadas)

La información anatomopatológica se subdividió en 2 variables denominadas tipo y subtipo histológico. Dentro de la variable tipo histológico distinguimos únicamente tres grandes categorías, que fueron el adenocarcinoma, el carcinoma y otros; y dentro de la variable subtipo histológico incluimos toda aquella información adicional inequívoca aportada por el patólogo tras el estudio anatomopatológico convencional.

Finalmente, junto al subtipo histológico, se recogió el grado de diferenciación en dos categorías, que fueron “bien o moderadamente diferenciado” o “mal diferenciado o indiferenciado”, lo cual permitió una nueva reclasificación del tipo histológico más acorde con la publicaciones y guías clínicas sobre esta materia^(2-ESMO'01, 4-NCCN'02, 92-hainsworth'02).

De este modo, la clasificación histopatológica de las metástasis, del tumor primario y la considerada definitiva tras la evaluación de los resultados de ambas procedencias, quedó expresada como sigue:

Codificación de la variable “histología”:

1. adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado.
2. carcinoma indiferenciado o adenocarcinoma mal diferenciado.
3. carcinoma escamoso.
4. carcinoma de célula pequeña y/o neuroendocrino.
5. neoplasia indiferenciada.
6. otros: dentro de la categoría otros, encontraríamos todos los tipos histológicos “específicos” no incluibles en las otras categorías. Esto es, los tumores germinales, sarcomas, linfomas, melanomas, hepatocarcinomas, hipernefomas, ,etc.

Un elemento importante a tener en cuenta al tratar sobre la histología de las metástasis fue la posible relación entre algunos diagnósticos histopatológicos y determinados tumores primarios. Según esto, establecimos un listado de diagnósticos histopatológicos que podrían ser orientativos de un tumor primario concreto (**Tabla 4.2-3.**).

Tabla 4.2-3. Diagnósticos anatomopatológicos de las metástasis asociados a posibles tumores primarios.

Diagnóstico histopatológico		Tumor primario a descartar en primer lugar.
Adenocarcinoma	ductal, lobulillar, acinar	Ca. mama, Ca. glándula salivar y parótida
	papilar	Ca. mama, Ca. tiroides
	folicular	Ca. tiroides
	seroso	Ca. ovario
	mucinoso	Ca. gástrico, Ca. ovario
Carcinoma	escamoso	Ca. pulmón, Ca. ORL, Ca. área perineal y canal anal.
	célula pequeña	Ca. pulmón
	transicional	Ca. vejiga
	neuroendocrino	Ca. pulmón, Ca. páncreas. T. carcinoide.

Otros*.

Ca: cáncer.

*Muchos de los diagnósticos anatomopatológicos correspondientes a la categoría “otros” corresponden a diagnósticos específicos, que en si mismos ya suponen un diagnóstico o una dirección diagnóstica clara hacia determinados tumores primarios.

Localización de las metástasis:

El estudio diagnóstico de estos pacientes permitió la identificación de todas aquellas localizaciones metastásicas que eran evidentes tras la realización de las exploraciones correspondientes al Estudio Básico. Se registraron también las metástasis detectadas durante el Estudio Dirigido y el Estudio Exhaustivo, a pesar de que estos estudios iban dirigidos fundamentalmente a la confirmación o detección de un posible tumor primario. Con todo, se realizó un recuento del número de localizaciones metastásicas que presentaba cada paciente, y fueron registradas tanto en forma de variable de texto, como de forma codificada en la hoja de recogida de datos.

La codificación de las localizaciones y sublocalizaciones metastásicas se obtuvo del CIM-9-MD⁽¹⁴¹⁾, que proporcionaba un código a cada localización anatómica, tanto si se trata del tumor primario como de una metástasis, y únicamente hicimos constar los órganos o estructuras anatómicas afectadas, sin extendernos en las subestructuras concretas, y sin especificar si la afectación metastásica era localizada o difusa, única o múltiple.

Dos variables más fueron recogidas dentro de este apartado. Estas dos variables fueron la localización metastásica dominante y el total de localizaciones metastásicas existentes. La primera se estudió por su posible relación con determinados tumores primarios, ya que la forma de presentación podía estar relacionada con la historia natural de algunos tumores y ayudaría a dirigir las exploraciones complementarias en la misma dirección. La segunda se estudió como factor pronóstico, considerando el número de órganos afectados como un índice de la carga tumoral del paciente.

Localización del tumor primario:

La localización del tumor primario era una de las finalidades principales del estudio. La identificación de un tumor como primario precisaba de la

confirmación histológica del mismo, aunque en aquellos casos de difícil acceso o con un deterioro importante del estado general bastó una técnica de imagen inequívoca de diagnóstico y debidamente informada por personal experto.

Los campos correspondientes a la variable localización del tumor primario recibieron una codificación basada en el CIM-9-MD⁽¹⁴¹⁾, de tal manera que a cada tumor primario le correspondió un código, tal y como se refleja a continuación.

Codificación de la variable "tumor primario*":

- Esófago:	150	- Glándula salivar:	142	- Mama:	174
- Estómago:	151	- Cavity Oral:	145	- Cervix:	180
- Colorrectal:	154	- Faringe:	149	- Endometrio:	182
- Hígado:	155	- Laringe:	161	- Ovario:	183
- Vía Biliar:	156	- Pulmón:	162	- Próstata:	185
- Páncreas:	157	- Pleura:	163	- Testículo:	186
- Peritoneo:	158	- Mediastino:	164	- Vejiga:	188
- Suprarrenal:	194	- Tiroides:	193	- Riñón:	189
- Desconocido:	199.1				
- Otros:		- Retroperitoneo:	158.0		
		- Osteosarcoma:	170.0		
		- Sarcoma t. blandos:	171.9		
		- Linfoma ganglionar:	202.9		
		- Piel (melanoma):	173.0		
		- etc...			

*Utilizamos los mismos códigos para la localización del tumor primario y para los signos exploratorios de la enfermedad correspondientes a un posible tumor primario.

e. Variables relativas al tratamiento.

Efectuamos una recogida de datos referentes al tratamiento recibido por cada paciente una vez finalizado el estudio diagnóstico. Se evaluó si habían recibido tratamiento específico de cualquier clase (localizados o sistémicos), o únicamente medidas de soporte paliativo.

Tanto en el caso de haber recibido quimioterapia como hormonoterapia, recogimos la fecha de inicio, el esquema utilizado y los fármacos administrados, y siempre que fue posible, la duración del tratamiento y el tipo de respuesta obtenida.

Variables vinculadas con el tratamiento recibido:

- Tratamiento si/no
Codificación de la variable “tratamiento”:
 1. Haber recibido cualquier modalidad de tratamiento, tanto cirugía, radioterapia, quimio u hormonoterapia.
 2. No haber recibido ninguna de las anteriores modalidades de tratamiento.

- Tipo de tratamiento: Quimioterapia / Hormonoterapia / Radioterapia / Cirugía.
Codificación de la variable “tipo de tratamiento”:
 1. Haber recibido quimioterapia / hormonoterapia / radioterapia / cirugía.
 2. No haber recibido la modalidad correspondiente.

- Esquema de tratamiento quimioterápico. (variable de texto)
- Esquema de tratamiento hormonoterápico. (variable de texto).
- Fecha del primer tratamiento sistémico de quimio u hormonoterapia.

Variables vinculadas a la respuesta:

Recogimos las respuestas de los pacientes que recibieron tratamiento sistémico, tanto quimioterapia como hormonoterapia, a pesar de que este dato resultó ser poco valorable por la existencia de una gran heterogeneidad en los tipos de tumores primarios identificados, los tratamientos administrados, el número de ciclos y la valoración de la respuesta.

Muchos pacientes no fueron evaluados adecuadamente sobre la respuesta a los tratamientos debido al carácter paliativo de los mismos o porque fallecieron prematuramente sin que se pudiera conocer el tipo de respuesta. Por esta razón

se decidió valorar la eficacia del tratamiento de forma indirecta en función de la supervivencia global. Nos pareció que este parámetro podría ser más universal y reproducible que la tasa de respuestas.

f. Variables evolutivas.

Los datos evolutivos fueron recogidos a posteriori, una vez finalizado el periodo de reclutamiento en diciembre de 1997 y dejando transcurrir un mínimo de dos años de seguimiento.

Fue necesario revisar uno a uno todos los historiales médicos de los pacientes incluidos en el estudio, y posteriormente, en los casos perdidos de seguimiento, recurrir al registro del Servicio de Epidemiología y control del cáncer del ICO, puesto que actualizan periódicamente sus datos con los del Registro de Mortalidad de Catalunya.

Variables vinculadas con la evolución y seguimiento del paciente:

- Fecha del último control: Es la fecha del último control del paciente que aparece en el historial médico. En caso de éxitus, se consideró la fecha de fallecimiento como la del último control.
- Fecha de éxitus: La fecha del fallecimiento. Como fuentes para lograr este dato se recurrió, por este orden, a los historiales médicos del hospital, al registro del Servicio de Epidemiología y control del cáncer del ICO, y al contacto telefónico con los familiares.

4.2.3.2. Variables Independientes cuantitativas

a. Variables relativas al paciente.

Edad:

Edad del paciente en el momento del inicio del estudio diagnóstico. Es decir, la fecha de la anamnesis y exploración física completas efectuadas por el investigador principal, que consta como fecha de inclusión del paciente en el estudio.

Se recogía para cada observación la fecha de nacimiento y la fecha del estudio diagnóstico. A partir de ellas se calculó la edad del paciente que se registró en años completos cumplidos.

La edad fue categorizada en cuatro grupos:

1. igual o menores de 55 años
2. de 55 a 64 años
3. de 65 a 74 años
4. igual o superiores a 75 años

Se calculó el rango de edades comprendidas en la serie, reflejando el de menor y el de mayor edad, y se realizó un cálculo de la media, la mediana y la desviación típica del grupo.

b. Variables relativas al estudio diagnóstico.

Diagnóstico de neoplasia:

La fecha del diagnóstico puede entenderse de dos maneras. La fecha en que se inicia el proceso diagnóstico y la fecha en la que se obtiene la confirmación anatomopatológica de neoplasia (tanto si consistió en la confirmación a partir de

las metástasis o a partir del propio tumor primario). En nuestro estudio se optó por la fecha del inicio del proceso diagnóstico.

Analítica de sangre estándar:

La analítica de sangre estándar constituía una de las exploraciones básicas del estudio inicial, y se realizó en todos los pacientes. Escogimos como parámetros básicos aquellos que podían informar sobre el estado funcional del paciente, la relación con determinados síndromes o tumores primarios y, sobre todo, aquellos parámetros que pudieran ser utilizados como factores pronósticos.

Los datos analíticos que se recogieron sistemáticamente en todos los pacientes fueron: velocidad de sedimentación globular (VSG), hemoglobina (hb), leucocitos totales, plaquetas, fibrinógeno, proteínas totales, albúmina (alb), ALT, AST, fosfatasa alcalina (FAlc), gamma glutamil transpeptidasa (GGT) y LDH.

Se registraron los valores numéricos aportados por el Laboratorio del Hospital durante la exploración inicial de cada paciente. Sin embargo, de cara al análisis pronóstico de estos datos, solamente se consideraron tres categorías, que se codificaron de la siguiente manera:

Codificación de las variables analíticas:

1. resultado normal.
2. resultado alterado
9. desconocido

Marcadores tumorales en suero:

Los marcadores tumorales son unos parámetros bioquímicos que pueden ponerse de manifiesto en el suero de los pacientes como consecuencia de una actividad tumoral. El estudio diagnóstico planteó la determinación sistemática de los marcadores tumorales PSA, β HCG y α FP, siempre que la anatomía patológica

de las metástasis fuera desconocida o estuviera entre alguno de los tipos histológicos que se especifica a continuación.

El PSA se debía determinar en todos los varones con anatomía patológica de las metástasis de adenocarcinoma, carcinoma indiferenciado o desconocido. Por su parte, la α FP y la β HCG se solicitó en todos los pacientes con un carcinoma o adenocarcinoma mal diferenciado o desconocido, en cualquier diagnóstico anatomopatológico de neoplasia no epitelial, y en los casos sin confirmación citológica o histológica de las metástasis.

Posteriormente, en los casos sin confirmación citológica o histológica de las metástasis, una vez conocido en tumor primario y su correspondiente diagnóstico anatomopatológico, los casos que no se ajustaban al perfil histopatológico requerido fueron rechazados del análisis.

Junto a los marcadores tumorales comentados, se recogieron también otros marcadores, tales como CEA, CA199 y CA125, que fueron de utilidad para un análisis posterior.

Al igual que en el caso de la analítica estándar, los resultados de los marcadores tumorales se dividieron en normal, alterado o desconocido. Solamente en el caso del estudio de sensibilidades y asociación con el tumor primario más probable, se utilizaron los valores numéricos reales de cada marcador.

4.2.3.3. Variables Dependientes

Eficacia del algoritmo diagnóstico:

Los Estudios Básico inicial, Estudio Básico Adicional y Estudio Exhaustivo, fueron analizados en su conjunto a fin de identificar los casos verdaderos

positivos. Esto permitió hacer una estimación de la eficacia y especificidad diagnóstica de las exploraciones que se realizaron durante el desarrollo del proceso diagnóstico.

Tanto para el Estudio Básico Inicial como el Estudio Adicional, se realizaron los análisis correspondientes por separado de cada una de las exploraciones de que constaban. Así, se estudió por separado la eficacia de la exploración física, la radiografía de tórax, la anatomía patológica de las metástasis y los marcadores tumorales. También se estudió por separado la TAC abdómino-pélvica y la mamografía en lo referente al Estudio Adicional.

Supervivencia Global:

Es el tiempo de supervivencia entre la fecha de diagnóstico y la fecha de éxitus, y en su defecto, la fecha del último control.

Consideramos como la fecha de diagnóstico aquella en que el investigador principal, o algún otro médico familiarizado con el protocolo, efectuaba la exploración física completa y la anamnesis previas a la inclusión de un nuevo paciente en el estudio.

La unidad de medida de la supervivencia global fue en meses completos. Aquellos casos que sólo hubiera constancia del mes del diagnóstico o del fallecimiento, se estableció el día 15 del mes como fecha de registro.

4.3. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Para cada paciente se cumplimentó una hoja de recogida de datos diseñada para ser posteriormente transcrita a una base de datos y facilitar los diferentes métodos de análisis. En la base de datos se registraron de forma prospectiva todos los pacientes que cumplían los criterios del estudio. La base de datos informatizada fue desarrollada utilizando el programa Access de Microsoft Office, y actualizada a medida que aparecían nuevas versiones. Las empleadas finalmente fueron Access97 de Microsoft Office y Windows 95.

El análisis estadístico de los datos se efectuó utilizando el paquete estadístico SPSS para Windows. Aplicamos un análisis descriptivo y un análisis inferencial^(142-spss'01).

4.3.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

El análisis descriptivo tenía por objeto describir, clasificar y resumir las variables cuantitativas y cualitativas obtenidas a partir de la medición de observaciones empíricas, y analizar los datos deduciendo conclusiones sobre su estructura y composición. Estudiamos por separado las variables cuantitativas y las cualitativas, y aplicamos la prueba de Kolmogorov-Smirnov para examinar la normalidad de las distribuciones de las variables cuantitativas y semicuantitativas.

En el análisis descriptivo, las variables se tabularon y fueron presentadas con su valor absoluto o relativo, media y desviación estándar para las variables cuantitativas, y mediana y valor mínimo y máximo en el caso de no seguir una distribución normal. Todas las variables cualitativas se presentaron reflejando los porcentajes correspondientes.

4.3.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL

El análisis inferencial tenía por objeto obtener deducciones o estimaciones estadísticas y verificar la hipótesis acerca de las características de una población con base en los datos obtenidos de una muestra.

Para evaluar si existía asociación entre la localización tumoral primaria y las características clínicas del paciente utilizamos el análisis de varianza para variables cuantitativas como la edad, el valor de la LDH o de los marcadores tumorales. Por otro lado, utilizamos el test estadístico X^2 (chi cuadrado) para las variables categóricas o cualitativas como la forma de presentación, la localización de las metástasis, las imágenes de la radiografía de tórax, o el papel del tratamiento recibido según fueran pacientes considerados pacientes tratables o no tratables. Empleamos la prueba exacta de Fisher cuando la frecuencia esperada era inferior a 5 en al menos una de las casillas de la tabla de contingencia, como en el estado funcional o el número de órganos afectados. En todas las pruebas se consideró un intervalo de confianza del 95%.

La sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo y la precisión diagnóstica se calcularon con las siguientes definiciones y se expresaron en porcentajes:

- **Sensibilidad:** verdaderos positivos/ (verdaderos positivos + falsos negativos)
- **Especificidad:** verdaderos negativos/ (verdaderos negativos + falsos positivos)
- **Valor predictivo positivo:** verdaderos positivos/ (verdaderos positivos + falsos positivos)
- **Valor predictivo negativo:** verdaderos negativos/ (verdaderos negativos + falsos negativos)
- **Precisión diagnóstica:** verdaderos positivos + verdaderos negativos/ todos los casos.

Estos resultados se aplicaron en el análisis del rendimiento diagnóstico en la detección del tumor primario tras la aplicación del Estudio Básico Inicial, el

Estudio Básico Adicional, el Estudio Exhaustivo en su conjunto, y en todas y cada una de las exploraciones que se contenían en cada estudio, como la exploración física, la analítica básica y los marcadores tumorales, la radiografía de tórax, la TAC abdomino-pélvica, la mamografía, y el estudio anatomopatológico de las metástasis.

4.3.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA Y FACTORES PRONÓSTICOS

Entre las variables del estudio se incluyeron aquellas con una posible relación pronóstica, y mediante la aplicación de herramientas estadísticas clásicas se desarrolló un modelo que pudiera predecir la supervivencia basal de los pacientes sobre las variables que ofrecieran una información pronóstica única. Para ello estudiamos la edad, sexo, estado funcional, varios parámetros analíticos (VSG, hemoglobina, albúmina, fosfatasa alcalina, LDH), localización metastásica dominante, carga tumoral, localización del tumor primario, histología, la consideración como tratable y la modalidad de tratamiento recibido.

a. Análisis Univariante

La supervivencia se calculó desde el día que se inició el estudio diagnóstico, y para examinar la relación de cada variable independiente con el tiempo de supervivencia, se calcularon las medianas y la probabilidad de supervivencia según las categorías de cada variable mediante el método de Kaplan-Meier^(143-kaplan'58).

El análisis se dirigió a examinar la relación de cada variable independiente con la supervivencia al acabar el periodo de seguimiento, mediante el likelihood ratio statistic^(144-stata'89). Se comprobó mediante el test de Cox-Mantel, conocido como log-rank-test^(145-mantel'66).

b. Análisis Multivariante

Realizamos un análisis multivariante de las variables más significativas mediante el método de regresión de los riesgos proporcionales de Cox^(146-cox'72) para conocer el valor pronóstico independiente de las variables incluidas en el análisis.

El análisis multivariante permite estudiar el efecto simultáneo de muchas variables sobre la variable dependiente, y por tanto permite ajustar simultáneamente los efectos de muchas variables para poder determinar el efecto independiente de una sola. De esta manera, este método puede seleccionar entre un número grande de covariables un grupo más reducido que contribuye de forma independiente y significativa a la variación global de la variable dependiente o variable resultado (supervivencia), y además, ordenarlas por la fuerza de su contribución.

Para un análisis multivariante en el cual la variable dependiente es el tiempo transcurrido por cada sujeto hasta el suceso de interés (fallecimiento), debemos tener en cuenta la existencia de datos incompletos o "censurados". En nuestro estudio los datos censurados serían los pacientes que no hubieran fallecido en el momento de efectuar el análisis o aquellos perdidos de seguimiento. Este tipo de datos, denominados "censurados" o incompletos, no pueden analizarse con un modelo de regresión ordinario como sería la regresión lineal múltiple. Se hace necesario un método como el de regresión de los riesgos proporcionales de Cox^(146-cox'72). En este método, el modelo no está formulado sobre el tiempo transcurrido hasta la muerte, sino más bien en términos de los efectos de las covariables sobre una tasa de riesgo de morir (hazard rate). El modelo asume que el logaritmo de la función de riesgo, o fuerza de mortalidad, está relacionado de forma lineal con las covariables.

La metodología para decidir si incluir o no una variable pronóstica en el modelo se realizó de la siguiente manera: se introdujeron las variables que en el análisis univariante se relacionaron de forma estadísticamente significativa con la supervivencia. Se consideraron aceptables todas aquellas variables con una probabilidad no mayor del 0.1. A continuación, se aplicó un método de selección progresiva (stepwise)^{(147-spss'01(2))} de variables según el orden del "log likelihood" encontrado en el análisis univariante^(144-stata'89). Para permanecer en el modelo, cada variable tenía que satisfacer el criterio de significación con una probabilidad no mayor de $p = 0.05$ en presencia de todas las otras variables.

El proceso continuó hasta que todas las variables que quedaban fuera del modelo fueron consideradas no significativas ($p > 0.05$). De esta forma obtuvimos un conjunto de variables con un efecto pronóstico independiente, y ordenadas por la fuerza de su predicción. Los coeficientes de regresión estimados y sus errores estándares se utilizaron para estimar los riesgos relativos y los intervalos de confianza del 95% para cada variable después de ajustar por las demás covariables incluidas en el modelo.

5. RESULTADOS.



5.1 RECLUTAMIENTO

El estudio tuvo una duración de 8 años. Los cinco primeros años, desde enero de 1993 a diciembre de 1997, fueron dedicados a la inclusión de pacientes y la aplicación del Algoritmo Diagnóstico. Los siguientes tres años, a la recogida de datos del seguimiento, la respuesta a los tratamientos y la supervivencia.

La dirección y supervisión del reclutamiento corrió a cargo del Servicio de Medicina Interna entre enero de 1993 y diciembre de 1995. El servicio de Oncología Médica continuó con esta tarea dos años más, desde enero de 1996 hasta diciembre de 1997. Durante el primer periodo se incluyeron 159 pacientes: 125 surgieron del Área de Medicina y 34 del Servicio de Oncología. Durante el segundo periodo el reclutamiento fue de 75 pacientes: 50 por parte de Medicina y 25 de Oncología Médica. En total incluimos 234 pacientes (**Tabla 5.1-1**).

Tabla 5.1-1. Periodo de reclutamiento y procedencia de los pacientes.

	Área de Medicina		Área de Oncología		Total
	nº. pacientes	%	nº. pacientes	%	nº. pacientes
¹ Reclutamiento 1993-1995	125	78.6%	34	21.4%	159
² Reclutamiento 1996-1997	50	66.7%	25	33.3%	75
Total	175	74.8%	59	25.2%	234

¹ El responsable del reclutamiento durante este periodo fue el Servicio de Medicina Interna.

² El responsable del reclutamiento durante este periodo fue el Servicio de Oncología Médica.

La inclusión de pacientes se realizó únicamente a través de los servicios de Medicina Interna y Oncología Médica. El Servicio de Medicina Interna, que a su vez realizaba una labor de asesoramiento y consulta sobre otros servicios tales como Reumatología, Neurología, Respiratorio o Digestivo, se valió de esta circunstancia para aumentar su capacidad de reclutamiento. Así, en conjunto, el

Área de Medicina aportó casi el 75% de los pacientes, mientras que el Servicio de Oncología alrededor del 25%. La distribución según los servicios de procedencia queda expuesta en la siguiente la tabla (**Tabla 5.1-2**).

Tabla 5.1-2. Procedencia de los pacientes.

	n°. pacientes	%
Servicio de procedencia		
Medicina	175	74.8%
<i>Medicina Interna</i>	128	
<i>Reumatología</i>	19	
<i>Neurología</i>	14	
<i>Respiratorio</i>	9	
<i>Digestivo</i>	5	
Oncología Médica	59	25.2%
Total	234	

Una vez ingresado el paciente con la orientación diagnóstica de *cáncer de presentación metastásica* se procedió a confirmar el diagnóstico de dicha entidad e iniciar la aplicación del Algoritmo Diagnóstico propuesto. Los pacientes debían cumplir los criterios de inclusión y exclusión del estudio y verificar que el motivo de consulta estaba relacionado con alguna metástasis, y no existía sintomatología relacionada directamente con un posible tumor primario.

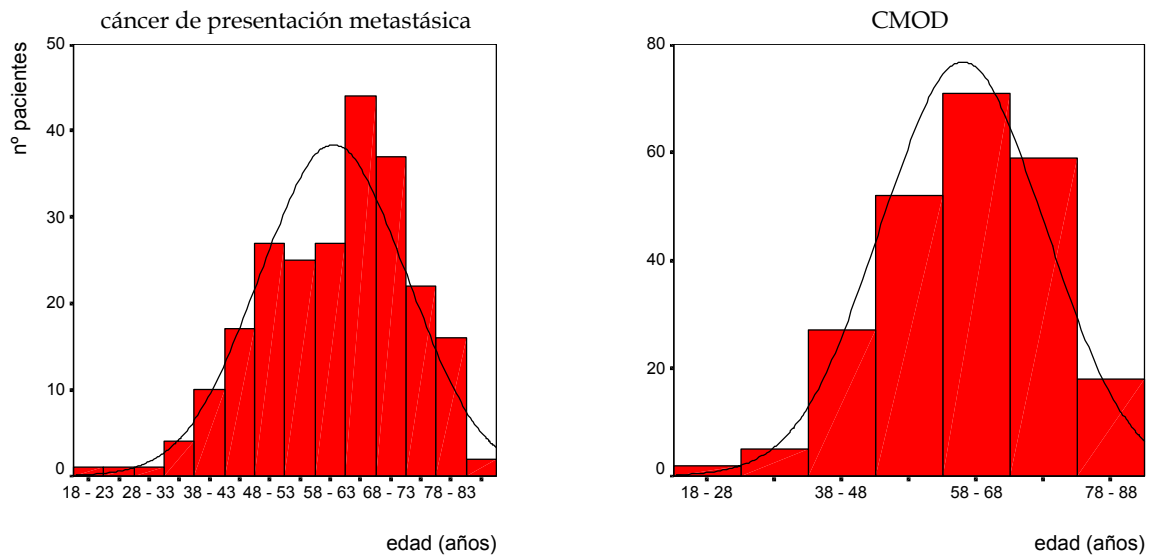
Asimismo, los pacientes, para ser considerados evaluables, debían tener una confirmación anatomopatológica de neoplasia que podía proceder de las metástasis o del tumor primario. Hubo 2 pacientes en los que no se obtuvo la confirmación histológica definitiva, pero que fueron incluidos bajo la categoría de neoplasias malignas sin identificar, ya que por una parte el material histológico resultó ser muy sugestivo, y por otra, mediante el estudio radiológico quedó suficientemente clara la presentación metastásica.

5.2 CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

5.2.1. EDAD

Los pacientes del estudio, tanto el grupo correspondiente a *cáncer de presentación metastásica*, como los considerados CMOD, presentaron una distribución por edades gaussianas, con un pico en torno a los 63 años (**Figura 5.2-1.**).

Figura 5.2-1.



La distribución por edades evidenció que un 57% de los pacientes con *cáncer de presentación metastásica* eran menores de 65 años, y observamos que el mayor porcentaje de pacientes correspondía al grupo de edad entre los 65 y 74 años, aunque con poca diferencia respecto a grupos de edades más jóvenes. La mediana de edad de los pacientes fue de 63 años, 18 años el más joven y 88 años el mayor.

5.2.2. SEXO

La distribución por sexos fue predominantemente en favor de los varones, en una proporción de casi 3:1 respecto a las mujeres. Esta proporción se mantuvo igual en el grupo de pacientes etiquetados como CMOD (**Tabla 5.2-1**).

Tabla 5.2-1. Sexo de los pacientes a estudio por *cáncer de presentación metastásica* y CMOD

	nº. pacientes	%
<u>Cáncer de presentación metastásica</u>		
Sexo		
Varón	171	73.1%
Mujer	63	26.9%
Total	234	
<u>Cáncer metastásico de origen desconocido</u>		
Sexo		
Varón	53	75.7%
Mujer	17	24.3%
Total	70	

CMOD: cáncer metastásico de origen desconocido

5.2.3. SÍNTOMA PRINCIPAL DE CONSULTA

En nuestra serie, el 90% de los pacientes se presentaron con un solo motivo de consulta y el 10% aportaron una sintomatología múltiple. En estos últimos (24 pacientes), el equipo investigador seleccionó el síntoma que se consideró más relevante.

Los síntomas de consulta más frecuentes fueron el óseo y el neurológico. Otros síntomas como disnea, dolor torácico o molestias abdominales fueron igualmente frecuentes (Tabla 5.2-2.).

Tabla 5.2-2. Síntoma principal de consulta.

	nº. pacientes	%
Óseo	70	30.0%
Neurológico	57	24.4%
Respiratorio	40	17.1%
Digestivo	38	16.2 %
Adenopatías	19	8.1%
Síndrome tóxico aislado	6	2.6%
Cutáneo	2	0.9%
Otros	2	0.9%
TOTAL pacientes	234	

a. Sintomatología ósea

De los 70 pacientes que consultaron por sintomatología ósea, la mayoría refirieron dolores más o menos localizados, de predominio espinal, dorsal y lumbar, en extremidades o en la pared torácica. En 44 de estos pacientes, el dolor estaba acompañado de un síndrome tóxico moderado o severo, o condicionaba un deterioro importante de las capacidades funcionales del paciente (ECOG \geq 2)⁽¹⁴⁰⁾. Se documentaron también 8 casos de compresión medular con déficit neurológico como forma de presentación.

En todos estos pacientes confirmamos la presencia de metástasis óseas mediante las pruebas de imagen correspondientes. Estas pruebas consistieron en radiografías, gammagrafías óseas, RNM ó TAC. En 33 pacientes (47.1%) realizamos una biopsia o punción diagnóstica para tener la confirmación anatomopatológica, y en 3 realizamos ambos procedimientos, la biopsia y la

punción. En total practicamos 19 biopsias y 17 punciones. El rendimiento diagnóstico de la biopsia fue del 94% y de las punciones del 71%, aunque hay que señalar, que las punciones se repitieron en algunos casos varias veces, hasta alcanzar el diagnóstico, cosa que no pasó con las biopsias, que únicamente se realizaron una vez.

b. Sintomatología neurológica

Con respecto a la clínica neurológica, 57 pacientes se presentaron con esta sintomatología, que supuso casi el 25% de los casos. De éstos, 23 (40.3%) presentaban un clínica neurológica florida, poniendo de manifiesto más de un síntoma neurológico.

Los síntomas neurológicos por orden de frecuencia fueron cefalea, pérdida de fuerza (paresias o hemiparesias), inestabilidad y/o ataxia, afasia, trastornos de conducta, afectación de pares craneales y trastornos de sensibilidad no asociados a la disminución de la fuerza (**Tabla 5.2-3.**).

Tabla 5.2-3. Síntomas neurológicos.

	nº. pacientes	%
Cefalea	19	33.3%
Perdida de fuerza (hemiparesia)	15	26.3%
Inestabilidad, ataxia	12	21.1%
Afasia	11	19.3%
Trastorno de conducta	8	14.0%
Crisis comicial	8	14.0%
Afectación de pares craneales	7	12.3%
Perdida de sensibilidad (hipoestesia)	2	3.5%
Sintomatología neurológica única	34	59.7%
Sintomatología neurológica múltiple	23	40.3%
TOTAL pacientes	57	

Pudimos confirmar la presencia de metástasis cerebrales en 53 de los 57 pacientes y, en uno, una carcinomatosis meníngea sin metástasis cerebrales objetivables.

Tres pacientes que habían debutado con clínica neurológica sugestiva de metástasis cerebrales, no llegaron a ser confirmadas. De estos tres pacientes, dos presentaron trastornos de conducta y desorientación temporo-espacial, y uno, una crisis comicial. En los dos primeros, el estudio diagnóstico confirmó un cáncer de pulmón no célula pequeña junto a una diseminación metastásica masiva, y los síntomas, en apariencia neurológicos, fueron la manifestación clínica de un síndrome tóxico severo, anemia por invasión de la médula ósea, hipercalcemia y/o clínica de encefalopatía hepática por metástasis a este nivel. La necropsia practicada en uno de estos pacientes descartó la presencia de metástasis cerebrales o del sistema nervioso central.

La forma de presentación del tercer paciente fue una crisis comicial tónico-clónica con una TAC cerebral dudosa. El tumor primario subyacente fue un adenocarcinoma de pulmón localmente avanzado con afectación ganglionar mediastínica que tratamos con quimio y radioterapia radical. El paciente sobrevivió más de tres años, y no padeció ninguna nueva crisis comicial ni otras manifestaciones neurológicas de interés, por lo que finalmente descartamos la existencia de metástasis cerebrales al debut de la enfermedad.

En definitiva fueron 54 los pacientes cuya sintomatología neurológica fue el motivo principal de consulta, y que se correspondían con la presencia de metástasis cerebrales debidamente confirmadas. El estudio de las metástasis cerebrales se realizó en 48 casos con técnicas de imagen, bien mediante TAC craneal o RNM, y en 9 casos practicamos ambas exploraciones. La TAC confirmó la presencia de metástasis en el sistema nervioso central en 46 de los 48 pacientes que la realizaron. Por su parte, la RNM confirmó la existencia de las metástasis cerebrales en 10 de 11 casos. En un paciente que tenía tanto la TAC como la RNM

negativas, y que se presentó con afasia e inestabilidad, el estudio diagnóstico logró identificar la presencia de una carcinomatosis meníngea mediante la punción lumbar.

Finalmente, la exploración física dio por válido el diagnóstico de metástasis cerebrales en 5 pacientes a los que no se había realizado ninguna prueba de imagen sobre el cerebro. En ellos ya se había decidido aplicar una terapia exclusivamente paliativa por su mal estado general. Además, por la evidencia clínica compatible con metástasis cerebrales: hemiparesia y un síndrome cerebeloso evidente en presencia de una enfermedad neoplásica diseminada a otros niveles.

Pudimos obtener material histopatológico de las metástasis cerebrales en 20 pacientes (35.1%). En todos ellos se practicó una craneotomía realizada por el Servicio de Neurocirugía del Hospital. La imagen radiológica ofrecida por la TAC o la RNM sugería la existencia de un tumor primario cerebral o unas metástasis cerebrales únicas o en pequeño número, abordables quirúrgicamente. En ninguno de estos 20 pacientes se conocía la existencia de otras localizaciones metastásicas antes de la intervención. Sin embargo, la aplicación rigurosa del Algoritmo Diagnóstico demostró retrospectivamente la existencia en nueve pacientes de metástasis en territorios distintos del sistema nervioso central. Tres de ellos presentaban derrame pleural maligno, tres, metástasis óseas, uno, metástasis hepáticas, y otro, adenopatías mediastínicas. El estudio diagnóstico, que obviamente se completó posteriormente a la intervención, demostró la existencia de signos suficientes para orientar la localización del tumor primario en doce casos. En diez de ellos tras una radiografía torácica de calidad, de frente y de perfil, y en los otros dos, tras realizar el Estudio Adicional propuesto en el Algoritmo (**Tabla 5.2-4**).

Tabla 5.2-4. Tumores primarios subyacentes en pacientes con craneotomía. Momento del diagnóstico.

	n°.	tumor primario
Estudio Básico inicial	10	10 cáncer de pulmón
Estudio Básico adicional	2	1 cáncer de sigma 1 cáncer de mama
Estudio Exhaustivo y/o seguimiento	1	1 cáncer de pulmón
Desconocido	7	

Estos resultados demuestran la importancia de disponer de un estudio diagnóstico debidamente protocolizado y de calidad antes de plantearse un abordaje quirúrgico de ciertas lesiones cerebrales supuestamente neoplásicas, tanto primarias como metastásicas.

c. Sintomatología respiratoria

La clínica respiratoria compatible con la presencia de metástasis consistió fundamentalmente en disnea y dolor torácico. Esta clínica podría haber estado ligada a un tumor primario pulmonar o a una patología cardio-respiratoria no neoplásica. Sin embargo, en estos casos, demostramos la existencia de metástasis pleuro-pulmonares en el debut de la enfermedad y claramente relacionadas con la sintomatología expuesta. Además, si tras una clínica respiratoria similar se hubiera hallado un tumor primario de pulmón o de pleura como causa directa de los síntomas, no se habría ajustado a la definición de *cáncer de presentación metastásica*, y por tanto no habría sido incluido en el estudio.

Estos pacientes, por lo general, presentaban un estado funcional malo (ECOG ≥ 2)⁽¹⁴⁰⁾. Junto a la disnea y al dolor torácico fue habitual la presencia de un

síndrome tóxico más o menos importante, que afectó a 24 de los 40 pacientes que se presentaron con esta sintomatología.

La disnea apareció en el 62% de los pacientes, en su mayor parte asociados a un síndrome tóxico, y el dolor torácico en el 60%. El dolor fue fundamentalmente mecánico, relacionado con los movimientos respiratorios y cambios posturales, o fijo, afectando alguna zona de la pared torácica, principalmente el área centro-torácica o la zona subescapular.

Un tercer síntoma respiratorio que afectó a 8 pacientes, fue la presencia de una infección de vías respiratorias altas, duradera y que no mejoraba a pesar del tratamiento convencional. Esta forma de presentación en forma de cuadro catarral de vías respiratorias altas rebelde al tratamiento, estuvo siempre ligada a la disnea o al dolor torácico en los pacientes de nuestra serie.

Las metástasis que originaron la sintomatología respiratoria fueron, principalmente, pleurales, en menor proporción, pulmonares y, más raramente, por afectación de partes blandas a nivel torácico. Treinta y tres pacientes presentaron una afectación pleural en forma de derrame pleural maligno o implantes pleurales metastásicos. Otros quince presentaron metástasis pulmonares. Once pacientes se presentaron con metástasis pulmonares y pleurales simultáneamente. Cabe destacar, por último, otra localización metastásica relevante aparecida en esta área. Se trataba de seis pacientes con metástasis pericárdicas. En cinco de ellos, asociadas a metástasis pleurales y en el sexto a una afectación metastásica pulmonar concomitante.

Finalmente, en tres pacientes no se detectaron metástasis pleuro-pulmonares, a pesar de presentarse con síntomas torácicos o respiratorios. Uno resultó ser un tumor germinal extragonadal con una masa mediastínica de proporciones

considerables. Los otros dos, presentaron una sintomatología por masas de partes blandas a nivel torácico (**Tabla 5.2-5.**).

Tabla 5.2-5. Síntomas respiratorios por metástasis en pacientes con *cáncer de presentación metastásica*.

	n°. pacientes
Pleurales	33
Pulmonares	15
Pericárdicas	6
Masa partes blandas torácica	2
Otros*	1

*masa mediastínica (Tumor germinal extragonadal)

El estudio anatomopatológico de las metástasis pleuro-pulmonares o torácicas se practicó en 37 de los 40 pacientes (92.5%) que debutaron con clínica respiratoria. En 31 se realizaron una o varias toracocentesis, y en 28 se consiguió el diagnóstico de malignidad (90.3%). Otros procedimientos anatomopatológicos para confirmar la malignidad de estas lesiones fueron las pericardiocentesis en 5 pacientes, la biopsia pleural en 11, la PAAF pulmonar en 3 pacientes, la PAAF de mediastino en uno, y la biopsia de masas de partes blandas en 2 pacientes. Algunos de estos pacientes, especialmente si presentaban varias metástasis a la vez, fueron sometidos a más de un procedimiento en busca de material histopatológico. Así encontramos hasta 15 casos que fueron sometidos a 2 ó más procedimientos.

d. Sintomatología abdominal

La sintomatología abdominal estuvo presente en 38 pacientes. El dolor y la distensión abdominal fueron los síntomas más frecuentes. El dolor se localizaba fundamentalmente en hipocondrio derecho, fosa lumbar o en cinturón, o en forma de dolor abdominal difuso.

Recogimos otros síntomas abdominales como la distensión abdominal, la ictericia y la presencia de masas abdominales sintomáticas detectadas por el propio paciente. Incluimos la ictericia en esta relación, aunque estrictamente debería considerarse un signo y, por tanto, como consecuencia de la exploración física practicada. Sin embargo, en nuestra experiencia, la ictericia fue una manifestación relevante como motivo de consulta. Otros síntomas abdominales como el estreñimiento, dolor cólico o los trastornos en el hábito deposicional, no se consideraron relacionados con las metástasis, sino, en todo caso, con el propio tumor primario, y no fueron incluidos como parte de este grupo.

Un dato interesante entre los pacientes con sintomatología abdominal fue la extraordinaria frecuencia de un síndrome tóxico asociado. El síndrome tóxico y/o un estado funcional ECOG ≥ 2 se observó en 33 de los 38 pacientes de este grupo (87%).

Todos los pacientes con sintomatología abdominal pudieron demostrar la existencia de metástasis abdominales mediante las exploraciones de imagen como la TAC, la ECO o las radiografías simples de abdomen. Y en todos excepto en uno, obtuvimos la confirmación citológica o histológica de metástasis. El paciente que faltaba tenía un tumor primario de páncreas que diagnosticamos precozmente mediante la TAC. Preferimos abordar el tumor primario directamente para su confirmación histopatológica.

Las metástasis fueron principalmente hepáticas y peritoneales. Las metástasis hepáticas estuvieron presentes en 27 pacientes, la ascitis maligna, con o sin carcinomatosis peritoneal, en 12 pacientes, y masas abdominales metastásicas sin ascitis, en 2 pacientes. Las adenopatías retroperitoneales afectaron a 6 pacientes y en 2 evidenciamos metástasis suprarrenales.

Las técnicas de abordaje histopatológico que utilizamos en estos 37 pacientes fueron: la punción transparietohepática en 23 pacientes, la paracentesis diagnóstica en 10, la punción de las adenopatías o masas retroperitoneales en 4, la punción de una masa suprarrenal metastásica en uno y la laparoscopia exploradora en un paciente.

e. Sintomatología derivada de la presencia de metástasis ganglionares

Con respecto a la afectación ganglionar metastásica, 19 pacientes debutaron con adenopatías manifiestas y evidentes hasta el punto de ser la causa fundamental de consulta al médico. Consideramos la exploración física de los territorios ganglionares periféricos como parte de las manifestaciones sintomáticas de debut de la enfermedad, por la dificultad de distinguir qué adenopatías eran detectadas por el propio paciente antes de acudir al médico, y cuales fueron descubiertas durante la exploración física.

El territorio ganglionar más frecuentemente afectado fue el área supraclavicular con 10 pacientes. En 8 casos se trató de una afectación supraclavicular izquierda sin afectación de la supraclavicular contralateral, y en 3 de ellos fue como forma de presentación aislada, sin que encontrásemos ninguna otra metástasis en el organismo, ni ganglionar ni visceral. Estos 3 pacientes con afectación supraclavicular izquierda única de debut resultaron ser un adenocarcinoma de próstata y dos neoplasias de pulmón, carcinoma escamoso y carcinoma de célula pequeña, respectivamente.

El resto de los territorios ganglionares afectados fueron: laterocervical en 7 pacientes, inguinal en 6 y axilar en 4. De los 4 pacientes con afectación axilar, 2 presentaban un síndrome de Claude-Bernard-Horner como sintomatología acompañante en el debut de la enfermedad. Finalmente, en 2 casos, la afectación

ganglionar fue generalizada, estando afectados 3 o más territorios ganglionares periféricos simultáneamente.

En la metodología especificamos que quedaban excluidos del estudio aquellos pacientes con adenopatías laterocervicales o inguinales de carcinoma escamoso, o axilares de adenocarcinoma, como única manifestación de la enfermedad. Sin embargo, sí eran incluibles si estas adenopatías formaban parte de una afectación plurimetastásica junto a otras metástasis ganglionares o viscerales.

El diagnóstico anatomopatológico sobre las adenopatías fue posible en 16 de estos pacientes, 7 por biopsia ganglionar y 9 por PAAF exclusiva. En 14 pacientes se practicaron una o varias PAAF, siendo eficaces para el diagnóstico en 11, y por tanto a 2 pacientes, a pesar de tener una PAAF positiva se les realizó también una biopsia. Por otro lado, en los 3 casos que la PAAF resultó infructuosa, la biopsia ganglionar fue positiva en 2.

f. Otros síntomas en el debut de la enfermedad

Los 10 pacientes restantes de nuestra serie, debutaron con síntomas poco relevantes y difíciles de agrupar dentro de alguna de las categorías anteriores. Dos pacientes se presentaron con nódulos subcutáneos metastásicos, uno con citología de adenocarcinoma y el otro de carcinoma escamoso. Los otros 8 pacientes debutaron con un síndrome tóxico severo, sin ninguna localización metastásica claramente dominante ni, obviamente, una sospecha clara del tumor primario.

Estos 8 pacientes que debutaron con un síndrome tóxico como síntoma principal de la enfermedad fueron incluidos en el estudio, ya que consideramos que un síndrome tóxico severo, podía estar relacionado con una enfermedad neoplásica diseminada. Posteriormente, durante el Estudio Básico se verificó esta sospecha,

y se comprobó que los 8 pacientes tenían dos o más órganos afectados por metástasis. Las localizaciones metastásicas más frecuentes fueron las hepáticas, pero encontramos también metástasis pulmonares, pleurales, óseas, invasión de la médula ósea, ascitis maligna, metástasis suprarrenales, ganglionares, etc. Todos los casos excepto uno, disponían de un estudio anatomopatológico de alguna de las metástasis cuyo material se obtuvo por biopsia o punción. En el caso restante, la orientación diagnóstica apuntó a un tumor primario pulmonar y obtuvimos la confirmación mediante la citología de esputo.

En definitiva, todos los pacientes incluidos presentaban una clínica compatible con metástasis, y en todos los casos se demostró la existencia de tales metástasis mediante pruebas de imagen y, sobre todo, mediante la confirmación anatomopatológica de malignidad.

5.3 ESTUDIO DIAGNÓSTICO

Los pacientes fueron incluidos en el estudio durante el primero o alguno de los primeros ingresos en el hospital. Un miembro del Servicio de Medicina Interna o de Oncología Médica realizaba una anamnesis para confirmar que el motivo de consulta se correspondía con la definición de *cáncer de presentación metastásica*, y que cumplía totalmente los criterios de inclusión y exclusión del estudio.

La mayoría de los pacientes fueron incluidos desde su primer ingreso sin que se les hubiera realizado aún ninguna exploración complementaria. Sin embargo, en algunos casos no ocurrió así, y constaban en ellos algunas exploraciones o maniobras realizadas con anterioridad, encaminadas a confirmar histológicamente las metástasis o a intentar localizar el tumor primario. Tanto los pacientes, que ya habían sido sometidos a diversas exploraciones, como los pacientes incluidos en el estudio al inicio, se consideraron evaluables. Los pacientes que tenían alguna exploración diagnóstica previa fueron incorporados en la fase del Estudio Básico inicial o del Estudio Dirigido que les correspondiera, y completaron las exploraciones que faltaban sin tener en cuenta los resultados de las exploraciones complementarias realizadas previamente. Más adelante, si alguna de estas exploraciones era necesaria por indicación del Algoritmo Diagnóstico, incluíamos el resultado en el lugar correspondiente del proceso diagnóstico.

5.3.1. ALGORITMO DIAGNÓSTICO

El Estudio Básico constaba de dos niveles, un nivel inicial (Estudio Básico Inicial) y un nivel adicional (Estudio Básico Adicional). Asimismo, y formando parte inseparable del Estudio Básico, era recomendable, aunque no preceptivo, confirmar el diagnóstico de malignidad mediante una biopsia y/o citología de

alguna de las metástasis. Los pacientes que no tenían un estudio anatomopatológico de las metástasis, bien por ser inaccesibles, bien por que el tumor primario fue rápidamente diagnosticado o porque el paciente presentaba un estado general deficiente, continuaron con el Algoritmo Diagnóstico sin disponer de la información aportada por el estudio anatomopatológico.

a. Carga tumoral

Durante el Estudio Básico y el Estudio Dirigido correspondiente, fuimos recogiendo todas las localizaciones metastásicas que fueron apareciendo. Registrábamos las localizaciones y el número de órganos. Observamos que la mayoría de pacientes presentaban dos o más localizaciones metastásicas, y que la media por paciente se situó en 2,1(**Tabla 5.3-1.**).

Tabla 5.3-1. Localización de las metástasis. Número de órganos afectados

Localización	nº. pacientes	%
<u>Número de órganos afectados*</u>		
1	80	34.2%
2	85	36.3%
3	41	17.5 %
>=4	28	12.0%
Media por paciente: 2.1		
Total	234	

* Carga tumoral: número de órganos afectados por metástasis.

b. Localización de las metástasis

Incluimos todas las metástasis que aparecieron durante el Estudio Básico, incluido el Estudio Básico Adicional y el Estudio Dirigido. Nos pareció que registrando todas las metástasis que iban apareciendo durante el estudio, dispondríamos de un perfil mucho más completo de lo que representaba un paciente que debutaba con un *cáncer de presentación metastásica*.

La afectación ganglionar fue la más frecuente, y entre las localizaciones viscerales predominaron las metástasis óseas, cerebrales, hepáticas y pleurales. Detectamos algunas localizaciones poco habituales, como el tracto gastrointestinal, bazo, mama, tiroides, meninges y pericardio (**Tabla 5.3-2**).

Tabla 5.3-2. Pacientes con CPM. Localización de las metástasis.

Localización	nº. pacientes	% (pacientes)
Ganglionar	117	50.0%
Ósea	97	41.5%
Cerebral	57	24.3%
Hepática	56	23.9%
Pleural	54	23.1%
Pulmonar	44	18.8%
Peritoneal	23	10.0%
Partes blandas	11	4.7%
Cutánea	9	3.8%
Suprarrenal	9	3.8%
Pericárdica	8	3.4%
Otras	14	6.0%
Total pacientes	234	

CPM: cáncer de presentación metastásica.

c. Localización tumoral primaria

El Algoritmo Diagnóstico identificó la localización tumoral primaria en 182 pacientes, a los que hay que sumar 5 más, que correspondían a situaciones

consideradas especiales y definidas previamente al inicio de este estudio como formas de presentación metastásica asociadas a determinados tipos histológicos que gozarían de tratamiento específico aún en ausencia de tumor primario conocido (**Tabla 4.2-1**). Estas situaciones especiales que constituyen síndromes con una serie de características que los hace semejantes a la categoría de tumor primario son el STGEG, la carcinomatosis peritoneal por carcinoma seroso papilar de probable origen celómico, también conocida como carcinoma seroso de la superficie peritoneal (CSPSP), y la afectación axilar por adenocarcinoma en mujeres, sugestiva de un origen mamario.

Tal y como se especifica en la metodología, aquellos pacientes que no tenían un diagnóstico de tumor primario después de realizarse el Estudio Básico completo, es decir Estudio Básico Inicial, Estudio Adicional y estudio anatomopatológico de las metástasis, fueron etiquetados como pacientes con CMOD. En total fueron 70, incluidos los 5 pacientes con situaciones diagnósticas particulares, pero sin evidencia de una localización tumoral primaria.

En conjunto, el tumor primario fue identificado en 182 casos. El Estudio Básico Inicial aportó 140 diagnósticos, el Estudio Básico Adicional 24, y el seguimiento, en la mayoría de casos junto a un Estudio Exhaustivo y/o la necropsia, aportaron los restantes 18 diagnósticos (**Tabla 5.3-3**).

Tabla 5.3-3. Diagnóstico de tumor primario en el CPM.

	Estudio Básico n:234	Estudio Adicional n:94 (91*)	Seguimiento n:70 (54*)	TOTAL n:234
Pacientes diagnosticados	140 59.8%	24 10.3%	18 ^(a) 7.7%	182 77.8%

CPM: cáncer de presentación metastásica. *estudio realizado.

^(a) no incluye los 5 pacientes con situaciones particulares especiales.

La relación de todos los tumores primarios diagnosticados durante el estudio queda recogida en las siguientes tablas. En la primera se muestra un simple recuento de los tumores finalmente identificados que se incluyeron en el estudio como *cáncer de presentación metastásica*, incluida una diferenciación por sexos (Tabla 5.3-4).

Tabla 5.3-4. Diagnóstico de tumor primario en el CPM y diferenciación por sexos

	Total		Varones		Mujeres	
Pulmón no microcítico	74	36.1%	64	37.4%	10	15.9%
Pulmón microcítico	20	8.5%	18	10.5%	2	3.2%
Próstata	15	6.4%	15	8.8%	0	0.0%
Mama	12	5.1%	1	0.6%	11	17.5%
Ovario	11	4.7%	0	0.0%	11	17.5%
Colorectal	11	4.7%	8	4.7%	3	4.8%
Páncreas	10	4.3%	9	5.3%	1	1.6%
Gástrico	10	4.3%	7	4.1%	3	4.8%
Piel	3	1.3%	1	0.6%	2	3.2%
Tiroides	2	0.9%	0	0.0%	2	3.2%
Hígado	2	0.9%	2	1.2%	0	0.0%
Vía Biliar	2	0.9%	1	0.6%	1	1.6%
Riñón	2	0.9%	2	1.2%	0	0.0%
T. germinal extragonadal	2	0.9%	2	1.2%	0	0.0%
Sarcoma y PNET	2	0.9%	0	0.0%	2	3.2%
Cavidad oral	1	0.4%	1	0.6%	0	0.0%
Parótida	1	0.4%	1	0.6%	0	0.0%
Vejiga	1	0.4%	1	0.6%	0	0.0%
Páncreas endocrino	1	0.4%	1	0.6%	0	0.0%
Desconocido*	52	22.2%	37	21.6%	15	23.8%
TOTAL	234		171		63	

CPM: cáncer de presentación metastásica. T: tumor. PNET: tumor neuroectodérmico primitivo periférico.

* cáncer de origen desconocido al final de todo el estudio, incluido estudio exhaustivo y seguimiento.

En esta tabla se puede apreciar como el tumor primario más frecuente en números absolutos fue el cáncer de pulmón no microcítico. Sin embargo, dependiendo del sexo, las proporciones podrían variar. En los varones, tras el cáncer de pulmón, los siguientes en frecuencia fueron el cáncer de próstata y el

de páncreas. En las mujeres, los más frecuentes fueron el cáncer de mama y el de ovario, en detrimento del cáncer de pulmón no microcítico.

En la segunda tabla exponemos únicamente las localizaciones primarias y las situaciones diagnósticas especiales que fueron etiquetadas como CMOD tras completar el Estudio Básico (**Tabla 5.3-5.**).

Tabla 5.3-5. Diagnóstico de tumor primario en el CMOD y diferenciación por sexos

	Total		Varones		Mujeres	
<u>Tumor Primario identificado</u>						
Pulmón no microcítico	9	12.9%	7	13.5%	2	11.1%
Páncreas	3	4.3%	3	5.8%	0	0.0%
Colorectal	3	4.3%	3	5.8%	0	0.0%
Gástrico	3	4.3%	2	3.8%	1	5.6%
<u>Situaciones especiales</u>						
STGEG	2	2.9%	1	1.9%	1	5.6%
Adenopatías axilares de ADC	2	2.9%	0	0.0%	2	11.1%
CSPSP	1	1.4%	0	0.0%	1	5.6%
Desconocido*	47	67.1%	36	69.2%	11	61.1%
TOTAL CMOD	70		52		18	

CMOD: Cáncer metastásico de origen desconocido (definición). STGEG: síndrome de tumor germinal extragonadal. ADC: adenocarcinoma. CSPSP: carcinoma seroso-papilar de la superficie peritoneal.

* cáncer de origen desconocido al final de todo el estudio, sin contar las situaciones “especiales”.

El Algoritmo Diagnóstico identificó 70 casos como auténticos CMOD, correspondientes a lo establecido en la definición, lo cual supuso que dos de cada tres pacientes que debutaron como un *cáncer de presentación metastásica* obtuvieron el diagnóstico de forma rápida y eficaz mediante un sencillo estudio diagnóstico.

En estos 70 pacientes con CMOD aplicamos un programa de seguimiento, y en casos seleccionados o cuando aparecían nuevos indicios que orientasen hacia un tumor primario, se realizó un Estudio Exhaustivo a criterio del médico responsable. Como consecuencia de este empeño diagnóstico, fueron identificados 18 tumores primarios más.

Quedaron sin diagnóstico al final del estudio 52 pacientes, lo cual supone el 22.2% de los pacientes con un *cáncer de presentación metastásica* y el 74.2% de los cánceres metastásicos de origen desconocido.

d. Relación entre la localización metastásica y la localización primaria.

El cáncer de pulmón fue el tumor primario que identificamos con mayor frecuencia, tanto en global como asociado a las localizaciones metastásicas más prevalentes. En las metástasis óseas, pulmonares y pleurales, el cáncer de pulmón estuvo presente en más del 35% de los casos, y en las metástasis cerebrales hasta en un 67%.

En el caso de las metástasis hepáticas, el predominio por un determinado tipo de tumor primario quedó bastante igualado entre el cáncer de pulmón, que siguió siendo el más frecuente, y los tumores digestivos, aunque en ningún caso se superó la cifra del 25%. Por último, la afectación peritoneal fue la única localización metastásica que no se asoció con un tumor primario pulmonar. Esta forma de presentación, tanto como ascitis o como carcinomatosis peritoneal, se asoció con el cáncer de ovario en el 48% de los casos.

Aplicamos un test de X^2 que confirmó la asociación significativa entre las localizaciones metastásicas y los respectivos tumores primarios tanto en el global como en su distinción por sexos ($X^2 = 173$, grados libertad (g.l.) = 56, $p < 0.0001$) (Tabla 5.3-6).

Tabla 5.3-6. Forma de presentación metastásica y localización del tumor primario.

Total	Localización de las metástasis							
	Óseas n: 97	Cerebrales n: 57	Hepáticas n: 56	Pleurales n: 54	Pulmonares n: 44	Peritoneales n: 23	Otras n: 51	
Ca. Pulmón	39 40%	38 67%	13 23%	20 37%	16 36%	2 9%	20 39%	
Ca. Próstata	14 14%	0 0%	0 0%	2 4%	0 0%	1 4%	1 2%	
Ca. Mama	10 10%	3 5%	2 4%	3 6%	3 7%	2 9%	2 4%	
Ca. Ovario	0 0%	0 0%	2 4%	6 11%	1 2%	11 48%	3 6%	
Ca. Gástrico	5 5%	1 2%	1 2%	4 7%	3 7%	2 9%	3 6%	
Ca. Colo-rectal	2 2%	1 2%	7 13%	2 4%	3 7%	2 9%	3 6%	
Ca. Páncreas	2 2%	0 0%	9 16%	3 6%	3 7%	1 4%	1 2%	
Otros*	8 8%	4 7%	3 5%	3 6%	5 11%	2 8%	5 10%	
Desconocido**	17 18%	10 18%	19 34%	11 20%	10 23%	0 0%	13 25%	

Varones	Localización de las metástasis							
	Óseas n: 70	Cerebrales n: 48	Hepáticas n: 16	Pleurales n: 23	Pulmonares n: 16	Peritoneales n: 14	Otras n: 12	
Ca. Pulmón	34 49%	33 69%	10 21%	15 48%	11 39%	2 22%	18 46%	
Ca. Próstata	14 20%	0 0%	0 0%	2 6%	0 0%	1 11%	1 3%	
Ca. Mama	1 1%	0 5%	0 0%	0 0%	1 4%	0 0%	0 0%	
Ca. Gástrico	4 6%	1 2%	0 0%	1 3%	2 7%	2 22%	3 8%	
Ca. Colo-rectal	1 1%	0 0%	5 10%	2 6%	2 7%	2 22%	3 8%	
Ca. Páncreas	2 3%	0 0%	8 17%	3 10%	3 11%	1 11%	1 3%	
Otros	4 6%	5 10%	2 4%	1 3%	4 14%	1 11%	2 5%	
Desconocido**	10 14%	9 19%	15 31%	7 23%	5 18%	0 0%	11 28%	

Mujeres	Localización de las metástasis							
	Óseas n: 27	Cerebrales n: 9	Hepáticas n: 16	Pleurales n: 23	Pulmonares n: 16	Peritoneales n: 14	Otras n: 12	
Ca. Pulmón	5 19%	5 56%	3 33%	5 22%	5 31%	0 0%	2 17%	
Ca. Mama	9 33%	3 33%	2 22%	3 13%	2 13%	2 14%	2 17%	
Ca. Ovario	0 0%	0 0%	2 22%	6 26%	1 6%	11 79%	3 25%	
Ca. Gástrico	1 4%	0 0%	1 11%	3 13%	1 6%	0 0%	0 0%	
Ca. Colo-rectal	1 4%	1 11%	2 22%	0 0%	1 6%	0 0%	0 0%	
Ca. Páncreas	0 0%	0 0%	1 11%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	
Otros*	4 15%	0 0%	1 11%	2 9%	1 6%	1 7%	3 25%	
Desconocido**	7 26%	0 0%	4 44%	4 17%	5 31%	0 0%	2 17%	

Ca: cáncer.

*otros: incluye el melanoma y el tumor germinal extragonadal. El diagnóstico de adenopatías axilares de probable origen mamario (2 casos) se ha contabilizado dentro del grupo de cáncer de mama, y el carcinoma seroso de la superficie peritoneal (un caso) dentro del grupo de cáncer de ovario.

**desconocido: tumor primario desconocido, tras el seguimiento y estudios exhaustivos posteriores

En la diferenciación por sexos aparecieron datos interesantes sobre la asociación entre determinadas localizaciones metastásicas y el tumor primario. En los varones se mantuvo el predominio del cáncer de pulmón asociado a las metástasis cerebrales, óseas, pleurales y pulmonares. Sin embargo, fue interesante observar que al menos un 20% de los casos de metástasis óseas que se presentaron en el varón, y obviamente sin clínica previa de síndrome prostático, estaban originadas por un cáncer de próstata.

Las mujeres ofrecieron un panorama distinto sobre la relación con los tumores primarios encontrados. En primer lugar, el cáncer de pulmón no microcítico ya no fue el tumor primario más frecuente, sino que los tumores más frecuentes fueron el de mama y el de ovario. El cáncer de pulmón como tumor primario a tener en cuenta sólo se mantuvo asociado a las metástasis cerebrales y pulmonares.

El cáncer de mama fue el tumor primario más frecuente asociado a metástasis óseas en la mujer, y el segundo en frecuencia por detrás del cáncer de pulmón, asociado a metástasis cerebrales y pulmonares.

El cáncer de ovario, a pesar de ser mucho menos frecuente en la población general que el cáncer de pulmón o el de mama, fue el tumor primario más frecuente asociado a derrame pleural maligno de origen desconocido en la mujer, con un 26% de los casos. En esta forma de presentación, sin embargo, las cifras estuvieron muy igualadas y deben considerarse equivalentes al cáncer de pulmón, cáncer de mama y también, en parte, a ciertos tumores digestivos. Por último, las metástasis peritoneales en las mujeres, tanto la ascitis maligna como la carcinomatosis peritoneal, se asociaron de forma clara con el cáncer de ovario, llegando incluso al 79%.

En cuanto a las metástasis ganglionares, se registraron todos los pacientes en los que había evidencia por exploración física o por imagen de alguna afectación ganglionar central o periférica. Únicamente recogimos de forma explícita, las adenopatías que afectaban a los territorios periféricos y que podían detectarse mediante la exploración física. Las adenopatías situadas en territorios internos, como hilios pulmonares, mediastino, o a nivel infradiafragmático en el territorio celíaco, mesentérico, ilíaco o retroperitoneal, no fueron registradas de forma sistemática, ya que en muchos casos formaban parte de la diseminación locorregional de un tumor primario ya identificado, o dependían de la amplitud de las exploraciones complementarias realizadas.

Registramos 117 casos con algún tipo de afectación ganglionar, de los cuales en 47 reconocimos una afectación ganglionar periférica, única o múltiple. Analizamos la asociación entre las 4 localizaciones ganglionares periféricas más frecuentemente afectadas y los tumores primarios subyacentes.

El territorio ganglionar periférico más afectado fue el área laterocervical, con 17 pacientes. En 7 de ellos representó el motivo principal de consulta, y en uno no se encontró ninguna otra afectación metastásica, ni ganglionar ni visceral, durante el resto del estudio diagnóstico. Este paciente, que tenía una PAAF positiva para carcinoma indiferenciado de célula grande, resultó ser finalmente estar afectado por un tumor primario pulmonar (**Tabla 5.3-7 y 8**).

La metástasis ganglionar supraclavicular izquierda, sin afectación supraclavicular contralateral, se presentó en 16 casos. En 8 fue el motivo principal de consulta, y en 3, como única localización metastásica. Los tumores primarios identificados con esta afectación ganglionar metastásica fueron el cáncer de pulmón en 8 ocasiones y el cáncer de próstata en 2. En el resto de tumores fue inferior a 2. En total, 8 tumores primarios fueron

supradiafragmáticos y 6 infradiafragmáticos. Los 2 pacientes restantes quedaron sin ser diagnosticados(**Tabla 5.3-7 y 8.**).

Tabla 5.3-7. Metástasis ganglionares en el CPM. Formas de presentación.

	Total de pacientes	Motivo principal de consulta	Única manifestación de la enfermedad
Adenopatías laterocervicales	17	7	1*
Adenopatía supraclavicular izquierda	16	8	3
Adenopatías axilares	15	4	0*
Adenopatías inguinales	11	6	0

CPM: cáncer de presentación metastásica.

*los pacientes con adenopatías únicas laterocervicales o axilares estaban descartados si la histología era carcinoma escamoso o adenocarcinoma respectivamente.

Tabla 5.3-8. Metástasis ganglionares en el CPM. Presentación ganglionar periférica metastásica y localización del tumor primario.

	Localización de las adenopatías			
	Laterocervicales n: 17	Axilares n: 15	Axilares (mujeres) n: 8	Inguinales n: 11
Cáncer de Pulmón	8	3	1	3
Cáncer de Próstata	3	1	0	2
Cáncer de Mama	0	6	4	0
Melanoma	1	1	1	1
Cáncer de Vejiga	1	0	0	1
Cáncer de Parótida	1	0	0	0
Cáncer de Ovario	0	0	0	1
Desconocido**	3	4	2 ^(a)	3

**desconocido: tumor primario desconocido, tras el seguimiento y estudios exhaustivos posteriores.

^(a) los dos casos de adenopatías axilares por adenocarcinoma en mujeres sin primario conocido, fueron incluidas en el grupo de “situaciones especiales” y tratadas como tumores primarios de mama metastásicos.

La distribución de tumores primarios asociados al resto de afectaciones ganglionares las exponemos en la **tabla 5.3-8**. Destacamos el cáncer de pulmón

como responsable de la mayoría de los casos con metástasis laterocervicales, en los que previamente al reclutamiento se habían excluido los pacientes con adenopatías laterocervicales únicas e histología de carcinoma escamoso, por considerarlas vinculadas a un tumor primario del área otorrinolaringológica, tal y como especificamos en la metodología de este estudio.

Otra asociación interesante, fue la demostración de un tumor primario de mama en las mujeres cuando existía una afectación ganglionar axilar, incluso cuando esta afectación era parte de una diseminación ganglionar o visceral más generalizada.

5.3.2. ESTUDIO BÁSICO INICIAL

a. Estudio Básico Inicial. Anamnesis y exploración física.

El Estudio Básico inicial constaba, a parte de la revisión anatomopatológica del material remitido procedente de las metástasis, de un conjunto de exploraciones consideradas básicas. Estas exploraciones fueron la exploración física por aparatos, la radiografía de tórax, la analítica de sangre estándar y la determinación en suero de los marcadores tumorales PSA, α FP y β HCG, cuando así lo exigía la metodología del estudio.

La exploración física formaba parte, junto con la anamnesis del requisito fundamental a realizar por los investigadores a todos los pacientes antes de ser aceptados en el estudio. Aparte de confirmar la orientación diagnóstica de *cáncer de presentación metastásica*, el equipo investigador realizaba un examen físico por aparatos, y recogía toda la información clínica relevante que hiciera sospechar la presencia de otras metástasis o la localización primaria del tumor.

La exploración física facilitó información sugestiva de la localización del tumor primario en 101 pacientes, y tras el correspondiente Estudio Dirigido se confirmó la presencia de un tumor primario en el lugar señalado por la exploración física en 73 casos (72.3%). En 13 pacientes, una vez concluido el estudio, se demostró que el tumor primario se encontraba en otro órgano, en nada relacionado con la supuesta orientación diagnóstica que la exploración física indicaba. Finalmente los restantes 15 pacientes permanecieron sin diagnóstico del origen de la enfermedad una vez concluido el estudio.

Aportación relativa de la exploración física

La relación de tumores primarios encontrados estrictamente con la sola contribución de la exploración física se expone en la siguiente tabla. A esta tabla le hemos añadido el valor relativo de la exploración física respecto del número total de tumores primarios encontrados en cada una de las localizaciones (**Tabla 5.3-9.**).

Tabla 5.3-9. Aportación de la Exploración Física al diagnóstico de tumor primario en el CPM.

	Exploración Física	TOTAL*	% E.Física/TOTAL
Pulmón	30	94	31.9%
Próstata	14	15	93.3%
Mama	7	12	58.3%
Ovario	6	11	54.5%
Colorectal	2	11	18.2%
Páncreas	2	10	20.0%
Gástrico	5	10	50.0%
Otros	7	19	36.8%
TOTAL T.Primarios.	73	182	40.1%

CPM: cáncer de presentación metastásica, E: exploración, T: tumores.

*total de tumores primarios identificados = 182.

El cáncer de pulmón y el cáncer de próstata fueron los tumores primarios más frecuentes, sin embargo, la aportación relativa de la exploración física en el cáncer de pulmón fue inferior al de otras localizaciones primarias mucho menos frecuentes. Así, en el caso del cáncer de próstata, la exploración física aportó más del 90% de los diagnósticos, y en los cánceres de mama y ovario esta proporción se situó en el 50%. Todo ello resultó muy indicativo de la importancia de realizar una buena exploración física, sin descuidar determinadas áreas de interés como las mamas, la exploración ginecológica o el tacto rectal.

En cuanto a los tumores digestivos y el cáncer de pulmón, la exploración física, aportó signos muy poco precisos y bastante subjetivos de la presencia de un posible tumor primario. Entre los signos exploratorios que encontramos destacamos el dolor selectivo y fijo a la exploración abdominal, la palpación de una masa, los signos de colostasis con presencia de ictericia, coluria y/o acolia, los restos melánicos en el tacto rectal, etc; y en el caso del cáncer de pulmón la auscultación y percusión, demostrando áreas de condensación o hipofonesis sin evidencia de un proceso neumónico acompañante, la disfonía por supuesta afectación del nervio recurrente, o el dolor selectivo y fijo a la exploración del tórax. Todo ello unido a los antecedentes de bronquitis crónica o de tabaquismo.

Exploración prostática

Nos pareció interesante fijarnos en el tacto rectal, como exponente de lo que representa esta maniobra exploratoria en el conjunto del estudio diagnóstico de un paciente varón con un *cáncer de presentación metastásica*. Nuestra serie constaba de un total de 171 varones. Obviamente ninguno de ellos tenía sintomatología prostática en el momento de efectuar la consulta en el hospital.

A todos los pacientes varones se les realizó un tacto rectal. En 21 hallamos signos en la exploración de un posible tumor primario de próstata, que se confirmó en

14 casos. En los otros 7 descartamos totalmente la posibilidad de un tumor primario en esta localización mediante otras exploraciones complementarias como la ecografía transrectal, la TAC abdomino-pélvica, la determinación del PSA y/o la biopsia prostática. Seis de ellos quedaron sin diagnóstico al final del estudio. En el paciente restante encontramos un tumor primario de páncreas. Por último, detectamos un caso de cáncer de próstata entre el resto de los pacientes de la serie sin una exploración física compatible. Este paciente se presentó únicamente con adenopatías laterocervicales y un dolor óseo difuso. El PSA y la biopsia prostática facilitaron el diagnóstico.

En conclusión, el tacto rectal representó una de las maniobras de mayor rentabilidad diagnóstica. En nuestra serie obtuvimos para esta exploración una sensibilidad del 93%, una especificidad del 96% y un valor predictivo positivo del 67% (**Figura 5.3-1.**).

Cáncer de Próstata			
	SI	NO	
Tacto Rectal +	14	7	21
Tacto Rectal -	1	149	150
	15	156	171 (total varones explorados)

Figura 5.3-1. Rendimiento de la exploración prostática

Exploración mamaria y ginecológica

La exploración ginecológica y la exploración mamaria también resultaron de una importancia enorme como maniobras exploratorias aisladas, orientadas al

diagnóstico de un tumor primario ginecológico o de mama. La sensibilidad de la exploración ginecológica en la detección de un tumor primario de ovario fue del 55%, con una especificidad y un valor predictivo positivo del 100%. Por su parte la sensibilidad de una exploración mamaria meticulosa en la búsqueda de un tumor primario de esta localización fue del 55%, la especificidad del 97% y el valor predictivo positivo del 75% (**Figura 5.3-2.**).

Cáncer de Ovario			
	SI	NO	
Expl. ginecológica +	6	0	6
Expl. ginecológica -	5	52*	57
	11	52*	63 (total mujeres exploradas)

* Hemos incluido en esta cifra un caso diagnosticado de carcinoma seroso papilar de la superficie peritoneal, cuya exploración ginecológica de cáncer de ovario fue negativa.

Cáncer de Mama			
	SI	NO	
Exploración mamaria +	6	2	8
Exploración mamaria -	5	50*	55
	11**	52*	63 (total mujeres exploradas)

* Hemos incluido en esta cifra dos casos diagnosticado de adenopatías axilares (en el contexto de una diseminación metastásica mucho mayor) que fueron atribuidos a un tumor primario de mama, y cuya exploración mamaria de un posible tumor primario en esta localización fue negativa.

** Existe un caso de cáncer de mama en el varón, que no está recogido en este cuadro.

Figura 5.3-2. Rendimiento de la exploración mamaria y ginecológica

En conjunto, la exploración física completa y rigurosa, como maniobra exploratoria aislada, orientó la localización tumoral primaria en 101 pacientes, y el Estudio Dirigido, con el objeto de verificar esos diagnósticos confirmó la existencia de un tumor primario en 73 casos. Por tanto, en nuestro estudio, la

exploración física obtuvo una sensibilidad en la detección del tumor primario del 40.1% y un valor predictivo positivo del 72.2%.

b. Estudio Básico Inicial. Radiografía de tórax

La otra exploración fundamental en el Estudio Básico, de cara a obtener información sugestiva de la localización del tumor primario, fue la radiografía de tórax. Se realizó a todos los pacientes una radiografía de tórax de frente y perfil durante el Estudio Básico Inicial. La radiografía debía ser de calidad y fácil de interpretar por el equipo investigador.

Consideramos 8 posibilidades, no excluyentes entre sí, para la recogida de la información proporcionada por la radiografía de tórax, y asignamos a cada caso la opción que mejor se ajustara. Las 8 categorías para la variable “radiografía de tórax” están recogidas en la metodología de este trabajo.

De esta manera, y de forma objetiva, pudimos saber qué pacientes presentaban signos radiológicos compatibles o sugestivos de un tumor primario pulmonar, pero sin dar por seguro ningún diagnóstico únicamente con la radiografía. Las exploraciones complementarias de imagen, fundamentalmente la TAC, y la confirmación histopatológica mediante broncoscopia o punción transparietal, proporcionaron la cifra definitiva del número de neoplasias en esta localización.

El número de pacientes para cada una de las categorías de la variable radiografía de tórax queda reflejado en la **tabla 5.3-10**.

Tabla 5.3-10. Resultado de la radiografía de tórax

	nº. pacientes*
▪ Tumor primario de pulmón y/o metástasis pulmonares	60
▪ Tumor primario de pulmón y/o metástasis ganglionares	58
▪ Metástasis pulmonares	25
▪ Metástasis pleurales o derrame pleural	48
▪ Metástasis óseas o partes blandas	9
▪ Metástasis pericárdicas o derrame pleuricárdico	7
▪ Patología benigna (ICC, TBC...)	17
▪ Normal	67

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva, TBC: tuberculosis antigua.

* se admitió más de una opción por paciente

El número de pacientes incluidos en las dos primeras categorías, y por tanto, con la sospecha de contener un tumor primario de pulmón fue de 109. Hubo 9 pacientes que fueron contabilizados en las dos primeras opciones y, lógicamente, fueron tratados como un caso cada vez. De estos 109 pacientes, el estudio dirigido que realizamos para confirmar el diagnóstico demostró la existencia de un cáncer de pulmón en 81. El resto correspondieron a otros diagnósticos o a un origen desconocido.

Entre los pacientes con un diagnóstico distinto del cáncer de pulmón tuvimos un tumor germinal extragonadal de mediastino y un tumor neuroectodérmico primitivo periférico de localización supradiafragmática. Los demás se repartieron entre cáncer de próstata, mama y tumores digestivos, como páncreas, colo-rectal y gástrico. El número de tumores primarios desconocidos en este grupo fue de 13, pero en todos ellos se descartó, con un grado suficiente de fiabilidad y tras realizar una TAC torácica y una broncoscopia, la existencia de un tumor primario pulmonar (**Tabla 5.3-11.**).

Tabla 5.3-11. Relación entre la radiografía de tórax y el Tumor Primario

Signos radiográficos	n°. pacientes.	Ca. Pulmón	Otros	Desconocido**
<u>Signos compatibles con tumor primario pulmonar</u>				
Tumor primario de pulmón y/o metástasis pulmonares	60	46	9	5
Tumor primario de pulmón y/o metástasis ganglionares	58	43	6	9
TOTAL*	109	81	15	13
<u>Signos compatibles con “no” tumor primario pulmonar</u>				
Metástasis pulmonares sin signos de cáncer de pulmón	25	2	19	4
Metástasis pleurales o pericárdicas sin signos de cáncer de pulmón	49	5	35	9
Metástasis óseas o partes blandas sin signos de cáncer de pulmón	9	1	7	1
Radiografía normal y/o patología “benigna” asociada	84	5	54	25
TOTAL*	125	13	73	39

**desconocido: tumor primario desconocido, tras el seguimiento y estudios exhaustivos posteriores.

TOTAL*: Admite mas de un signo por paciente y, por tanto, los totales no corresponden a las sumas de los hallazgos sino a una referencia entre Rx. Torax compatible con cáncer de pulmón o no.

Estudiamos la probable asociación directa o indirecta, de cada una de las categorías recogidas en la radiografía de tórax y la existencia o no de un cáncer de pulmón subyacente, y pudimos observar como, efectivamente, la mayoría de las radiografías simples que señalaban un cáncer de pulmón como una posibilidad manifiesta, se correspondían con este diagnóstico. El test estadístico X^2 confirmó que la positividad en la radiografía de tórax se asociaba de forma significativa con la localización tumoral ($X^2 = 109$, g.l.= 2, $p < 0.0001$).

La presencia de metástasis pleuro-pulmonares u óseas, en ausencia de signos radiológicos de tumor primario pulmonar, no excluyó la posibilidad de un tumor primario pulmonar. Es más, incluso en aquellos casos de absoluta normalidad radiológica, encontramos algún tumor primario pulmonar oculto.

En resumen, la radiografía de tórax, por sí sola, señaló la posibilidad de la presencia de un cáncer de pulmón en 109 pacientes. Esta posibilidad se confirmó en 81 casos, lo cual supuso una sensibilidad para esta exploración del 86.2%, y un valor predictivo positivo del 74.3%. Por último tuvimos 28 falsos positivos y 13 falsos negativos, y por tanto una especificidad del 80.0% y un valor predictivo negativo del 89.6% (**Figura 5.3-3.**).

	Cáncer de Pulmón		
	SI	NO	
Radiografía de tórax +	81	28	109
Radiografía de tórax -	13	112	125
	94	140	234

Figura 5.3-3. Rendimiento de la radiografía de tórax.

c. Estudio Básico Inicial. Analítica y marcadores tumorales

Analizamos a continuación, la aportación al diagnóstico que nos ofreció la analítica de sangre, tanto la analítica estándar como la determinación de los marcadores tumorales.

Analítica estándar

En cuanto a la analítica estándar, ningún parámetro fue utilizado durante el estudio básico como signo guía de un posible tumor primario. Tras completar el Estudio Básico, únicamente realizaron un Estudio Exhaustivo encaminado a

descartar una neoplasia de origen gastrointestinal los pacientes con anemia y sin un tumor primario conocido.

Exponemos en una tabla los tumores primarios aparecidos asociados a la anemia, diagnosticados durante el Estudio Básico o durante en Estudio Exhaustivo (Tabla 5.3-12.).

Tabla 5.3-12. Tumores primarios asociados a anemia y momento del diagnóstico.

	TOTAL	Estudio Básico*	Estudio Exhaustivo
CPNCP	13	11	2
CPCP	3	3	0
Colon-recto	6	5	1
Páncreas	5	4	1
Próstata	5	5	0
Gástrico	3	2	1
Ovario	3	3	0
Melanoma	2	0	0
TGEG	1	1	0
PNET	1	1	0
Desconocido**	11	0	0
TOTAL	53	48	5

* Estudio básico: incluye estudio básico inicial y estudio básico adicional.

**desconocido: tumor primario desconocido, tras el seguimiento y estudios exhaustivos posteriores.

El estudio exhaustivo realizado halló el tumor primario en 5 pacientes: 2 carcinomas de pulmón no célula pequeña, un adenocarcinoma gástrico, otro de colon y un tercero de páncreas, este último identificado tras la necropsia.

Marcadores tumorales

Respecto a los marcadores tumorales en suero, el estudio diagnóstico seleccionó 3 considerados de gran utilidad en un estudio de estas características. Se trataba del PSA, α FP y β HCG.

Determinación del PSA

Según el protocolo, la determinación del PSA estaba indicada en 148 pacientes. Ciento cuatro tenían un diagnóstico anatomopatológico de las metástasis y 44 no. Una vez finalizado el estudio, y tras conocer todos los tumores primarios identificados y la anatomía patológica de todos los pacientes incluidos, pudimos determinar la rentabilidad diagnóstica de los marcadores tumorales estudiados.

Estudiamos los 148 casos con indicación de realizarse un PSA, y comprobamos que se había determinado en 82. El PSA resultó positivo en 13 pacientes, y en 12 de ellos se confirmó un tumor primario de próstata. La sensibilidad de la determinación del PSA para el diagnóstico de cáncer de próstata fue del 92%, la especificidad del 99%, y el valor predictivo positivo del 92%. Contabilizamos un solo caso de falso positivo, que correspondió a un paciente de 82 años, diagnosticado de un carcinoma no microcítico de pulmón, y una próstata aparentemente normal a la exploración física y después de realizar una ecografía transrectal, TAC abdomino-pélvica y PAAF de próstata.

En la **figura 5.3-4** exponemos los 13 casos de cáncer de próstata en que se realizó la determinación del PSA, aunque la cifra total de pacientes etiquetados de cáncer de próstata fue de 15. Los dos pacientes que no constan, se descartaron por no tener realizado un PSA durante el Estudio Básico.

Cáncer de Próstata			
	SI	NO	
PSA +	12	1	13
PSA -	1	68	69
	13	69	82

PSA: antígeno prostático específico

Figura 5.3-4. Rendimiento del PSA

Determinación de la α FP y β HCG

Las determinaciones de α FP y β HCG fueron realizadas en 109 y 46 pacientes respectivamente, de los 182 en los que estaba indicado.

La α FP resultó positiva en 11 pacientes. De éstos, sólo en uno se demostró la presencia de un tumor germinal, que consistió en un tumor extragonadal no seminomatoso con predominio de seno endodérmico, y cuya cifra de α FP en plasma fue superior a 40.000 UI/mL.

El otro posible diagnóstico asociado a una elevación de la α FP era el hepatocarcinoma. De los dos casos que aparecieron con el diagnóstico de hepatocarcinoma, sólo se determinó la α FP en uno, que resultó con cifras elevadas 5 veces por encima de los valores normales.

Revisamos los demás pacientes con valores de α FP superiores a lo normal, e identificamos un caso de adenocarcinoma indiferenciado de célula grande con criterios de STGEG presentando una tumoración mediastínica como única localización neoplásica, sin afectación testicular. Asimismo, nos llamó la atención entre el resto de pacientes con una α FP elevada un caso de adenocarcinoma de páncreas que presentó una α FP con un valor de 21.900 UI/mL. Obviamente, las

exploraciones complementarias realizadas en éste y en los demás pacientes con cifras elevadas de α FP descartaron un tumor germinal o un hepatocarcinoma.

Incluimos una tabla con el diagnóstico del tumor primario de los 6 casos con las cifras mayores en la determinación de la α FP (**Tabla 5.3-13.**).

Tabla 5.3-13. Resultados valores de la α FP

	valor. (UI/mL)
▪ Tumor germinal extragonadal (seno endodérmico)	40243.0
▪ Adenocarcinoma de páncreas	21920.0
▪ Adenocarcinoma de origen desconocido	60.5
▪ Hepatocarcinoma	55.5
▪ Adenocarcinoma de origen desconocido	26.8
▪ Síndrome tumor germinal extragonadal (indiferenciado célula grande)	20.0

En cuanto a la β HCG, en 12 pacientes los resultados fueron superiores a los normales. De estos 12 pacientes, uno presentaba un tumor germinal extragonadal diagnosticado histopatológicamente como coriocarcinoma.

Entre los 6 tumores primarios con valores mayores de la β HCG, tenemos, aparte del tumor germinal, una neoplasia de pulmón, una de páncreas, un cáncer de estómago, un carcinoma indiferenciado no célula pequeña y un carcinoma indiferenciado de célula grande con criterios de STGEG cuya afectación metastásica consistía fundamentalmente en una masa mediastínica (**Tabla 5.3-14.**).

Tabla 5.3-14. Resultados valores de la β HCG

	valor. (UI/L)
▪ Tumor germinal extragonadal (coriocarcinoma)	>10.000.0
▪ Adenocarcinoma gástrico	690.0
▪ Adenocarcinoma de páncreas	168.0
▪ Carcinoma indiferenciado no célula pequeña de origen desconocido	74.0
▪ Adenocarcinoma de pulmón	16.0
▪ Síndrome tumor germinal extragonadal (indiferenciado célula grande)	12.0

La α FP demostró en nuestra serie una sensibilidad en la detección de tumores germinales o del hepatocarcinoma del 67% y una especificidad del 85%. El valor predictivo positivo para la α FP fue del 18%. La β HCG, por su parte, obtuvo una sensibilidad del 50%, una especificidad del 75% y un valor predictivo positivo del 8% (**Figura 5.3-5.**).

<u>Rendimiento de la αFP</u>				<u>Rendimiento de la βHCG</u>				
		Tumor Germinal				Tumor Germinal		
		SI	NO			SI	NO	
α FP +		2	9	11	β hCG +	1	11	12
α FP -		1	97	98	β hCG -	1	33	34
		3*	106	109		2	44	46

* Un paciente diagnosticado de hepatocarcinoma no se realizó la determinación de α FP

Figura 5.3-5. Rendimiento de la α FP y la β HCG.

Resumimos en una tabla la eficacia diagnóstica de estos tres marcadores tumorales que formaron parte del estudio básico inicial (**Tabla 5.3-15.**).

Tabla 5.3-15. Contribución de los marcadores tumorales al diagnóstico

	n°. pacientes	sensibilidad	especificidad	PVP	PVN
PSA	82	92%	99%	92%	99%
αFP	109	67%	85%	18%	99%
βhCG	46	50%	75%	8%	92%

PSA: antígeno prostático específico, αFP: anfa feto-proteína, βHCG: gonadotrofica coriónica beta, PVP: valor predictivo positivo, PNV: valor predictivo negativo.

Otros marcadores tumorales no incluidos en el estudio básico

De forma paralela al Estudio Básico, se determinaron los marcadores tumorales CEA, CA19,9 y CA125 para estudiar su posible relación con determinados tumores primarios o, por lo menos, con la carga tumoral.

El CEA fue determinado en 148 pacientes y resultó positivo en 70 (47.3%). Tras revisar estos resultados, no fue posible establecer una clara asociación entre el CEA y un tipo concreto de tumor primario, ni siquiera con aquellos del tracto gastrointestinal y tampoco entre los pacientes con las mayores cifras plasmáticas de este marcador (**Tabla 5.3-16 y 17.**).

Tabla 5.3-16. Valores extremos de los marcadores tumorales obtenidos al inicio del estudio diagnóstico, y el tumor primario identificado.

	CEA (ng/mL)		CA19.9 (ug/mL)		CA125 (ug/mL)
desconocido ^(a)	>60.000	CPNCP	73.330	desconocido ^(b)	17.315
desconocido ^(a)	17.120	Páncreas	58.080	CPNCP	12.570
Páncreas	12.750	Mama	10.725	Páncreas	7.340

^(a) tumor de primario desconocido al final del estudio, incluido estudio exhaustivo y/o seguimiento.

^(b) mujer con un tumor de primario desconocido al final del estudio, con adenopatías axilares de adenocarcinoma.

Tabla 5.3-17. Pacientes con CPM. Estudio del marcador tumoral CEA

	TOTAL	CEA +	CEA -
CPNCP	43	24 ^(a)	19 ^(b)
CPCP	7	2	5
Colon-recto	8	7	1
Páncreas	8	4	4
Próstata	8	1	7
Gástrico	7	3	4
Ovario	9	0	9
Mama	8	7	1
Otros	9	2	7
Desconocido**	41	20	21
TOTAL	148	70	78

CPM: cáncer de presentación metastásica

^(a) 3 carcinomas escamosos de pulmón. ^(b) 3 carcinomas escamosos de pulmón..

**desconocido: tumor primario desconocido, tras el seguimiento y estudios exhaustivos posteriores

Respecto a la posible relación entre un CEA plasmático positivo y una mayor carga tumoral, tampoco pudimos establecer ninguna asociación (**Tabla 5.3-18.**)

Tabla 5.3-18. Relación entre el marcador y la carga tumoral .

	CEA+	%	CEA-	%	p*
Carga tumoral (nº metástasis)					0.7
>= 4	11	15.7%	6	7.7%	
3	12	17.1%	13	16.7%	
2	25	35.7%	30	38.5%	
1	22	31.4%	29	37.2%	
Total	70		78		
	CA19.9+	%	CA19.9-	%	p*
Carga tumoral (nº metástasis)					0.13
>= 4	10	18.2%	5	7.6%	
3	9	16.4%	9	13.6%	
2	20	36.4%	25	37.9%	
1	16	29.1%	27	40.9%	
Total	55		66		
	CA125+	%	CA125-	%	p*
Carga tumoral (nº metástasis)					0.8
>= 4	5	14.3%	1	7.7%	
3	6	17.1%	2	15.4%	
2	12	34.3%	6	46.2%	
1	12	34.3%	4	30.8%	
Total	35		66		

*test estadístico aplicado: X²

El CA 19.9 y el CA 125 tampoco pudieron asociarse con el grado de diseminación de la enfermedad, aunque sí existió una mayor relación entre estos marcadores y un tumor primario de páncreas y de ovario, respectivamente (Tabla 5.3-19 y 20).

Tabla 5.3-19. Pacientes con CPM. Estudio del marcador tumoral CA19.9

	TOTAL	CA19.9 +	CA19.9 –
CPNCP	33	11 ^(a)	22 ^(b)
CPCP	7	4	3
Colon-recto	6	5	1
Páncreas	4	4	0
Próstata	6	0	6
Gástrico	5	2	3
Ovario	8	1	7
Mama	7	5	2
Otros	9	4	5
Desconocido**	36	19	17
TOTAL	121	55	66

CPM: cáncer de presentación metastásica

^(a) 1 carcinomas escamosos de pulmón. ^(b) 3 carcinomas escamosos de pulmón.. **desconocido: tumor primario desconocido, tras el seguimiento y estudios exhaustivos posteriores

Tabla 5.3-20. Pacientes con CPM. Estudio del marcador tumoral CA125

	TOTAL	CA125 +	CA125 –
CPNCP	10	9 ^(a)	1
Colon-recto	2	1	1
Páncreas	1	1	0
Gástrico	2	1	1
Ovario	10	10	0
Mama	7	4	3
Otros	2	0	2
Desconocido**	14	9	5
TOTAL	48	35	13

CPM: cáncer de presentación metastásica

^(a) 1 carcinomas escamosos de pulmón.

**desconocido: tumor primario desconocido, tras el seguimiento y estudios exhaustivos posteriores

Las cifras de especificidad diagnóstica y del valor predictivo, y los tumores encontrados asociados a las mayores cifras plasmáticas de estos marcadores, así como la distribución de los tumores primarios en función de la positividad o negatividad, tanto del CEA como del CA 19.9 ó del CA 125, nos llevaron a cuestionar el papel de estos marcadores como herramientas diagnósticas ante un paciente con un *cáncer de presentación metastásica*.

Mostramos en una tabla los valores de sensibilidad, especificidad y valor predictivo de cada uno de los marcadores tumorales en función del tumor primario mayormente asociado en la práctica clínica habitual (**Figura 5.3-6**).

Figura 5.3-6. Contribución de los marcadores tumorales al diagnóstico

Ca. Tracto GI				Ca. Páncreas				Ca. Ovario			
	SI	NO			SI	NO			SI	NO	
CEA+	10	60	70	CA199+	4	51	55	CA125+	10	25*	35
CEA-	5	73	78	CA199-	0	66	66	CA125-	0	13	13
	15	133	148		4	117	121		10	38	48

* un caso de carcinoma seroso papilar de la superficie peritoneal.

	nº.pacientes	sensibilidad	especificidad	PVP	PVN
CEA	148	67%	55%	14%	94%
CA19.9	121	100%	56%	7%	100%
CA125	48	100%	34%	29%	100%

GI: gastrointestinal, CA: cáncer, PVP: valor predictivo positivo, PVN: valor predictivo negativo, CEA: antígeno carcinoembrionario.

d. Estudio Básico Inicial. Estudio anatomopatológico

El estudio anatomopatológico de las metástasis se realizó mediante material histopatológico procedente de las mismas. En total fueron estudiados 192 pacientes, y se confirmó la existencia de neoplasia en 180. Este hecho representó el 76.1% de los pacientes incluidos. En 49 pacientes (25.9%) el material se obtuvo por biopsia, en 104 (53.4%) por citología, y en 39 (20.6%) por ambos procedimientos: citología y biopsia de una o varias de las metástasis.

Los restantes 42 pacientes en los que no se realizó ninguna maniobra para obtener material procedente de las metástasis, junto a los otros 12 pacientes que no obtuvieron confirmación anatomopatológica de malignidad a pesar de contar con material histológico procedente de alguna de las supuestas metástasis, continuaron con el estudio diagnóstico hasta la identificación del tumor primario y el obligado diagnóstico histopatológico.

En 2 casos, cuyo tumor primario permaneció oculto al finalizar el estudio, se admitió una citología de las metástasis sugestiva de malignidad sin poder precisar el tipo histológico. Estos dos casos se contabilizaron dentro de los 180 pacientes con confirmación citológica de malignidad y se consideraron aceptables dentro del grupo de neoplasias mal diferenciadas.

El Servicio de Anatomía Patológica realizó con regularidad la confirmación de la malignidad del material remitido y la determinación del tipo histopatológico basado en las tinciones convencionales, sin embargo, salvo en ocasiones muy concretas, no se aplicaron las técnicas inmunohistoquímicas previstas para contribuir a precisar algunos diagnósticos. Por este motivo, en la tabla de diagnóstico anatomopatológico de las metástasis y en la tabla del diagnóstico anatomopatológico definitivo no se hace referencia a este aspecto (**Tabla 5.3-21**).

Tabla 5.3-21. Diagnóstico histológico de las metástasis en pacientes con CPM.

Diagnóstico histológico			%
Adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado		104	57.8%
<i>Descrito</i>	15		
<i>Ductal, papilar, seroso y acinar</i>	9		
<i>Mucinoso</i>	2		
<i>Mucoepidermoide</i>	1		
<i>Folicular (tiroides)</i>	2		
<i>Adenoescamoso</i>	1		
<i>No descrito</i>	89		
Adenocarcinoma mal diferenciado		14	7.8%
<i>Descrito</i>	9		
<i>Ductal</i>	2		
<i>Mucinoso (anillo de sello)</i>	3		
<i>Célula Grande</i>	1		
<i>Células claras</i>	3		
<i>No descrito</i>	5		
Carcinoma		31	17.2%
<i>Descrito</i>	17		
<i>Indiferenciado no célula pequeña</i>	14		
<i>Célula Grande</i>	3		
<i>No descrito</i>	14		
Escamoso		5	2.8%
Neuroendocrino y célula pequeña		16	8.9%
<i>Célula Pequeña</i>	13		
<i>Neuroendocrino</i>	3		
Neoplasia mal diferenciada		2	1.1%
Otros		8	4.4%
<i>Melanoma</i>	3		
<i>Germinal</i>	2		
<i>Sarcoma y PNET</i>	2		
<i>Hepatocarcinoma</i>	1		
TOTAL		180	

CPM: cáncer de presentación metastásica.

El adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado fue el diagnóstico anatomopatológico más frecuente, lo que representó el 57.8% de los pacientes. A continuación el carcinoma indiferenciado con el 17.2% y en tercer lugar el carcinoma de célula pequeña y el neuroendocrino con el 8.9% de los casos. El carcinoma escamoso 5 pacientes (2.8%) y el grupo con un diagnóstico específico como melanoma, sarcoma, linfoma, etc., no superaron el 5% de los diagnósticos, con sólo 8 casos identificados.

Con todo, y a pesar de contar únicamente con el estudio anatomopatológico convencional, el estudio de las metástasis orientó por sí sólo la localización del tumor primario en 42 casos entre los cuales contabilizamos los adenocarcinomas ductal, papilar, seroso, mucinoso y folicular, los carcinomas de célula pequeña y los neuroendocrinos, y aquellos diagnósticos anatomopatológicos más precisos como melanoma, germinal, sarcoma y hepatocarcinoma.

El Estudio Dirigido orientado a confirmar estos posibles diagnósticos localizó el tumor primario en 27 pacientes, lo que supuso un valor predictivo positivo para el estudio anatomopatológico convencional del 64.3% (**Tabla 5.3-22**).

Tabla 5.3-22. Estudio Anatomopatológico de las metástasis. Tipos histológicos orientativos de tumor primario y su grado de correspondencia.

Diagnóstico AP	n.	corresponde ^(a)	no corresponde ^(a)	desconocido**
Adc. papilar/seroso	8	4	3	1
Adc. ductal/lobulillar/acinar	3	2	0	1
Adc. mucinoso	5	3	2	0
Adc. folicular	2	2	0	0
Carcinoma célula pequeña	13	10	0	3
Carcinoma neuroendocrino	3	1	1	1
Melanoma	3	3	0	0
Tumor germinal	2	0	0	2
Tumor mesenquimal	2	1	0	1
Hepatocarcinoma	1	1	0	0
TOTAL	42	27	6	9

^(a) correspondencia con el tumor primario más probable según se define en la metodología del estudio.

**desconocido: tumor primario desconocido, tras el seguimiento y estudios exhaustivos posteriores.

AP: anatomopatológico, ADC: adenocarcinoma.

Seleccionamos los 4 diagnósticos anatomopatológicos más frecuentes, y una vez concluido el estudio, se compararon con los tumores primarios correspondientes con el propósito de establecer algún tipo de asociación. Los 4 diagnósticos anatomopatológicos que revisamos fueron el adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado, el adenocarcinoma mal diferenciado, el carcinoma

indiferenciado (que incluía los carcinomas sin descripción) y el carcinoma escamoso, y aplicamos un test estadístico X^2 que validó la asociación ($X^2 = 15$, g.l.= 5, p : 0.008).

El tumor primario de pulmón no microcítico fue el más frecuente en los 4 grupos histológicos. Salvo en el caso del carcinoma escamoso, los tumores digestivos, el cáncer de ovario y el cáncer de mama tuvieron una incidencia también relevante. Cabe destacar la presencia de dos pacientes con un STGEG cuya histología de las metástasis fue de carcinoma de célula grande indiferenciado (**Tabla 5.3-23.**).

Tabla 5.3-23. Relación entre la histología de las metástasis y el tumor primario.

	Adenocarcinoma bien y moder. diferenciado n: 104	Adenocarcinoma mal diferenciado n: 14	Carcinoma indiferenciado/no descrito n: 31	Ca. Escamoso n: 31
Cáncer de pulmón	29	5	10	4
Cancer de ovario	11	0	0	0
Cáncer de colon	8	2	0	0
Cáncer de próstata	7	0	1	0
Cancer de páncreas	6	1	2	0
Cáncer gástrico	6	2	1	0
Cáncer de mama	3	0	3	0
Otros.	6	1	0	0
Desconocido**	28	3	14*	1

* incluye 2 Síndrome de tumor germinal extragonadal

**desconocido: tumor primario desconocido, tras el seguimiento y estudios exhaustivos posteriores.

e. Estudio Básico Inicial. Rendimiento diagnóstico

En conjunto, el Estudio Básico inicial permitió orientar el diagnóstico en 183 pacientes, y el estudio dirigido consistente en la realización de las exploraciones complementarias adecuadas a cada situación en función de los datos aportados

por el estudio básico, confirmó el diagnóstico del tumor primario en 140 pacientes (59.8%).

La radiografía de tórax (81 pacientes) y la exploración física (73 pacientes) aportaron el mayor número de diagnósticos. Por su parte, la histología de las metástasis sin estudios especiales inmunohistoquímicos adicionales contribuyó por si sola al diagnóstico del tumor primario en 27 pacientes. Por último, sobre los marcadores tumorales en suero, sólo el PSA presentó una alta sensibilidad y especificidad diagnóstica (**Tabla 5.3-24.**).

Tabla 5.3-24. Contribución de cada exploración del estudio básico al diagnóstico del CPM. Separadamente y en conjunto.

	nº. pacientes	Test (+)*	Diag. T. Primario.	%
Exploración Física	234	101	73	31.2%
Radiografía de tórax	234	109	81	34.6%
EAP. de metástasis	192	42	27	14.1%
Marcos tumorales (α FP, β HCG,PSA)	147	21	15	10.2%
TOTAL Estudio Básico	234	183	140	59.8%

CPM: cáncer de presentación metastásica. *Test (+): Sospecha de tumor primario, Diag: diagnóstico, T: tumor, EAP: estudio anatomopatológico. Marcos: marcadores.

5.3.3. ESTUDIO BÁSICO ADICIONAL

Una vez completado el Estudio Básico Inicial y el Estudio Dirigido correspondiente, quedaron 94 pacientes sin orientación diagnóstica de tumor primario.

A todos estos pacientes, salvo 3 por mal estado general (2 varones y 1 mujer), se les aplicó el Estudio Básico Adicional consistente en una TAC abdomino-pélvica y una mamografía en las mujeres. Cuatro mujeres más obviaron la mamografía por haberse obtenido el diagnóstico de tumor primario antes de la realización de la misma mediante la TAC abdomino-pélvica. En concreto, 2 de ellas con cáncer de ovario, una con cáncer de estómago y una con cáncer de recto.

En algunos casos, sobre todo en los primeros años del estudio, dejamos la posibilidad de sustituir la TAC abdomino-pélvica por la ECO cuando la TAC se fuera a demorar demasiado o cuando las condiciones del paciente no lo indicaran oportuno. Posteriormente, pasadas las primeras semanas se realizaba la TAC abdomino-pélvica como estaba previsto, pero en algunos pacientes (10 en total) no fue así, y la TAC del Estudio Adicional no llegó a realizarse. En estos casos, admitimos como válida la ECO abdomino-pélvica como exploración básica en sustitución de la TAC.

De los 94 pacientes (40.2%) que no presentaron signos de sospecha de un tumor primario tras el Estudio Básico Inicial, 65 eran varones y 29 mujeres. Pudimos diagnosticar la localización primaria del tumor durante esta fase en 24 casos. Fueron estudiados 91 de los 94 pacientes por TAC (ó ECO), y obtuvimos el diagnóstico en 20. Entre las mujeres, en total 29 pacientes, realizamos la mamografía en 24, y obtuvimos el diagnóstico de cáncer de mama no evidente durante la exploración física previa en 4 (**Tabla 5.3-25**).

Tabla 5.3-25. Diagnóstico de tumor primario durante el Estudio Adicional en el CPM.

	Estudio Adicional				TOTAL	
	TAC abdómino-pelvico ^(a) n: 94 (91*)		Mamografía (mujeres) n: 29 (24*)		n: 94 (91*)	
Colorectal	6	6.2%	0	0.0%	6	6.2%
Páncreas	4	4.1%	0	0.0%	4	4.1%
Mama	0	0.0%	4	13.3%	4	4.1%
Ovario	3	3.1%	0	0.0%	3	3.1%
Vía Biliar	2	2.1%	0	0.0%	2	2.1%
Riñón	2	2.1%	0	0.0%	2	2.1%
Gástrico	1	1.0%	0	0.0%	1	1.0%
Hígado	1	1.0%	0	0.0%	1	1.0%
Vejiga	1	1.0%	0	0.0%	1	1.0%
TOTAL T.Primarios.	20	21.3%	4	13.8%	24	25.6%

CPM: cáncer de presentación metastásica. T: tumores
 * pacientes en los que efectivamente se realizó el estudio.
^(a) en 10 pacientes se realizó ECO en lugar de TAC

En conjunto el Estudio Básico obtuvo el diagnóstico de la localización del tumor primario en 164 pacientes (70.1%). El Estudio Básico Inicial diagnosticó 140 casos y el Estudio Básico Adicional 24. Por tanto, el número de pacientes diagnosticados como CMOD, conforme a la definición incluida en el capítulo de metodología de este trabajo, fue de 70. Asimismo, de los 24 pacientes diagnosticados durante el Estudio Básico Adicional, identificamos 8 casos considerados “tratables” según los criterios de eficacia terapéutica establecidos en la metodología de este trabajo. Estos 8 casos fueron 4 neoplasias de mama, 3 de ovario y uno de vejiga.

5.3.4. ESTUDIO EXHAUSTIVO, SEGUIMIENTO Y/O NECROPSIA

Tras completar el Estudio Básico Adicional, 70 pacientes quedaron sin diagnóstico. Estos pacientes son los auténticos CMOD conforme a la definición recogida en la metodología de este trabajo.

Todos ellos fueron sometidos a un seguimiento con el objeto de obtener datos que pudieran facilitar el diagnóstico. En 54 pacientes realizamos además un Estudio Exhaustivo, solicitando las exploraciones complementarias a criterio del médico responsable con la intención de identificar la localización del tumor primario. Consideramos como Estudio Exhaustivo cualquier exploración realizada posteriormente al estudio diagnóstico propuesto en el Algoritmo, y solamente en aquellos pacientes que se ajustasen a la definición de CMOD. Por tanto, fueron exploraciones fundamentalmente de imagen (RNM, TAC, ECO, gammagrafías, etc) o de escopia (laparoscopia, broncoscopia, fibrogastroscopia, colonoscopia, etc) realizadas sin un motivo aparente o solicitadas ante la aparición de algún síntoma nuevo durante el seguimiento posterior a la aplicación del Algoritmo Diagnóstico.

Antes de iniciar un Estudio Exhaustivo, separamos aquellos pacientes que podrían ajustarse a alguno de los subgrupos susceptibles de tratamiento con un mejor pronóstico. Estos subgrupos fueron descritos en la metodología de este trabajo y constituyen, en ausencia de la identificación del tumor primario, auténticos diagnósticos, con unas características perfectamente definidas, así como el tratamiento a seguir y el pronóstico. Según estas matizaciones, en términos de eficacia diagnóstica, la identificación de un paciente perteneciente a uno de estos subgrupos de buen pronóstico, sería equivalente a diagnosticar el tumor primario.

En nuestra serie detectamos 5 pacientes que se ajustaban a alguno de estos subgrupos. En concreto 2 con el diagnóstico de un STGEG, 2 mujeres con enfermedad diseminada y adenopatías axilares con histología de adenocarcinoma y, por último, una mujer con ascitis masiva e implantes de carcinomatosis peritoneal con citología positiva para adenocarcinoma y un CA125 elevado en suero. Estos pacientes, al igual que al resto de los CMOD,

tuvieron la opción de realizar todas las exploraciones complementarias a criterio de su médico a fin de detectar el origen de la enfermedad.

Separados estos 5 casos pertenecientes a “grupos especiales”, quedaron 65 pacientes por evaluar. A 49 se les realizó algún tipo de exploración complementaria del llamado Estudio Exhaustivo. En su mayor parte fue la TAC torácica la exploración que más se solicitó. La broncoscopia, la fibrogastroscofia y la colonoscopia, también fueron solicitadas en muchos casos. Resumimos en una tabla el número y tipo de exploraciones complementarias que realizamos a estos pacientes (**Tabla 5.3-26.**).

Tabla 5.3-26. Estudio Exhaustivo. Exploraciones complementarias.

	TAC torácico	Broncoscopia	Fibrogastroscofia	Colonoscopia	Otras*.
<u>Exploraciones complementarias en pacientes con CMOD. (n: 65)</u>					
Estudio Dirigido	21	7	2	1	26
Estudio Exhaustivo	23	20	8	3	11
TOTAL	44	27	10	4	37
<u>Exploraciones complementarias en pacientes CMOD “grupos especiales”. (n:5)</u>					
Estudio Dirigido	3	0	0	0	3
Estudio Exhaustivo	0	4	4	1	2
TOTAL	3	4	4	1	5

CMOD: cáncer metastásico de origen desconocido, TAC: tomografía axial computerizada.

*otras: RNM, gammagrafías, ECO transrectal, enema opaco, tránsitos EGD, laparoscopias...

Identificamos muchas otras exploraciones que habían sido realizadas durante el Estudio Dirigido, bien para tratar de confirmar alguna orientación diagnóstica durante el Estudio Básico, o bien para identificar con claridad la presencia de metástasis en alguna localización. Por tanto, todas aquellas exploraciones realizadas con anterioridad al diagnóstico de CMOD, y que formaban parte del Estudio Dirigido, fueron excluidas del grupo de exploraciones complementarias del Estudio Exhaustivo.

Hemos excluido del análisis de exploraciones complementarias la ECO abdomino-pélvica y la ECO ginecológica. En el primer caso porque en algunos pacientes, sobre todo en los primeros años del estudio, hubo duplicidad de estas exploraciones debido a que inicialmente se permitía realizar una ECO abdomino-pélvica en lugar de la TAC. En el caso de la ECO ginecológica, ésta formaba parte de la rutina en la exploración ginecológica correspondiente al Estudio Básico y, por tanto, resultaba impropio considerarla una exploración complementaria, añadida durante el estudio posterior exhaustivo.

En cuanto a la necropsia, se solicitó en aquellos pacientes que fallecían en el Hospital y para los que aún no se había conseguido el diagnóstico, a pesar del Estudio Exhaustivo. Se practicaron 4 necropsias de entre los 12 pacientes sin diagnóstico previo que fallecieron en el Hospital. Tres correspondían a pacientes con un Estudio Exhaustivo negativo hasta ese momento. En dos de ellos, la necropsia proporcionó el diagnóstico definitivo: un cáncer de colon y uno de páncreas. La necropsia del cuarto paciente, que correspondía a un paciente al que no se había realizado ninguna exploración complementaria fuera del protocolo, no descubrió el origen de la neoplasia.

Hubo 17 pacientes a los que no se realizó ninguna exploración complementaria fuera del Algoritmo Diagnóstico protocolizado. De estos 17, 8 fallecieron antes de los tres meses de iniciarse el estudio. En uno de ellos, como se ha referido anteriormente, se practicó la necropsia sin hallarse la localización primaria del tumor. Otros 9, a los que tampoco se realizó ninguna exploración complementaria, tuvieron por lo menos un mínimo de 3 meses de seguimiento. Durante este tiempo no apareció ninguna sintomatología nueva que orientara hacia un posible origen de la enfermedad, y en general siguieron tratamiento sintomático paliativo en una unidad especializada.

En conclusión, en esta fase, sobre un total de 70 pacientes correspondientes a la definición de CMOD, aplicamos un Estudio Exhaustivo y/o la necropsia, a 55. Obtuvimos el diagnóstico en 18, y en 5 más que pudimos clasificar dentro de alguno de los subgrupos de diagnósticos “especiales”. Los tumores primarios identificados fueron cáncer de pulmón (9 pacientes), cáncer de páncreas (3 pacientes), cáncer de colon (3 pacientes) y cáncer de estómago (3 pacientes) .

Finalmente, 47 pacientes (20.1%) quedaron sin diagnóstico. Treinta con un estudio exhaustivo no concluyente y 17 en los que no se practicó ninguna exploración adicional fuera del protocolo propuesto. De estos 47 pacientes, 29 eran adenocarcinomas, incluidos 2 indiferenciados y uno papilar bien diferenciado. Los restantes fueron 11 carcinomas indiferenciados, 2 carcinomas de célula pequeña, 2 neuroendocrinos, un carcinoma escamoso y dos con celularidad atípica, o llamados también neoplasias indiferenciadas (**Tabla 5.3-27.**).

Tabla 5.3-27. Diagnóstico histológico de las metástasis en pacientes con CMOD y seguimiento negativo.

Diagnóstico histológico		%
Adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado	27	57.4%
<i>Ductal, papilar, seroso y acinar</i>	1	
<i>No descrito</i>	26	
Adenocarcinoma mal diferenciado	2	4.3%
<i>Células claras</i>	1	
<i>No descrito</i>	1	
Carcinoma	11	23.4%
<i>Indiferenciado no célula pequeña</i>	2	
<i>No descrito</i>	8	
Escamoso	1	2.1%
Neuroendocrino y célula pequeña	4	8.5%
<i>Célula Pequeña</i>	2	
<i>Neuroendocrino</i>	2	
Neoplasia mal diferenciada	2	4.3%
TOTAL	47	

CMOD: cáncer metastásico origen desconocido.

5.3.5. VALORACIÓN FINAL DEL ESTUDIO DIAGNÓSTICO

En total, el tumor primario se diagnosticó en 182 casos. El Estudio Básico Inicial facilitó por sí sólo el diagnóstico de casi el 60%, entre los que se encontraban la mayor parte de los tumores tratables.

Los grupos diagnósticos que obtuvimos mediante la aplicación del Algoritmo Diagnóstico podrían resumirse como se refleja en la siguiente tabla (**Tabla 5.3-28**).

Tabla 5.3-28. Distribución por grupos diagnósticos

	n.	%
<u>Cáncer de presentación metastásica</u>	234	
Estudio Básico Inicial +	140	59.8%
Estudio Básico Adicional +	24	10.3%
TOTAL Estudio Básico	164	70.1%
<u>Cáncer metastásico de origen desconocido</u>	70	29.9%
Estudio Exhaustivo +/- necropsia	18	7.7%
TOTAL Estudio Básico y Exhaustivo +	182	77.8%

El Estudio Básico Adicional facilitó el diagnóstico de otros 24 pacientes. Ocho de ellos pertenecían a la categoría de “tratables” (4 cánceres de mama, 3 de ovario y uno de vejiga urinaria). Por último, el Estudio Exhaustivo, el seguimiento posterior y la necropsia identificaron 18 tumores primarios más. Sin embargo, ninguno de los pacientes sometidos a un Estudio Exhaustivo fue susceptible de haber recibido tratamiento específico, de haberse diagnosticado el tumor primario precozmente (**Tabla 5.3-29**).

Tabla 5.3-29. Diagnóstico de tumor primario mediante el Algoritmo diagnóstico protocolizado para el CPM y porcentaje de tumores primarios “tratables”

	Estudio Básico		Estudio Adicional		Estudio Exhaustivo +/- necropsia		TOTAL	
	n: 234		n: 94 (91*)		n: 70 (55*)		n: 234	
Pulmón no microcítico	65	35.9%	0	0.0%	9	17.2%	74	31.6%
Pulmón microcítico	20	35.9%	0	0.0%	0	0.0%	20	8.5%
Próstata	15	6.4%	0	0.0%	0	0.0%	15	6.4%
Mama	8	3.4%	4	1.7%	0	0.0%	12	5.1%
Ovario	8	3.4%	3	1.3%	0	0.0%	11	4.7%
Colorectal	2	0.9%	6	2.6%	3	5.2%	11	4.7%
Páncreas	3	1.7%	4	3.0%	3	5.2%	10	4.7%
Gástrico	6	2.6%	1	0.0%	3	5.2%	10	4.3%
Piel	3	1.3%	0	0.0%	0	0.0%	3	1.3%
Tiroides	2	0.9%	0	0.0%	0	0.0%	2	0.9%
Hígado	1	0.4%	1	0.4%	0	0.0%	2	0.9%
Vía Biliar	0	0.0%	2	0.9%	0	0.0%	2	0.9%
Riñón	0	0.0%	2	0.9%	0	0.0%	2	0.9%
Sarcoma y PNET	2	0.9%	0	0.0%	0	0.0%	2	0.9%
T.Germinal extragonadal	2	0.9%	0	0.0%	0	0.0%	2	0.9%
Cavidad Oral	1	0.4%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.4%
Parótida	1	0.4%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.4%
Vejiga	0	0.0%	1	0.4%	0	0.0%	1	0.4%
Pancreas endocrino	1	0.4%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.4%
TOTAL T.Primarios.	140	59.8%	24	25.5%	18	25.7%	182	77.8%
TOTAL T.P.Tratables.	57	24.4%	8	8.5%	0	0.0%	65	27.8%

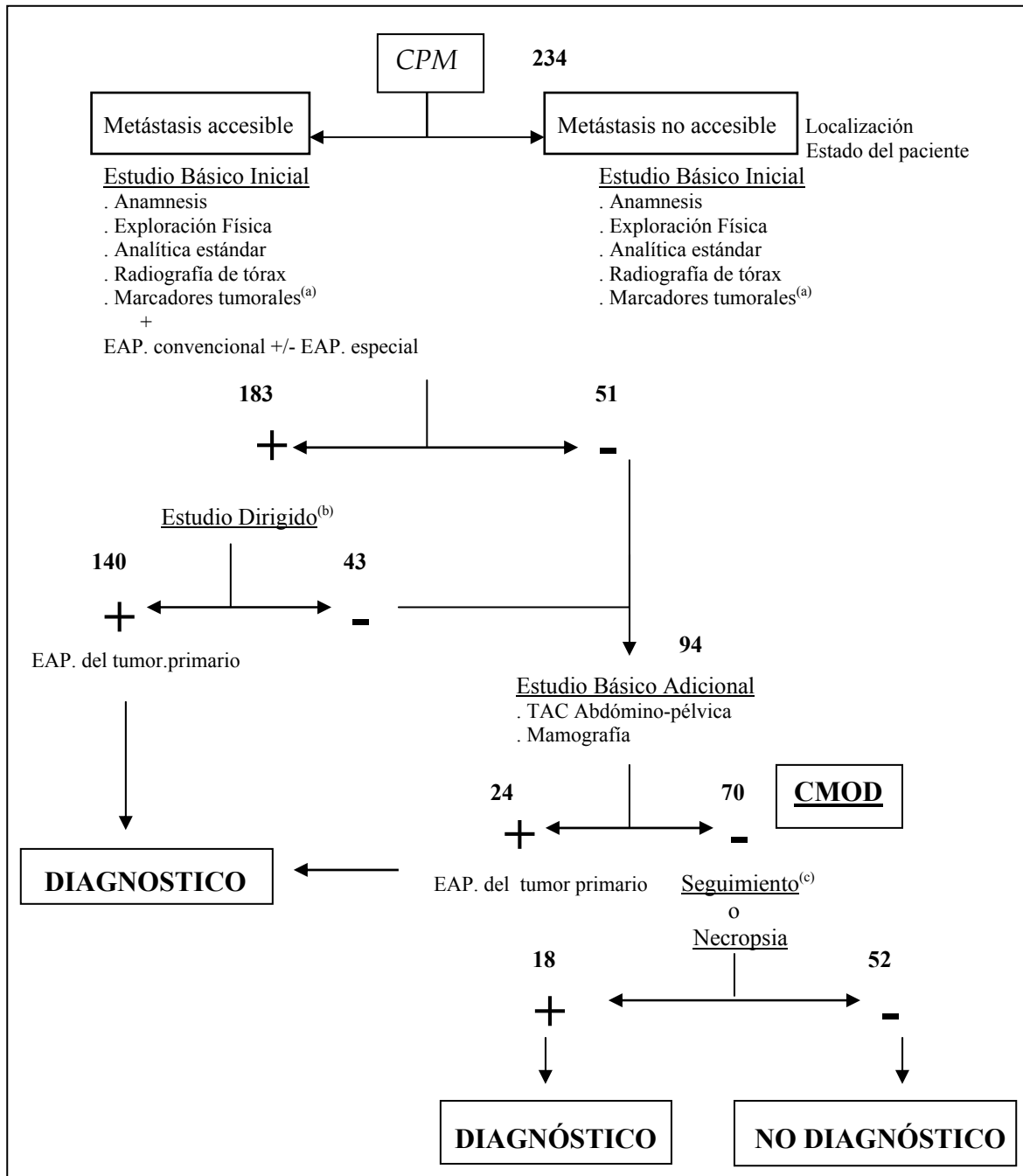
* pacientes en los que efectivamente se realizó el estudio.

CPM: cáncer de presentación metastásica, PNET: tumor neuroectodérmico primitivo periférico, T: tumor, P: primario.

El CMOD representó el 29.9% de los pacientes incluidos en el estudio. Por tanto, algo más de 2/3 de los tumores primarios fueron orientados durante el Estudio Básico que planteaba el Algoritmo Diagnóstico. En estos casos, pudimos orientar el tumor primario realizando menos de 5 exploraciones complementarias, y en el 59.8% de los pacientes, realizando únicamente 3 exploraciones(Figura 5.3-7).

El estudio anatomopatológico se realizó en los 234 pacientes. En 102 a partir de las metástasis, en 54 únicamente del tumor primario y en 75 de ambos. La anatomía patológica más frecuente fue el adenocarcinoma (62.8%); que subdividida en bien y moderadamente diferenciados y en mal diferenciados,

Figura 5.3-7. Algoritmo diagnóstico en el *cáncer de presentación metastásica*



CPM: cáncer de presentación metastásica, EAP: Estudio anatomopatológico, CMOD: cáncer metastásico de origen desconocido.

^(a) PSA, α FP y β HCG. Se solicitaron otros marcadores de utilidad investigadora posterior: CEA, CA125, CA19⁹.

^(b) Estudio Dirigido: Exploraciones complementarias dirigidas a confirmar la sospecha de tumor primario tras la realización del Estudio Básico Inicial.

^(c) Se aconsejó realizar un Estudio Exhaustivo en casos seleccionados.

suponía el 55.6% y el 7.3% respectivamente. A continuación el carcinoma indiferenciado con un 16.7%, y el carcinoma de célula pequeña junto al neuroendocrino con un 10.7% de los casos. El resto de histologías no alcanzó el 5% de los pacientes (Tabla 5.3-30.).

Tabla 5.3-30. Diagnóstico histológico definitivo en pacientes con CPM.

Diagnóstico histológico			%
Adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado		130	55.6%
<i>Descrito</i>	18		
<i>Ductal, papilar, seroso y acinar</i>	10		
<i>Mucinoso</i>	3		
<i>Mucoepidermoide</i>	1		
<i>Folicular (tiroides)</i>	2		
<i>Adenoescamoso</i>	2		
<i>No descrito</i>	112		
Adenocarcinoma mal diferenciado		17	7.3%
<i>Descrito</i>	11		
<i>Ductal</i>	2		
<i>Mucinoso (anillo de sello)</i>	3		
<i>Célula Grande</i>	3		
<i>Células claras</i>	3		
<i>No descrito</i>	6		
Carcinoma		39	16.7%
<i>Descrito</i>	24		
<i>Indiferenciado no célula pequeña</i>	20		
<i>Célula Grande</i>	4		
<i>No descrito</i>	15		
Escamoso		10	4.3%
Neuroendocrino y célula pequeña		25	10.7%
<i>Célula Pequeña</i>	21		
<i>Neuroendocrino</i>	4		
Neoplasia mal diferenciada		2	0.9%
Otros		11	4.7%
<i>Melanoma</i>	3		
<i>Germinal</i>	2		
<i>Sarcoma y PNET</i>	2		
<i>Hepatocarcinoma</i>	2		
<i>Hipernefroma</i>	1		
<i>Carcinoma transicional</i>	1		
TOTAL		234	

CPM: cáncer de presentación metastásica. PNET: tumor neuroectodérmico primitivo periférico.

5.4 TRATAMIENTO

La metodología del estudio no contemplaba una estrategia concreta de tratamiento en este tipo de pacientes, sino más bien la aplicación de aquellos tratamientos locales o sistémicos, en función de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, la localización de las metástasis, la histología y, sobre todo, la localización del tumor primario. La decisión de tratar o no, y el tipo de tratamiento correspondió al equipo médico o Servicio responsable, en cada caso. Se aplicaron los mismos criterios asistenciales y pautas de tratamiento que para cualquier paciente de las mismas características no incluido en el protocolo.

Un total de 148 pacientes (63.2%) de los 234 reclutados recibieron algún tipo de tratamiento antineoplásico. Ochenta y ocho pacientes recibieron tratamiento sistémico, bien fuera quimioterapia (61 pacientes), hormonoterapia (22 pacientes) o ambos (5 pacientes), y 104 recibieron tratamiento local, 80 radioterapia (34.2%) y 47 (20.1%) algún tipo de procedimiento quirúrgico. Los restantes 86 pacientes (36.8%) se trataron únicamente con medidas de soporte paliativo (**Tabla 5.4-1**).

Tabla 5.4-1. Tratamiento Administrado

Tipo de tratamiento	n.	%
Tratamiento (sistémico o local)	148	63.2%
Tratamiento paliativo exclusivamente	86	36.8%
TOTAL pacientes	234	
.....		
Tratamientos Sistémicos*	88	37.6%
- <i>Quimioterapia</i>	61	26.1%
- <i>Hormonoterapia</i>	22	9.4%
- <i>Quimioterapia y Hormonoterapia</i>	5	2.1%
Tratamientos Locales*	104	44.4%
- <i>Radioterapia</i>	80	34.2%
- <i>Cirugía</i>	47	20.1%

* un paciente puede recibir varios tipos de tratamientos, entre locales y sistémicos

Los dos pacientes afectos de un carcinoma folicular de tiroides que recibieron además I¹³¹ radiactivo, no han sido reflejados en esta tabla, aunque estrictamente deberían considerarse como un tratamiento sistémico más, y por tanto el número de tratamientos sistémicos administrados a todo el grupo ascendería a 90 pacientes.

Por lo general, el tratamiento local se realizó para paliar los síntomas relacionados con las metástasis. Estos síntomas fueron fundamentalmente el dolor óseo, la compresión medular, las metástasis cerebrales únicas o múltiples, la pleurodesis quirúrgica por derrame pleural recidivante, la exéresis o el control local mediante radioterapia de ciertas metástasis sintomáticas, masas de partes blandas, afectaciones ganglionares axilares o inguinales, etc.

El tratamiento sistémico se aplicó preferentemente en aquellos pacientes con un estado funcional suficiente, y siempre que existiera la posibilidad, a criterio del Servicio de Oncología Médica o del Comité Oncológico correspondiente, de obtener algún beneficio clínico con su administración. A la hora de decidir el esquema de quimio u hormonoterapia, resultó esencial disponer de la información sobre la localización del tumor primario, la histología de la neoplasia o la forma de presentación metastásica.

Se trataron con quimioterapia 66 pacientes, 5 de ellos junto con hormonoterapia concomitante o secuencial. De los 66 pacientes tratados con quimioterapia, 53 tenían un tumor primario conocido y 13 no. En cuanto a la hormonoterapia, se administró a 22 pacientes. Todos excepto uno, tenían un diagnóstico de tumor primario conocido.

5.4.1. TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON TUMOR PRIMARIO CONOCIDO

El tumor primario se identificó en 182 pacientes. De éstos, 65 se consideraron tratables y 117 no tratables con tratamiento sistémico quimio u hormonoterápico. De entre los 65 pacientes considerados tratables, 50 recibieron tratamiento sistémico, y de los 117 no tratables, 26 recibieron igualmente algún tipo de tratamiento sistémico quimio u hormonoterápico (**Tabla 5.4-2.**).

Tabla 5.4-2. Tumor primario conocido.
Tipo de pacientes y tratamiento sistémico

Tipo de paciente	n.	%	tratamiento sistémico	%
Pacientes tratables*	65	35.7%	50	76.9%
Pacientes no tratables*	117	64.3%	26	24.7%
Total pacientes T. Primario conocido	182	100.0%	76	41.8%

* La consideración de tratable o no tratable se especifica en la **tabla 4.2-1** del capítulo Material y Métodos
T: tumor

En conjunto, entre los pacientes con un tumor primario conocido, el 41.8% recibieron algún tipo de tratamiento sistémico, bien fuera quimioterapia, hormonoterapia, o administración de I¹³¹ radioactivo en el caso del carcinoma folicular de tiroides.

a. Pacientes con tumor primario conocido y tratable

Entre los 65 pacientes con un tumor primario conocido y tratable encontramos 2 carcinomas foliculares de tiroides, 12 adenocarcinomas de mama, 11 de ovario, 15 de próstata, 20 carcinomas microcíticos de pulmón, un carcinoma transicional

de vejiga y un tumor endocrino pancreático. Junto a estos diagnósticos circunscritos a una localización concreta, hay que añadir tres diagnósticos más: 2 correspondientes a tumores germinales extragonadales (un coriocarcinoma y un carcinoma de seno endodérmico) ambos de localización mediastínica, y un paciente con un PNET de localización supradiafragmática.

Los dos pacientes afectos de un carcinoma folicular de tiroides recibieron tratamiento sistémico radioactivo con I^{131} , aparte de tratamiento quirúrgico local en un caso y radioterapia sobre las metástasis óseas en ambos.

En el caso del cáncer de mama, fueron 10 las pacientes que recibieron tratamiento sistémico. A todas se les administró al menos una línea de tratamiento hormonal con tamoxifeno, y en 3 pacientes una segunda e incluso una tercera línea con inhibidores de la aromatasa o análogos de la LHRH. En 3 pacientes se administró quimioterapia, todas ellas conteniendo antraciclinas.

Los 15 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata recibieron, por lo menos, una línea hormonal, fundamentalmente antiandrógenos o análogos de las gonadotrofinas. Un paciente recibió además quimioterapia sistémica con cisplatino y ciclofosfamida.

En el cáncer de ovario, el tratamiento sistémico que se administró fue básicamente quimioterapia. Cinco pacientes recibieron esquemas con platino, 2 recibieron melfalán y una, una combinación de ifosfamida y adriamicina. Registramos únicamente el primero de los tratamientos sistémicos con la quimioterapia que recibieron, sin disponer de información sobre segundas líneas de tratamiento.

Los 12 pacientes afectos de un carcinoma microcítico de pulmón que recibieron quimioterapia sistémica, recibieron fundamentalmente combinaciones basadas

en cis o carboplatino, pero en general, fueron pacientes con mal estado funcional y una diseminación masiva de la enfermedad.

Los 2 casos diagnosticados de un tumor germinal extragonadal y el paciente afecto de un PNET, recibieron tratamiento quimioterápico, los dos primeros basados en cisplatino y el PNET basado en una combinación de ifosfamida, adriamicina y vinblastina. Uno de los dos pacientes afectados de un tumor germinal presentó una respuesta extraordinariamente buena a la quimioterapia, alcanzándose la remisión completa de la tumoración retroperitoneal y la desaparición de las metástasis pulmonares que presentaba. Los otros dos casos, un coriocarcinoma con una masa mediastínica y metástasis cerebrales, y el PNET de localización pulmonar y metástasis óseas, no sobrevivieron más de tres meses debido al mal estado general y la falta de respuesta inmediata al tratamiento administrado.

Por último, tanto el paciente con un carcinoma transicional de vejiga como el que presentaba un carcinoma endocrino pancreático, no recibieron ningún tipo de tratamiento. En el primer caso, debido a que el paciente presentaba muy mal estado general, diseminación masiva en forma de adenopatías múltiples y derrame pleuro-pericárdico severo. Fue atendido únicamente con medidas de soporte paliativo y falleció en pocas semanas. En el caso del paciente con un tumor endocrino pancreático se escogió como conducta terapéutica una actitud expectante. Consideramos este tipo de tumor dentro de los tumores considerados tratables, ya que su comportamiento y evolución clínica nada tiene que ver con la esperable en un adenocarcinoma de páncreas, y aunque son pacientes poco respondedores a los citostáticos clásicos como cisplatino, 5-fluorouracilo o streptozotocina, pueden ser tratados con análogos de la somatostatina contribuyendo de forma decisiva a la estabilización de la enfermedad. Muchas veces, sin embargo, la actitud expectante y el tratamiento de soporte puede ser

suficiente, y el paciente logra supervivencias prolongadas, como así fue en el caso de nuestra serie.

El beneficio obtenido en estos pacientes considerados dentro de la categoría de tratables, fue recogido en términos de supervivencia global. Lo hicimos así debido a la heterogeneidad de los pacientes y la diversidad de tratamientos recibidos. Pudimos apreciar que en el caso del cáncer de mama, ovario o próstata, la administración de tratamiento sistémico se correspondió con una supervivencia mediana superior a un año (**Tabla 5.4-3.**).

Tabla 5.4-3. Tumor Primario conocido. Tipo de pacientes y tratamiento sistémico

Tipo de tumor	TOTAL PACIENTES TRATABLES				PACIENTES TRATABLES TRATADOS					
	n.	S.M.	SG1a.	%	n.	S.M.	SG1a.	%	SG2a.	%
Ca. Mama	12	12.8	6	50%	10	13.9	6	60%	2	20%
Ca. Ovario	11	11.1	4	36%	8	12.0	4	50%	2	25%
Ca. Próstata	15	19.1	11	73%	15	19.1	11	73%	7	47%
CPCP	20	2.8	1	5%	12	4.9	1	8%	0	0%
Otros	7	nv	3	nv	5	nv	2	nv	2	nv
TOTAL	65	7.6	25	38%	50	11.2	24	48%	13	26%

SM: supervivencia mediana en meses. SG 1a y 2a: supervivencia global a 1 año y a 2 años. nv: no valorable. CPCP: carcinoma de pulmón célula pequeña. Otros: incluye Ca. Tiroides, Ca. Vejiga, Tumor endocrino pancreático, tumor germinal y PNET.

Entre los pacientes tratables que recibieron tratamiento sistémico se encontraban fundamentalmente aquellos que presentaban un estado funcional ECOG de 0 ó 1. El número de pacientes era escaso para realizar un análisis estadístico exhaustivo, pero observando los resultados según el tipo de tumor, se apreció una clara tendencia a una supervivencia mayor si el estado funcional ECOG era ≤ 1 . En conjunto, la supervivencia mediana del grupo con un ECOG ≤ 1 fue de 15.9 meses, y en el grupo con ECOG = 2, fue de 7.6 meses. No hubo ningún paciente con ECOG = 3 que recibiera tratamiento sistémico (**Tabla 5.4-4.**).

Tabla 5.4-4. Tumor primario conocido. Estado funcional y tratamiento sistémico

Tipo de tumor	PACIENTES TRATABLES								
	n.	ECOG 0 - 1				ECOG 2 - 3			
		n.	S.M.	SG1a.	%	n.	S.M.	SG1a.	%
Tratamiento sistémico	50	21	17.8	13	62%	29	7.2	11	41%
<i>Ca. Mama</i>	10	6	17.6	4	67%	4	8.3	2	50%
<i>Ca. Ovario</i>	8	4	11.9	2	50%	4	13.5	2	50%
<i>Ca. Próstata</i>	15	6	63.2	5	83%	9	13.8	6	67%
<i>CPCP</i>	12	2	8.2	0	0%	10	3.6	1	10%
<i>Otros</i>	5	3	<i>nv</i>	2		2	<i>nv</i>	0	
No tratamiento sistémico	15	4	2.6	0	0%	11	1.3	1	9%
TOTAL	65	25	12.7	13	52%	40	5.5	12	30%

ECOG: estado funcional ECOG⁽¹⁴⁰⁾, SM: supervivencia mediana en meses. SG 1a: Supervivencia global a 1 año. *nv*: no valorable. CPCP: carcinoma de pulmón célula pequeña. Otros: incluye Ca. Tiroides, Ca. Vejiga, Tumor endocrino pancreático, tumor germinal y PNET.

b. Pacientes con tumor primario conocido y no tratable

Se identificaron 117 pacientes con un tumor primario no tratable. A pesar de ello, en 26 casos se administró tratamiento sistémico, siempre con quimioterapia. La mayoría de los esquemas de tratamiento incluyeron combinaciones con platino, excepto en 5 casos. De estos 5 pacientes, 4 presentaban cáncer colo-rectal avanzado y uno adenocarcinoma gástrico.

En concreto, fueron tratados con quimioterapia sistémica 4 pacientes con cáncer de estómago, 5 con cáncer colo-rectal, 16 con cáncer de pulmón no microcítico y uno con un cáncer de orofaringe. La supervivencia mediana y la supervivencia global a un año de estos pacientes sometidos a tratamiento se expone en la siguiente tabla (**Tabla 5.4-5.**). Se adjuntan, comparativamente, aquellos que solamente recibieron medidas de soporte o tratamiento local tipo cirugía o radioterapia.

Entre los pacientes considerados no tratables y no tratados, y que sobrevivieron más de un año, identificamos 3 pacientes: un carcinoma de pulmón no célula pequeña, un adenocarcinoma indiferenciado de parótida y un cáncer de riñón tipo células claras. En los tres casos se realizó algún tipo de tratamiento local sobre las metástasis o sobre el tumor primario, que junto a una progresión de la enfermedad más lenta de lo habitual, contribuyó a una supervivencia mayor (Tabla 5.4-5).

Tabla 5.4-5. Tumor Primario conocido.
Pacientes no tratables y tratamiento sistémico

Tratamiento	n.	SM	SG 1a.	%
Tratamiento sistémico	26	6.4	9	35%
No tratamiento sistémico	91	3.1	3	3%
TOTAL pacientes no tratables	117	4.1	12	10%

SM: supervivencia mediana en meses. SG 1a: supervivencia global a 1 año.

El estado funcional ECOG fue también determinante en este grupo de pacientes. De los 117 pacientes con un tumor primario no tratable, el estado funcional fue de 0 ó 1 en 42 casos, y de 2 ó 3 en 75. En el primer grupo, el 33% de los pacientes recibieron quimioterapia sistémica, mientras que del segundo sólo el 13%. La supervivencia de los pacientes que se trataron con quimioterapia fue significativamente mayor cuando el estado funcional fue de 0-1. En el grupo con un estado funcional 2-3, no hubo diferencias entre recibir quimioterapia o únicamente medidas de soporte paliativo (Tabla 5.4-6).

Tabla 5.4-6. Tumor primario conocido. Estado funcional y tratamiento sistémico

Tipo de tumor	PACIENTES NO TRATABLES								
	n.	ECOG 0 - 1				ECOG 2 - 3			
		n.	S.M.	SG1a.	%	n.	S.M.	SG1a.	%
Tratamiento sistémico	26	14	10.4	5	36%	12	4.2	3	25%
No tratamiento sistémico	91	28	3.7	0	0%	63	3.0	3	5%
TOTAL	117	42	4.8	5	12%	75	3.2	6	8%

PS: estado funcional SM: supervivencia mediana en meses. SG 1a: Supervivencia global a 1 año.

Es interesante resaltar cómo del total de pacientes con un estado funcional de 0 ó 1, cinco pacientes sobrevivieron más de un año, y todos ellos habían sido tratados con quimioterapia sistémica.

5.4.2. TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON TUMOR PRIMARIO DESCONOCIDO (tratables y no tratables)

Entre los 52 pacientes sin diagnóstico de tumor primario al final del estudio diagnóstico, se consideraron dentro del grupo de tratables con tratamiento sistémico a 22 pacientes, de los que 13 fueron efectivamente tratados (**Tabla 5.4-7 y 8.**).

Tabla 5.4-7. Entidades consideradas tratables en una fase avanzada de la enfermedad con tumor primario desconocido

	nº pacientes
Formas de presentación metastásica asociados a tipos histológicos	
Carcinoma indiferenciado y adenocarcinoma pobremente diferenciado tipo STGEG.	2
Adenopatías laterocervicales o inguinales de carcinoma escamoso	0
Adenopatías axilares de adenocarcinoma en mujeres	2
Carcinomatosis peritoneal o ascitis maligna por adenocarcinoma en mujeres	1
Tipos histológicos favorables	
Carcinoma indiferenciado	11
Adenocarcinoma mal diferenciado	2
Carcinoma de célula pequeña y/o tumor neuroendocrino	4

STGEG: síndrome tumor germinal extragonadal

Entre los tratamientos sistémicos realizados, 16 pacientes recibieron quimioterapia y uno tratamiento hormonal, que correspondió a una paciente con adenopatías axilares e histología de adenocarcinoma. El tratamiento con quimioterapia consistió mayoritariamente en combinaciones con platino. Así, 12

pacientes recibieron cis o carboplatino, y 4 pacientes, otros citostáticos (Tabla 5.4-8).

Tabla 5.4-8. Tumor Primario desconocido. Tipo de pacientes y tratamiento sistémico

TUMOR PRIMARIO DESCONOCIDO Tipo de paciente	PACIENTES TRATADOS				PACIENTES NO TRATADOS							
	n.	S.M.	SG1a.	%	n.	S.M.	SG1a.	%	n.	S.M.	SG1a.	%
Tratables	22	5.6	6	27%	13	9.0	6	46%	9	3.8	0	0%
No tratables	30	3.7	4	13%	4	22.5	3	75%	26	3.1	1	4%
TOTAL	52	5.4	10	19%	17	12.3	9	53%	35	3.2	1	3%

SM: supervivencia mediana en meses. SG 1a: supervivencia global a 1 año.

Tanto en el grupo de pacientes considerados tratables como en el de no tratables, el hecho de recibir tratamiento sistémico se correspondió con un aumento en la supervivencia, lo cual, al margen de otras cuestiones, como el estado funcional y la edad de estos pacientes, indica que la opción de tratamiento sistémico debe ser tomada en consideración.

Hubo 4 pacientes entre los no tratables que recibieron tratamiento sistémico, y en 3 de ellos se objetivó una respuesta importante y una supervivencia superior a un año. Estos 3 casos excepcionalmente respondedores al tratamiento fueron una mujer con un derrame pleural único con citología de adenocarcinoma, tratada con quimioterapia conteniendo adriamicina que respondió de manera similar a un primario de mama, y 2 varones, ambos con adenocarcinoma bien diferenciado, el uno con derrame pleural y metástasis óseas y el otro con adenopatías retroperitoneales y metástasis suprarrenal. El tratamiento con quimioterapia conteniendo cisplatino fue altamente efectiva, y las supervivencias fueron de 47 y 16 meses, respectivamente.

Por último, una paciente que no fue tratada de forma sistémica sobrevivió también más de un año. Se trataba de una mujer que debutó con un derrame pleural maligno con citología de adenocarcinoma. Se le realizó únicamente tratamiento local en forma de toracocentesis repetidas y una pleurodesis quirúrgica. La paciente sobrevivió 15 meses.

5.5. FACTORES PRONÓSTICOS

El *cáncer de presentación metastásica* aglutina una gran diversidad de tumores primarios y otras situaciones clínicas peculiares, que dificultan enormemente establecer el pronóstico de un paciente que aparece con esta forma de presentación.

En primer lugar, hay que considerar que estamos ante un cáncer metastásico, y por tanto, en un estadio avanzado de la enfermedad. Y aunque el estadiaje del tumor sólo permite establecer una estimación acerca del pronóstico de un paciente, esta impresión puede modificarse si tenemos en cuenta otros factores.

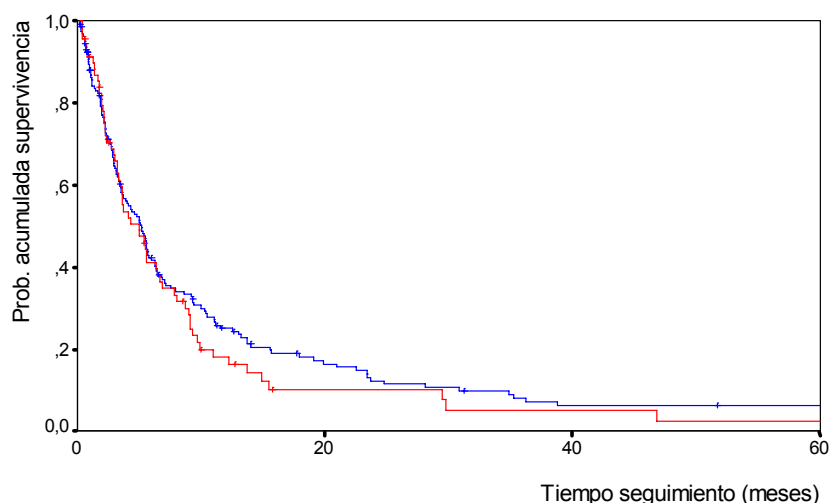
5.5.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE

Entre las variables a estudio, seleccionamos aquellas con un posible potencial pronóstico. Todas las variables, algunas ya descritas en la literatura, y otras que hemos añadido a este trabajo, fueron introducidas una a una en el modelo de Cox, con el objeto de comprobar si estaban relacionadas con la supervivencia

El objetivo fundamental era la validación de un Algoritmo Diagnóstico, y por tanto, nos pareció oportuno empezar el análisis comparando la supervivencia de todo el grupo, con la del subgrupo correspondiente a la definición de CMOD. Sin embargo, para realizar el análisis univariante, debíamos comparar los pacientes que se correspondían con la definición de CMOD con los que no se correspondían con la definición. Comparar todos los pacientes con *cáncer de presentación metastásica* respecto de los CMOD no resultaba adecuado, debido a que estos últimos estaban incluidos en el primer grupo.

La comparación CMOD sí /CMOD no, ofreció como resultado que la supervivencia era similar en ambos grupos. No existían diferencias significativas a favor de uno o de otro. En concreto, en el caso de los no CMOD la supervivencia mediana fue de 5.2 meses, y en los CMOD de 5.0 meses (**Figura 5.5-1.**).

Figura 5.5-1. Análisis comparativo de la supervivencia del CPM entre los CMOD y los no CMOD



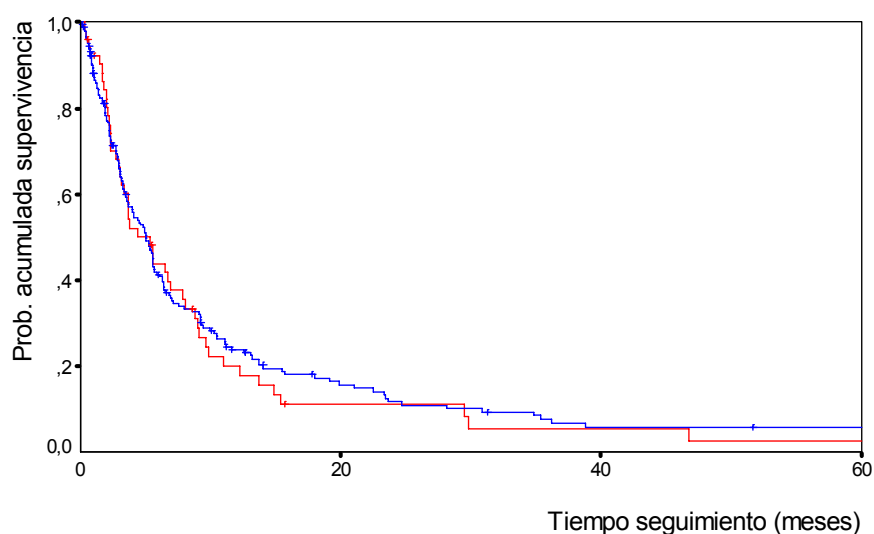
Variable	nº. pacientes	%	SM	IC 95%	RR	LRS	p*
<u>CMOD</u>						0.76	0.38
■ CMOD (si)	70	29.9%	5.0	2.91 – 7.09	1		
■ CMOD (no)	164	70.1%	5.2	4.13 – 6.33	1.1		
Total CPM	234	100.0%					

CPM: cáncer de presentación metastásica. CMOD: cáncer metastásico de origen desconocido. SM: supervivencia mediana en meses. R.R.: riesgo relativo, I.C.95%: intervalo de confianza del 95% del riesgo relativo, L.R.S.: likelihood ratio statistic. *Log-rank test

Una vez finalizado el estudio diagnóstico, identificamos un número importante de tumores primarios. Observamos que la supervivencia global del grupo con un tumor primario conocido fue de 5.1 meses, similar a la del grupo cuyo tumor

primario permaneció desconocido al final del estudio, que fue de 5.4 meses. Esta falta de diferencias, tomando los grupos de esta manera ($p < 0.05$), se podría explicar atendiendo a la gran heterogeneidad de pacientes que contienen (**Figura 5.5-2**).

Figura 5.5-2. Análisis comparativo de la supervivencia entre los grupos de tumor primario conocido y desconocido



Variable	n°. pacientes	%	SM	IC 95%	RR	LRS	p*
<u>Tumor primario conocido si/no</u>						0.40	0.66
■ Tumor primario conocido	182	77.8	5.1	4.13 – 6.00	1		
■ Tumor primario desconocido ^{&}	52	22.2	5.4	3.55 – 7.32	0.8		
Total CPM	234	100.0					

SM: supervivencia mediana. R.R.: riesgo relativo, I.C.95%: intervalo de confianza del 95% del riesgo relativo, L.R.S.: likelihood ratio statistic. CPM: cáncer de presentación metastásica.

*Log-rank test.

[&]Tumor primario desconocido al final del estudio (incluido estudio exhaustivo y seguimiento).

A continuación, estudiamos un conjunto de variables que podrían estar relacionadas con el pronóstico y la supervivencia. Estudiamos la localización del tumor primario, la edad, el sexo, el estado funcional, algunos parámetros

bioquímicos, la localización metastásica dominante, la carga tumoral, la histología y la modalidad de tratamiento.

En el grupo *cáncer de presentación metastásica*, el análisis univariante identificó 8 variables pronósticas (estado funcional, VSG, LDH y albúmina, localización metastásica dominante, localización del tumor primario, consideración de “tratable”, y haber recibido tratamiento de cualquier clase). Las otras variables como edad y sexo, hemoglobina, fosfatasa alcalina y pertenencia o no al grupo definido como CMOD, no parecían tener influencia significativa en la supervivencia. Por último, la carga tumoral y la histología quedaron en el límite de la significación estadística (**Tabla 5.5-1**).

Por su parte, en el grupo CMOD, el análisis univariante identificó sólo 5 variables pronósticas (estado funcional, LDH, localización metastásica dominante, localización del tumor primario y haber recibido algún tipo de tratamiento, en particular tratamiento sistémico con quimioterapia) (**Tabla 5.5-2**).

Tabla 5.5-1. CPM. Factores pronósticos. Análisis univariante.

Variable	LRS	p*
Edad, años	2.84	0.42
Sexo	1.49	0.22
Estado Funcional (ECOG)	23.24	< 0.0001
VSG	11.65	0.003
Hb	1.72	0.41
Alb	9.28	0.009
FAL	1.93	0.38
LDH	5.19	0.05
Metástasis dominante	26.88	0.0003
Número de órganos afectados	6.19	0.065
Histología	8.36	0.08
Localización del tumor primario	40.06	0.0001
CMOD si/no	0.76	0.38
Tratable si/no	15.49	0.0001
Tratamiento (total) si/no	44.08	< 0.0001
Tratamiento sistémico	56.38	< 0.0001
- Quimioterapia	20.69	< 0.0001
- Hormonoterapia	24.96	< 0.0001
Tratamiento local	10.72	0.0009
- Radioterapia	5.32	0.02
- Cirugía	5.80	0.02

CPM: cáncer de presentación metastásica. L.R.S.: likelihood ratio statistic. VSG: velocidad de sedimentación globular, Hb: hemoglobina, Alb: albumina, FAL: fosfatasa alcalina, LDH: lactodeshidrogenasa.

*Log-rank test.

Tabla 5.5-2. CMOD. Factores pronósticos. Análisis univariante.

Variable	LRS	p*
Edad, años	2.78	0.098
Sexo	0.46	0.51
Estado Funcional (ECOG)	12.98	<0.0002
VSG	3.56	0.12 ^{&}
Hb	1.62	0.19 ^{&}
Alb	4.01	0.06 ^{&}
FAL	2.68	0.14 ^{&}
LDH	4.65	0.02 ^{&}
Metástasis dominante	34.48	0.001
Número de órganos afectados	0.13	0.72
Histología	3.83	0.30
Localización del tumor primario	10.66	0.017
Tratable si/no	1.32	0.26
Tratamiento (total) si/no	8.96	0.0027
Tratamiento sistémico	14.52	0.0005
- Quimioterapia	13.08	0.001
- Hormonoterapia	1.99	0.22
Tratamiento local	3.24	0.076
- Radioterapia	0.69	0.41
- Cirugía	4.46	0.046

CMOD: cáncer metastásico origen desconocido con estudio adicional negativo. L.R.S.: likelihood ratio statistic. VSG: velocidad de sedimentación globular, Hb: hemoglobina, Alb: albumina, FAL: fosfatasa alcalina, LDH: lactodeshidrogenasa.

*Log-rank test. [&]sin missing values

a. Análisis univariante de la localización tumoral primaria.

Observamos que los pacientes diagnosticados de un tumor primario de próstata, mama u ovario, tenían un pronóstico mucho mejor, con una supervivencia mediana superior a los 11 meses. Por el contrario, el cáncer de páncreas y pulmón presentaron las peores tasas de supervivencia y un riesgo relativo respecto al cáncer de mama superior a 1.8. Detectamos finalmente un grupo intermedio en el que figuraban el cáncer colorrectal, estómago y aquellos pacientes sin un tumor primario conocido al final del estudio (**Tabla 5.5-3.**).

Tabla 5.5-3. CPM. Factores pronósticos. Análisis univariante. Localización del tumor primario.

Variable	nº.pacientes	%	SM	IC 95%	RR	LRS	p*
<u>Localización del tumor primario</u>						40.06	<0.0001
Tumor primario conocido	182	77.8%					
- Cáncer de mama	12	5.1%	12.8	0.0 – 28.07	1		
- CPNCP	74	31.6%	4.1	2.40 – 5.86	2.4		
- CPCP	20	8.5%	2.8	1.18 - 4.49	3.0		
- Cáncer de próstata	15	6.4%	19.1	6.56 – 40.84	0.6		
- Cáncer de ovario	11	4.7%	11.1	5.06 – 17.21	1.1		
- Cáncer colo-rectal	11	4.7%	5.0	0.0 – 12.14	1.3		
- Cáncer de páncreas exocrino	10	4.3%	1.9	0.0 - 4.41	4.5		
- Cáncer de estómago	10	4.3%	5.1	4.53 – 5.67	1.8		
- otros	19	8.1%	6.3	0.01 – 12.65	1.8		
Tumor primario desconocido ^{&}	52	22.2%	5.4	3.55 - 7.32	1.3		
Total pacientes	234	100.0					

CPM: cáncer de presentación metastásica SM: supervivencia mediana. R.R.: riesgo relativo, I.C.95%: intervalo de confianza del 95% del riesgo relativo, L.R.S.: likelihood ratio statistic.

*Log-rank test.

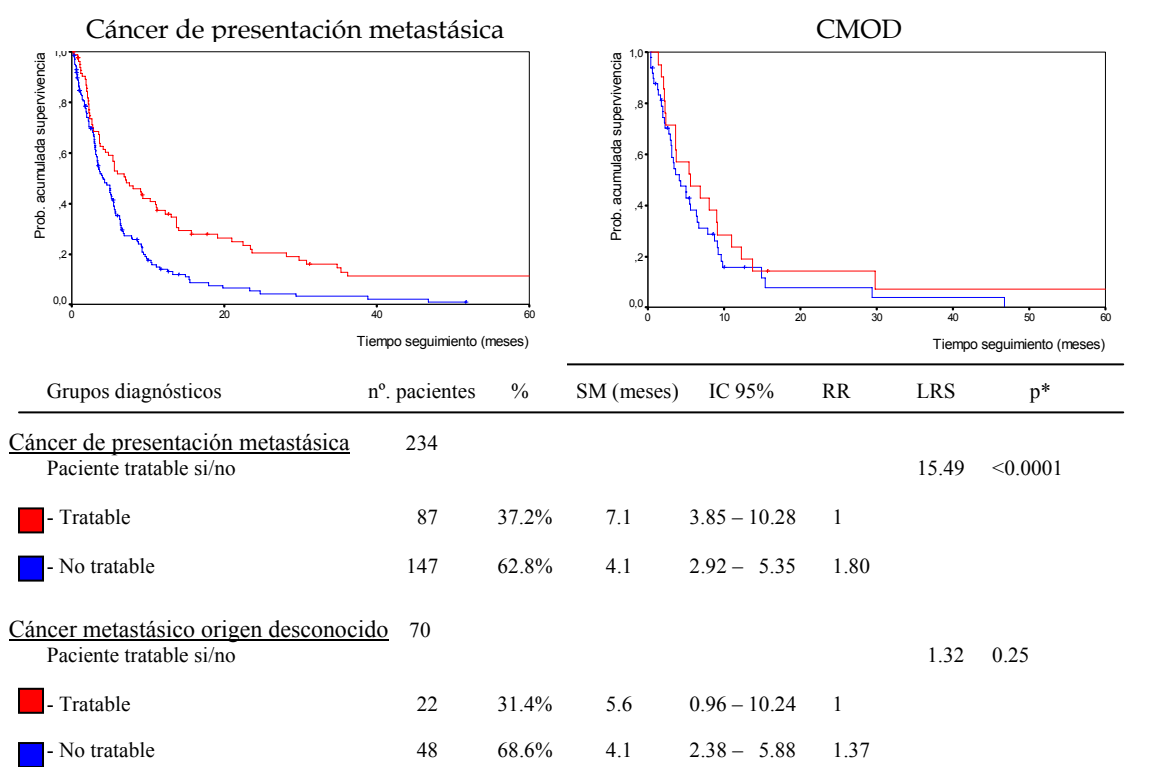
[&]Tumor primario desconocido al final del estudio (incluido estudio exhaustivo y seguimiento).

b. Análisis univariante según la consideración de tumor tratable o no tratable.

El objetivo del Algoritmo Diagnóstico no era tanto descubrir la localización tumoral primaria de la enfermedad, como identificar aquellos tumores primarios o situaciones especiales que pertenecieran a la categoría de “tratables”, definidas inicio del estudio, en el apartado de material y métodos.

Comparamos la supervivencia según la pertenencia o no a alguno de los diagnósticos considerados “tratables”, tanto en los pacientes con un *cáncer de presentación metastásica* como en el grupo de pacientes correspondientes a la definición de CMOD (**Figura 5.5-3 y 4**).

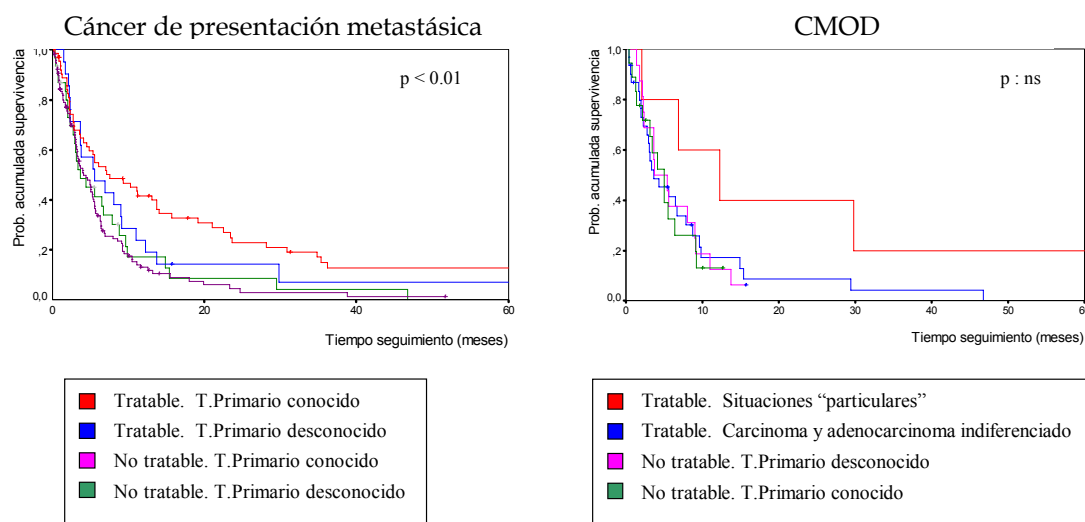
Figura 5.5-3. Análisis comparativo de la supervivencia entre los grupos de tumores tratables y no tratables.



SM: supervivencia mediana. R.R.: riesgo relativo, I.C.95%: intervalo de confianza del 95% del riesgo relativo, L.R.S.: likelihood ratio statistic. *Log-rank test.

El resultado en el global de pacientes mostró una supervivencia clara y significativamente superior en el grupo con un tumor primario tratable ($p < 0.0001$). Sorprendentemente, entre los pacientes identificados como CMOD no se observaron diferencias, aunque sí una discreta tendencia en favor también de los tratables. Posiblemente, una muestra mayor hubiese permitido resultados estadísticamente más claros (**Figura 5.5-4**).

Figura 5.5-4. Análisis comparativo de la supervivencia entre los grupos de tumores tratables y no tratables, según si el tumor primario es conocido o no.



Observando los pacientes con CMOD, descubrimos que entre los 18 casos con un tumor primario conocido, ninguno estaba considerado dentro de la categoría de tratable. Sin embargo, entre los 52 pacientes sin diagnóstico, al menos un 40% podían considerarse tratables, como los síndromes especiales definidos en la metodología de este estudio, los pacientes con un carcinoma indiferenciado y otros. Encontramos dos pacientes con un claro STGEG, otros dos con adenopatías axilares por adenocarcinoma y un solo caso de carcinomatosis peritoneal por adenocarcinoma sugestivo de tratarse de un CSPSP.

Uno de los pacientes etiquetados como STGEG, y las dos pacientes con adenopatías axilares por adenocarcinoma, respondieron muy favorablemente a la quimioterapia sistémica, de forma similar a la esperable en un tumor germinal o en una neoplasia de mama avanzada, respectivamente. Sin embargo, en cuanto al CSPSP, no pudimos realizar ninguna observación, ya que se trató de un único caso, con mal estado general, que falleció sin posibilidad de ser tratado. Por último, referente a los pacientes con histología de carcinoma o adenocarcinoma indiferenciado, nos llamó la atención la supervivencia tan pobre que presentaron (3.8 m. de mediana), incluso aun habiendo recibido tratamiento con quimioterapia (Tabla 5.5-4.).

Tabla 5.5-4. CPM. Factores pronósticos. Análisis univariante. Grupos diagnósticos

Variable	nº.pacientes	%	SM (meses)	IC 95%	RR	LRS	p*
<u>Grupos diagnósticos</u>						17.17	0.0009
<u>Tumor primario conocido</u>	182	77.8%					
- Tumor primario tratable	65	27.8%	7.6	2.74 – 12.39	1		
- Tumor primario no tratable	117	50.0%	4.1	2.82 – 5.44	2.0		
<u>Tumor primario desconocido^{&}</u>	52	22.2%					
- Tumor tratable	22	9.4%	5.6	0.96 – 10.24	1.4		
- Situaciones particulares ^(a)	5		12.3	0.74 – 23.79	0.3		
- PDC, PDA y célula pequeña	17		3.8	0.40 – 7.20	1.9		
- Tumor no tratable	30	12.8%	3.7	0.63 – 6.70	1.8		
Total pacientes	234	100.0					

CPM: cáncer de presentación metastásica SM: supervivencia mediana. R.R.: riesgo relativo, I.C.95%: intervalo de confianza del 95% del riesgo relativo, L.R.S.: likelihood ratio statistic.

*Log-rank test.

[&]Tumor primario desconocido al final del estudio (incluido estudio exhaustivo y seguimiento).

^(a) situaciones particulares definidas en la metodología: síndrome de tumor germinal extragonadal, adenopatías axilares de adenocarcinoma en mujeres...

En conclusión, el análisis univariante de los pacientes reclutados y que respondían a la definición de *cáncer de presentación metastásica*, identificó el tumor primario como un factor pronóstico fundamental. La identificación del tumor primario, y sobre todo, la detección de un tumor primario considerado “tratable” supuso un factor determinante en el pronóstico de estos pacientes.

c. Análisis univariante del resto de factores pronósticos.

Edad

Respecto a la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico, dividimos a los pacientes en grupos de 10 años. El grupo de riesgo más bajo fue el de menos de 55 años. El riesgo aumentaba en los grupos de mayor edad. Globalmente, el riesgo relacionado con la edad no fue significativo, aunque se observó una tendencia creciente conforme ésta aumentaba. Por subgrupos, los mayores de 75 años tuvieron una mortalidad superior a los más jóvenes, con un riesgo relativo de 1.3 (IC95%: 1.88 - 5.72) si tomamos como referencia los menores de 55 años.

En el grupo CMOD, las diferencias siguieron sin ser significativas, aunque se mantuvo la misma tendencia a favor de los pacientes menores de 55 años (p: 0.31).

Sexo

El riesgo relativo de mortalidad de los varones fue mayor que el de las mujeres, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (p: 0.22). Tomando como grupo de base a las mujeres (riesgo = 1), los varones tuvieron un riesgo relativo de 1.2 (IC95%: 3.47 - 5.86).

Estado funcional

Esta variable fue muy significativa globalmente, y lo fue tanto para el *cáncer de presentación metastásica* como para el CMOD. Tomando como grupo basal el ECOG 0 - 1, en el grupo de *cáncer de presentación metastásica*, el riesgo relativo aumentó a 1.5 (IC 95%: 2.69 - 6.11) para el ECOG 2 y a 5.2 (IC 95%: 0.51 - 3.49) para el ECOG 3. En el CMOD sucedió lo mismo, alcanzando un riesgo relativo de 1.4 y 7.2, respectivamente (**Tabla 5.5-5.**).

Tabla 5.5-5. CPM y CMOD. Factores pronósticos. Análisis univariante. Estado funcional.

Variable	nº. pacientes	%	SM (meses)	IC 95%	RR	LRS	p*
Cáncer de presentación metastásica							
<u>Estado Funcional (ECOG)</u>						23.24	<0.0001
0 - 1	83	35.5%	6.5	4.30 - 8.70	1		
2	137	58.5%	4.4	2.69 - 6.11	1.5		
3	14	6.0%	2.0	0.51 - 3.49	5.2		
Total pacientes	234	100.0					
CMOD							
<u>Estado Funcional (ECOG)</u>						12.98	<0.0002
0 - 1	22	31.4%	7.9	5.51 - 10.29	1		
2	41	58.6%	4.4	1.79 - 7.01	1.4		
3	7	10.0%	1.8	0.0 - 5.19	7.2		
Total pacientes	70	100.0	5.0				

CPM: cáncer de presentación metastásica. CMOD: cáncer metastásico de origen desconocido. SM: supervivencia mediana. R.R.: riesgo relativo, I.C.95%: intervalo de confianza del 95% del riesgo relativo, L.R.S.: likelihood ratio statistic.

*Log-rank test.

Carga tumoral

El número de órganos afectados puede proporcionar una cuantificación aproximada de la carga tumoral, y puede ser utilizado como un factor pronóstico. En nuestro estudio, sin embargo, un mayor número de órganos afectados por metástasis (una localización vs dos ó más) no se asoció de forma significativa con la supervivencia (**Tabla 5.5-6.**).

Tabla 5.5-6. CPM y CMOD. Factores pronósticos. Análisis univariante. Carga tumoral.

Variable	n°. pacientes	%	SM (meses)	IC 95%	RR	LRS	p*
Cáncer de presentación metastásica							
<u>Número de órganos afectados</u>						6.19	0.065
1	80	34.2%	5.4	4.11 - 6.62	1		
2	85	36.3%	5.4	4.65 - 6.21	1.1		
3	41	17.5%	6.4	2.63 - 10.17	0.9		
>=4	28	12.0%	2.7	1.43 - 4.11	1.9		
Total pacientes	234	100.0					
CMOD							
<u>Número de órganos afectados</u>						0.13	0.72
1	31	44.3%	4.1	2.17 - 6.10	1		
>= 2	39	55.7%	5.4	2.78 - 8.08	0.9		
Total pacientes	70	100.0	5.0				

CPM: cáncer de presentación metastásica. CMOD: cáncer metastásico de origen desconocido. SM: supervivencia mediana. R.R.: riesgo relativo, I.C.95%: intervalo de confianza del 95% del riesgo relativo, L.R.S.: likelihood ratio statistic.
*Log-rank test.

En el caso de los pacientes con CMOD, la asociación entre mayor carga tumoral y pronóstico no se vió refrendada de forma significativa, e incluso por falta de volumen suficiente de pacientes, apareció una supervivencia mediana ligeramente mejor en los que presentaban un mayor número de metástasis.

Metástasis dominante

La localización metastásica dominante, entendida como aquella o aquellas localizaciones que generan la consulta al médico o representan la sintomatología más relevante en el momento de la consulta, fue también motivo de nuestro análisis (**Tabla 5.5-7**).

Tabla 5.5-7. CPM y CMOD. Factores pronósticos. Análisis univariante. Metástasis dominante.

Variable	n°. pacientes	%	SM (meses)	IC 95%	RR	LRS	p*
Cáncer de presentación metastásica							
<u>Metástasis dominante</u>						26.88	0.0003
Ósea	45	19.2%	5.7	4.05 - 7.42	1		
Cerebral	49	20.9%	4.4	2.23 - 6.57	1.5		
Hepática	28	12.0%	3.2	2.76 - 3.71	2.0		
Pleural	22	9.4%	9.4	5.26 - 13.61	0.9		
Ganglionar	18	7.7%	10.3	0.0 - 26.77	0.5		
Peritoneal	8	3.4%	4.5	1.36 - 7.64	1.2		
Otras	6	2.6%	1.9	0.70 - 3.10	3.5		
Múltiples	58	24.8%	1.1	1.39 - 5.75	1.5		
Total pacientes	234	100.0					
CMOD							
<u>Metástasis dominante</u>						34.48	0.001
Ósea	12	17.1%	3.0	1.63 - 4.51	1		
Cerebral	8	11.4%	5.6	1.38 - 10.82	0.8		
Hepática	16	22.9%	3.0	1.75 - 4.19	1.7		
Pleural	10	14.3%	14.9	4.51 - 25.36	0.2		
Ganglionar	5	7.1%	29.8	7.42 - 52.24	0.1		
Peritoneal	2	2.9%	-	- - -	-		
Múltiples	17	24.3%	3.7	3.12 - 4.28	1.3		
Total pacientes	70	100.0					

CPM: cáncer de presentación metastásica. CMOD: cáncer metastásico de origen desconocido. SM: supervivencia mediana. R.R.: riesgo relativo, I.C.95%: intervalo de confianza del 95% del riesgo relativo, L.R.S.: likelihood ratio statistic.

*Log-rank test.

Globalmente, resultó significativa, tanto para el cáncer de presentación metastásica como para el CMOD, con una potencia estadística importante, a juzgar por los valores del LRS (26.8 y 34.4, respectivamente).

En ambos casos, consideramos como valor de referencia las metástasis dominantes óseas, y calculamos el riesgo relativo en función de éstas. El resultado fue que la afectación ganglionar y pleural podían considerarse de mejor pronóstico, y las afectaciones hepáticas y cerebrales, de pronóstico peor. Los pacientes con otros patrones de metástasis, como la afectación metastásica múltiple, tuvieron también, por lo general, un peor pronóstico. Entendiéndose por afectación metastásica múltiple aquella que, aunque se presente con una

sintomatología, tiene un patrón de metástasis que no puede quedar encuadrado en un sólo órgano o estructura física como lugar dominante, sino que son diversas y múltiples, afectando una gran cantidad de sistemas.

Bioquímica

Valoramos también la contribución como factor pronóstico de determinados parámetros bioquímicos, que supuestamente podrían tener un impacto en la supervivencia. Analizamos la VSG, hemoglobina, albúmina, fosfatasa alcalina y la LDH.

En el *cáncer de presentación metastásica*, la VSG, la albúmina y la LDH estuvieron significativamente asociadas con un peor pronóstico cuando se comparaban según la normalidad o anormalidad de estos resultados (**Tabla 5.5-8**).

Tabla 5.5-8. CPM. Factores pronósticos. Análisis univariante. Bioquímica.

	VSG		Hb		Alb		FAL		LDH	
	n	SM	n	SM	n	SM	n	SM	n	SM
<i>Normal</i>	49	7.1	140	5.6	83	6.9	112	5.6	96	5.8
<i>Alterado</i>	108	3.4	53	3.2	129	3.5	88	4.0	86	2.9
Todos (realizado)	157	3.7	193	4.5	212	4.1	200	4.4	182	3.7
p.		0.003		0.41		0.009		0.38		0.05

CPM: cáncer de presentación metastásica. VSG: velocidad de sedimentación globular, Hb: hemoglobina, Alb: albúmina, FAL: fosfatasa alcalina, LDH: lactodeshidrogenasa.

*Log-rank test.

En el caso de los pacientes con CMOD, únicamente la LDH estuvo relacionada significativamente con el pronóstico, siendo el resto de los parámetros no significativos pero sí claramente tendientes a la asociación entre la alteración paramétrica y una supervivencia mediana inferior (**Tabla 5.5-9**).

Tabla 5.5-9. CMOD. Factores pronósticos. Análisis univariante. Bioquímica.

	VSG		Hb		Alb		FAL		LDH	
	n	SM	n	SM	n	SM	n	SM	n	SM
<i>Normal</i>	11	5.6	45	5.6	24	6.7	33	6.5	34	5.6
<i>Alterado</i>	31	3.4	16	2.4	38	3.7	26	3.0	23	2.3
Todos (realizado)	42	3.8	61	3.8	62	4.0	59	3.8	57	3.7
p.		0.12		0.19		0.06		0.14		0.02

CMOD: cáncer metastásico de origen desconocido. VSG: velocidad de sedimentación globular, Hb: hemoglobina, Alb: albumina, FAL: fosfatasa alcalina, LDH: lactodeshidrogenasa.

*Log-rank test.

Histología

En cuanto a la histología, dividimos a los pacientes en 6 categorías, según las recomendaciones de diferenciación histopatológica en este tipo de pacientes^(9-greco'01, 92-hainsworth'02). En la categoría “otros”, incluimos todos aquellos pacientes con un diagnóstico anatomopatológico preciso y no asumible por las demás categorías; como es el caso de los sarcomas, melanoma, germinales, hepatocarcinoma, hipernefoma, etc.

En los *carcinomas de presentación metastásica*, tanto si conocíamos la localización del tumor primario subyacente como si no, mantuvimos esta misma diferenciación histopatológica para facilitar el análisis de los resultados. De esta forma, en el grupo de los adenocarcinomas bien o moderadamente diferenciados, estarían contenidos gran parte de los pacientes afectados de un tumor primario de ovario, próstata o mama, razón por la que este grupo presenta un mejor pronóstico que el resto (**Tabla 5.5-10.**).

Tabla 5.5-10. CPM. Factores pronósticos. Análisis univariante. Histología.

Variable	nº. pacientes	%	SM (meses)	IC 95%	RR	LRS	p*
<u>Histología</u>						8.36	0.08
- ADC bien y moderadamente dif	130	55.6%	5.6	4.30 – 6.90	1		
- Carcinoma y ADC mal dif	56	23.9%	5.4	4.78 – 6.08	1.2		
- Carcinoma escamoso	10	4.3%	3.5	0.0 – 9.01	1.7		
- Carcinoma de célula pequeña y neuroendocrino	25	10.7%	3.7	2.56 – 4.84	1.6		
- Neoplasia indiferenciada	2	0.9%	–	–			
- otros	11	4.7%	2.9	1.93 – 3.94	1.6		
Total pacientes	234	100.0					

CPM: cáncer de presentación metastásica. ADC: adenocarcinoma, dif: diferenciado, SM: supervivencia mediana. R.R.: riesgo relativo, I.C.95%: intervalo de confianza del 95% del riesgo relativo, L.R.S.: likelihood ratio statistic. *Log-rank test.

En el caso del CMOD, observamos que el grupo de carcinoma y adenocarcinoma indiferenciado gozaba de mejor pronóstico que el adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado, aunque no de forma estadísticamente significativa, por el pequeño tamaño muestral (**Tabla 5.5-11.**).

Tabla 5.5-11. CMOD. Factores pronósticos. Análisis univariante. Histología.

Variable	nº. pacientes	%	SM (meses)	IC 95%	RR	LRS	p*
<u>Histología</u>						3.83	0.30
- ADC bien y moderadamente dif	39	55.7%	4.4	1.90 – 6.90	1		
- Carcinoma y ADC mal dif	23	32.9%	6.9	2.01 – 11.79	0.8		
- Carcinoma escamoso	2	2.9%	.	–			
- Carcinoma de célula pequeña y neuroendocrino	4	5.7%	3.7	0.0 – 7.46	1.4		
- Neoplasia indiferenciada	2	2.9%	.	–			
Total pacientes	70	100.0					

CMOD: cáncer metastásico de origen desconocido. ADC: adenocarcinoma, dif: diferenciado, SM: supervivencia mediana. R.R.: riesgo relativo, I.C.95%: intervalo de confianza del 95% del riesgo relativo, L.R.S.: likelihood ratio statistic. *Log-rank test.

Modalidad y tipo de tratamiento

La supervivencia mediana para todo el grupo fue de 5.1 meses, con sólo 5 pacientes (2.1%) vivos mas allá de los 5 años. La supervivencia de los pacientes tratados, fuera cual fuese la modalidad de tratamiento, se correspondió con un incremento significativo de la supervivencia. Este incremento no sólo fue válido para todo el grupo de *cáncer de presentación metastásica*, sino también en el grupo de CMOD (Tabla 5.5-12.).

Tabla 5.5-12. CPM y CMOD. Factores pronósticos. Análisis univariante. Tipo de tratamiento.

Variable	n°. pacientes	%	SM (meses)	IC 95%	RR	LRS	p*
<i>Cáncer de presentación metastásica</i>							
<u>Tipo de tratamiento</u>							
Tratamiento sí	148	63.2%	6.9	4.65 – 9.15	1	44.08	< 0.0001
Tratamiento no (curas paliativas)	86	36.8%	2.8	2.01 - 3.59	3.0		
Tratamiento sistémico sí	88	37.6%	11.2	7.51 – 14.96	1	56.38	< 0.0001
Tratamiento sistémico no	146	62.4%	3.2	2.78 - 3.68	3.3		
Tratamiento local sí	104	44.4%	7.2	4.91 – 9.49	1	10.72	0.0009
Tratamiento local no	130	55.6%	3.3	2.78 – 3.89	1.6		
Total pacientes	234	100.0					
<i>CMOD</i>							
<u>Tipo de tratamiento</u>							
Tratamiento sí	37	52.9%	6.9	4.01 – 9.79	1	8.96	0.0027
Tratamiento no (curas paliativas)	33	47.1%	3.2	2.57 - 3.89	2.4		
Tratamiento sistémico sí	19	27.1%	9.2	1.54 – 16.80	1	14.52	0.0005
Tratamiento sistémico no	51	72.9%	3.7	2.50 - 4.83	3.3		
Tratamiento local sí	27	38.6%	8.1	4.31 – 11.89	1	3.24	0.076
Tratamiento local no	43	61.4%	3.7	3.00 – 4.40	1.6		
Total pacientes	70	100.0					

CPM: cáncer de presentación metastásica. CMOD: cáncer metastásico de origen desconocido, SM: supervivencia mediana. R.R.: riesgo relativo, I.C.95%: intervalo de confianza del 95% del riesgo relativo, L.R.S.: likelihood ratio statistic. *Log-rank test.

En el total de pacientes, la supervivencia de los que recibieron tratamiento sistémico fue de 11.2 meses, significativamente superior a la de los que no recibieron tratamiento sistémico quimio u hormonoterápico, que fue de 3.2 meses. De la misma manera, el hecho de realizar habitualmente sobre las metástasis sintomáticas algún tipo de tratamiento local, como cirugía o radioterapia, , también se relacionó de forma significativa con la supervivencia.

Estas mismas diferencias fueron observadas en el grupo de pacientes con CMOD, aumentando en casi 4 meses la mediana de supervivencia entre haber recibido tratamiento sistémico o local, o no haber recibido más que medidas de soporte paliativo.

5.5.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Para la aplicación del análisis multivariante se escogieron las variables que resultaron significativas o cuya “p” fue inferior a 0.01 en el modelo de regresión de Cox univariante^(146-cox'72). Posteriormente se aplicó un sistema de selección Stepwise^{(147-spss'01(2))} para descartar aquellas variables con una información pronóstica que pudiera estar vinculada total o parcialmente a otras variables de mayor potencia estadística.

Como resultado de este análisis, quedaron 5 variables aptas para el estudio multivariante: la localización tumoral primaria, la localización metastásica dominante, la histología, el estado funcional y el haber recibido alguna modalidad de tratamiento sistémico, bien fuera quimioterapia u hormonoterapia. Todas ellas presentaron una potencia estadística importante basada en el log-likelihood test^(144-stata'89) (**Tabla 5.5-13**).

Tabla 5.5-13. CPM. Variables aptas para el estudio multivariante según el log-likelihood test.

Variable	LRS	p*
Tratamiento sistémico	56.38	<0.0001
Localización tumoral primaria	40.06	0.0001
Metástasis dominante	26.88	0.0003
Estado funcional	23.24	<0.00001
Histología	8.36	0.08

CPM: cáncer de presentación metastásica. L.R.S.: likelihood ratio statistic.

*Log-rank test.

Nos llamó la atención que quedasen fuera del modelo algunas variables consideradas a priori importantes, y que no fueron elegibles para el análisis multivariante. Entre estas variables destacaban la alteración de ciertos parámetros analíticos como la VSG, la albúmina o la LDH.

Finalmente, decidimos forzar la inclusión en el análisis multivariante de la edad y el sexo por razones de estandarización del proceso. Por tanto, fueron 7 el total de variables a considerar como factores pronósticos independientes entre los pacientes con un *cáncer de presentación metastásica* (Tabla 5.5-14).

Una vez realizado el análisis, comprobamos que las 5 variables seleccionadas previamente por el sistema de selección Stepwise se comportaron como independientes, todas ellas estadísticamente significativas.

Respecto a la edad y el sexo, la edad también resultó ser un factor estadísticamente significativo al aplicarse en este caso un análisis continuo de menor a mayor edad, de tal manera que el pronóstico empeoraba en función de la misma. En cuanto al sexo, observamos un discreto pronóstico mejor en los varones respecto a las mujeres, con un riesgo relativo de 0.9 y un intervalo de confianza del 95% de 0.64-1.43, obviamente sin que existieran diferencias significativas.

Tabla 5.5-14. Análisis multivariante de la supervivencia en el CPM

Variable	Riesgo Relativo(OR)	IC 95%	p*
Edad, años	1	1.00 - 1.03	0.029
Sexo			0.85
<i>Mujer</i>	1		
<i>Varón</i>	0.9	0.64 - 1.43	
Localización tumor primario			< 0.0001
<i>Mama</i>	1		
<i>Pulmón NCP</i>	2.1	0.91 - 4.99	0.08
<i>Pulmón CP</i>	5.3	1.37 - 20.46	0.02
<i>Próstata</i>	0.4	0.18 - 1.19	0.11
<i>Ovario</i>	1.9	0.68 - 6.11	0.20
<i>Colorrectal</i>	2.4	0.79 - 7.39	0.12
<i>Páncreas</i>	2.1	0.70 - 6.37	0.19
<i>Estómago</i>	2.8	0.88 - 8.66	0.08
<i>Desconocido</i>	1.8	0.76 - 4.29	0.18
Estado Funcional (ECOG)			0.024
0-1	1		
2	1.2	0.88 - 1.72	0.32
3	3.0	1.52 - 5.86	0.0015
Localización M1 dominante			0.0003
<i>Múltiple</i>	1		
<i>Ósea</i>	0.4	0.29 - 0.80	0.005
<i>Cerebral</i>	0.7	0.47 - 1.13	0.16
<i>Hepática</i>	0.5	0.28 - 0.98	0.045
<i>Pleural</i>	0.2	0.15 - 0.57	0.0003
<i>Ganglionar</i>	0.3	0.17 - 0.70	0.003
<i>Peritoneal</i>	0.5	0.20 - 1.63	0.29
Histología			0.003
<i>Adc b y m.</i>	1		
<i>PDC y PDA</i>	0.9	0.62 - 1.34	0.66
<i>Cel pequeña/neuroendocrino</i>	0.6	0.23 - 1.69	0.35
<i>Escamoso, otros...</i>	1.5	0.87 - 2.60	0.15
Modalidad de tratamiento			< 0.0001
<i>Tratamiento sistémico</i>	1		
<i>No tratamiento sistémico</i>	4.31	2.62 - 7.09	0.001

CPM: cáncer de presentación metastásica. OR: Odds ratio, IC: Intervalo de confianza. M1: metástasis, ADC: adenocarcinoma, b y m: bien y moderadamente diferenciado, PDC: carcinoma pobremente diferenciado, PDA: adenocarcinoma pobremente diferenciado.

*Cox proportional hazards regression.

La localización tumoral primaria, al margen de haber estado o no sujeta a tratamiento, fue el factor pronóstico independiente más importante. Al igual que en el análisis univariante, la categoría basal fue el cáncer de mama, por ser una

de las localizaciones más frecuentes y un buen referente del incremento o no de la supervivencia en el resto de variables.

Los cánceres de próstata y ovario fueron, junto al de mama, los de mejor pronóstico y el cáncer de pulmón, páncreas, estómago y colorrectal los de peor. Un dato interesante fue el relativo buen pronóstico del cáncer de primario desconocido una vez finalizado el estudio diagnóstico, que resultó claramente mejor que el de estas últimas localizaciones, probablemente por englobar un conjunto de pacientes más heterogéneo y en algunos casos claramente respondedores a los tratamientos antineoplásicos.

El estado funcional se comportó también como un factor pronóstico independiente (p: 0.024). Los resultados del análisis multivariante confirmaron los encontrados en el análisis univariante. De esta manera pudimos confirmar que los pacientes con un estado funcional de 0-1 tenían un pronóstico más favorable que los que presentaban un estado funcional 2 ó 3 con un riesgo relativo de 1.2 y 3.0 respectivamente (IC95% 0.88-1.72 y 1.52-5.86), en comparación con la categoría basal ECOG 0-1.

La localización metastásica dominante supuso también un factor pronóstico independiente. Respecto a la localización de referencia que situamos en la afectación diseminada múltiple, cualquier otra localización más concreta o localizada resultó ser de mejor pronóstico. Por orden, las tres localizaciones más favorables fueron las metástasis pleurales, las ganglionares y las óseas.

Estudiamos el tipo histológico, que se comportó igualmente como una variable independiente de las demás. Los tipos histológicos de mejor pronóstico fueron el neuroendocrino, seguido del carcinoma o adenocarcinoma pobremente diferenciado, y en última instancia el adenocarcinoma. En cuanto al resto de grupos histopatológicos, incluido el carcinoma escamoso, no fue posible ofrecer datos fiables a causa del escaso número de cada una de las diferentes histologías comprendidas.

Por último, observamos que el hecho de recibir tratamiento sistémico, bien fuera quimio u hormonoterapia, repercutía muy significativamente en la supervivencia.

En conclusión, los pacientes más jóvenes, con un estado funcional conservado, histología de carcinoma o adenocarcinoma indiferenciado o neuroendocrino, y presentación en forma de metástasis ganglionar o pleural, tuvieron una supervivencia mejor con independencia de la localización tumoral primaria. Por otro lado, el conocimiento del tumor primario, pero fundamentalmente cuando éste pertenecía a algún grupo de los considerados tratables, resultó ser el factor independiente de mayor peso, y en cualquier caso, siempre resultó ser más beneficioso para el paciente el tratamiento sistémico que la ausencia del mismo.

Una vez realizado el estudio sobre el total de pacientes con un *cáncer de presentación metastásica*, aplicamos el mismo análisis al grupo de aquellos pacientes diagnosticados de CMOD. El modelo stepwise^{(147-spss'01(2))} seleccionó de nuevo 5 variables: la localización tumoral primaria, el estado funcional, la metástasis dominante, la LDH y la recepción de tratamiento sistémico(**Tabla 5.5-14.**).

Tabla 5.5-14. CMOD. Variables seleccionadas para el estudio multivariante según el log-likelihood test.

Variable	LRS	p*
Metástasis dominante	34.48	0.001
Tratamiento sistémico	14.52	0.0005
Estado funcional	12.98	0.02
Localización tumoral primaria	10.66	0.017
LDH	4.65	0.02

CMOD: cáncer metastásico de origen desconocido, L.R.S.: likelihood ratio statistic.

*Log-rank test.

Como se puede observar, únicamente resultaron ser estadísticamente significativos la metástasis dominante y el tratamiento sistémico, probablemente debido al volumen tan escaso de pacientes analizados.

Decidimos excluir del análisis el estado funcional, por no resultar significativo y también por ser la variable más subjetiva de todas. De este modo, repetimos el análisis para ver el comportamiento del resto de variables, y pudimos comprobar que tanto la localización tumoral primaria como la LDH se comportaban, al igual que las metástasis dominantes y la modalidad de tratamiento, como variables pronósticas independientes(**Tabla 5.5-15**).

Respecto a la localización metastásica dominante, la afectación ganglionar, hepática y ósea resultaron ser más favorables que las afectaciones múltiples o del sistema nervioso central. Sin embargo, sobre la localización tumoral primaria no fue posible establecer conclusiones fiables, ya que el número de pacientes por categoría resultó ser muy limitado.

Tabla 5.5-15. Análisis multivariante de la supervivencia en el CMOD

Variable	Riesgo Relativo(OR)	IC 95%	p*
Edad, años	1	0.95 - 1.01	0.21
Sexo			0.99
<i>Mujer</i>	1		
<i>Varón</i>	0.9	0.47 - 2.14	
Localización tumor primario			0.01
<i>Colon</i>	1		
<i>Pulmón</i>	0.2	0.46 - 1.00	0.05
<i>Páncreas</i>	1.6	0.26 - 11.11	0.59
<i>Estómago</i>	0.1	0.01 - 0.64	0.02
<i>Desconocido</i>	0.2	0.05 - 0.83	0.03
Localización M1 dominante			0.0007
<i>Múltiple</i>	1		
<i>Ósea</i>	0.3	0.12 - 1.09	0.07
<i>Hepática</i>	0.2	0.05 - 0.68	0.01
<i>Cerebral</i>	1.5	0.33 - 6.78	0.60
<i>Ganglionar</i>	0.1	0.01 - 0.24	0.001
LDH			0.03
<i>normal</i>	1		
<i>alterado</i>	3.0	3.03 - 24.85	0.009
Modalidad de tratamiento			0.0001
<i>Tratamiento sistémico</i>	1		
<i>No tratamiento sistémico</i>	8.67	3.02 - 24.80	0.0001

CMOD: cáncer metastásico de origen desconocido, OR: Odds ratio, IC: Intervalo de confianza. M1: metástasis, LDH: lacto deshidrogenasa.

*Cox proportional hazards regression



6. DISCUSIÓN.



6. DISCUSIÓN

La entidad "*cáncer de presentación metastásica*", definida en este trabajo, supone una realidad clínica a la cual debe enfrentarse el médico de manera habitual. Definida adecuadamente, puede resultar muy útil como punto de partida de cara a iniciar un proceso diagnóstico encaminado a la identificación de un tumor primario oculto.

Es importante esta matización, ya que realmente el médico en su práctica cotidiana se plantea qué hacer ante un paciente que consulta por un tumor cuyo origen no es evidente antes de la visita inicial, y por tanto desconoce qué posibilidades tiene de beneficiarse de un tratamiento. Tomar conciencia de esta realidad supone varias ventajas: en primer lugar, la posibilidad de agrupar este tipo de pacientes bajo una misma definición que no esté sujeta a variaciones en función de los nuevos avances en materia de diagnóstico o tratamiento y, en segundo lugar, sitúa al clínico en una trayectoria enfocada al diagnóstico rápido y eficaz de aquellos tumores primarios que puedan beneficiarse de un tratamiento específico.

Una consecuencia directa de este enfoque, es que quedará también claramente encuadrada la entidad diagnóstica conocida como CMOD. En este sentido el CMOD representa toda aquella neoplasia que debuta como un *cáncer de presentación metastásica* y que, tras realizarse un número más o menos importante de exploraciones, no ha sido posible identificar el origen de la enfermedad. El criterio para no recomendar más exploraciones debe ser que con ellas se han descartado ya todos aquellos tumores primarios con posibilidades de tratamiento. Por tanto, la propia definición de CMOD podrá ir cambiando en función de los sucesivos avances diagnósticos o terapéuticos.

El CMOD, ya no es simplemente aquel grupo heterogéneo de neoplasias para las cuales los procedimientos habituales de diagnóstico resultaban ineficaces^(10-altman'86, 134-nystrom'79). En la actualidad, para etiquetar a un paciente como CMOD, debe ajustarse a la definición correspondiente, que consiste en la imposibilidad de orientar el origen de la neoplasia tras haber realizado un conjunto de exploraciones diagnósticas predeterminadas.

Durante décadas, los trabajos relacionados con el CMOD no exponían con claridad a qué tipo de pacientes se referían y, en algunas ocasiones, ni siquiera cuál había sido el proceso diagnóstico para considerar un paciente como tal. Esta ambigüedad generaba una confusión importante a la hora de extrapolar las conclusiones de los diferentes estudios, que dependía del criterio utilizado y/o la exhaustividad de los procedimientos diagnósticos realizados (6-abbruzzese'94, 10-altman'86, 134-nystrom'79, 139-lechevalier'88, 148-borras'01, 149-didolkar'77, 150-lenzi'93, 151-abbruzzese'89, 152-lortholary'01).

En los últimos años, varios consensos y guías clínicas de difusión internacional han tratado de abordar este tema. En un intento de unificar criterios, se publicó en el 2001 por parte de la European Society Medical Oncology, unas guías clínicas actualizadas con las recomendaciones mínimas para el diagnóstico de los pacientes con CMOD^(2-ESMO'01). Estas guías definen al CMOD como un grupo heterogéneo de tumores, que se presentan inicialmente con metástasis, y para los cuales un estudio básico no es capaz de identificar la localización original de la neoplasia. El estudio básico que plantea, establece como requisito indispensable la evaluación histológica de las metástasis, además de la realización de una exploración física cuidadosa, analítica convencional de sangre y orina, TSOH, radiografía de tórax y TAC abdómino-pélvica. Asimismo, la determinación sérica de la α FP y la β HCG en todos los pacientes varones para descartar tumores de células germinales extragonadales potencialmente curables, y el PSA para descartar un cáncer de próstata oculto candidato a tratamiento hormonal.

Junto a esta relación de exploraciones consideradas básicas, la propia ESMO recomienda en algunos casos un estudio anatomopatológico más profundo. En el carcinoma mal diferenciado, deben incluirse las tinciones inmunohistoquímicas para linfomas y tumores germinales, y si el diagnóstico anatomopatológico convencional es de adenocarcinoma, se recomienda la inmunotinción para PSA en todos los pacientes varones, y la determinación de receptores estrogénicos en mujeres con afectación ganglionar axilar aislada.

El National Cancer Institute de Norteamérica y la National Comprehensive Cancer Network americana, especializados en guías clínicas de altísima aceptación, también han difundido recientemente sus recomendaciones en esta materia^(9-greco'01, 4-NCCN'02). En estas guías se especifica claramente que todo paciente con un *cáncer de presentación metastásica* debe tener realizada una evaluación inicial antes de considerarse como CMOD. La evaluación propuesta incluye una historia clínica y exploración física minuciosas, análisis rutinarios de sangre y orina, radiografía de tórax y un TSOH. En el caso de varones mayores de 40 años, debe añadirse la determinación sérica del PSA.

Por su parte, Hainsworth, coautor junto con Greco del capítulo dedicado al CMOD del Tratado de Oncología editado por De Vita y cols., se extiende sobre este tema en una revisión publicada reciente en forma de guía de actuación y tratamiento en oncología, editada por la revista *Oncology*^(92-hainsworth'02). Este autor comenta que la evaluación clínica inicial debe incluir, además de las exploraciones citadas anteriormente, la TAC abdomino-pélvica en todos los casos, y otras exploraciones más concretas para situaciones particulares. Así, por ejemplo, recomienda la mamografía en mujeres, sólo en aquellos casos con manifestaciones clínicas sugestivas de un cáncer de mama metastásico, como las adenopatías axilares, o la determinación de un PSA sérico en todo varón con metástasis óseas blásticas. Recomienda también la determinación sérica de la α FP

y la β HCG en todos los pacientes jóvenes con un carcinoma o adenocarcinoma metastásico pobremente diferenciado.

De todas estas guías y consensos se concluye que, hasta la fecha, ha existido una dificultad enorme para definir con precisión la entidad cáncer de origen desconocido. En primer lugar, porque las definiciones existentes, e incluso las siglas para identificar esta entidad, han sido variables y confusas. En segundo lugar, porque no ha existido un acuerdo unánime sobre las exploraciones que debían realizarse, y porque tales exploraciones han ido cambiando en concordancia con los avances en materia de diagnóstico y tratamiento.

En definitiva, los requisitos fundamentales para etiquetar a un paciente afecto de un CMOD son dos: (1) una evidencia de malignidad, que puede ser histológica (biopsia) o citológica (PAAF), cuyo resultado debe ser incompatible con un tumor primario de la zona biopsiada, y (2) la realización de las exploraciones diagnósticas consensuadas y revisadas periódicamente por alguna entidad reconocida en la elaboración de guías de práctica clínica en oncología.

6.1. VALIDACIÓN DE UN ALGORITMO DIAGNÓSTICO EN EL CÁNCER DE PRESENTACIÓN METASTÁSICA

Nos pareció que una situación de la importancia clínica del CMOD, tanto por la frecuencia de presentación como por la complejidad diagnóstica que representa, no debería estar sujeta a una variabilidad tan grande, ni depender de la definición utilizada.

En un intento de simplificar y a la vez aglutinar todos los conceptos derivados del estudio diagnóstico del cáncer de origen desconocido, seleccionamos para este trabajo un nuevo tipo de pacientes. Se trataba de un grupo más amplio, en el que se incluyeron todos aquellos pacientes que consultasen por una sintomatología derivada de las metástasis sin que fuera evidente el origen primario de la enfermedad antes de la visita inicial. A esta entidad la denominamos *cáncer de presentación metastásica*.

El primer objetivo de esta tesis consistió precisamente en validar la utilidad de un Algoritmo de Diagnóstico en el *cáncer de presentación metastásica* con el objeto de reconocer este tipo de pacientes, y tras la aplicación de un procedimiento sencillo, diagnosticar los tumores primarios subyacentes, y separarlos de aquellos que pudieran responder a la definición más actualizada de CMOD.

El interés inicial para elaborar un Algoritmo Diagnóstico de estas características surgió del Servicio de Medicina Interna de nuestra institución. Observaron que los pacientes que ingresaban en el Área de Medicina sin un diagnóstico claro de su tumor primario generaban una gran preocupación y un gasto importante en medios diagnósticos, muchas veces ineficaces para el paciente. Los ingresos de larga duración, el esfuerzo por parte de los profesionales en la búsqueda infructuosa de estos tumores, y las escasas opciones terapéuticas en muchos casos, fueron motivo de discusión.

Es conocido, y comentado repetidamente en la literatura, que la ausencia de identificación del tumor primario puede generar ansiedad y pesimismo. Tanto el paciente como el médico pueden pensar que la evaluación ha sido inadecuada o que el pronóstico podría mejorar si el tumor fuera localizado y, en consecuencia, se suele derivar en una búsqueda exhaustiva y a menudo infructuosa del tumor primario. Frente a este dilema, algunos investigadores han intentado determinar cuáles son los procedimientos mínimos necesarios para descubrir una neoplasia primaria oculta y poner de manifiesto que en ausencia de síntomas o signos clínicos sospechosos es poco probable su identificación, incluso tras un número amplio de pruebas diagnósticas^(6-abbruzzese'94, 9-greco'01, 10-altman'86, 92-hainsworth'02, 153-vazquez-ribera'00).

Nosotros nos propusimos, mediante la aplicación de un Algoritmo Diagnóstico sencillo y fácilmente reproducible, proporcionar un instrumento útil para identificar la mayoría de los tumores primarios antes de plantearse recurrir a exploraciones complementarias más sofisticadas, pero partiendo de un grupo homogéneo y bien definido de pacientes, como el de aquellos con *cáncer de presentación metastásica*.

El Algoritmo Diagnóstico debía garantizar que no quedara sin diagnóstico ningún tumor primario susceptible de disponer de un tratamiento específico y/o potencialmente curable antes de considerarlo como CMOD. Este planteamiento tiene una importancia singular, ya que la ausencia de diagnóstico podría llevar a la administración de tratamientos inadecuados (o la ausencia de los mismos), o a la inclusión de estos pacientes en ensayos clínicos especialmente diseñados para el CMOD sin serlo y, por lo tanto, generar errores en la evaluación de los resultados de estos ensayos.

Una de las primeras observaciones fue la extraordinaria facilidad para identificar los casos de *cáncer de presentación metastásica*. Inicialmente tuvimos algunas dudas, por tratarse de una entidad nueva que pudiera resultar en la práctica poco reconocible, pero la realidad fue completamente distinta, y pudimos desarrollar el estudio con toda normalidad.

El Estudio Básico Inicial fue fundamental. Por si sólo orientó la localización tumoral primaria en más del 60% de los casos. A partir de estos datos, se realizaron las exploraciones complementarias dirigidas a confirmar los distintos diagnósticos. Estas exploraciones fueron diferentes y específicas en cada caso, no siendo posible establecer una guía común para tantas situaciones posibles. Los procedimientos diagnósticos más adecuados en cada caso a fin de confirmar cada diagnóstico se efectuaron a criterio del médico responsable, así como, siempre que fue posible, la obtención de muestras histopatológicas del tumor primario encontrado. Así, del total de pacientes con una orientación diagnóstica de un tumor primario concreto durante el Estudio Básico Inicial, los Estudios Dirigidos correspondientes corroboraron el diagnóstico de presunción con una sensibilidad del 76,9% y un valor predictivo positivo del 76,5%. En nuestra opinión, estos resultados acreditan al Estudio Básico Inicial como primera maniobra válida ante cualquier paciente afecto de un *cáncer de presentación metastásica*.

La exploración física fue la primera y la más importante de las exploraciones básicas. En nuestro estudio, en el 43,2% de los casos se obtuvieron datos durante la exploración física que podrían orientar hacia alguna localización tumoral primaria. En el 72,3% de estos pacientes, el Estudio Dirigido confirmó la localización. Es decir, la anamnesis y la exploración física inicial contribuyeron al diagnóstico del tumor primario en un 31,2% de los casos.

Dentro de la exploración física, el tacto rectal y las exploraciones mamaria y ginecológicas, fueron las que en mayor medida aportaron signos relacionados

con un posible tumor primario. La exploración rectal por sí sola facilitó el diagnóstico en nuestra serie de más del 90% de pacientes con cáncer de próstata. En el caso de la exploración mamaria y ginecológica, esta proporción se situó por encima del 50% para la detección de un tumor primario de mama o de ovario, en especial cuando estas pacientes presentaban adenopatías axilares, derrame pleural o ascitis.

Para el resto de los tumores primarios, la exploración física no fue tan relevante, pero no por ello menos necesaria. Entre un 10 y un 30% del resto de pacientes, dependiendo del tumor primario que se tratase, fue precisamente la exploración física la que identificó esta posibilidad. Se confirma, por tanto, la importancia de una exploración física rigurosa y por aparatos ante todo paciente con un *cáncer de presentación metastásica*, y es fundamental no dejar de explorar algunas áreas de importancia especial como las mamas, la revisión ginecológica o el tacto rectal.

Entre las exploraciones complementarias realizadas en las primeras fases del Algoritmo Diagnóstico, la radiografía de tórax constituyó la exploración de mayor rentabilidad. Por un lado, el cáncer de pulmón resultó ser el tumor más frecuente y, por otro, en muchos casos fue suficiente una sencilla radiografía de calidad para sospechar una neoplasia primaria de pulmón silente hasta ese momento. En nuestra serie, se identificaron 94 casos de cáncer de pulmón, de los cuales, más del 80% fueron sospechados tras realizarse una radiografía de tórax.

La interpretación de estas radiografías se realizó de forma amplia, considerándose positiva ante cualquier indicio de un tumor primario subyacente. Describimos 8 categorías según las cuales, la más mínima posibilidad de interpretar una imagen radiográfica como sugestiva de tumor primario quedaba registrada. Como resultado, 109 pacientes fueron catalogados como sospechosos de tener un tumor primario pulmonar. El Estudio Dirigido consistente fundamentalmente en una TAC torácica y broncoscopia, y ocasionalmente la

PAAF transtorácica o a la citología de esputo, obtuvo la confirmación en 81 casos. Por tanto, la sensibilidad de esta exploración situada en un 86% y la especificidad en un 80%, convierten a esta prueba, por su enorme rentabilidad diagnóstica y facilidad de realización, en obligada ante cualquier estudio diagnóstico de estas características.

La analítica general, por el contrario, resultó de poca utilidad en relación con el diagnóstico. Ninguno de los datos recogidos en la analítica general se relacionaron directamente con un tumor primario concreto. La anemia, la función renal o hepática, las proteínas séricas, la fosfatasa alcalina y la LDH, fueron factores a tener en cuenta más por su relación con el estado funcional, con el metabolismo renal y hepático, o con el grado de diseminación metastásica de la enfermedad, que con la identificación de un tumor primario oculto.

Estudiamos de manera particular los pacientes con anemia, ya que teóricamente una de las causas posibles de anemia crónica y/o anemia microcítica ferropénica es el cáncer gastrointestinal^(154-li'99, 155-mercadante'00, 156-ludwig'98). Los mecanismos fisiopatológicos de anemia y cáncer son diversos, pero fundamentalmente por efecto directo del cáncer que genera pérdidas hemáticas insensibles y continuadas, o mediante la disminución en el número y funcionalidad de los progenitores hematopoyéticos de la médula ósea, o el aumento de los niveles de citoquinas y el consiguiente efecto inhibitorio de la hematopoyesis^(156-ludwig'98). Gordon, en un estudio interesante sobre anemia ferropénica y la rentabilidad diagnóstica de las endoscopias, afirma que sólo una minoría de pacientes tienen una etiología neoplásica relacionada con el déficit de hierro, y que, en todo caso, el tumor más frecuente es el proximal de colon, mucho más que otras localizaciones incluyendo el tracto digestivo superior^(157-gordon'94). Estos datos se corresponden con los de nuestra serie, en que solamente un caso de tumor primario gástrico y uno de cáncer colorrectal fueron orientados exclusivamente por la presencia de anemia crónica.

En estos dos casos, por tratarse de enfermedades diseminadas de origen gastrointestinal, las posibilidades de tratamiento, aún conociendo el tumor primario, fueron limitadas. Por tanto, la importancia de la anemia y del resto de parámetros analíticos no es tanta que puedan orientar hacia el diagnóstico de un tumor primario, sino, sobre todo, informar sobre la conveniencia e indicación de la aplicación de ciertos tratamientos antineoplásicos, de la existencia de alguna patología asociada, o del pronóstico del paciente.

Respecto a los marcadores tumorales, el PSA fue el único que demostró una sensibilidad y especificidad diagnóstica suficiente, ambas por encima del 90%, con un VPP del 92%, que lo sitúa como imprescindible en cualquier estudio diagnóstico de este tipo^(158-Starney'87). Otros marcadores de gran importancia fueron la α FP y la β HCG. No se mostraron tan sensibles, aunque sí específicos en la detección de tumores germinales extragonadales y hepatocarcinoma, lo cual los convierte en referentes ante cualquier proceso diagnóstico que obligue a descartar estos posibles tumores primarios, como así recomienda Pavlidis en una revisión reciente^(159-pavlidis'94).

Los demás marcadores aportaron fundamentalmente confusión, debido al gran número de falsos positivos y negativos que presentaron. Además, a excepción de los ya referidos PSA en varones, α FP y β HCG en carcinomas indiferenciados y adenocarcinomas mal diferenciados, y aparte del CA125 en mujeres con carcinomatosis peritoneal, los tumores primarios subyacentes encontrados son tumores con pocas posibilidades de tratamiento en estadios avanzados de la enfermedad, como así se recoge en nuestro estudio y en otros estudios similares^(37-ruddon'93, 160-ruddon'82, 161-milovic'02)

Analizamos por separado el CEA, CA125 y CA199, tratando de determinar su grado de correspondencia con los tumores primarios mayoritariamente

asociados a estos marcadores. Estudios precedentes como los de Koch, Gupta y Pavlidis, no habían encontrado ninguna relación entre estos marcadores y un determinado tumor primario cuando estos pacientes estaban previamente diagnosticados de CMOD. Ni siquiera pudieron agruparse dentro de un grupo amplio de tumores digestivos o ginecológicos^(159-pavlidis'94, 162-koch'81, 163-gupta'85) En nuestro estudio, tampoco se pudo establecer un grado de asociación suficiente entre un determinado tumor primario y un marcador tumoral específico, ni siquiera cuando las cifras de éstos fueron muy elevadas. Así, las mayores cifras de CEA fueron halladas en un cáncer de páncreas. Por otro lado, un número importante de casos con adenocarcinoma de pulmón tenían CA125 ó CA199 diez veces superiores a lo normal.

Finalmente, del análisis de los 6 marcadores estudiados, resultó que, al igual que en los estudios de Milovic o Pavlidis, tampoco se pudieron relacionar con la carga o el grado de diferenciación tumoral; y, en definitiva, como ya es sabido, y en este trabajo se constata, la mayoría de marcadores tumorales séricos no son tumor-específicos y por tanto se asume que la incapacidad para reconocer un patrón diagnóstico asociado a los marcadores tumorales está asociado a un conjunto multifactorial de etiologías^(37-ruddon'93, 159-pavlidis'94, 161-milovic'02).

La anatomía patológica de las metástasis resultó también de gran utilidad. En este punto sólo consideramos orientativos aquellos diagnósticos que no ofrecieran dudas sobre una orientación tumoral primaria concreta, utilizando únicamente las técnicas tintoriales convencionales. No se pudo realizar en todos los casos previstos y de forma sistemática el estudio inmunohistoquímico recomendado y, por tanto, este dato no fue utilizado en el análisis de los resultados.

Los pacientes que no tuvieron confirmación histológica de neoplasia no se consideraron evaluables y, por tanto, no entraron en el estudio. Este hecho

podría introducir un sesgo de selección, pues cabe la posibilidad de que un número indeterminado de pacientes no consten en el registro. En este sentido, parece existir un consenso tácito, ya que todas las series consultadas consideran como requisito imprescindible para etiquetar un paciente de CMOD la confirmación anatomopatológica de neoplasia, bien de las metástasis o bien, llegado el caso, del tumor primario subyacente^(6-abbruzzese'94, 31-hammar'98, 35-hillen'00, 133-wouw'02, 164-hess'99).

Con la información anatomopatológica basada exclusivamente en las tinciones convencionales, el estudio de las metástasis permitió por sí sólo la orientación del tumor primario en 42 pacientes. Tras el Estudio Dirigido encaminado a la confirmación de los mismos, pudimos diagnosticar de forma definitiva 27. Estas cifras son similares a las de algunas fuentes consultadas, que permiten llegar al diagnóstico específico de una neoplasia basándose exclusivamente en las características morfológicas y arquitecturales de las células tumorales^(9-greco'01, 28-mackay'93).

En relación a las técnicas inmunohistoquímicas como instrumento diagnóstico, hemos revisado este punto aprovechando la perspectiva que da el tiempo transcurrido. Cuando se diseñó este estudio, apenas se utilizaban con finalidad diagnóstica las citoqueratinas, ENE, LCA, vimentina, cromogranina y S100. Básicamente aspiraban a confirmar el diagnóstico dentro de la estirpe celular que informaba la microscopía óptica convencional (epitelial, mesenquimal o linfoide), y poco o nada sobre la orientación de una localización primaria concreta.

Pasados 10 años, estas técnicas se han generalizado y se han ampliado las baterías de anticuerpos a realizar. A pesar de ello, salvo en el caso de los tumores hematológicos y algún tumor epitelial, como el adenocarcinoma de próstata o los tumores germinales, siguen teniendo un papel confirmatorio en el diagnóstico

anatomopatológico emitido mediante las técnicas convencionales de hematoxilina-eosina y PAS diastasa.

En la actualidad, los estudios más avanzados se basan en la relación entre las citoqueratinas 7 y 20 y las neoplasias de pulmón no célula pequeña, ovario y colon^(31-hammar'98, 34-tot'99, 165-loy'94, 166-wang'95, 167-savera'96, 168-berezowski'96). Estudios similares incluyen las citoqueratinas 7 y 20, CEA, CA199 y α FP para estudiar el hepatocarcinoma, colangiocarcinoma o las metástasis hepáticas de cáncer de colon, o para este mismo diagnóstico diferencial, pero utilizando la α FP, citoqueratinas (AE1/AE3 y CAM 5.2), Leu M1, HMGP-2, B72.3, Ber EPA, BCA-225 y CEA^(169-maeda'96, 170-ma'93). Destaca también la determinación del PSA en los pacientes varones para confirmar el diagnóstico de un tumor primario de próstata, o los anticuerpos contra la proteína del receptor estrogénico para distinguir un tumor primario de mama, de un cáncer de pulmón no célula pequeña, un carcinoide bronquial, o cualquier tumor de diferenciación mulleriana^(171-raab'93, 172-ollayos'94, 173-canver'94, 174-bacchi'97).

Durante los últimos años han surgido algunos intentos de confeccionar paneles de anticuerpos que faciliten una primera orientación ante un paciente con CMOD. DeYoung publicó los resultados de un estudio interesante basado en el valor predictivo de 14 marcadores inmunohistoquímicos para la detección del tumor primario subyacente^(175-deYoung'00). El algoritmo propuesto obtenía una tasa de fiabilidad en la detección del tumor primario del 67%, confirmándose estos mismos resultados con otras baterías similares de marcadores inmunohistoquímicos, como las realizadas por Brown y Gamble algunos años antes^(176-brown'97, 177-gamble'93). El propio Netto, en la sesión educacional sobre CMOD del último congreso de la American Society Clinical Oncology, al tratar sobre este tema, recomendaba también un estudio inmunohistoquímico progresivo en función de los resultados obtenidos con los marcadores precedentes^(43-netto'02). Todos ellos aconsejan como punto de partida una

inmunotinción con una mezcla de anticuerpos monoclonales contra diversas citoqueratinas, que incluyen AE1/AE3, CAM 5.2, MAK-6, Ker-20 y CK20 y, como consecuencia de la sensibilidad elevada demostrada por la mayoría de tumores primarios, dirigir el resto de marcadores inmunohistoquímicos a partir de aquí.

Por último, aunque todavía son pocos, disponemos de algunos marcadores inmunohistoquímicos realmente específicos y claramente relacionados con un tumor primario tratable como el PSA, TGB, PLAP, y los RE ó RP^(31-hammar'98, 176-brown'97), y con el tiempo se irán incorporando nuevos agentes como el CD30 para tumores germinales, el CD117 ó c-kit en el GIST o la TTF-1 en el carcinoma de tiroides^(178-suster'98, 179-arber'98, 180-bohinski'98, 181-bejarano'96).

En definitiva, no parece que el estudio inmunohistoquímico represente todavía un factor determinante en el proceso diagnóstico de estos pacientes^(182-daugaard'94). En primer lugar, porque sólo excepcionalmente se diagnosticará con toda seguridad un tumor primario, y mucho menos que no haya sido detectado durante el estudio diagnóstico básico incluyendo el estudio anatomopatológico convencional. Y, en segundo lugar, por que difícilmente disponemos de tratamientos realmente eficaces frente a la mayoría de tumores, y puede resultar equivalente tratar a un paciente sin diagnóstico con una combinación de citostáticos activos para un amplio espectro de tumores, que un tratamiento dirigido hacia el tumor primario avanzado más probable tras un análisis inmunohistoquímico^(138-hainsworth'93, 182-daugaard'94). Varios estudios están tratando de esclarecer este punto, aunque con resultados contradictorios^(31-hammar'98, 44-hansen'01, 175-deYoung'00, 183-saghatchian'01).

Nosotros, sin tener en cuenta la aportación que podría suponer la inmunohistoquímica, diagnosticamos el tumor primario, con la sola aplicación de un Estudio Básico, en más del 70% de los pacientes que se presentaron con un *cáncer de presentación metastásica*, y dudamos de que, en el 30% restante, se

obtuviera algún diagnóstico mediante la aplicación exclusiva de la inmunohistoquímica propuesta inicialmente en nuestro estudio, y aún menos que alguno de estos pacientes fuera tratable.

En conclusión, el Estudio Básico Inicial, junto con el estudio anatomopatológico de las metástasis, debería constituir la primera maniobra en cualquier paciente con un *cáncer de presentación metastásica* antes de lanzarse a exploraciones más complejas y costosas. Proporciona tres grandes ventajas:

1. El Estudio Básico Inicial puede proporcionar una orientación diagnóstica sobre la localización del tumor primario en casi dos tercios de los pacientes, con lo que supone de optimización en tiempo y recursos para el propio paciente y el sistema sanitario. Es decir, un estudio diagnóstico básico, utilizando un número limitado de exploraciones, puede ser capaz de diagnosticar el tumor primario con una sensibilidad y un valor predictivo positivo elevados.
2. Facilita al clínico un conjunto de exploraciones a realizar de forma inicial, que, a la vez, son asequibles y rápidas de interpretar en cualquier ambiente sanitario.
3. Ayuda a determinar con precisión aquellos pacientes que se correspondan con la definición de CMOD.

A partir de aquí, iniciamos un nuevo planteamiento ante los pacientes no diagnosticados tras el Estudio Básico Inicial. No se trataba tanto de obtener la localización primaria de la enfermedad basándonos en la aportación de ciertas exploraciones consideradas básicas, como de asegurar la identificación del tumor primario en todos aquellos pacientes con posibilidades de tratamiento específico. Este razonamiento, es el que deberíamos considerar como el auténtico enfoque para etiquetar a un paciente como CMOD.

Algunos autores, como Fizazi^(184-fizazi'98), resumen la cuestión considerando que los pacientes con CMOD constituyen un grupo heterogéneo, con una baja sensibilidad a los tratamientos con quimioterapia y un pronóstico sombrío. Por tanto, los estudios diagnósticos en busca del tumor primario deberían restringirse a la identificación de aquellos subgrupos de pacientes que se beneficien de estrategias específicas de tratamiento. Estos subgrupos serían:

1. pacientes con adenopatías laterocervicales afectadas por carcinoma escamoso.
2. mujeres con adenopatías axilares afectas por adenocarcinoma
3. mujeres con adenocarcinomatosis peritoneal
4. varones jóvenes con afectación metastásica de la línea media por carcinoma indiferenciado
5. pacientes con metástasis por carcinoma neuroendocrino.

En el resto de pacientes, según Fizazi, no merece la pena un estudio más amplio, y sólo debería plantearse un tratamiento sintomático o una quimioterapia paliativa.

En la actualidad, la mayoría de autores, como Greco, Hainsworth, Abbruzzese, Brigden, Sumi y otros, están de acuerdo en que debe ser una prioridad, ante este tipo de pacientes, diagnosticar todos los tumores primarios tratables, y también reconocer aquellos casos que aun sin identificar el origen de la enfermedad, podrían tratarse de modo particular o pertenecer a determinados subgrupos de mejor pronóstico. Por tanto, el reto radica no sólo en diagnosticar lo favorable, sino también en no sobreinvestigar y no sobretratar a los pacientes que pertenezcan a grupos desfavorables^{(9-greco'01, 22-abbruzzese'95, 138-hainsworth'93(1), 153-vazquez-ribera'00, 185-brigden'99, 186-sumi'01)}.

Nosotros, por este motivo, antes de considerar a un paciente definitivamente como CMOD, incluimos en el Algoritmo Diagnóstico una TAC abdómino-pélvica y una mamografía en mujeres como exploraciones adicionales tras un Estudio Básico Inicial infructuoso. La mayoría de las series y los consensos internacionales más modernos se bastan con estas dos exploraciones para asegurar el diagnóstico del resto de tumores avanzados con claras opciones de tratamiento^(6-abbruzzese'94, 9-greco'01, 10-altman'86, 22-abbruzzese'95, 35-hillen00)

El valor de la TAC abdómino-pélvica consiste en ser la única exploración de imagen que permite una revisión completa de la cavidad abdominal con la suficiente definición para distinguir la mayoría de los tumores primarios. Sin embargo, con la excepción del cáncer de ovario, raramente se identifican otros tumores primarios tratables que no hayan sido identificados en el Estudio Básico y para los cuales exista un tratamiento específico ^(22-abbruzzese'95, 136-karsell'82).

La TAC abdómino-pelvica en nuestro estudio, se realizó en 91 de los 94 pacientes que partían con un Estudio Básico Inicial negativo. Esta exploración facilitó el diagnóstico en 20 pacientes, de los cuales 3 fueron neoplasias de ovario y uno de vejiga, y se consideraron susceptibles de un tratamiento específico con un teórico beneficio clínico al ser tratados con quimioterapia sistémica. El resto de localizaciones, a pesar de los avances recientes con la incorporación de los nuevos esquemas de tratamiento en el arsenal terapéutico actual, no se consideraron tributarios de un tratamiento mejor que una quimioterapia de "amplio espectro" basada en combinaciones de platinos y nuevas drogas^(44-hansen'01).

Los datos de eficacia de la TAC obtenidos en nuestro estudio resultan particularmente interesantes, ya que concuerdan con los estudios efectuados en los años 80 tras la incorporación de la TAC a la clínica. Entonces, los pacientes se consideraban CMOD solamente tras realizar una exploración física, pruebas de

laboratorio y la radiología simple, y tras la aplicación del TAC abdominal. Fueron capaces de aumentar en un 30% el número de pacientes diagnosticados, algo similar a lo ocurrido en nuestro estudio tras la realización del Estudio Básico Inicial^(7-stewart'79, 8-steckel'80, 134-nystrom'79, 135-mcmillan'82).

Respecto al cáncer de mama, este tumor puede responder muy favorablemente a los tratamientos sistémicos, tanto con quimioterapia como con hormonas, y por ello interesó especialmente descartar esta posibilidad. Es importante la consideración de que el 1-3% de las neoplasias consideradas de origen mamario se presentan como adenopatías axilares sin que se consiga identificar el tumor mamario ni en la exploración física ni en la mamografía. Aproximadamente un 5-10% de los tumores primarios de mama sólo se identifican tras una mamografía, siendo la exploración física negativa o cuanto menos dudosa^(18-patel-81, 22-abbruzzese'95, 96-merson'92, 97-ellerbroek'90). A pesar de estos datos, algunos autores, como Stevens, ponen en duda la efectividad de la mamografía en ausencia de adenopatías axilares en la mujer. En su estudio Stevens, sobre un total de 31 pacientes con CMOD, diagnosticó 5 tumores primarios de mama (16%), y en ninguno de ellos la mamografía aportó el diagnóstico^(187-stevens'99).

En nuestra serie, de 29 mujeres evaluables con un Estudio Básico Inicial negativo, la mamografía se pudo realizar en 24. Cuatro resultaron ser tumores primarios de mama (13,8%), y ninguna tenía adenopatías axilares como forma de presentación. Los 4 casos fueron diagnosticados mediante la mamografía, siendo la exploración mamaria y la palpación axilar negativas, y tras haberse realizado un estudio diagnóstico que incluía la revisión anatomopatológica de las metástasis.

En conclusión, un estudio adicional consistente en una TAC abdómino-pélvica y una mamografía en mujeres, pudo realizarse en el 97% de los casos con un

Estudio Básico Inicial negativo. Tras finalizar este estudio, se identificó el origen primario en el 25% de los casos, un tercio de los cuales se consideraron tratables.

Otras exploraciones complementarias, como la gammagrafía de tiroides, la ecografía ginecológica, la citología de esputo o el proteinograma, han formado parte de otros protocolos diagnósticos similares. Sin embargo, han ido siendo descartadas por su baja sensibilidad o porque los tumores que identificaban podían ser diagnosticados mediante otras pruebas ya presentes en el estudio diagnóstico inicial. Otra razón para no incluir algunas de estas pruebas u otras técnicamente más complejas, como la TAC torácica o, más recientemente, la tomografía por emisión de positrones (PET), es que, en general, identifican tumores sin posibilidades de tratamiento y, por tanto, para un protocolo diagnóstico de estas características, carecen de interés^(6-abbruzzese'94, 10-altman'86, 22-abbruzzese'95, 24-levine'85, 92-hainswort'02, 188-lassen'99, 189-kole'98, 190-bohislavizki'00).

Cabe, por último, hacer algunos comentarios sobre el TSOH y la colonoscopia. A diferencia de los protocolos americanos y de las nuevas recomendaciones de la guías clínicas europeas, nosotros no consideramos necesario el TSOH como una prueba útil en el procedimiento diagnóstico de un *cáncer de presentación metastásica*. En primer lugar, porque, si bien como test de screening está demostrado que consigue una disminución de la mortalidad global por cáncer colorectal, esta disminución se debe precisamente a la detección de pacientes en estadios precoces de la enfermedad^(191-letsou'87). En el caso del cáncer colorrectal avanzado no existe este mayor impacto en cuanto a la supervivencia por el hecho de detectar pacientes con un tumor primario de colon asintomático, y tampoco cambiaría de forma radical el tratamiento, que será fundamentalmente paliativo mediante la administración de quimioterapia y/o la exéresis de las metástasis cuando éstas fueran únicas o restringidas a un solo órgano.

En segundo lugar, porque el TSOH tiene su mayor indicación en la detección precoz del cáncer de colon. Incluso cuando es realizado por personal experto genera un número importante de falsos positivos, que pueden llegar a ser del 70-80% (192-niv'90, 193--lang'98, 194-anthea'94, 195-lieberman'00). Además, depende de la sensibilidad del test, que oscila entre un 37% a un 79% según se utilice un método cuantitativo sencillo o métodos inmunohistoquímicos más sofisticados, que detectan la presencia de hemoglobina humana en la muestra. Estos últimos, sólo disponibles de forma muy reciente (196-allison'96, 197-church'97, 198-ederer'97).

La colonoscopia también fue una exploración a discutir en el estudio diagnóstico del *cáncer de presentación metastásica* y el CMOD. Resulta interesante comentar los resultados del estudio de Liebermann (195-lieberman'00). Sobre una serie de más de 20.000 colonoscopias, separó aquellas realizadas en pacientes con síntomas abdominales inespecíficos (dolor abdominal difuso, constipación, diarrea) de las realizadas sobre pacientes completamente asintomáticos desde el punto de vista abdominal. Fue interesante observar que en el grupo de pacientes con síntomas inespecíficos no se detectó mayor patología colorrectal que entre los completamente asintomáticos. Esta observación y otras similares, unida a las limitadas opciones terapéuticas realmente beneficiosas para el paciente con un cáncer colorrectal avanzado, no justifican la realización de una colonoscopia, a no ser que los síntomas del paciente así lo indiquen, mostrando una clínica realmente compatible con un cáncer colorrectal como la rectorragia o la oclusión intestinal.

Finalmente, tras la aplicación del Estudio Adicional, quedaron 70 pacientes sin diagnóstico, que continuaron siendo objeto de estudio y seguimiento. Este estudio, que nosotros denominamos Estudio Exhaustivo, junto con el seguimiento, permitió el diagnóstico de 18 tumores primarios más, la mayoría neoplasias de pulmón no célula pequeña o tumores digestivos, pero en ningún

caso considerados candidatos a un tratamiento específico o claramente beneficioso en una fase avanzada de la enfermedad.

El hecho de obtener el diagnóstico en menos de una cuarta parte de estos casos auténticamente considerados como CMOD, y de no identificar ningún paciente con un tumor primario favorable, confirma lo reportado por otras series. Éstas demuestran que la aplicación de estudios de laboratorio o radiológicos extensos y exhaustivos no suponen un beneficio para el diagnóstico o tratamiento de la mayoría de los pacientes^(9-greco'01, 24-levine'84, 199-nystrom'97, 200-leonard'93).

6.2. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DEL CÁNCER DE PRESENTACIÓN METASTÁSICA EN NUESTRO MEDIO

El segundo objetivo de esta tesis consistió en recoger la casuística de los pacientes con *cáncer de presentación metastásica* y cáncer de primario desconocido en nuestro medio, y describir los grupos de pacientes con tumores primarios conocidos que fueran tratables en función de su forma de presentación o tipo histológico.

6.2.1. INCIDENCIA DEL CÁNCER DE PRESENTACIÓN METASTÁSICA EN NUESTRO MEDIO

Esta tesis no pretendía ser un estudio epidemiológico exhaustivo de todos los casos con cáncer avanzado que se presentan en la CSUB, sino, básicamente, reproducir una realidad clínica, identificando aquellos pacientes con *cáncer de presentación metastásica* que ingresan en un Área de Medicina o en un Servicio de Oncología Médica de un Hospital General. No se contabilizaron los pacientes de otros Servicios, o aquellos que acudían a Consultas Externas o a Urgencias y que, por la razón que fuera, no terminaban ingresando en el Hospital.

Nuestro registro se componía de 234 pacientes correspondientes a la definición de *cáncer de presentación metastásica*, reclutados en un periodo de 5 años. El Servicio de Medicina Interna reclutó la mayoría de los pacientes (75%), fundamentalmente a causa de las características propias de un Servicio que desempeña un importante papel como diagnosticador. Sin embargo, el porcentaje de pacientes que posteriormente a la aplicación del estudio diagnóstico serían etiquetados de CMOD fue significativamente inferior a los reclutados por parte de Oncología Médica. Estos datos nos informan de la existencia de un sesgo entre ambos servicios. De cara a realizar una aproximación sobre el número de pacientes con *cáncer de presentación metastásica*

que ingresan en un Hospital General, hemos preferido excluir aquellos pacientes procedentes de Oncología Médica.

La CSUB, incluido el ICO, registra en total unos 3600 casos nuevos de cáncer cada año^(201-ribas'98). De éstos, ingresan en el Servicio de Medicina Interna para su estudio o valoración unos 200. Esta cifra representa una población aproximada de 1000 pacientes cada cinco años, sin restar los que no cumplirían los criterios de exclusión de nuestro estudio (adenopatías laterocervicales o axilares). Según estos datos, la incidencia de *cáncer de presentación metastásica* entre los pacientes con cáncer ingresados en el Servicio de Medicina Interna de nuestra institución se situaría en torno al 15%, y el porcentaje de pacientes con un auténtico CMOD, en torno al 4%.

Las mayores series de cáncer de origen desconocido publicadas en la literatura son las del M.D. Anderson, el grupo holandés y las del Hospital de Yale-New Haven, esta última con más de 60 años de registro. Ambas establecen una tasa de incidencia para el CMOD respecto al total de pacientes diagnosticados de cáncer que va del 0.5 al 7%, dependiendo de la definición utilizada, de la población de pacientes a estudio, y del alcance y duración del procedimiento diagnóstico utilizado^(6-abbruzzese'94, 10-altman'85, 133-wouw'02). Por su parte, el *cáncer de presentación metastásica* representa como mínimo el 15% de los pacientes que consultan por un tumor sólido, como se desprende de algunos estudios realizados en los años 80 cuando se empezaban a incorporar en el estudio diagnóstico nuevas técnicas de imagen, como la ecografía y, sobre todo la TAC^(136-karsell'82).

Para poder comparar nuestros datos con las series publicadas fue preciso diferenciar algunas situaciones particulares. Este es el caso de los pacientes que debutan con adenopatías laterocervicales o inguinales, o de aquellas mujeres que se presentan con un adenocarcinoma ganglionar axilar sin evidencia de tumor primario tras un Estudio Básico Inicial. En nuestro estudio, excluimos estas

formas de presentación, en primer lugar, porque habitualmente no constan en las series publicadas, a pesar de recibir el nombre de adenopatías laterocervicales, inguinales o axilares de origen desconocido. En segundo lugar, porque son formas de presentación más propias de un Área Quirúrgica que de una de Medicina y, finalmente, porque en estos casos la actuación a seguir es diferente de la “habitual”. Supone completar un estudio de extensión dirigido, y enfocar el proceso diagnóstico hacia los territorios ORL, el área genitoretal o la mama, según corresponda. En estos casos, en ausencia de otras metástasis, y tanto si se descubre el tumor primario como si no, el tratamiento será similar o idéntico al de un tumor primario localmente avanzado de esas localizaciones.

Dentro del conjunto de CMOD, existen otras situaciones que podríamos llamar síndromes o situaciones de presentación metastásica especiales. En algunas series se las considera casos particulares no incluibles en la categoría de CMOD. Sin embargo, en la mayoría sí son incluidas, pero matizando que pertenecen a un subgrupo de mejor pronóstico. En cualquier caso, responden totalmente a la definición de *cáncer de presentación metastásica*, y tras completarse un estudio diagnóstico básico, también a la definición de CMOD. Estas formas de presentación consideradas de mejor pronóstico, son fundamentalmente la ascitis maligna o la carcinomatosis peritoneal en mujeres con histología de adenocarcinoma, la afectación ganglionar difusa con predominio por la línea media en pacientes jóvenes e histología de carcinoma indiferenciado, y, en general, cualquier paciente con histología de adenocarcinoma pobremente diferenciado o carcinoma indiferenciado.

6.2.2. FORMAS DE PRESENTACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE LOS DIFERENTES TUMORES PRIMARIOS DIAGNOSTICADOS.

Al finalizar el estudio se efectuó una relación de la incidencia de los tumores primarios que se presentaron como *cáncer de presentación metastásica*, siendo el cáncer de pulmón no microcítico el tumor primario que se identificó con mayor frecuencia, seguido por el cáncer de pulmón célula pequeña, próstata, mama y ovario, estos últimos considerados tratables. En los varones se mantuvo el predominio del cáncer de pulmón, seguido de lejos por el cáncer de próstata, páncreas y colorectal. Sin embargo, las mujeres ofrecieron un panorama distinto en relación con los tumores primarios encontrados. El cáncer de pulmón no microcítico no fue el tumor primario más frecuente, sino el de mama y el de ovario.

La mayoría de los pacientes tenían dos o más localizaciones metastásicas. Las localizaciones más frecuentes fueron hueso, hígado y SNC, y el cáncer de pulmón fue con mucho el principal origen en todas ellas. Por tanto, debe sospecharse siempre la existencia de un cáncer de pulmón subyacente ante la presencia de metástasis de cualquier localización, aunque únicamente el 21.3% de las neoplasias pulmonares diagnosticadas fueron carcinomas de célula pequeña y, por tanto, teóricamente susceptibles de tratamiento específico en una fase avanzada de la enfermedad.

El mejor rendimiento diagnóstico se produjo en las metástasis del SNC y las peritoneales, con una identificación del tumor primario cercana al 90%, y una asociación entre las metástasis cerebrales y el cáncer de pulmón del 67%, y entre la carcinomatosis peritoneal y el cáncer de ovario en mujeres del 79%. Por tanto, en el caso de metástasis en el SNC nos parece indicado una TAC torácica y/o broncoscopia sistemática si tras un estudio diagnóstico no se hubiera identificado el tumor primario, y en el caso de la carcinomatosis peritoneal en las mujeres,

plantearla como un carcinoma de ovario o de la superficie peritoneal, mientras no se demuestre lo contrario.

En total, fue posible diagnosticar el tumor primario en el 77.8% de los casos, en el 59.8% tras el Estudio Básico Inicial, en el 10.3% tras el Estudio Adicional y en el restante 7.7% tras el Estudio Exhaustivo y/o seguimiento.

Según lo especificado en la metodología, y atendiendo a la definición de CMOD, que implica no realizar más pruebas diagnósticas de las necesarias para asegurar el diagnóstico de todos aquellos tumores primarios tratables, sólo deben considerarse como tales aquellos pacientes con un Estudio Básico Inicial y Estudio Adicional negativos. Esta situación en nuestra serie representó el 29.9% de los pacientes con un *cáncer de presentación metastásica* a estudio.

Este grupo de pacientes, identificados como CMOD, aportó unos resultados interesantes respecto a la incidencia de los tumores primarios subyacentes. En primer lugar, únicamente fue posible diagnosticar el tumor primario en el 25.7% de los casos considerados CMOD, y eso a pesar de que se realizaron estudios exhaustivos y un seguimiento reglado. Esta cifra es equivalente a la aportada en numerosas series y, por tanto, nos orienta hacia el hecho de que las poblaciones fueran muy similares. En segundo lugar, la incidencia de tumores primarios hallados tras realizar los estudios complementarios fue superponible a la reportada en estas mismas series: carcinoma de pulmón no microcítico, cáncer de páncreas, cáncer gástrico y colorrectal^(6-abbruzzese'94, 9-greco'01, 10-altman'85, 133-wouw'02).

El cáncer de pulmón seguido, entre otros, del cáncer de páncreas y del colorrectal, son algunas de las localizaciones primarias que con mayor frecuencia se detectan en los pacientes diagnosticados de CMOD en la literatura. Estos diagnósticos deben ser considerados como de poco beneficio terapéutico, a pesar de que en la actualidad disponemos de tratamientos quimioterápicos más

eficaces. Consideramos que la amplitud de exploraciones complementarias que supone su diagnóstico y el consiguiente retraso en el inicio del tratamiento equilibran este beneficio teórico, teniendo en cuenta, además, que son pacientes sin una sintomatología orientativa hacia estos diagnósticos y una radiografía de tórax y una TAC abdomino-pélvica negativas. Por último, en caso de presentar un estado general adecuado, estos pacientes sin diagnóstico de tumor primario son susceptibles de tratamiento quimioterápico sistémico con esquemas de “amplio espectro” que incluyen combinaciones de platino con taxanos, etopósido, gemcitabina, raltitrexed u otras nuevas drogas con resultados prometedores^(70-wagener'91, 90-hainsworth'97, 93-briasoulis'00, 202-greco'00).

6.3. FACTORES PRONÓSTICOS

El tercer objetivo de esta tesis consistió en estudiar una serie de variables, algunas ya descritas en la literatura y otras incorporadas por nosotros en este estudio, para comprobar su relación con la supervivencia^(6-abbruzzese'94, 9-greco'01, 35-hillen'00, 133-wouw'02, 139-31-mayordomo'94, 151-abbruzzese'89).

En general, el pronóstico de los pacientes afectos de un *cáncer de presentación metastásica* fue malo. Conceptualmente todos ellos presentaban una enfermedad neoplásica diseminada y, por tanto, cabía esperar una supervivencia global baja. En nuestro estudio, ésta no superó los 6 meses, siendo la supervivencia global al primer año del 20% y a los 5 años del 3.0%.

Con respecto a los pacientes diagnosticados de CMOD, la supervivencia fue algo inferior respecto del total de pacientes con un *cáncer de presentación metastásica* (14.3% al año y 1.4% a los 5 años). La mediana fue de 5.0 meses, con un IC95% de 4.1-6.3, lo cual está en concordancia con la mayoría de series de la literatura, que sitúan la supervivencia de estos pacientes entre los 3 y los 6 meses^(6-abbruzzese'94, 9-greco'01, 10-altman'85, 133-wouw'02).

El estudio sobre el grupo total de pacientes confirmó la identificación del tumor primario como el factor pronóstico fundamental, fundamentalmente cuando el tumor primario correspondía al grupo de tumores definidos al inicio del estudio como "tratables". Sobre el resto de variables, únicamente pudimos demostrar que fueran claramente independientes la localización metastásica dominante, el estado funcional, el tipo histológico y haber recibido tratamiento sistémico con quimio u hormonoterapia.

Realizando un análisis más pormenorizado de las categorías incluidas en cada una de estas variables, identificamos la afectación pleural, ganglionar y ósea

como de mejor pronóstico, y la afectación metastásica múltiple o las metástasis cerebrales como las de peor. Este dato es compatible con la mayoría de series que tratan de identificar los factores pronósticos favorables para el CMOD, y también, en general, para cualquier cáncer en un estadio avanzado de la enfermedad.

Con respecto a la histología, nuestros resultados fueron también comparables a los aportados por la literatura. En síntesis, un carcinoma o un adenocarcinoma indiferenciado, o un tumor neuroendocrino, se relacionaron con una mayor expectativa de vida que un adenocarcinoma metastásico^(6-abbruzzese'94, 9-greco'01, 133-wouw'02, 151-abbruzzese'89).

Estudiamos también la modalidad de tratamiento, y si éste fue local (radioterapia o cirugía), sistémico (quimioterapia u hormonoterapia) o se tomaron únicamente medidas de soporte paliativo. El análisis univariante demostró que cualquier medida terapéutica administrada a este tipo de pacientes se corresponde significativamente con un incremento en la supervivencia. Sin embargo, sólo la modalidad de tratamiento sistémico fue seleccionada como una variable independiente en el análisis multivariante. El tratamiento sistémico - independientemente de otros factores como el estado funcional, la forma de diseminación o la histología- repercutió significativamente en la supervivencia. Resultó beneficioso tanto si este tratamiento se realizaba en el grupo de pacientes con tumor primario conocido como desconocido.

Nos llamó la atención que algunas variables vinculadas al pronóstico en algunos estudios consultados^(6-abbruzzese'94), como la albúmina, la LDH o la carga tumoral, no fueron seleccionadas para realizar el estudio multivariante; y en el caso de la carga tumoral, ésta no resultó siquiera estadísticamente significativa en el análisis univariante. Por este motivo, decidimos realizar un segundo análisis multivariante, esta vez sin que fuera el programa stepwise quien escogiera las

variables más óptimas. En este nuevo análisis introdujimos forzosamente la LDH, y concluimos que a pesar de ello, este factor no podía considerarse en nuestro estudio como un factor pronóstico independiente en el total de pacientes con un *cáncer de presentación metastásica*.

Finalmente, aplicamos este mismo análisis en el grupo de pacientes etiquetados como CMOD. Identificamos como variables significativas dentro de un modelo univariante el estado funcional, la LDH, la localización metastásica dominante, la localización tumoral primaria y el hecho de recibir tratamiento sistémico. Tras la aplicación de análisis multivariante y la subdivisión de algunas de estas variables en categorías, pudimos concluir que las metástasis ganglionares, hepáticas y óseas únicas o como formas de presentación dominantes, la LDH normal y el tratamiento sistémico con quimioterapia constituían factores pronósticos favorables. Por el contrario, las metástasis múltiples o del SNC, la LDH alterada o la ausencia de tratamiento quimioterápico resultaron ser desfavorables, lo cual es comparable con la mayoría de series consultadas, a excepción de las metástasis hepáticas, que en algunas series son consideradas como factores pronósticos desfavorables^(6-abbruzzese'94).

En cuanto a la consideración de tratable o no tratable en el grupo de pacientes con CMOD, no resultó ser un factor pronóstico, y tampoco el tipo histológico o la realización de tratamientos locales con finalidad paliativa, como la cirugía o la radioterapia, aunque este hecho podría explicarse por el escaso número de pacientes pertenecientes a este grupo.

7. CONCLUSIONES.



7. RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. Este trabajo demuestra que la entidad clínica *cáncer de presentación metastásica* puede suponer hasta un 15% de los pacientes ingresados con cáncer en un Servicio de Medicina Interna de un Hospital General.

2. Definir la entidad *cáncer de presentación metastásica* resultó esencial como punto de partida para la elaboración de un programa de exploraciones diagnósticas que faciliten la identificación rápida y eficaz del tumor primario responsable.

3. El criterio para diseñar el Algoritmo Diagnóstico de exploraciones complementarias estará condicionado por las localizaciones tumorales primarias cuyo diagnóstico queremos garantizar. Por tanto, la distribución y el tipo de exploraciones a realizar debe asegurar la identificación de todos aquellos pacientes con un tumor primario considerado tratable en una fase avanzada de la enfermedad.

4. Conceptualmente, el *cáncer de presentación metastásica* y la entidad clínica conocida como *cáncer metastásico de origen desconocido (CMOD)* son completamente distintos. El CMOD se define como un grupo heterogéneo de tumores que se presentan inicialmente con metástasis y para los que un estudio básico debidamente protocolizado para asegurar el diagnóstico de todos aquellos tumores primarios tratables, no es capaz de identificar la localización original de la neoplasia. Por tanto, no debería diagnosticarse ningún CMOD sin antes haber realizado un conjunto predeterminado de exploraciones diagnósticas.

5. El Algoritmo Diagnóstico consistió en un estudio anatomopatológico convencional de las metástasis junto a la realización de una exploración física,

radiografía de tórax y analítica de sangre estándar, y determinación en suero de los marcadores tumorales PSA, α FP y β HCG. Una vez finalizada esta fase, fue posible diagnosticar el tumor primario en el 59.8% de los casos, con una sensibilidad del 76.9% y un valor predictivo positivo del 76.5%. La segunda fase consistió en la realización de una TAC abdomino-pélvica y una mamografía (mujeres) en aquellos pacientes que permanecían todavía sin diagnóstico. El resultado fue positivo para la identificación del origen de la enfermedad en el 25.6% de los pacientes estudiados, un tercio de los cuales se consideraron tratables. Este porcentaje supuso aumentar en un 10.3% el total de pacientes diagnosticados.

6. La exploración física y la radiografía de tórax fueron las exploraciones de mayor rendimiento diagnóstico, con un valor predictivo positivo del 72% y del 74%, respectivamente. Dentro de la exploración física, el tacto rectal y las exploraciones mamaria y ginecológicas fueron las que en mayor medida aportaron signos relacionados con un posible tumor primario. Por tanto, deben tenerse siempre en cuenta ante un paciente con un *cáncer de presentación metastásica*.

Respecto a los marcadores tumorales, solamente el PSA demostró una sensibilidad y un valor predictivo suficiente, lo cual lo sitúa como imprescindible en cualquier estudio diagnóstico de este tipo. Otros marcadores, como la α FP o la β HCG, no se mostraron tan sensibles, aunque sí específicos en la detección de tumores germinales. Los demás marcadores tumorales aportaron fundamentalmente confusión, debido al gran número de falsos positivos y negativos que presentaron, y deben ser cuestionados como herramientas diagnósticas en estos pacientes.

7. Con la información anatomopatológica basada exclusivamente en las tinciones convencionales, el estudio de las metástasis permitió por sí sólo el diagnóstico del 12% de los pacientes.

Respecto a las técnicas inmunohistoquímicas, no parece que representen todavía un factor determinante en el proceso diagnóstico de estos pacientes. En la actualidad, estas técnicas siguen teniendo un papel confirmatorio del diagnóstico emitido con las técnicas convencionales, y se precisan paneles de mayor sensibilidad, así como la incorporación de nuevos marcadores más selectivos, en especial los relacionados con tumores primarios tratables.

8. El Algoritmo Diagnóstico propuesto facilitó la orientación del tumor primario en el 70.1% de los pacientes con *cáncer de presentación metastásica* utilizando un número limitado de exploraciones, y permitió dividir a estos pacientes en tres grandes grupos:

- Pacientes con un tumor primario conocido y tratable (27.8%)
- Pacientes con un tumor primario conocido y no tratable (43.3%)
- Pacientes con un tumor primario desconocido o CMOD (29.9%)

El grupo de pacientes considerados auténticos CMOD supuso casi 2/3 del total de pacientes que debutaron con un *cáncer de presentación metastásica*.

9. Una vez finalizado el Algoritmo Diagnóstico, tanto un estudio exhaustivo como el seguimiento posterior o las necropsias realizadas no identificaron ningún caso con un tumor primario tratable. Por tanto, consideramos validado el Algoritmo Diagnóstico propuesto en ese trabajo, ya que todos los pacientes con un tumor primario previamente seleccionado como susceptible de tratamiento específico fueron identificados.

10. El cáncer de pulmón fue el tumor primario más frecuente entre los pacientes con un *cáncer de presentación metastásica*. En los varones, el cáncer de pulmón fue claramente el tumor primario más frecuente, con casi un 50% de todos los diagnósticos, seguido por el cáncer de próstata y el de páncreas, con un 8.8% y un 5.3% respectivamente; sin embargo, entre las mujeres, si bien el cáncer de pulmón siguió siendo el más frecuente, las diferencias con el cáncer de mama

y ovario fueron mínimas. En porcentajes, el cáncer de pulmón supuso un 19.1%, y tanto el de mama como el de ovario, un 17.5%.

11. La histología más frecuente fue adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado, seguido del carcinoma indiferenciado o adenocarcinoma mal diferenciado y, en tercer lugar, el carcinoma neuroendocrino y el carcinoma de célula pequeña. En todos ellos, el tumor primario más frecuente resultó ser el cáncer de pulmón.

12. Las localizaciones metastásicas no ganglionares principales fueron las óseas, cerebrales y hepáticas. Todas las formas de presentación, excepto la carcinomatosis peritoneal, se asociaron al cáncer de pulmón como el tumor primario más frecuente. En el caso de las metástasis cerebrales, el cáncer de pulmón estuvo presente en más del 65% de los casos, lo cual hace recomendable la realización de una TAC torácica en estos pacientes, en especial si se plantea una maniobra quirúrgica sobre el SNC.

13. Las metástasis óseas en los varones con un *cáncer de presentación metastásica* revisten una importancia especial, ya que hasta en un 20% pueden estar asociadas a un cáncer de próstata y, por tanto, es importante descartar esta posibilidad, por tratarse de un tumor primario susceptible de tratamiento específico, incluso en una fase avanzada de la enfermedad.

Por su parte, en las mujeres, tanto el cáncer de mama como el de ovario fueron los tumores primarios más frecuentes asociados a determinadas formas de presentación. La presentación en forma de ascitis maligna o carcinomatosis peritoneal se asoció a un tumor primario de ovario en el 79% de los casos y al de mama en el 14%. En el caso de las metástasis óseas, el cáncer de mama fue el tumor primario más frecuente, con el 33% de los casos. Estos resultados consolidan la importancia de la TAC abdomino-pelvica y la mamografía en el estudio básico del *cáncer de presentación metastásica*.

14. El pronóstico de los pacientes afectados de un *cáncer de presentación metastásica* fue malo. Conceptualmente todos ellos presentaban una enfermedad neoplásica diseminada y, por tanto, cabía esperar una supervivencia global baja. En nuestro estudio, ésta no superó los 6 meses, siendo la supervivencia global al primer año del 20% y a los 5 años del 3.0%.

15. El estudio sobre el grupo total de pacientes afectados de un *cáncer de presentación metastásica* confirmó la identificación del tumor primario como el factor pronóstico fundamental, especialmente cuando el tumor primario correspondía al grupo de tumores tratables definidos al inicio del estudio: cáncer de próstata, mama, ovario y los tumores germinales. Por tanto, un Algoritmo Diagnóstico que garantice la detección de estas localizaciones debería considerarse eficaz.

16. Sobre el resto de variables pronósticas, pudimos demostrar como claramente independientes la localización metastásica dominante, el estado funcional, el tipo histológico y haber recibido tratamiento sistémico con quimio u hormonoterapia. Un análisis más pormenorizado de las categorías incluidas en cada una de estas variables identificó la afectación pleural, ganglionar y ósea como de buen pronóstico, y la afectación metastásica múltiple o las metástasis cerebrales como asociadas a un peor pronóstico.

17. El estado funcional (ECOG 0-1), la histología de carcinoma indiferenciado o adenocarcinoma mal diferenciado, y el tumor neuroendocrino o de célula pequeña, se relacionaron también de forma significativa con un mejor pronóstico. Por el contrario, un estado funcional malo (ECOG 2-3) y el adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado, presentaron un peor pronóstico.

18. Respecto a la modalidad de tratamiento realizado, el análisis univariante demostró que cualquier medida terapéutica administrada a este tipo de pacientes se corresponde significativamente con un incremento en la supervivencia. Sin embargo, en el análisis multivariante, únicamente el hecho de recibir tratamiento sistémico resultó ser una variable independiente y significativamente favorable. Este resultado no sólo fue válido para el conjunto global de pacientes con *cáncer de presentación metastásica*, fueran tratables o no, sino también para los pacientes posteriormente etiquetados como CMOD. Por tanto, aconsejamos siempre que el estado funcional ECOG sea ≤ 1 y las condiciones del paciente lo permitan la administración de tratamiento sistémico, haya sido identificado o no el tumor primario responsable.

8. BIBLIOGRAFÍA.



-
1. Ayoub JP, Hubbard KP, Lenzi R. Unknown primary carcinomas: diagnosis and management. In: Pazdur R (ed): Medical oncology. A comprehensive review. New York, PRR. Inc., 2nd Edition, 1996, pp 559-66.
 2. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of. *Ann Oncol* 2001; 12:1057-8.
 3. Raber MN. Cancers of unknown primary origin. In: Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ (eds): Manual of oncologic therapeutics. Philadelphia, J.B.Lippincott Company, 3th Edition, 1995, pp 308-11.
 4. NCCN. Practice guidelines in oncology. Occult primary. Version 1,2001. National Comprehensive Cancer Network. Inc.
 5. Mennel RG. Logical approach to the Unknown Primary Cancer. Tumor panel sessions. *Am Soc Clin Oncol* 2001.
 6. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, et al. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1994; 12:1272-80.
 7. Stewart JF, Tattersall MHN, Woods RL, et al. Unknown primary adenocarcinoma: incidence of overinvestigation and natural history. *Br Med J* 1979; 1:1530-3.
 8. Steckel RJ, Kagan AR. Diagnostic persistence in working up metastatic cancer with an unknown primary site. *Radiology* 1980; 134:367-9.
 9. Greco FA, Hainsworth JD. Cancer of unknown primary site. In: De Vita V.T, Hellman S, Rosenberg S.A (eds.): Cancer: Principles and practice of oncology. Philadelphia, PA. J.B. Lippincott, 6th Edition, 2001, pp 2537-60.
 10. Altman E, Cadman E. An analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site. *Cancer* 1986; 57:120-4.
 11. Neumann KH, Nystrom JS. Metastatic cancer of unknown origin: nonsquamous cell type. *Semin Oncol* 1982; 9:427-34.
 12. Abbruzzese JL, Lenzi R, Raber MN, et al. The biology of unknown primary tumors. *Semin Oncol* 1993; 20:238-43.
 13. Muir C. Cancer of unknown primary site. *Cancer* 1995; 75:353-6.
 14. McCredie M, Coates M, Churches T, et al. Cancer incidence in New South Wales, Australia. *Eur J Cancer* 27: 928-931, 1991
 15. Greco FA, Vaughn WK, Hainsworth JD. Advanced poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: recognition of a treatable syndrome. *Ann Intern Med* 1986; 104:547-53.
 16. Hainsworth JD, Dial TW, Greco FA. Curative combination chemotherapy for patients with advanced poorly differentiated carcinoma of unknown primary site. *Am J Clin Oncol* 1988; 11:138-95.
 17. Strnad CM, Grosh WW, Baxter J, et al. Peritoneal carcinomatosis of unknown primary site in women: a distinctive subset of adenocarcinoma. *Ann Intern Med* 1989; 111:213-7.
 18. Patel J, Nemoto T, Rosner D, et al. Axillary lymph node metastasis from

-
- an occult breast cancer. *Cancer* 1981; 47:2923-7.
19. Gaast VD, Verweij J, Henzen-Logmans SC et al. Carcinoma of unknown primary: identification of a treatable subset? *Ann Oncol* 1990; 1:119-22.
 20. Sporn JR, Greenberg BR. Empirical chemotherapy in patients with carcinoma of unknown primary. *Am J Med* 1990; 88:49-55.
 21. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, et al. Eds.: *Cancer Incidence in Five Continents: Volume VI*. Oxford University Press, New York, 1992.
 22. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R, et al. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *J Clin Oncol* 1995; 13:2094-103.
 23. Barista I, Celik I, Güllü I. Integrating the time factor into the definition of metastasis of unknown origin. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:51.
 24. Levine MN, Drummond MF, Labelle RJ. Cost-effectiveness in the diagnosis and treatment of carcinoma of unknown primary origin. *Can Med Ass J* 1985; 133:977-87.
 25. Maiche AG. Cancer of unknown primary. A retrospective study based on 109 patients. *Am J Clin Oncol* 1993; 16:26-9.
 26. Diggs CH. Cancer of unknown primary site. Deciding how far to carry evaluation. *Postgrad Med* 1989; 86:186-92.
 27. Siday MK., Bosman FT, Orenstein JM, Silverberg SG. Differential Diagnosis of Metastatic Tumors. In: Silverberg SG, et al. *Surgical Pathology and Cytopathology*. Churchill Livingstone, 3rd Edition, 1997, pp 303-26.
 28. Mackay B, Ordonez NG. Pathological evaluation of neoplasms with unknown primary tumor site. *Semin Oncol* 1993; 20:206-28.
 29. Ordoñez N. The clinical challenge of unknown primary tumors. Tumor panel sessions. *Am Soc Clin Oncol* 1998.
 30. Hainsworth JD, Greco FA. Management of patients with cancer of unknown primary site. *Oncology* 2000; 14:574-6.
 31. Hammar SP. Metastatic adenocarcinoma of unknown primary origin. *Hum Pathol* 1998; 29:1393-402.
 32. Motzer RJ, Rodriguez E, Reuter VE, et al. Molecular and cytogenetic studies in the diagnosis of patients with poorly differentiated carcinomas of unknown primary site. *J Clin Oncol* 1995; 13: 274-82.
 33. Bosl GJ, Ilson DH, Rodriguez E, et al. Clinical relevance of the i(12p) marker chromosome in germ cell tumors. *J Nat Cancer Inst* 1994; 86:349-55.
 34. Tot T. Adenocarcinomas metastatic to the liver: the value of cytokeratins 20 and 7 in the search for unknown primary tumors. *Cancer* 1999; 85:171-7.
 35. Hillen HF. Unknown primary tumours. *Postgrad Med J* 2000; 76:690-3.
 36. Yam LT, Winkler CF, Janckila AJ, et al. Prostatic cancer presenting as metastatic adenocarcinoma of undetermined origin: immunodiagnosis by

prostatic acid phosphatase. *Cancer* 1983; 51:283-7.

37. Ruddon RW, Norton SE. Use of biological markers in the diagnosis of cancers of unknown primary tumor. *Semin Oncol* 1993; 20:251-60.
38. Corwin DJ, Gown AM. Review of selected lineage-directed antibodies useful in routinely processed tissues. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113:645-52.
39. Gown AM, Vogel AM. Monoclonal antibodies to human intermediate filament proteins. Analysis of tumors. *Am J Clin Pathol* 1985; 84:413-24.
40. Gown AM, Vogel AM. Monoclonal antibodies to human intermediate filament proteins. Distribution of filament proteins in normal human tissues. *Am J Pathol* 1984; 114:309-21.
41. Gown AM, Bacchi CE. Cost Effective Immunohistochemistry. Short Course # 13, United States and Canadian Academy of Pathology, 1998.
42. Feinmesser R, Miyazaki I, Cheung R, et al. Diagnosis of nasopharyngeal carcinoma by DNA amplification of tissue obtained by fine-needle aspiration. *N Eng J Med* 1992; 326:17-21.
43. Netto GJ. Logical approach to the Unknown Primary Cancer. Tumor panel sessions. *Am Soc Clin Oncol* 2002.
44. Hansen HH, Daugaard. Tratamiento del carcinoma de origen primario desconocido: ¿ha habido algún cambio?. *Ann Oncol (Edición Española)* 2001; 10:687-8.
45. Nordstrom DG, Tewfik HH, Latourette HB. Cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5:73-6.
46. Rosen PP. Axillary lymph node metastases in patients with occult noninvasive breast carcinoma. *Cancer* 1980; 46:1298-306.
47. Ransom DT, Patel SR, Keeney GL, et al. Papillary serous carcinoma of the peritoneum. A review of 33 cases treated with platin-based chemotherapy. *Cancer* 1990; 66:1091-4.
48. Dalrymple JC, Bannatyne P, Russell P, et al. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: a clinicopathologic study of 31 cases. *Cancer* 1989; 64:110-5.
49. 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. *J Clin Oncol* 1987; 5:1275-80.
50. Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA. Cisplatin-based combination chemotherapy in the treatment of poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown primary site. *J Clin Oncol* 1992; 10:912-22.
51. Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA. Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary site: a newly recognized clinicopathologic entity. *Ann Intern Med* 1988; 109:364-71.

-
52. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin: Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991; 68:227-32.
 53. Johnson RO, Castro R, Ansfield FJ. Response of primary unknown cancers to treatment with 5-fluorouracil. *Cancer Chemother Rep* 1964; 38:63.
 54. Moertel CG, Reitemeier RJ, Schutt AJ, et al. Treatment of the patient with adenocarcinoma of unknown origin. *Cancer* 1972; 30:1469-72.
 55. Valentine J, Rosenthal S, Arseneau JC. Combination chemotherapy for adenocarcinoma of unknown primary origin. *Cancer Clin Trials* 1979; 2:265.
 56. McKeen E, Smith F, Haidak D, et al. Fluorouracil, adriamycin and mitomycin-C for adenocarcinoma of unknown origin. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1980; Abstract.
 57. Rudnick S, Tremont S, Staab E, et al. Evaluation and therapy of adenocarcinoma of unknown primary. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1981; Abstract.
 58. Anderson H, Thatcher N, Rankin E, et al. VAC (vincristine, adriamycin and cyclophosphamide) chemotherapy for metastatic carcinoma from an unknown primary site. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19:49.
 59. Bedikian AY, Valdivieso M, Bodey GP, et al. Sequential chemotherapy for adenocarcinoma of unknown primary. *Am J Clin Oncol* 1983; 6:219.
 60. Jadeja J, Legha S, Burgess M, et al. Combination chemotherapy with 5-fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide, and cis-platinum in the treatment of adenocarcinoma of unknown primary and undifferentiated carcinomas. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1983; Abstract.
 61. Fiore JJ, Kelsen DP, Gralla RJ, et al. Adenocarcinoma of unknown primary origin: treatment with vindesine and doxorubicin. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:591-4.
 62. Goldberg RM, Smith FP, Ueno W, et al. Fluorouracil, adriamycin and mitomycin in the treatment of adenocarcinoma of unknown primary. *J Clin Oncol* 1986; 4:395.
 63. Pasterz R, Savaraj N, Burgess M. Prognostic factors in metastatic carcinoma of unknown primary. *J Clin Oncol* 1986; 4:1652-7.
 64. Sulkes A, Uziely B, Isacson R, et al. Combination chemotherapy in metastatic tumors of unknown origin. 5-Fluorouracil, adriamycin and mitomycin C for adenocarcinomas and adriamycin, vinblastine and mitomycin C for anaplastic carcinomas. *Isr J Med Sci* 1988; 24:604-10.
 65. Van der Gaast A, Verweij J, Planting AST, et al. 5-fluorouracil, doxorubicin and mitomycin C (FAM) combination chemotherapy for metastatic adenocarcinoma of unknown primary. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24:765.
 66. Treat J, Falchuk SC, Tremblay C, et al. Phase II trial of methotrexate-FAM

-
- in adenocarcinoma of unknown primary. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25:1053.
67. Bécouam Y, Brunet R, Barbé-Gaston C. Fluorouracil, doxorubicin, cisplatin and altretamine in the treatment of metastatic carcinoma of unknown primary. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25:861-5.
 68. Kambhu I, Kelsen D, Niedzwiecki D, et al. Phase II trial of mitomycin-C, vindesine and adriamycin and predictive variables in the treatment of patients with adenocarcinoma of unknown primary site. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1986; Abstract.
 69. Lenzi R, Abbruzzese J, Amato R, et al. Cisplatin, 5-FU and folinic acid for the treatment of carcinoma of unknown primary: a phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991; Abstract.
 70. Wagener DJT, de Muelder PHM, Burghouts JT, et al. Phase II trial of cisplatin for adenocarcinoma of unknown primary site. *Eur J Cancer* 1991; 27:755.
 71. Raber MN, Faintuch J, Abbruzzese JL, et al. Continuous infusion 5-fluorouracil, etoposide and cis-diamminedichloroplatinum in patients with metastatic carcinoma of unknown primary origin. *Ann Oncol* 1991; 2:519-20.
 72. Van der Gaast A, Henzen-Logmans SC, Planting AS, et al. Phase II study of oral administration of etoposide for patients with well- and moderately-differentiated adenocarcinomas of unknown primary site. *Ann Oncol* 1993; 4:789-90.
 73. Rigg A, Cunningham D, Gore M, et al. A phase I/II study of leucovorin, carboplatin and 5-fluorouracil (LCF) in patients with carcinoma of unknown primary site or advanced oesophagogastric/pancreatic adenocarcinomas. *Br J Cancer* 1997; 75:101-5.
 74. Warner E, Goel R, Chang J, et al. A multicentre phase II study of carboplatin and prolonged oral etoposide in the treatment of cancer of unknown primary site. *Br J Cancer* 1998; 77:2376-80.
 75. Woods RL, Fox RM, Tattersall MHN, et al. Metastatic adenocarcinomas of unknown primary site: a randomized study of two combination-chemotherapy regimens. *N Eng J Med* 1980; 303:87-9.
 76. Schildt RA, Kennedy PS, Chen TT, et al. Management of patients with metastatic adenocarcinoma of unknown primary origin: a Southwest Oncology Group study. *Cancer Treat Rep* 1983; 67.
 77. Eagan RT, Therneau TM, Rubin J, et al. Lack of value for cisplatin added to mitomycin-doxorubicin combination chemotherapy for carcinoma of unknown primary site. A randomized trial. *Am J Clin Oncol* 1987; 10:82-5.
 78. Milliken ST, Tattersall MH, Woods RL, et al. Metastatic adenocarcinoma of unknown primary site. A randomized study of two combination chemotherapy regimens. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23:1645-8.

-
79. Falkson CI, Cohen GL. Mitomycin C, epirubicin and cisplatin versus mitomycin C alone as therapy for carcinoma of unknown primary origin. *Oncology* 1998; 55:116-21.
 80. Ilson DH, Saltz L, Enzinger P, et al. Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:3270.
 81. Bleiberg H. CPT-11 in gastrointestinal cancer. *Eur J Cancer* 1999; 35:371.
 82. Fujita A, Takabatabe H, Tagaki S, et al. Phase I study of cisplatin, ifosfamide and irinotecan with rhG-CSF support in advanced non-small cell lung cancer. *Oncology* 1999; 54:301.
 83. Mori K, Machida S, Yoshida T, et al. A phase II study of irinotecan and infusional cisplatin with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor support for advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 43:467.
 84. Saltz LB, Spriggs D, Schaaf LJ, et al. Phase I clinical and pharmacologic study of weekly cisplatin combined with weekly irinotecan in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 1998; 16:3858.
 85. Devore R 3rd, Johnson D, Crawford J, et al. Irinotecan plus cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Oncology* 1998; 12:79.
 86. Raymond E, Chaney SG, Taamma A, et al. Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. *Ann Oncol* 1998; 9:1053.
 87. Ducreux M, Fizazi K, Daniel C, et al. Updated results of a phase I trial of "Tomudex" in combination with oxaliplatin (L-OHP) in advanced solid tumors: A promising and active combination. *Eur Soc Clin Oncol* 1998, Abstract 602.
 88. Manegold C, Buchholz E, Kloeppel R, et al. Phase I dose-escalating study of "Tomudex" and cisplatin in metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): preliminary results. *Eur Soc Clin Oncol* 1998; Abstract 487.
 89. Cocconi G, Cunningham D, Van Cutsem E, et al. Open, randomized, multicenter trial of irinotecan versus fluorouracil plus high-dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. Tomudex Colorectal Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16:2943.
 90. Hainsworth JD, Erland JB, Kalman LA, et al. Carcinoma of unknown primary site: treatment with 1-hour paclitaxel, carboplatin, and extended-schedule etoposide. *J Clin Oncol* 1997; 15:2385-93.
 91. Greco FA, Burris HA 3rd, Erland JB, et al. Carcinoma of unknown primary site. *Cancer* 2000; 89:2655-60.
 92. Hainsworth JD. Carcinoma of unknown primary site. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD (eds.): *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. Melville, NY. PRR, Inc., 6th Edition, 2002, pp 593-601.
 93. Briasoulis E, Kalofonos H, Bafaloukos D, et al. Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: a phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2000; 18:3101-7.

-
94. Van der Gaast A, Verweij J, Henzen-Logmans SC, et al. Carcinoma of unknown primary: Identification of a treatable subset. *Ann Oncol* 1990; 1:119-23.
 95. Richardson RL, Shoumacher RA, Fer MF, et al. The unrecognized extragonadal germ cell cancer syndrome. *Ann Intern Med* 1981; 94:181-6.
 96. Merson M, Andreola S, Galimberti V, et al. Breast carcinoma presenting as axillary metastases without evidence of a primary tumor. *Cancer* 1992;70:504-8.
 97. Ellerbroek N, Holmes F, Singletary E, et al. Treatment of patients with isolated axillary nodal metastases from an occult primary carcinoma consistent with breast origin. *Cancer* 1990; 66:1461-7.
 98. Parsons SL, Watson SA, Steele RJ. Malignant ascites. *Br J Surg* 1996; 83:6-14.
 99. Brown HK, Healey JH. Metastatic cancer to the bone. In: De Vita V.T, Hellman S, Rosenberg S.A (eds.): *Cancer: Principles and practice of oncology*. Philadelphia, PA. J.B. Lippincott, 6th Edition, 2001, pp 2713-29.
 100. Rodichok LD, Ruckdeschel JC, Harper GR, et al. Early detection and treatment of spinal epidural metastases: the role of myelography. *Ann Neurol* 1986; 20:696-702.
 101. Kent DL, Larson EB. Magnetic resonance imaging of the brain and spine: is clinical efficacy established after the first decade?. *Ann Intern Med* 1988; 108:402-24.
 102. Righi PD, Sofferman RA. Screening unilateral tonsillectomy in the unknown primary. *Laryngoscop* 1995; 105:548-50.
 103. DeSanto LW, Neel HB. Squamous cell carcinoma: metastasis to the neck from unknown or undiscovered primary. *Otolaryngol Clin North Am* 1985; 18:505-13.
 104. Davidson BJ, Spiro RH, Patel S, et al. Cervical metastases of occult origin: the impact of combined modality therapy. *Am J Surg* 1994; 168:395-99.
 105. Hainsworth JD, Greco FA. Carcinoma of unknown primary site. In: Stein JH, Ed.: *Internal Medicine*. Boston, MA: Little and Brown, 2nd Edition, 1987, pp 1135-1139.
 106. Klauser JM, Gutman M, Inbar M, et al. Unknown primary melanoma. *J Surg Oncol* 1983; 24:129-31.
 107. Panagopoulos E, Murray DR. Metastatic melanoma of unknown primary origin: a study of 30 cases. *J Surg Oncol* 1983; 23:8-10.
 108. Reintgen DS, McCarty KS, Woodard B, et al. Metastatic malignant melanoma with an unknown primary. *Surg Gynecol Obstet* 1983; 56:335-40.
 109. Giuliano AE, Cochran AJ, Morton DL. Melanoma from unknown primary site and amelanotic melanoma. *Semin Oncol* 1982; 9:442-7.
 110. Johnston WW. The malignant pleural effusion: a review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer* 1985;

-
- 56:905-9.
111. Fenton KN, Richardson JD. Diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Am J Surg* 1995; 170:69-74.
 112. Ruckdeschel JC. Management of malignant pleural effusions. *Semin Oncol* 1995; 22(2, Suppl 3): 58-63.
 113. Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 1994; 20:56-64.
 114. Schrupp DS, Nguyen DM. Malignant pleural and pericardial effusions. In: De Vita V.T, Hellman S, Rosenberg S.A (eds.): *Cancer: Principles and practice of oncology*. Philadelphia, PA. J.B. Lippincott, 6th Edition, 2001, pp 2729-35.
 115. Fentiman IS, Rubens RD, Hayward JL. A comparison of intracavitary talc and tetracycline for the control of pleural effusions secondary to breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22:1079-81.
 116. Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 1986; 100:278-84.
 117. Bozzetti F, Dolci R, Bignami P, et al. Patterns of failure following surgical resection of colorectal cancer liver metastases: rationale for a multimodal approach. *Ann Surg* 1987; 205:264-70.
 118. Butler J, Attiyeh FF, Daly JM. Hepatic resection for metastases of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162:109-13.
 119. Kemeny MM, Goldberg DA, Browning S, et al. Experience with continuous regional chemotherapy and hepatic resection as treatment of hepatic metastases from colorectal primaries: a prospective randomized study. *Cancer* 1985; 55:1265-70.
 120. Meta-Analysis Group in Cancer: Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:252-8.
 121. Cohen AM, Schaeffer N, Higgins J. Treatment of metastatic colorectal cancer with hepatic artery combination chemotherapy. *Cancer* 1986; 57:1115-17.
 122. Laufman LR, Nims TA, Guy JT, et al. Hepatic artery ligation and portal vein infusion for liver metastases from colon cancer. *J Clin Oncol* 1984; 2:1382-89.
 123. Kemeny N, Daly J, Reichman B, et al. Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Intern Med* 1987; 107:459-65.
 124. Ayoub JP, Hess KR, Abbruzzese MC, et al. Unknown primary tumors metastatic to liver. *J Clin Oncol* 1998; 16:2105-12.
 125. DeAngelis LM. Management of brain metastases. *Cancer Invest* 1994; 12:156-65.
 126. Choi KN, Withers HR, Rotman M. Intracranial metastases from

-
- melanoma: clinical features and treatment by accelerated fractionation. *Cancer* 1985; 56:1-9.
127. DeLaney T, Wright DC, Orr K, et al. Interstitial I-125 brachytherapy for malignant brain tumors: a phase I-II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1989; Abstract 365A.
 128. Loeffler JS, Kooy HM, Wen PY, et al. The treatment of recurrent brain metastases with stereotactic radiosurgery. *J Clin Oncol* 1990; 8:576-82.
 129. DeAngelis LM, Mandell LR, Thaler HT, et al. The role of postoperative radiotherapy after resection of single brain metastases. *Neurosurgery* 1989; 24:798-805.
 130. Lester SG, Morphis JG, Hornback NB, et al. Brain metastases and testicular tumors: need for aggressive therapy. *J Clin Oncol* 1984; 2:1397-1403.
 131. Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer* 1986; 8:832-39.
 132. Mayordomo JI, Guerra JM. Toward an evaluation of patients with cancer of unknown origin based on the histological diagnosis. A proposed algorithm. *Med Clin Barc* 1994; 102:423-6.
 133. Van de Wouw AJ, Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW, et al. Epidemiology of unknown primary tumours; incidence and population-based survival of 1285 patients in Southeast Netherlands, 1984-1992. *Eur J Cancer* 2002; 38:409-13.
 134. Nystrom JS, Weiner JM, Wolf RM, et al. Identifying the primary site in metastatic cancer of unknown primary site at presentation. Inadequacy of roentgenographic procedures. *JAMA* 1979; 241:381-3.
 135. McMillan JH, Levine E, Stephens RL. Computed tomography in the evaluation of metastatic adenocarcinoma from unknown primary site. *Radiology* 1982; 143:143-6.
 136. Karsell PR, Sheedy PF, O'Connell MJ. Computed tomography in search of cancer of unknown origin. *JAMA* 1982; 248:340-3.
 137. Hainsworth JD, Wright EP, Johnson DH, et al. Poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: clinical usefulness of immunoperoxidase staining. *J Clin Oncol* 1991; 9:1931-8.
 138. Hainsworth JD, Greco FA. Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. *N Engl J Med* 1993; 329:257-63.
 139. Le Chevalier T, Cvitkovic E, Caille P, et al. Early metastatic cancer of unknown primary site at presentation. A clinical study of 302 consecutive autopsied patients. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2035-9.
 140. ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; AJCC, American Joint Committee on Cancer.
 141. CIM-9-MC: classificació internacional de malalties, 9^a revisió, modificació clínica -2^a ed. 1993. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social.

-
142. SPSS Base 11,0. Manual del usuario. SPSS Inc. Chicago, IL. 2001.
 143. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53:457-81.
 144. STATA. Reference manual. Computing resource center. Los Angeles, California. 1989.
 145. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50:163-70.
 146. Cox DR. Regression models and life tables. *J Roy Stat Soc* 1972; 34:187-220.
 147. Análisis de regresión de Cox. SPSS Base 11,0. Manual del usuario. SPSS Inc. Chicago, IL. 2001, pp:109-16.
 148. Borràs JM, Borràs J, Bosch FX, et al. Càncer Catalunya 2001. L'Hospitalet: Institut Català d'Oncologia, Departament de Sanitat i Seguretat Social; 2001.
 149. Didolkar MS, Fanous N, Elias EG, et al. Metastatic carcinomas from occult primary tumors: a study of 254 patients. *Ann Surg* 1977; 186: 625-30.
 150. Lenzi RL, Abbruzzese JL, Abbruzzese M, et al. Diagnostic evaluation of patients with metastatic tumors of unknown primary: A standardized approach. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; Abstract.
 151. Abbruzzese JL. An effective strategy for the evaluation of unknown primary tumors. *Cancer Bull* 1989; 41:157-61.
 152. Lortholary A, Abadie-Lacourtoisie S, Guerin O, et al. Cancers of unknown origin: 311 case. *Bull Cancer* 2001; 88:619-27.
 153. Vazquez-Ribera F, Barón-Duarte FJ, López-López R. Diagnóstico y tratamiento de cáncer de origen desconocido. *An Med Interna* 2000; 17:603-8.
 154. Li F, Kishida T, Kobayashi M. Serum iron and ferritin levels in patients with colorectal cancer in relation to the size, site, and disease stage of cancer. *J Gastroenterol* 1999; 34:195-9.
 155. Mercadante S, Gebbia V, Marrazzo A, et al. Anaemia in cancer: pathophysiology and treatment. *Cancer Treat Rev* 2000; 26:303-11.
 156. Ludwig H, Fritz E. Anemia in cancer patients. *Semin Oncol* 1998; 25(3 Suppl 7):2-6.
 157. Gordon SR, Smith RE, Power GC. The role of endoscopy in the evaluation of iron deficiency anemia in patients over the age of 50. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1963-7.
 158. Starney TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317:909-16.
 159. Pavlidis N, Kalef-Ezra J, Briassoulis E, et al. Evaluation of six tumor markers in patients with carcinoma of unknown primary. *Med Pediatr Oncol* 1994; 22:162-7.
 160. Ruddon RW. Tumor markers in the recognition and management of poorly differentiated neoplasms and cancers of unknown primary. *Semin*

-
- Oncol 1982; 9:416-26.
161. Milovic M, Popov I, Jelic S. Tumor markers in metastatic disease from cancer of unknown primary origin. *Med Sci Monit* 2002; 8:25-30.
 162. Koch M, McPherson TA. Carcinoembryonic antigen levels as an indicator of the primary site in metastatic disease of unknown origin. *Cancer* 1981;1242-4.
 163. Gupta MK, Arciaga R, Bocci L, et al. Measurement of a monoclonal-antibody-defined antigen CA 19-9 in the sera of patients with malignant diseases. *Cancer* 1985; 56:277-83.
 164. Hess KR, Abbruzzese MC, Lenzi R, et al. Classification and regression tree analysis of 1000 consecutive patients with unknown primary carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999; 5:3403-10.
 165. Loy TS, Calaluce RD. Utility of cytokeratin immunostaining in separating pulmonary adenocarcinomas from colonic adenocarcinomas. *Am J Clin Pathol* 1994; 102:764-7.
 166. Wang NP, Zee S, Zarbo RJ, et al. Coordinate expression of cytokeratins 7 and 20 defines unique subsets of carcinomas. *Appl Immunohist* 1995; 3:99-107.
 167. Savera AT, Torres FX, Linden MD, et al. Primary versus metastatic pulmonary adenocarcinoma: an immunohistochemical study using villin and cytokeratins 7 and 20. *Appl Immunohist* 1996; 4:86-94.
 168. Berezowski K, Stastny JR, Karnstein MJ. Cytokeratins 7 and 20 and carcinoembryonic antigen in ovarian and colonic carcinoma. *Mod Pathol* 1996; 9:426-9.
 169. Maeda T, Kajiyama K, Adachi E, et al. The expression of cytokeratins 7, 19 and 20 in primary and metastatic carcinomas of the liver. *Mod Pathol* 1996; 9:901-9.
 170. Ma CK, Zarbo RJ, Frierson HF, et al. Comparative immunohistochemical study of primary and metastatic carcinomas of the liver. *Am J Clin Pathol* 1993; 99:551-7.
 171. Raab SS, Berg LC, Swanson PE, et al. Adenocarcinoma in the lung in patients with breast cancer; a prospective analysis of the discriminatory value of immunohistology. *Am J Clin Pathol* 1993; 100:27-35.
 172. Ollayos CW, Riordan P, Rushin JM, et al. Estrogen receptor detection in paraffin sections of adenocarcinoma of the colon, pancreas and lung. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118:630-2.
 173. Canver CC, Memoli VA, Vanderveer PL, et al. Sex hormones in non-small cell lung cancer in human beings. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108:153-7.
 174. Bacchi CE, Garcia RL, Gown AM: Immunolocalization of estrogen and progesterone receptors in neuroendocrine tumors of lung, skin, gastrointestinal and female genital tracts. *Appl Immunohist* 1997; 5:17-22.

-
175. DeYoung BR, Wick MR. Immunohistologic evaluation of metastatic carcinomas of unknown origin: an algorithmic approach. *Semin Diagn Pathol* 2000; 17:184-93.
 176. Brown RW, Campagna LB, Dunn JK, et al. Immunohistochemical identification of tumor markers in metastatic adenocarcinoma: A diagnostic adjunct in the determination of primary site. *Am J Clin Pathol* 1997; 107:12-9.
 177. Gamble AR, Bell JA, Pearson D, et al. Use of tumor marker immunohistochemistry to identify primary site of metastatic tumor. *Br Med J* 1993; 306:295-8.
 178. Suster S, Moran CA, Dominguez-Malagon H, et al. Germ cell tumors of the mediastinum and testis: A comparative immunohistochemical study of 120 cases. *Hum Pathol* 1998; 29:737-42.
 179. Arber D, Tamayo R, Weiss LM. Paraffin section detection of the c-kit gene product (CD117) in human tissues: Value in the diagnosis of mast cell disorders. *Hum Pathol* 1998; 29:498-504.
 180. Bohinski RJ, Bejarano PA, Balko G, et al. Determination of lung as the primary site of cerebral metastatic adenocarcinomas using monoclonal antibody to thyroid transcription factor-1. *J Neurooncol* 1998; 40:227-31.
 181. Bejarano PA, Baughman RP, Biddinger PW, et al. Surfactant proteins and thyroid transcription factor-1 in pulmonary and breast carcinomas. *Mod Pathol* 1996; 9:445-52.
 182. Daugaard G. Unknown primary tumours. *Cancer Treat Rev* 1994; 20:119-47.
 183. Saghatchian M, Fizazi K, Borel C, et al. Carcinoma de localización primaria desconocida: estrategia de quimioterapia basada en la diferenciación histológica - resultado de un estudio prospectivo. *Ann Oncol (Edición Española)* 2001; 10:791-6.
 184. Fizazi K, Culine S. Metastatic carcinoma of unknown origin. *Bull Cancer* 1998; 85:609-17.
 185. Brigden ML, Murray N. Improving survival in metastatic carcinoma of unknown origin. *Postgrad Med* 1999; 105:63-4.
 186. Sumi H, Itoh K, Onozawa Y, et al. Treatable subsets in cancer of unknown primary origin. *Jpn J Cancer Res* 2001; 92:704-9.
 187. Stevens KJ, Smith SL, Denley H, et al. Is mammography of value in women with disseminated cancer of unknown origin?. *Clin Oncol* 1999; 11:90-2.
 188. Lassen U, Daugaard G, Eigtved A, et al. 18F-FDG whole body positron emission tomography (PET) in patients with unknown primary tumours (UPT). *Eur J Cancer* 1999; 35:1076-82.
 189. Kole AC, Nieweg OE, Pruijm J, et al. Detection of unknown primary tumors using positron emission tomography. *Cancer* 1998; 82:1160-6.
 190. Bohuslavizki KH, Klutmann S, Kröger S, et al. FDG PET detection of

-
- unknown primary tumors. *J Nucl Med* 2000; 41:816-22.
191. Letsou G, Ballantyne GH, Zdon MJ, et al. Screening for colorectal neoplasms. A comparison of the fecal occult blood test and endoscopic examination. *Dis Colon Rectum* 1987; 30:839-43.
 192. Niv Y. Fecal occult blood test: the importance of proper evaluation. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12:393-5.
 193. Lang CA, Ransohoff DF. What can we conclude from the randomized controlled trials of fecal occult blood test screening?. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10:199-204.
 194. Anthea N, Afroze M, Richard W. Is routine fecal blood testing worthwhile in hospitalized patients?. *Md Med J* 1994; 43:443-5.
 195. Lieberman DA, de Garmo PL, Fleischer DE, et al. Colonic neoplasia in patients with nonspecific GI symptoms. *Gastrointest Endosc* 2000; 51:647-51.
 196. Allison JE, Tekawa IS, Ramson LJ, et al. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 1996; 334:155-9.
 197. Church TR, Ederer F, Mandel JS. Fecal occult blood screening in the Minnesota study: sensitivity of the screening test. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1440-8.
 198. Ederer F, Church TR, Mandel JS. Fecal occult blood screening in the Minnesota study: role of chance detection of lesions. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1423-8.
 199. Nystrom JS, Weiner JM, Heffelfinger-Juttner J, et al. Metastatic and histologic presentations in unknown primary cancer. *Semin Oncol* 1997; 4:53-8.
 200. Leonard RJ, Nystrom JS. Diagnostic evaluation of patients with carcinoma of unknown primary tumor site. *Semin Oncol* 1993; 20:244-50
 201. Ribas J, Clèries R, Sanz S, et al. Registre hospitalari de tumors 1998. Servei d'Epidemiologia i Registre del Càncer. Institut Català d'Oncologia; 1998.
 202. Greco FA, Erland JB, Patton JF, et al. Carcinoma of unknown primary site (CUPS): Long-term follow-up after taxane-based chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; Abstract 2279A.

