

TUMORES PRIMARIOS DESCONOCIDOS DEL REGISTRO POBLACIONAL DE CÁNCER DEL ÁREA METROPOLITANA DE BUCARAMANGA

CARLOS ALBERTO GARCÍA RAMÍREZ, CLAUDIA JANETH URIBE PÉREZ, JUAN MANUEL SANDOVAL OJEDA, MARÍA ALEJANDRA BAQUERO SERRANO, JUAN CARLOS COSTA OSPINO

RESUMEN

Los tumores primarios desconocidos representan un grupo de neoplasias diseminadas de difícil diagnóstico y tratamiento. Se diagnostican después de realizar un abordaje integro con examen físico, paraclínicos y estudio histopatológico sin encontrar sitio primario de origen. Ocupan los primeros lugares de incidencia en cáncer en la población mundial y tiene una baja tasa de supervivencia. **OBJETIVO:** Analizar el desenlace y características clínico patológicos de estos tumores en los pacientes del Registro Poblacional de Cáncer del área metropolitana de Bucaramanga en el período comprendido entre enero de 2000 a diciembre de 2007. **MÉTODO:** Se realizó un estudio de tipo corte transversal, utilizándose como población los pacientes con diagnóstico de tumores primarios desconocidos en un período de 8 años. La información se obtuvo de la base de datos de historias clínicas y base de datos de la Registraduría Nacional. **RESULTADOS:** Hubo una media de edad de 62,12 años, el género más frecuente fue el femenino con 338 casos (60,3 %), subtipo histopatológico de mayor frecuencia fue adenocarcinoma con 206 casos (37,4 %), sitio de origen de que prevaleció fue en pulmón con 31 casos (5,5 %), no se encontró sitio primario por falta de información en la historia clínica en 328 casos (58,6 %). **CONCLUSIONES:** Encontrar el sitio de origen de los tumores primarios desconocidos sigue siendo un problema por lo avanzado de la enfermedad en el momento del diagnóstico y por falta de información en los registros e historias clínica.

PALABRAS CLAVE: Tumor, primario, desconocido, adenocarcinoma, neoplasias, carcinoma, metástasis, incidencia.

SUMMARY

The unknown primary tumors represent a group of spread neoplasms with difficult diagnosis and treatment, manifested by the anatomic-pathological study of metastases. The diagnosed are after performing an adequate approach with physical examination and laboratory without found primary site of origin. Is one of the neoplasms with a high incidence in the world population and has a low survival rate. **OBJECTIVE:** To analyze the clinic-pathological features and outcome of patients in the population based cancer in registry from Bucaramanga metropolitan area in the period from January 2000 to February 2007. **METHOD:** We conducted a cross sectional study with a population of patients diagnosed with unknown primary tumors of the population based Cancer Registry from Bucaramanga metropolitan area in a period of eight years (January 2000 to December 2007). The information was obtained from the population based cancer registry from Bucaramanga metropolitan area, medical records and database of the National Registraduria. **RESULTS:** The average age of diagnostic was 62.12 years, the most frequent histological subtype was adenocarcinoma in 206 cases (37.41 %), the site of origin of this tumors that prevailed was lung with 31 cases (5.54 %), no primary site was found by a lack of information in the medical record in 328 cases (58.71 %). **CONCLUSIONS:** Find the place of origin of the unknown primary tumors remains a problem due to the advanced stage of the disease at diagnosis and the lack of information in the clinical records.

KEYWORDS: Tumor, primary, unknown, adenocarcinoma, neoplasms, carcinoma, metastases, incidence.

Recibido: 27/02/2015 Revisado: 20/03/2015

Aceptado para publicación: 18/04/2015

Correspondencia: Dr. Carlos A García. Universidad Autónoma de Bucaramanga. Campus el Bosque. Calle

157 No. 19-55. Cañaveral Parque. Floridablanca. Santander. Colombia. E-mail: Cgarcia6@unab.edu.co.

INTRODUCCIÓN

Los tumores primarios desconocidos (TPD) se caracterizan por ser parte de un síndrome clínico-patológico que representa un grupo muy heterogéneo de tumores con metástasis y sitio primario indeterminado ^(1,2). Se diagnostican después de realizar una historia clínica adecuada, un examen físico cuidadoso y emplear diferentes herramientas que sirven para tipificar los TPD ⁽⁴⁾. Estas ayudas han evolucionado a lo largo del tiempo en su afán por abordar esta patología de una forma más eficaz ⁽³⁾. Sin embargo, no se ha visto un impacto positivo para el diagnóstico precoz de TPD ^(3,4).

Los TPD ocupan el octavo lugar de los cánceres más frecuentes en el mundo y son la cuarta causa de muerte por tumores malignos en la población general ^(1,4,5). Representan 2 %-5% de los cánceres diagnosticados de *novo* en pacientes que presentan metástasis sin sitio de tumor primario determinado ⁽⁶⁻⁸⁾. Se presentan cerca de 40 000 a 950 000 casos nuevos por año ⁽⁹⁾. La incidencia anual de TPD es 7-12 casos por 100 000 personas en EE.UU ⁽⁷⁾ y 5,3-6,7 por 100 000 personas en Europa ⁽⁵⁾.

Al no encontrar el sitio primario del tumor, se clasifica en dos grupos de (TPD) teniendo en cuenta factores pronósticos como: presentación clínica, factores del huésped, histología tumoral, número, localización de los sitios de metástasis y sensibilidad al tratamiento ⁽³⁾. Un primer grupo favorable, en el cual los tumores expresan características clínico-patológicas similares a los tumores primarios conocidos (15 %-20 %), y un segundo grupo, los no favorables, los cuales tienden a ser de muy mal pronóstico, no expresan ninguna característica benigna en particular (80 %-85 %) ^(5,8).

Los TPD tienen presentaciones clínicas

múltiples y diversos tipos histológicos tumorales que se identifican cuando se trata de hacer un diagnóstico inicial ⁽⁴⁾, se excluyen procesos atípicos pero benignos de las otras lesiones metastásicas y se clasifican dentro de los procesos neoplásicos malignos (carcinomas, sarcomas, linfomas y melanomas) ⁽⁴⁾, en la mayoría de los casos se reportan adenocarcinomas en las zonas de metástasis ⁽⁴⁾. Por otro lado el tiempo empleado en la búsqueda del sitio primario retrasa el inicio del tratamiento lo cual refleja un impacto negativo en cuanto a la supervivencia de los pacientes ⁽⁴⁾. En general las personas con TPD presentan una tasa de supervivencia de 6-9 meses, sin embargo, el grupo de pronóstico favorable puede llegar a tener una media de supervivencia cercana a los 36 meses ⁽¹⁰⁾.

En Colombia los TPD han sido poco estudiados y existen escasos reportes acerca de la incidencia de este tipo de neoplasias en la población nacional. Al ser una patología bastante agresiva y de pobre pronóstico se podría llegar a considerar como un problema de salud pública en Colombia teniendo en cuenta la tasa de incidencia en el mundo, por lo tanto es importante profundizar en cuanto a la frecuencia y el curso de la enfermedad en la población Santandereana. Por tal motivo, el objetivo de este estudio es analizar el desenlace y características clínico-patológicas de los pacientes del Registro Poblacional de Cáncer del Área Metropolitana de Bucaramanga (RPC-AMB) en el período comprendido entre enero de 2000 a diciembre de 2007.

MÉTODO

Se realizó un estudio de tipo corte transversal, utilizándose como población los pacientes con diagnóstico de TPD del RPC-AMB en un período de tiempo de 8 años. Como criterios de inclusión se tuvo en cuenta el diagnóstico histopatológico

de TPD, historia clínica y disponibilidad de los bloques de parafina con material representativo del tumor. Se excluyeron pacientes con más de una neoplasia maligna y en los que no había claridad de diagnóstico histopatológico de TPD.

Una vez seleccionados los casos que cumplían los criterios de inclusión, la información se obtuvo de: historias clínicas, bases de datos de RPC-AMB y de la Registraduría Nacional. Se analizaron variables demográficas como edad, género y lugar de nacimiento, antecedentes clínicos relacionados con cáncer, tipo de biopsia, sitio anatómico de toma muestra para estudio histopatológico, sitio anatómico de origen de TPD, subtipo histopatológico de TPD (basados en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud), perfil de inmunohistoquímica, marcadores tumorales en sangre y esquemas terapéuticos. El análisis estadístico descriptivo incluyó medidas de tendencia central, dispersión, variables numéricas y porcentaje. Para el manejo estadístico de los datos se utilizó el programa *STATA* Versión 10.0 y como programa validante *Epi Info* versión abril 2007 (CDC, EE.UU).

RESULTADOS

De los 560 (100 %) casos seleccionados con TPD, se encontró información completa en las historias clínicas en 232 casos (41,4 %) e información parcial en 328 casos (58,6 %). Hubo predominio del género femenino con 338 casos (60,3 %) vs. 222 casos (39,7 %) en el género masculino. La edad de presentación de TPD se muestra en la Figura 1 y se encontró una edad promedio de 62,12 años. El lugar de nacimiento se determinó en 224 casos (40 %), de los cuales 150 casos (26,7 %) fueron nacidos en el área metropolitana de Bucaramanga. En los antecedentes relacionados con cáncer el consumo de tabaco ocupó el primer lugar con 24 casos (4,2 %), otros antecedentes se

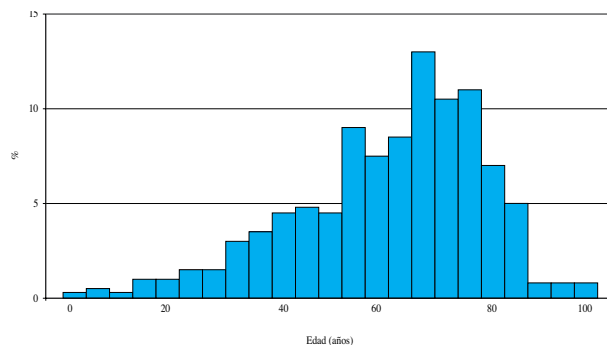


Figura 1. Distribución de edad de los pacientes con TPD del RPC-AMB en el período de enero de 2000 a diciembre de 2007.

Cuadro 1. Antecedentes clínicos relacionados con cáncer en pacientes con TPD del RPC-AMB en el período de enero de 2000 a diciembre de 2007

ANTECEDENTES	CASOS	%
Tabaquismo pesado	24	4,2
Exposición a humo	9	1,6
Infección por HIV	2	0,4
Carcinoma baso celular	1	0,2
Cáncer de páncreas	1	0,2
Cáncer de mama	1	0,2
Cáncer de tiroides	1	0,2
Cáncer de colon	1	0,2
Cáncer de lengua	1	0,2
Cáncer de próstata	1	0,2
Cáncer gástrico	1	0,2
Sarcoma	1	0,2
Meningioma	1	0,2
Negativos	187	33,3
No encontrado	328	58,5
Total	560	100

describen en el Cuadro 1. El tipo de biopsia más utilizado para diagnóstico de TPD fue la biopsia endoscópica con 530 casos (95 %), seguido de pieza quirúrgica en 15 casos (2,5 %), 10 casos por citología (1,6 %) y en 5 casos (9 %) no se encontró información. Los sitios anatómicos más

frecuentes de toma de muestra fueron ganglio linfático 120 casos (21,5 %), hígado 40 casos (7 %), pulmón 25 casos (4,5 %), hueso 21 casos (3,7 %), tejidos blandos 15 casos (2,6 %) y 339 casos (60 %) correspondían a otros órganos o no se encontró información completa. El origen

de los TPD más frecuente fue el pulmón con 31 casos (5,5 %), los demás sitios se aprecian en el Cuadro 2. El adenocarcinoma fue el subtipo histológico más común encontrado en los TPD con 206 casos (37,5%) y en segundo lugar el tumor indiferenciado con 148 casos (26,5 %),

Cuadro 2. Sitio de origen de los TPD de los pacientes con TPD del RPC-AMB en el período de enero de 2000 a diciembre de 2007

LOCALIZACIÓN	MUJERES	HOMBRES	TOTAL	%
No encontrado por falta de información	200	128	328	58,7
Tumor primario no encontrado	26	31	57	10,1
Pulmón	20	11	31	5,5
Ovario	25	0	25	4,6
Estómago	8	7	15	2,6
Ganglio linfático	9	5	14	2,5
Colon	7	6	13	2,3
Hígado	6	3	9	1,7
Tejidos blandos	3	6	9	1,7
Piel	4	2	6	1,0
Otros órganos	30	22	52	9,3
Total	338	223	560	100

Cuadro 3. Subtipo histopatológico de los TPD de los pacientes con TPD del RPC-AMB en el período de enero de 2000 a diciembre de 2007

DIAGNÓSTICO FINAL	MUJERES	HOMBRES	TOTAL	%
Adenocarcinoma	131	73	206	37,5
Tumor indiferenciado	83	66	148	26,5
Carcinoma	87	57	144	25,7
Linfoma	16	12	28	5
Sarcoma	9	7	16	2,8
Melanoma	6	2	8	1,5
Papiloma de plexos coroideos	2	0	2	0,3
Tumor carcinoide	0	1	1	0,1
Craneofaringioma	0	1	1	0,1
Ependimoma	0	1	1	0,1
Glioblastoma	0	1	1	0,1
Leucemia	0	1	1	0,1
Mesotelioma	1	0	1	0,1
Tumor germinal	0	1	1	0,1
Total	338	223	560	100

(Cuadro 3). En el perfil de inmunohistoquímica se encontró que el coctel de queratinas fue el marcador más utilizado para establecer linaje de los TPD con 50 casos (5 %), seguido por vimentina en 20 casos (3,5 %) y antígeno común leucocitario 20 casos (3,5 %), (Cuadro 4). Los pacientes fueron sometidos a diferentes esquemas terapéuticos como quimioterapia en 84 casos (15 %), radioterapia en 55 casos (9,8 %), intervenciones quirúrgicas en 33 casos (5,9 %), cuidados paliativos en 22 casos (4 %) y en 366 casos (65 %) no se encontró información

Cuadro 4. Perfil inmunohistoquímico realizado en pacientes con TPD del RPC-AMB en el período de enero de 2000 a diciembre de 2007

PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICA	PACIENTES	%
Coctel de queratinas	50	9
Vimentina	20	3,5
Antígeno común leucocitario	20	3,5
Antígeno epitelial de membrana	10	1,7
Antígeno prostático específico	10	1,7
Proteína S-100	5	0,8
Receptores hormonales	5	0,8
No inmunohistoquímica	490	79
Total	560	100

completa sobre el tratamiento.

DISCUSIÓN

Los TPD siguen siendo un reto para la oncología puesto que la mayoría de pacientes en el momento del diagnóstico se encuentran en un estadio clínico avanzado, con múltiples metástasis y de pobre pronóstico⁽⁶⁻¹¹⁾. Mohamed Z y col., en el 2013 lo describen como una patología bastante agresiva, con una alta tasa de

replicación y diseminación rápida e impredecible⁽⁷⁾.

Muir C, en el 2006 encontró en su trabajo que la incidencia en áreas pertenecientes a SEER (*Surveillance, Epidemiology, and end Results*) variaba en cuanto a género y sexo, registrando 9,2 casos por 100 000 habitantes para hombres blancos y 6,7 para mujeres blancas, comparado con 11,7 casos por 100 000 personas en hombres negros y 8,1 en mujeres negras⁽¹²⁾. En EE.UU se estima una incidencia de 7-12 casos por 100 000 habitantes comparado con 6 casos por 100 000 al año en Holanda reportando cerca de 2 500 casos nuevos/año^(13,14). Pavlidis N y col., en el 2003 mencionan una incidencia de 18-19 casos por 100 000 habitantes/año en Australia. En Suiza se presenta una incidencia de 4-6 casos por 100 000 habitantes/año⁽¹⁴⁾. Almeda P y col., en el 2003 reporta que en México la incidencia anual es de 7 a 12 casos por 100 000 habitantes⁽¹⁵⁾.

En la población general tiene una media de edad de 59 años a la hora del diagnóstico (rango 20-89 años)⁽¹⁶⁾. Según van de Wouw AJ y col., en el 2003, el pico de incidencia de TPD se da entre los 55-70 años de edad según lo reportado en su estudio⁽¹⁷⁾. Losa F y col., afirma que después de la sexta década de la vida la incidencia del TPD aumenta significativamente⁽¹⁸⁾. En la población de RPC-AMB se calculó una edad promedio de 62,12 años, lo cual concuerda con la literatura médica encontrada. Se presume que tiene un leve predominio por el sexo masculino pero no hay reportes estadísticos que lo sustenten, en niños representan <1 % de todos los tumores sólidos diagnosticados⁽¹⁶⁾.

Para encontrar el sitio primario de tumor es necesario realizar una serie de estudios complementarios⁽¹⁹⁾; para Monzon FA y col., en el 2010 el abordaje inicial de los TPD se basa en el uso de una batería de paraclínicos que complementan el examen físico y la historia clínica⁽²⁰⁾. Stella y col.,⁽²¹⁾ en el 2012 afirman que todo paciente con sospecha de metástasis

y sitio primario de tumor indeterminado debe tener posterior al abordaje inicial un estudio completo de laboratorio (conteo sanguíneo completo, LDH, uro-análisis, sangre oculta en heces, PSA, TSH), estudio imaginológico (RX tórax, abdominopélvico TAC, RMN, PET), dependiendo del género, mamografía en mujeres, US próstata en hombres, endoscopia, colonoscopia, cistoscopia, biopsia de la lesión para inmunohistoquímica y perfil genético⁽¹⁻²³⁾. Hoy día, existe controversia en cuanto al método diagnóstico más eficaz para confirmar de manera precoz el sitio primario de tumor en esta patología. La tomografía por emisión de positrones (PET) se ha venido implementando a lo largo de los años por presentar buenos resultados frente al diagnóstico de sitio primario en los TPD, según Zhu L y col., en el 2013, la PET tiene alta sensibilidad y baja especificidad para la detección de sitio primario en pacientes con TPD⁽³⁾. En los casos de RPC-AMB no se encontró información completa sobre imaginología, lo cual podría ser explicado por la escasa información en los registros clínicos y la ausencia de estas pruebas en los archivos de las instituciones de salud. Según Schwartz A y col., la inmunohistoquímica combinada con la histopatología permite tipificar la clase de tumor y el sitio primario al identificar marcadores inmunológicos órgano-específicos, como por ejemplo: CK7-, CK20+, CDX2+ para adenocarcinomas colorrectales, y CK7+, CK20-, TTF-1+, Napsin-A+ para adenocarcinomas pulmonares⁽⁴⁾. En el 2013 se compara el estudio inmunohistoquímico con el perfil molecular de tumor (PMT), otro paraclínico usado para la identificación de sitio primario en TPD^(23,24), este reportó que el PMT permitió identificar sitio de origen en 80 %-90 % de los casos, comparado con el estudio inmunohistoquímico que diagnosticó sitio primario en 30 % de los casos, mostrando mayor efectividad el PMT, sin embargo, no se aconseja usar de rutina por el costo del estudio⁽¹⁾.

Hasta el momento, según Hillen HF y col., en

el 2000 se reporta que solo el 25 % de los tumores son diagnosticados en pacientes vivos. *Post mortem*, con ayuda de la autopsia se diagnostican aproximadamente 70 % de todos los TPD⁽²⁴⁾. Pavlidis N y col., en su trabajo confirman esta estadística encontrando en la población de Grecia que se diagnosticaban TPD en pacientes vivos en menos de 20 % y con autopsia 70 % de los TPD⁽¹⁴⁾. Almeda Py col., mencionan que solo en 32 % de los casos a estudio en la población mexicana se pudo diagnosticar sitio primario de tumor⁽¹⁵⁾. Dentro del estudio realizado en la población del área metropolitana de Bucaramanga se identificó sitio primario en 175 pacientes (21,25 %) lo cual concuerda con los autores anteriormente mencionados y confirma el difícil diagnóstico de los TPD y por tanto su pobre pronóstico. no se analizaron datos obtenidos por autopsia. En la población a estudio no se obtuvo información completa de todos los pacientes, solo en 199 (35,53 %) casos se logró recolectar todos los datos relevantes de la historia clínica, dejando a 328 pacientes (58,57 %), sin datos concretos acerca del desenlace de su enfermedad.

Dentro de los registros mundiales, se encuentra que los TPD están asociados a diferentes factores de riesgo que modifican la tasa de incidencia dependiendo de su frecuencia. Según Randen M y col., en el 2009 el tabaquismo es el factor de riesgo de mayor relevancia en la aparición del TPD⁽¹³⁾. En la población de área metropolitana de Bucaramanga se encontró que el tabaquismo y el humo de leña, fueron los factores de riesgo más asociados a la aparición de TPD con predominio en la población, 24 casos (4,28 %) y 9 casos (1,60 %) respectivamente.

Factores genéticos también han sido estudiados, Según reportan Hillen H y col., en el 2000 y Abbruzzese JL y col., en 1993 se ha encontrado una pérdida parcial o total del cromosoma 1p el cual contiene un gen supresor de metástasis y alteraciones a nivel de cromosomas 6, 7 y 11 que predispone a la diseminación

precoz del tumor ^(24,25). Stella y col., en el 2012 menciona en su trabajo que reportó aneuploidia cromosómica en 70 % de los adenocarcinomas sin sitio primario conocido y asociación de TPD con mutaciones de gen MET ⁽²¹⁾. Hedley y col., también relaciona en su trabajo aneuploidia cromosómica al encontrar ese hallazgo en 70 % de 152 casos con TPD ⁽²⁶⁾. Massard C y col., en el 2007 comenta que el oncogen EGFR se expresa frecuentemente en los TPD, mientras C-KIT y Her 2/neu no se encuentran activados con frecuencia ⁽²⁷⁾. Contrario a lo que se pensaba no hay una relación estadísticamente significativa con la mutación gen p53, se reportó alteración en 26 % de la población, lo que concluye que p53 no juega un rol importante en el desarrollo y la progresión de los TPD ⁽¹⁴⁾.

En el estudio realizado, el subtipo histopatológico en TPD que predominó fue el adenocarcinoma, presente en 206 pacientes (37,4 %), seguido por tumores pobremente diferenciados (26,4 %). Datos que concuerdan con Pavlidis N, y Muir C y col., donde reportaron que 50 %-55 % de los pacientes con TPD presentaron adenocarcinomas como variación histológica más frecuente ^(12,14). Abbruzzese y col., reportan adenocarcinoma en un (58,2 %), seguido por carcinoma pobremente diferenciado (29,4 %) y en tercer lugar carcinoma escamo-celular (5,8 %) ⁽²⁵⁾. Le Chevalier T y col., en 1988 describen como hallazgo más frecuente el adenocarcinoma en un 45 % de los casos que revisó ⁽²⁸⁾. Muir C y col., en el 2006 describen que se ha visto que el subtipo histopatológico depende de factores sociodemográficos de la población, como raza, género, edad, etc., reportó adenocarcinoma con mayor frecuencia en mujeres (61 %) y en hombres (51 %), el carcinoma escamo-celular fue el segundo más frecuente, presentándose en 14 % de los hombres y 8 % de las mujeres y de estas con mayor incidencia en las mujeres de raza negra lo cual corrobora la influencia de variantes demográficas ⁽¹²⁾. En

América Latina, Almeda P y col., mencionan en su trabajo que cerca del 60 % de las personas con TPD tienen adenocarcinoma fácilmente reconocible y un 5 % de los pacientes tienen carcinoma escamo-celular ⁽¹⁵⁾, apoyando la afirmación de que el adenocarcinoma es el tipo histopatológico que se presenta con mayor frecuencia a nivel mundial.

El sitio anatómico de localización más frecuente de TPD en la población del área metropolitana de Bucaramanga fue el pulmón, presente en 31 pacientes (5,54 %), seguido por ovario que se reportó en 25 pacientes (4,6 %) estómago (15 pacientes 2,68 %) y ganglios linfáticos (14 pacientes 2,5 %). En México, Almeda P y col., reportan que los sitios primarios de tumor más frecuentes son el pulmón (8 %) y páncreas (8 %) manteniendo un 68 % de la población sin diagnóstico de sitio primario ⁽¹⁵⁾, Blaszyk en el 2003 encontró con ayuda de autopsia sitio primario de tumor en 55 % de la población, el sitio de mayor frecuencia fue pulmón, seguido por vía pancreatobiliar y por ultimo tracto gastrointestinal ⁽²⁹⁾; contrario a lo que reportan estos autores, Randen M y col., afirman según los resultados en la población de Suecia que los sitios anatómicos que con mayor frecuencia reportaron cáncer fueron, sistema gastrointestinal, próstata y sistema linfoide ⁽¹³⁾.

En los pacientes con TPD el tratamiento no se ha podido establecer de una manera concreta ^(1,31,32). Al no tener diagnóstico de sitio primario se debe iniciar con un abordaje empírico y este no ha mostrado mucha efectividad comparado con los tratamientos dirigidos ⁽³³⁻³⁵⁾. Kuo-Wei Chen y col., en el 2012, describen en su trabajo que a lo largo de los años la quimioterapia ha sido la piedra angular en el tratamiento de los pacientes con TPD, mostrando resultados bastante controversiales y poco favorables en cuanto al pronóstico de estos pacientes ⁽³⁵⁻³⁸⁾. En este estudio el esquema terapéutico que más se implementó en los pacientes fue la quimioterapia

en 84 casos (15 %), seguido por radioterapia con 55 casos (9,8 %), datos que concuerdan con la literatura médica encontrada.

La sobrevida de los pacientes en el RPC fue bastante baja y se reportó una letalidad en la población de 263 casos (46,96 %), comprometiendo casi a la mitad de la población estudiada y dando una tasa de mortalidad preocupante. Se observó en promedio un tiempo transcurrido entre el diagnóstico de TPD y la muerte de 6 meses. Comparando los resultados con otros estudios, se encontró en Randen M y col., que la sobrevida de los pacientes a 12 meses se estimó en un 20 % de la población a estudio^(13,19). De los casos que superan los 12 meses, solo un 10 %-15 % puede llegar a alcanzar una sobrevida a 5 años, lo que sugiere que solo un pequeño número de casos de TPD tienen cura⁽¹³⁾. Stella y col., describen en su trabajo el pobre pronóstico de los pacientes con TPD, reportando una media de sobrevida de 4-12 meses, en donde 50 % de los pacientes viven después de 1 año y 10 % después de 5 años⁽²¹⁾. Hemminki K y col., en el 2011 y Shu X y col., en el 2012 reportan que solo 20 % de los pacientes sobrevive a 1 año^(38,39). Pavlidis N y col., reportan que en cuanto a pronóstico y factores predictivos de los TPD, varían según la edad, género, estado general, pérdida de peso, histopatología, localización, número y sitios de metástasis y marcadores serológicos. En los casos de peor pronóstico la media de supervivencia reportada fue de 6-9 meses⁽¹⁴⁾.

Es importante abordar esta patología no solo de manera precoz, si no de forma constante, sabemos que su curso es bastante insidioso, con pobre pronóstico sobre la población en general⁽⁷⁾, así que el seguimiento de esta cuando se llega a un diagnóstico más preciso identificando sitio primario debe ser permanente y cuidadoso. Randem M y col., afirman que el 2 % de la población a estudio reportó un nuevo diagnóstico de cáncer después de 5 años, en pacientes que

recibieron tratamiento⁽¹³⁾.

Encontrar el sitio de origen de los TPD sigue siendo un problema en el mundo y en Colombia por diferentes razones: la mayoría de pacientes se encuentran en un estadio avanzado de la enfermedad con un tiempo muy corto entre el momento del diagnóstico TPD y la muerte lo cual no permite estudiar adecuadamente a estos pacientes. Otras razones son la falta de información en las historias clínicas y los problemas de acceso a los servicios de salud en los países en vía de desarrollo.

RECOMENDACIONES

Analizando el desenlace del estudio es fundamental recomendar a los centros de salud la importancia de realizar un buen uso de las historias clínicas, desde una adecuada y completa elaboración hasta la forma de archivar los documentos para evitar pérdidas de información a la hora de elaborar estudios de investigación. Dentro de la población del RPC-AMB es importante hacer un diagnóstico precoz con todas las ayudas clínicas y para clínicas para iniciar un abordaje integral de los TPD, por otro lado se debe hacer un seguimiento a largo plazo de estas personas para reportar a tiempo cualquier complicación posterior al diagnóstico.

AGRADECIMIENTOS

El más sincero agradecimiento a los pacientes del Registro Poblacional de Cáncer del área metropolitana de Bucaramanga; instituciones de salud y laboratorios de patología del área metropolitana y a la Universidad Autónoma de Bucaramanga por su apoyo financiero en esta investigación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La presente investigación fue realizada acorde con la legislación nacional (constitución Política Nacional de 1991 y resolución 008430 de 1993) como internacional (Declaración de

Helsinki). Fue aprobada por el comité de ética de la Universidad Autonomía de Bucaramanga. Se consideró un estudio sin riesgo.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Por las características del estudio realizado, los autores consideran que no existe conflicto de interés en esta investigación.

REFERENCIAS

1. Greco FA. Cancer of unknown primary site: Evolving understanding and management of patients. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2012;10(8):518-524.
2. Olen K. Pathologic evaluation of unknown primary cancer. *Semin Oncol*. 2009;36(1):8-37.
3. Zhu L, Wang N. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography as a diagnostic tool in patients with cervical nodal metastases of unknown primary site: A meta-analysis. *Surg Oncol*. 2013;22(3):190-194.
4. Schwartz AM, Harpaz N. A Primary approach to cancers of unknown primary. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(11):759-761.
5. Petrakis D, Pentheroudakis G, Voulgaris E, Pavlidis N. Prognostication in cancer of unknown primary (CUP): Development of a prognostic algorithm in 311 cases and review of the literature. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(7):701-708.
6. Eccles SA, Welch DR. Metastasis: Recent discoveries and novel treatment strategies. *Lancet*. 2007;369(9574):1742-1757.
7. Mohamed Z, Pinato DJ, Mauri FA, Chen KW, Chang PM, Sharma R. Inflammation as a validated prognostic determinant in carcinoma of unknown primary site. *Br J Cancer*. 2014;110(1):208-213.
8. Pentheroudakis G, Briasoulis E, Pavlidis N. Cancer of unknown primary site: Missing primary or missing biology? *Oncologist*. 2007;12(4):418-425.
9. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. *Lancet*. 2012;(14)379(9824):1428-1435.
10. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer*. 2003;39(14):1990-2005.
11. Pentheroudakis G, Briasoulis E, Karavassilis V, Fountzilias G, Xeros N, Samelis G, et al. Chemotherapy for patients with two favorable subsets of unknown primary carcinoma: Active, but how effective? *Acta Oncol*. 2005;44(2):155-160.
12. Muir C. Cancer of unknown primary site. *Cancer*. 1995;75(1 Suppl):353-356.
13. Randen M, Rutqvist LA, Johansson H. Cancer patients without a known primary: Incidence and survival trends in Sweden 1960-2007. *Acta Oncol*. 2009;48(6):915-920.
14. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. *Lancet*. 2012;379(9824):1428-1435.
15. Almeda P, Pichardo R. Cáncer de primario desconocido. Revisión basada en la evidencia. *Médica Sur*. 2003;10:115-121.
16. Briasoulis E, Pavlidis N. Cancer of unknown primary origin. *Oncologist*. 1997;2:142-152.
17. van de Wouw AJ, Jansen RL, Speel EJ, Hillen HF. The unknown biology of the unknown primary tumour: A literature review. *Ann Oncol*. 2003;14(2):191-196.
18. Losa F, Camacho L, Valencia JB. Cáncer de origen desconocido. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(1):23-26.
19. Olen K. Pathologic evaluation of unknown primary cancer. *Semin Oncol*. 2009;36(1):8-37.
20. Monzon FA, Koen TJ. Diagnosis of metastatic neoplasms: Molecular approaches for identification of tissue of origin. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134:216-224.
21. Stella GM, Senetta R, Cassenti A, Ronco M, Cassoni P. Cancers of unknown primary origin: Current perspectives and future therapeutic strategies. *J Transl Med*. 2012;10:12.
22. Kim KW, Krajewski KM, Jagannathan JP, Nishino M, Shinagare AB, Hornick JL, et al. Cancer of unknown primary sites: What radiologists need to know and what oncologists want to know. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(3):484-492.
23. Varadhachary GR, Talantov D, Raber MN, Meng C, Hess KR, Jatkoe T, et al. Molecular profiling of carcinoma of unknown primary and correlation with clinical evaluation. *J Clin Oncol*. 2008;26(27):4442-4448.
24. Hillen HF. Unknown primary tumors. *Postgrad Med J*. 2000;76(901):690-693.
25. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, Raber MN, Lenzi R, Frost P. Unknown primary carcinoma: Natural

- history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol.* 1994;12:1272-1280.
26. Hedley DW, Leary JA, Kirsten F. Metastatic adenocarcinoma of unknown primary site: Abnormalities of cellular DNA content and survival. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1985;21:185-189.
 27. Massard C, Voigt JJ, Laplanche A, Culine S, Lortholary A, Bugat R, et al. Carcinoma of an unknown primary: Are EGF receptor, Her-2/neu, and c-Kit tyrosine kinases potential targets for therapy? *Br J Cancer.* 2007;97(7):857-861.
 28. Le Chevalier T, Cvitkovic E, Caille P, Harvey J, Contesso G, Spielmann M, et al. Early metastatic cancer of unknown primary origin at presentation: A clinical study of 302 consecutive autopsied patients. *Arch Intern Med.* 1988;148:2035-2039.
 29. Blaszyk H, Hartmann A, Bjornsson J. Cancer of unknown primary: Clinic pathologic correlations. *APMIS.* 2003;111(12):1089-1094.
 30. Shildt RA, Kennedy PS, Chen TT, Athens JW, O'Bryan RM, Balcerzak SP. Management of patients with metastatic adenocarcinoma of unknown origin: A Southwest Oncology Group study. *Cancer Treat Rep.* 1983;67(1):77-79.
 31. Jhonson RO, Castro R, Ansfield FJ. Response of primary unknown cancers to treatment with 5-fluorouracil (NSC19893). *Cancer Chemother Rep.* 1964;38:63-64.
 32. Hemminki K, Bevier M, Sundquist J, Hemminki A. Cancer of unknown primary (CUP): Does cause of death and family history implicate hidden phenotypically changed primaries? *Ann Oncol.* 2012;23(10):2720-2724.
 33. Pavlidis N. Forty years' experience of treating cancer of unknown primary. *Acta Oncol.* 2007;46(5):592-601.
 34. Greco FA, Hainsworth JD. The evolving role of paclitaxel for patients with carcinoma of unknown primary site. *Semin Oncol.* 1999;26(Suppl 2):129-133.
 35. Chen KW, Liu CJ, Lu HJ, Tzeng CH, Liu JH, Chiou TJ, et al. Evaluation of prognostic factors and the role of chemotherapy in unfavorable carcinoma of unknown primary site: A 10-year cohort study. *BMC Res Notes.* 2012;5:70.
 36. Milliken ST, Tattersall MH, Woods RL, Coates AS, Levi JA, Fox RM, et al. Metastatic adenocarcinoma of unknown primary site. A randomized study of two combination chemotherapy regimens. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1987;23(11):1645-1648.
 37. Hainsworth JD, Greco FA. Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. *N Engl J Med.* 1993;329(4):257-263.
 38. Hemminki K, Ji J, Sundquist J, Shu X. Familial risks in cancer of unknown primary: Tracking the primary sites. *J Clin Oncol.* 2011;29:435-440.
 39. Shu X, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Time trends in incidence, causes of death, and survival of cancer of unknown primary in Sweden. *Eur J Cancer Prev.* 2012;21(3):281-288.