

Cáncer metastásico de origen primario desconocido

Metastatic neoplasms of unknown primary origin

Dr. Regino Rodríguez Acosta; Dr. Jorge Carr González; Dr. Carlos Sarduy Ramos; Dr. Robert Téllez Velázquez

Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Se realizó un estudio para caracterizar pacientes fallecidos por cáncer metastásico de origen primario desconocido durante el quinquenio 1998-2002 en el Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Manuel Ascunce Domenech de Camagüey. El universo ascendió a 57 fallecidos. Los principales síntomas fueron astenia, anorexia, dolor, pérdida de peso, náusea, disnea, palidez, tos, fiebre, vómitos y hemoptisis, en más del 50 % de los fallecidos. Las metástasis fueron fundamentalmente viscerales, en el hígado (40, 4 %) y pulmón (31, 7 %); además aparecieron en hueso (22, 8 %) y encéfalo (15, 8 %). El sitio primario del cáncer se conoció durante la necropsia en el 86 % se ubicó en páncreas, estómago, próstata, riñón y colon principalmente. El adenocarcinoma moderadamente diferenciado representó la variante histológica más frecuente. La supervivencia en la mayoría no sobrepasó los 12 meses.

DeCS: METÁSTASIS DEL NEOPLASMA; NEOPLASMAS PRIMARIOS DESCONOCIDOS.

ABSTRACT

A study was carried out to characterize patients deceased for metastatic cancer of primary unknown origin during the quinquennium 1998-2002 in Manuel Ascunce Provincial Hospital of Camagüey. The universe rose to 57 deceased. The main symptoms were mainly visceral (61, 4 %), among them liver (40, 4 %) and lung (31, 7 %); besides bone (22, 8 %) and brain (15, 8 %). The primary site of cancer was known during necropsy in the 86 %, located fundamentally in pancreas, stomach, prostate, kidney and colon. The adenocarcinoma moderately differentiated represented the most frequent histologic variant. Survival in the majority of these patients did not surpass the 12 months.

DeCS: NEOPLASMS METASTASIS; UNKNOWN PRIMARY NEOPLASMS.

INTRODUCCIÓN

No es raro que una enfermedad neoplásica maligna se manifieste por primera vez por metástasis viscerales o ganglionares sin ningún indicio de localización del cáncer primario en la valoración inicial.^{1, 2} Algunos autores plantean que no hay consenso en cuanto al grado de valoración necesaria antes de concluir que no es posible precisar el sitio del cáncer primario;¹ pero la mayoría de las autoridades concuerdan con que deben llevarse a cabo una anamnesis minuciosa, examen físico cuidadoso, exámenes de laboratorio y una radiografía de tórax.³⁻⁵

Un estudio realizado en los EEUU en 302 enfermos con cáncer metastásico de origen primario desconocido (CMOPD) que fueron examinados después de la muerte, se identificó el sitio primario del cáncer en el 27 % durante la vida, en el 57 % en la necropsia y el restante 16 % no se pudo encontrar la neoplasia primaria; se plantea que si no se realiza la necropsia no se descubre el cáncer primario hasta en un 70 u 80 %^{1, 6, 7}; aún no existe un acuerdo universal acerca de la incidencia de este síndrome, aunque varios autores¹⁻³ sugieren que oscila del 3 al 10 %. En Cuba no existe una experiencia abarcadora de este síndrome; no obstante, en 1986 se realiza un estudio con 43 pacientes por Martínez González,⁸ para caracterizar su comportamiento.

También Font Webb ⁹ edita un trabajo con el objetivo de orientar la sistemática diagnóstica de este síndrome.

Un grupo de investigadores ha propuesto que el cáncer primario desconocido aparece por la expansión clonal a predominio de células malignas con fenotipo y genotipo que favorecen la habilidad metastásica, pero no el crecimiento local, o simplemente que el tumor es muy pequeño o que fue realizada la extirpación previa de la neoplasia. ^{1, 2, 10}

La distribución de metástasis es claramente diferente en pacientes con CMOPD en quienes hay un origen primario conocido. ^{2, 7, 10} El pronóstico de la mayoría de los enfermos es desfavorable, no mayor de cinco años en aquellos cuyo tumor se limita a ganglios linfáticos periféricos. ^{1, 11, 12}

Dichos elementos motivan profundizar en las manifestaciones clínicas, conocer las distribuciones de la metástasis y el sitio primario del cáncer identificado en la necropsia, precisar los principales órganos metastizados, así como el diagnóstico histopatológico y el tiempo de supervivencia de estos enfermos ayudarán a caracterizar y comprender el comportamiento de este síndrome.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo para caracterizar pacientes fallecidos por cáncer metastásico de origen primario desconocido durante el quinquenio 1998-2002 en el Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Manuel Ascunce Domenech de Camagüey.

La muestra de la investigación ascendió a 57 fallecidos con metástasis cuya neoplasia primaria fue desconocida en vida de los enfermos.

Criterio de inclusión

- Aquellos con historias clínicas y exámenes complementarios inequívocos sobre la presencia de metástasis (única o múltiple) corroboradas por la necropsia.

Criterio de exclusión:

- Pacientes con historias clínicas que no reflejaron una correcta valoración inicial.
- Los menores de 15 años y a los que no se les realizó necropsia, así como los casos con hemopatías malignas.

Control Semántico

- Cáncer metastásico de origen primario desconocido. ^{1, 3} Enfermedad neoplásica maligna que se manifestó por primera vez por metástasis viscerales y/o ganglionares sin ningún indicio de localización del cáncer primario en la valoración inicial.
- Valoración inicial. ¹² Fue considerada correcta cuando los pacientes tenían en sus historias clínicas las siguientes condiciones:
 1. Interrogatorio exhaustivo.
 2. Examen físico completo.
 3. Exámenes de laboratorios indispensables. Hemograma con diferencial, funciones hepática y renal, y calcio sérico.
 4. Estudios imagenológicos: Como examen indispensable la radiografía de tórax, además de otros que tuvieran justificados por las manifestaciones clínicas (se incluye la tomografía computarizada y exámenes de medicina nuclear: gammagrafías y renografías).
 5. Estudios endoscópicos: En casos especiales justificados sólo por las manifestaciones clínicas (panendoscopia, laparoscopia y rectosigmoidoscopia o colonoscopia).

RESULTADOS

En esta serie predominaron los pacientes con 60 años y más (59, 6 %), mientras que, la frecuencia de pacientes estudiados fue similar en ambos sexos (femenino con 40 % y masculino 51).

Los principales síntomas y signos estuvieron representados por astenia (98, 2 %), pérdida de peso (85, 9 %) y náuseas (73, 7 %). También se presentaron otros

síntomas con frecuencias menores relacionados con las localizaciones de las metástasis o con el cáncer primario (Tabla 1).

Tabla 1. Principales síntomas y signos

Síntomas	No	%
Astenia	56	98,2
Anorexia	54	94,7
Dolor	52	91,2
Pérdida de peso	49	85,9
Náuseas	42	73,7
Disnea	38	66,7
Palidez	36	63,2
cutáneomucosa		
Tos	33	57,9
Fiebre	32	56,1
Vómitos	30	52,6
Hemoptisis	30	52,6
Hepatomegalia	28	49,1
Mareos	26	45,6
Íctero	17	29,8

Fuente: Encuesta.

La distribución de la metástasis fue predominantemente visceral (61, 4 %), seguidas por aquellas de localización visceral y ganglionar (24, 6 %). Mientras que los principales sitios primarios del cáncer, identificados después de la necropsia, fueron el páncreas (24, 6 %), estómago y próstata (8, 8 %), riñón y colon con el 7 % para cada uno. En el caso de los cánceres prostáticos y renales las metástasis sólo fueron viscerales. Debe destacarse que aún después de la necropsia no fue posible identificar el cáncer primario en el 14 % del universo (Tabla 2).

Tabla 2. Sitio primario del cáncer y distribución de las metástasis

Sitio primario del cáncer	Distribución de las metástasis							
	Visceral		Visceral y Ganglionar				Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Páncreas	10	17,5	3	5,3	1	1,8	14	24,6
Estómago	2	3,5	2	3,5	1	1,8	5	8,8
Próstata	5	8,8	-	-	-	-	5	8,8
Riñón	4	7	-	-	-	-	4	7
Colon	1	1,8	2	3,5	1	1,8	4	7
Pulmón	-	-	2	3,5	-	-	2	3,5
Útero	2	3,5	-	-	-	-	2	3,5
Ovario	-	-	2	3,5	-	-	2	3,5
Otros	5	8,8	2	3,5	4	7	11	19,3
Primario	6	10,5	1	1,8	1	1,8	8	14
Desconocido								
Total	35	61,4	14	24,6	8	14	57	100

Fuente: Encuesta.

Las principales metástasis con el sitio primario del cáncer se presentaron en el hígado, el pulmón; los huesos y el encéfalo, que fueron los principales órganos afectados con un 40, 4, 31, 7, 22, 9 y 15, 9 %, respectivamente. En el caso de las metástasis hepáticas el sitio primario del cáncer fue en el páncreas (8, 8 %), seguido por el estómago, próstata y cáncer primario desconocido, con un 7 % para cada uno. Para las metástasis pulmonares la próstata constituyó el fundamental sitio primario (88 %) y luego el riñón (7 %); mientras que en las metástasis óseas fue el páncreas (17, 5 %). En el caso de las metástasis encefálicas lo más significativo fue que en la mayoría de los pacientes (8, 8 %) no se pudo precisar el sitio primario del cáncer aún después de la necropsia (Tabla 3).

Tabla 3. Metástasis según localización de los sitios primarios de cáncer

Sitio primario	Metástasis							
	Hígado		Pulmón		Hueso		Encéfalo	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Páncreas	5	8,8	3	5,3	10	17,5	-	-
Estómago	4	7	-	-	1	1,8	3	5,3
Próstata	4	7	5	8,8	1	1,8	-	-
Riñón	3	5,3	4	7	1	1,8	1	1,8
Colon	3	5,3	3	5,3	-	-	-	-
Desconocido	4	7	3	5,3	-	-	5	8,8
Total	23	40,4	18	31,7	13	22,9	9	15,9

Al distribuir los pacientes según la histopatología del cáncer metastásico y del primario se obtuvo que el adenocarcinoma moderadamente diferenciado fue la variante más frecuente, tanto en el cáncer metastásico (37, 5 %) como en el primario conocido después de la necropsia (20, 4 %) (Tabla 4).

Tabla 4. Histopatología del cáncer metastásico y del primario conocido

Histopatología	No	%
Cáncer metastásico	8	14
Adenocarcinoma moderadamente diferenciado	3	37,5
Carcinoma bien diferenciado	2	25
Cáncer primario conocido	49	80
Adenocarcinoma moderadamente diferenciado	10	20,4
Adenocarcinoma poco diferenciado	4	8,2
Carcinoma diferenciado	3	6,1
Carcinoma epidermoide	3	6,1

Fuente: Encuesta.

En cuanto al tiempo de supervivencia, luego del diagnóstico del cáncer metastásico, en el 77, 2 % fue de doce meses, aunque dentro de este período la mayoría de los fallecidos vivió durante los primeros cuatro meses (35, 1 %) (Tabla 5).

Tabla 5. Tiempo de supervivencia luego del diagnóstico de las metástasis

Tiempo de supervivencia (meses)	de No	%
0-4	20	35,1
5-8	16	28,1
9-12	8	14
13-16	5	8,8
17 y más	8	14
Total	57	100

Fuente: Encuesta.

DISCUSIÓN

El CMOPD es una entidad relativamente frecuente que en algunas series alcanza del 3 al 10 % de todos los cánceres.¹ Sus características fundamentales son la ausencia clínica del tumor primario, patrón metastásico impredecible y la agresividad, por lo que sus manifestaciones clínicas dependen del sitio de la metástasis; el 60 % de estos enfermos presenta más de dos localizaciones al diagnóstico.¹⁻⁴ El deterioro del estado general, la anorexia, astenia, pérdida de peso, palidez cutáneomucosa, el dolor y la fiebre, constituyen los síntomas acompañantes más habituales.^{2, 6, 13} Moreno Nogueira et al,² encuentran en sus series hepatomegalias en un 37 % de los casos; dolor en el 26 % (fundamentalmente óseo), manifestaciones respiratorias entre el 18 y 27 %, además de ascitis, íctero, convulsiones (17 %) y tos. Resultados similares se encontraron en esta investigación aunque con porcentajes superiores. Barry et al,¹⁰ opinan que la presentación clínica de pacientes con CMOPD es en extremo variada, lo cual justifica cualquier diferencia porcentual entre las manifestaciones clínicas, ello también depende de la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

La distribución del cáncer primario conocido después de la necropsia es diferente a las de los cánceres evidentes,¹² en la investigación cubana de Martínez González,⁸ en la década de los 80 los principales sitios primarios fueron: pulmón, ganglio, tiroides y páncreas; sin embargo, series recientes arrojan resultados similares a los encontrados

en el presente estudio, por ejemplo, investigaciones norteamericanas y españolas ^{1, 2} plantean que el lugar más común del tumor primario es el páncreas (26, 5 %); para otros, las localizaciones pulmonar y hepatobiliar se encuentran en segundo lugar lo cual no fue corroborado en este trabajo, pues esta posición la ocuparon el estómago y la próstata.

Varios autores ^{4, 6, 14} coinciden en que el estudio postmortem logra identificar del 30 al 80 % de los tumores primarios responsables del CMOPD; no obstante, aproximadamente en el 16 % de los fallecidos no se logra diagnosticar el sitio primario, lo cual puede ser explicado por regresión espontánea del tumor primario o porque éste fuera tan pequeño que no se pueda identificar incluso en la autopsia. ^{2, 3}

Autores consultados ^{3, 7, 13} coinciden con los resultados de esta serie al señalar que la distribución visceral de la metástasis es la más frecuente, oscila entre 63 y 86 %, seguidos por aquellas de localización ganglionar; aunque en esta investigación se ubicó en el tercer lugar. Barry et al, ¹⁰ plantean que las vísceras más frecuentes afectadas son el pulmón e hígado. Otros autores ^{3, 7, 13} también informan la pleura (12 %) y la piel (9 %). Hay que tener presente que la metástasis del CMOPD tiene un comportamiento diferente a la de los cánceres manifiestos, por ejemplo, las metástasis óseas no son comunes en el cáncer pancreático obvio, igual ocurre con las metástasis pulmonares o hepáticas que son raras en el cáncer prostático conocido, no así en el que está clínicamente oculto. ^{1, 2}

Daugaard, ¹⁵ plantea que basado en el aspecto obtenido con hematoxilina y eosina el patólogo regularmente es capaz de dilucidar si la neoplasia es metastásica o primaria; los hallazgos histológicos más comunes encontrados en la literatura son los adenocarcinomas bien diferenciados y moderadamente diferenciados hasta el 60 %. Se recomienda para los pocos diferenciados la inmunohistoquímica, microscopía electrónica y análisis citoquímico. ¹⁶⁻¹⁸

En general, para la mayoría de los enfermos de CMOPD el pronóstico es desfavorable, con una supervivencia media de cinco a diez meses, la totalidad de los informes revisados plantea una mortalidad superior al 70 % durante el primer año del diagnóstico. ^{12, 19, 20} La supervivencia varía en los siguientes subgrupos y depende de factores pronósticos reconocidos como son la histología, la quimiosensibilidad, el sexo,

masa tumoral, los órganos afectados y condiciones subyacentes de los enfermos.^{12, 19,}
²⁰ Sin embargo, Shahab¹² plantea que un grupo de pacientes puede lograr una vida prolongada en dependencia del tipo histológico y del esquema terapéutico que se emplee.

CONCLUSIONES

1. El 50 % del universo presentó astenia, anorexia, dolor, pérdida de peso, náuseas, disnea, palidez, tos, fiebre, hemoptisis y vómitos.
2. Predominó la metástasis de localización visceral, cuyos sitios primarios del cáncer identificado en la necropsia fueron el páncreas, estómago, próstata, riñón y colon; sin embargo, una octava parte de los pacientes se mantuvo con el criterio de CMOPD aún después de la necropsia.
3. El adenocarcinoma moderadamente diferenciado representó la variante histológica más frecuente. La supervivencia en la mayoría de estos pacientes no superó los 12 meses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ihde DC. Estudio del paciente con cáncer metastásico de sitio primario desconocido. En: Bennett JC, Plum F, editores. Cecil. Tratado de Medicina Interna. Vol 2. Ciudad de La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 1998. p. 1211-4.
2. Moreno Nogueira AJ, Gavilán F, Rey C, Dorta Delgado FJ. Cáncer metastásico de origen primario desconocido. En: Moreno Nogueira AJ, Gavilán F, Rey C, Dorta Delgado FJ, editores. Oncología médica. T 2. Barcelona: Editorial Masson; 1999. p. 1501-14.
3. Mortimer JE, Arquette MA. En: Carey CF, Lee HH, Woeltje KF, editores. The Washington manual of medical therapeutics. 30 Ed. St. Louis: Lippincott-Raven; 1999. p. 379-81.
4. Steckel RJ, Kagan AR. Diagnostic persistence in working up metastatic cancer with an unknown primary site. Radiology. 1990;134:367-71.
5. Motzer RJ, Rodríguez E, Reuter VE. Molecular and cytogenetic studies in the diagnosis of patients with poorly differentiated carcinomas of unknown primary site. J Clin Oncol. 1995;13:274.

6. Le Chevalier T, Cuitkovic E, Caille P. Early metastatic cancer of unknown primary origin at presentation: a clinical study of 302 consecutive autopsied patients. *Arch Intern Med.* 1998;148:2035.
7. Cesne A, Le Chevalier T, Caille P. Metastases de cancer, point depart inconnu: enseignement of 302 autopsies. *Press Medicale.* 1999;20:1369-73.
8. Martínez González J. Estudio de 43 pacientes con tumores metastásicos con primitivo desconocido. *Rev Cubana Oncol.* 1986;2(3):317-26.
9. Font Webb F, Díaz Salas, Pérez Solano. Sistemática diagnóstica frente a una metástasis con tumor primario desconocido. *Rev Cubana Oncol.* 1989;5(1-2):9-15.
10. Barry C, Lembersky, Thomas LC. Unknown primary site metastatic. *Clin Med Norteam* 1996;1:145-62.
11. Van Der Gaast A, Verweiji J, Planting A. Simple pronostic model to predict survival in patients with undifferentiated carcinoma of unknown primary site. *J Clin Oncol.* 1995;13:1720.
12. Shahab N, Perry M. Metastatic cancer unknown primary site [Internet]. 2002 [citado 17 Sep 2002]. Disponible en: <http://www.emedicine.com/med/topic1463.htm#septionbibliography>
13. Hess KR, Abbruzzese JL, Hess KR. Unknown primary carcinoma natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol.* 1994;12:1272.
14. Didolkar MS, Fanous N, Elias Eg. Metastatic carcinomas from occult primary tumors: study of 254 patients. *Ann Surg.* 1977;186:625.
15. Daugaard G. Unknown primary tumours. *Cancer Treat Rev.* 1994;20:119.
16. Cotian RS, Kumar V, Collins T. Robbins. *Patología estructural y funcional.* 6 ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2000.
17. Nystrom JS, Weiner JM, Heffeldfinger JJ. Metastatic and hitologic presentation in unknown primary cancer. *Semi Oncol.* 1999;4:53-8.
18. Makay B, Ordoñez NG. Pathological evaluation of neoplasm with unknown primary tumor site. *Semi Oncol.* 1993;20:206.
19. Mayordomo JI, Guerra IM, Guijarro C. Neoplasm of unknown primary site: a clinicopathological study of autopsied patients. *Tumor.* 1993;79:321.
20. Murphy GP, Lawrence W, Lenhard RE. *Clinical oncology.* 2 ed. Vol 2., Georgia (Atlanta): American Cancer Society; 1995.

Recibido: 22 de octubre de 2003.

Aceptado: 26 de abril de 2004.

Dr. Regino Rodríguez Acosta. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.

mcarlos@shine.cmw.sld.cu