

## Predictores de detección del tumor primario en pacientes que comienzan con metástasis

### Detection predictors of primary tumor in patients presenting with metastasis

Ricardo Enrique Corrales Rodríguez, Luis Alfonso Senra Armas, Teddy Osmín Tamargo Barbeito

Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

**Introducción:** aproximadamente 15 % de los pacientes con cáncer comienzan con metástasis. La búsqueda de un tumor primario resulta compleja y, en muchos casos, infructuosa. El carcinoma de primario oculto define una enfermedad neoplásica maligna diseminada, demostrada mediante estudio anatomopatológico de una de sus metástasis, sin que se consiga identificar el tumor primario a pesar de un estudio considerado "óptimo" en vida del paciente.

**Objetivo:** identificar predictores de detección del tumor primario en pacientes que comienzan con metástasis.

**Métodos:** se realizó un estudio observacional, de tipo caso-control retrospectivo. Se obtuvo información de la base de datos del protocolo de carcinoma de primario oculto. Incluyó 99 pacientes atendidos de modo consecutivo en el servicio de medicina interna entre 2010-2013 tras debutar con metástasis. Se evaluó si las variables: sitio, número de metástasis, condición física según escala del *Eastern Cancer Oncology Group* (ECOG) y variedad histológica podían ser predictores o no de detección del tumor primario.

**Resultados:** no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con (47,5 % del total) y sin tumor primario identificado ( $p < 0,05$ ) respecto a sitio, número de metástasis y puntuación del ECOG. El odds ratio para detección de tumor primario en adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado fue 5 veces mayor que para carcinoma pobremente diferenciado y 11 veces mayor que para carcinoma neuroendocrino. El odds ratio de detectar tumor primario fue 8 veces mayor en metástasis por tumor escamoso respecto a

carcinoma pobremente diferenciado y 15 veces superior respecto al carcinoma neuroendocrino.

**Conclusiones:** no se identificó al puntaje en la escala ECOG, sitio y número de metástasis como variables independientes en la detección del tumor primario. La probabilidad de detectarlo en quienes debutan con metástasis por carcinoma escamoso y adenocarcinoma fue superior al resto de los tejidos. La menor probabilidad fue para aquellos con carcinoma neuroendocrino.

**Palabras clave:** tumor primario; carcinoma primario oculto; metástasis; predictores de detección.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** Approximately 15 % of patients with cancer debut with metastasis. The search for a primary tumor is complex and in many cases unsuccessful. The carcinoma of unknown primary tumor defines a disseminated malignant neoplastic disease, demonstrated by anatomopathological study of one of its metastases, without being able to identify the primary tumor despite a study considered "optimal" during the patient's life.

**Objective:** To identify detection predictors of primary tumor in patients presenting metastasis.

**Methods:** A retrospective case-control observational study was conducted. The information was obtained from the database of the occult primary carcinoma protocol. It included 99 patients consecutively treated in the internal medicine service from 2010 to 2013 after debuting with metastasis. We assessed whether or not the variables site, number of metastases, physical condition according to Eastern Cancer Oncology Group (ECOG) scale and histological variety could be detection predictors of primary tumor.

**Results:** No statistically significant differences were found between patients with (47.5 % of the total) and no primary tumor identified ( $p < 0.05$ ) regarding site, number of metastases and ECOG score. The odds ratio for detection of primary tumor in adenocarcinoma was moderately differentiated and well. It was 5 times higher than for poorly differentiated carcinoma and 11 times higher than for neuroendocrine carcinoma. The odds ratio of detecting a primary tumor was 8 times higher in squamous cell metastasis compared to poorly differentiated carcinoma and 15 times higher than in neuroendocrine carcinoma.

**Conclusions:** The score on the ECOG scale, site and number of metastases were not identified as independent variables in the detection of the primary tumor. The probability of detecting it was higher than the rest of the histologies, in those who debuted with metastasis due to squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. The lowest probability was for those with neuroendocrine carcinoma.

**Keywords:** primary tumor; carcinoma with occult primary; metastasis; detection predictors.

---

## INTRODUCCIÓN

Estudios epidemiológicos han evidenciado que hasta el 15 % de los pacientes con cáncer tienen una presentación inicial con metástasis, por lo que se logra identificar el tumor primario entre la mitad y dos tercios de las ocasiones.<sup>1,2</sup>

El carcinoma de primario oculto (CPO), define a la enfermedad neoplásica maligna diseminada, demostrada mediante estudio anatomopatológico de una de sus metástasis, sin que se consiga identificar el origen del tumor primario a pesar de un estudio que se considere "óptimo" en vida del paciente.<sup>3</sup>

En Estados Unidos es el séptimo tipo más frecuente de cáncer y la cuarta causa más común de muerte por enfermedad neoplásica maligna.<sup>4</sup> La expectativa de vida de estos pacientes es muy corta, con un promedio de supervivencia aproximado entre los 6 y los 9 meses.<sup>5</sup>

En el momento inicial, el 60 % de los pacientes tienen metástasis al menos en dos órganos y el 30 % en más de tres.<sup>6-8</sup> Cuando se logra identificar tumor primario (TP) las localizaciones más comunes son pulmón (20 %) y páncreas (25 %).<sup>7</sup>

Según la clasificación histopatológica de Hainsworth y Greco, las metástasis en pacientes con CPO se pueden agrupar en 4 grandes categorías:<sup>9,10</sup>

1. Adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado: Representa la variante histológica más frecuente de CPO.<sup>8,10</sup> Las localizaciones más frecuentes del tumor primario son pulmones y páncreas,<sup>8,11</sup> con una supervivencia media de unos 3-4 meses.<sup>12</sup>
2. Carcinoma escamoso o epidermoide: Constituye el 2-5 % de los CPO,<sup>8</sup> el lugar más frecuente de metástasis es en los ganglios cervicales, seguido por los ganglios inguinales.<sup>8,13</sup>
3. Carcinoma indiferenciado: con o sin rasgos de adenocarcinoma pobremente diferenciado. Representa el 30-40 % de los CPO.<sup>8,12</sup> Las localizaciones más frecuentes de diseminación son los ganglios linfáticos, el retroperitoneo y el mediastino. Incluye los tumores de células germinales atípicas, timomas malignos, melanoma y otros.<sup>14</sup>
4. Carcinoma neuroendocrino: representa el 5 % de los CPO. Las metástasis pueden incluir ganglios linfáticos y órganos sólidos. En general, se consideran como un grupo de pronóstico favorable y potencial curación, de ahí lo importante de su reconocimiento.<sup>8,9,15,16</sup>

El CPO define enfermedad diseminada y conceptualmente incurable al momento de la valoración inicial. La búsqueda del sitio primario resulta compleja y muchas veces infructuosa, por lo que la identificación de predictores en la detección del tumor primario en pacientes que se inician con metástasis como forma de presentación del cáncer puede contribuir al mejor empleo de estrategias en el acercamiento al diagnóstico. Se evaluaron como posibles factores predictores en la determinación de la neoplasia primitiva la puntuación de condición física según escala del *Eastern Cancer Oncology Group* (ECOG),<sup>17</sup> el número y sitios de metástasis, así como la variedad histológica.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, de tipo caso-control retrospectivo en el servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" con la información disponible en la base de datos del protocolo de CPO. Se comprobó la probabilidad de diagnosticar el tumor primario en los pacientes que debutan con metástasis, según la distribución de las siguientes variables: variedad histológica de las metástasis, sitio de las metástasis, número de metástasis y puntuación de condición física según escala del ECOG.

La muestra se conformó por todos los pacientes que debutaron con metástasis como forma de presentación de cáncer atendidos acorde al protocolo de CPO del servicio de Medicina Interna durante el período 2010 a 2013 que tuvieran clasificación histológica y se desconociera la localización del tumor primario. La muestra se dividió en dos grupos según el diagnóstico definitivo al final de los estudios: Grupo 1. Tumor primario identificado y Grupo 2. Tumor primario no identificado. Igualmente se estudió si las variables mencionadas constituían variables independientes en la detección de la neoplasia primitiva.

Se procedió a operacionalizar las variables: edad, sexo, variedad histológica de las metástasis: adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado, carcinoma pobremente diferenciado incluyendo adenocarcinoma, carcinoma escamoso o epidermoide y carcinoma neuroendocrino (variable cualitativa nominal politómica). Sitio de la metástasis: según la región anatómica donde asienten las metástasis (variable cualitativa nominal politómica). Número de metástasis: según el número de órganos receptores de metástasis. Puntuación del *performance score* según escala del ECOG: según evaluación del *performance score*. Tumor primario: identificado o no identificado.

La información obtenida se llevó a una base de datos mediante la aplicación Microsoft Excel 2007 y fue procesada con el programa estadístico SPSS 20.

Para todas las variables se utilizaron medidas de resumen, de manera que los resultados se muestran en por ciento respecto al total de cada grupo en el caso de las variables cualitativas, mientras que, en las variables cuantitativas, se muestran como media y desviación estándar (DE) o mediana con rango intercuartil (RIQ), según fue apropiado en dependencia de la normalidad de la población.

Mediante un análisis univariado se determinó si las variables independientes difieren entre los dos grupos. Para variables cualitativas, se empleó la prueba de Chi cuadrado o test exacto de Fisher, según fue apropiado, para lo que se utilizó una tabla de contingencia. En las variables cuantitativas, se utilizó la prueba *t-Student* o la prueba *U* de *Mann-Whitney* según la normalidad de la población entre los grupos de investigación.

Para la evaluación de los factores que influyeron en el pronóstico para la detección del tumor primario, se utilizó la regresión logística multivariada con respuesta dicotómica, la variable dependiente fue detección del tumor primario (sí o no) y las independientes, la edad, sexo, número de metástasis, sitio de metástasis, puntaje en la escala del ECOG y diagnóstico histológico.

En todas las pruebas de hipótesis se fijó un nivel de significación de 0,05.

## RESULTADOS

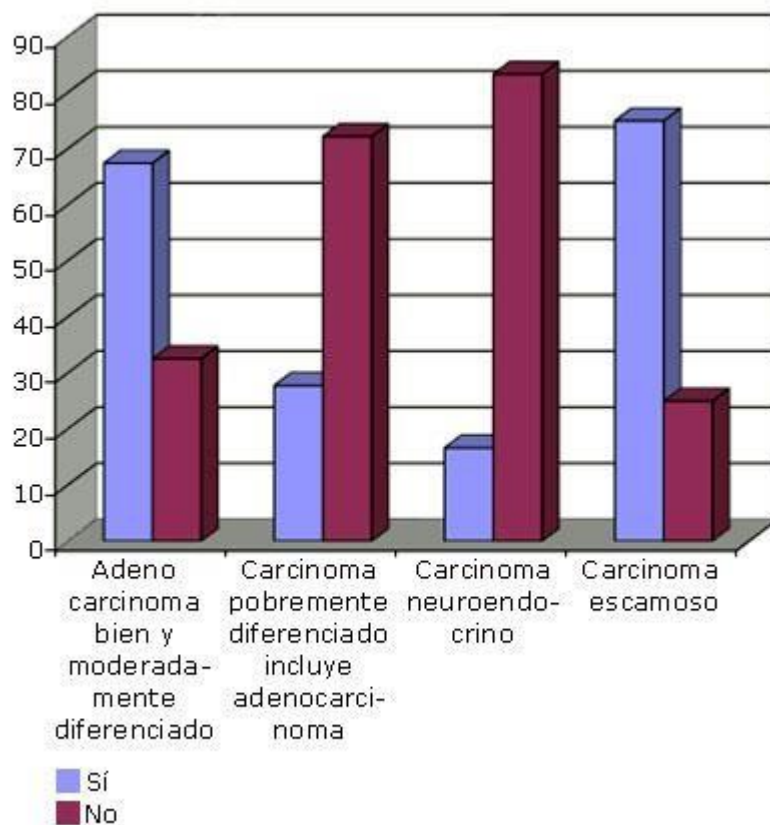
En 47 de los 99 pacientes de nuestra muestra se logró identificar el tumor primario; lo que representó el 47,5 %. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estos y aquellos en que no se encontró tumor primario ( $p < 0,05$ ) respecto a edad, sexo, número de metástasis, sitio de metástasis y puntuación del ECOG.

El adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado fue la variedad histológica más frecuente en el grupo de pacientes en los cuales se encontró el tumor primario (61,7 %) y solo representó el 26,9 % entre aquellos en quienes el tumor primario permaneció oculto. En estos últimos, el carcinoma pobremente diferenciado se presentó como la variedad más frecuente (50 % de los casos) mientras que el tumor primario solo representó el 21,3 % en los sujetos entre los que fue hallado.

La variedad histológica neuroendocrina fue más usual en aquellos que no fue posible hallar el tumor primitivo (19,2 vs 4,3 % en quienes el tumor primario fue encontrado), a diferencia del carcinoma escamoso, que fue más frecuente entre quienes se detectó del tumor primario (12,8 % vs 3,8 % en quienes el tumor primario permaneció oculto).

La existencia de metástasis en dos o más órganos fue más frecuente entre aquellos en que no fue identificada la neoplasia primaria (36,5 % vs 27 % en quienes existió localización del tumor primitivo).

Respecto a la variedad histológica de las metástasis, la detección del tumor primario fue más frecuente en el carcinoma escamoso con un 75,0 %, seguido del adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado con un 67,4 %. En el carcinoma pobremente diferenciado y el neuroendocrino se detectó con menos frecuencia la neoplasia primaria, se encontró en un 27,8 % y 16,7 % de los pacientes respectivamente (Fig.).



**Fig.** Distribución de pacientes según tipo histológico y detección del tumor.

En relación con la localización de las metástasis y la detección del tumor primario, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguna ubicación topográfica (tabla 1).

**Tabla 1.** Detección de tumor primario acorde a topografía de las metástasis

| Sitio                         | Tumor primario                            |  | <i>p</i> *         |
|-------------------------------|---|--|--------------------|
|                               | Grupo 1<br>(TP identificado)<br>n= 47 (%) | Grupo 2<br>(TP no identificado)<br>n= 52 (%) |                    |
| Hígado                        | 23 (48,9)                                 | 34 (65,4)                                    | 0,147 <sup>a</sup> |
| Huesos                        | 13 (27,7)                                 | 7 (13,5)                                     | 0,087 <sup>a</sup> |
| Pulmón                        | 3 (6,4)                                   | 10 (19,2)                                    | 0,111 <sup>a</sup> |
| Encéfalo                      | 3 (6,4)                                   | 2 (3,8)                                      | 0,666 <sup>b</sup> |
| Ganglio cervical bajo         | 2 (4,3)                                   | 4 (7,7)                                      | 0,681 <sup>b</sup> |
| Ganglio cervical alto         | 6 (12,8)                                  | 1 (1,9)                                      | 0,051 <sup>b</sup> |
| Ganglio cervical tercio medio | 3 (6,4)                                   | 3 (5,8)                                      | 1,000 <sup>b</sup> |
| Ganglio axilar                | 1 (2,1)                                   | 2 (3,8)                                      | 1,000 <sup>b</sup> |
| Ganglio supraclav. der        | 3 (6,4)                                   | 0 (0,0)                                      | 0,100 <sup>b</sup> |
| Ganglio supraclav. izq.       | 2 (4,3)                                   | 2 (3,8)                                      | 1,000 <sup>b</sup> |
| Ganglio mediastinal           | 1 (2,1)                                   | 1 (1,9)                                      | 1,000 <sup>b</sup> |
| Ganglio retroperitoneal       | 3 (6,4)                                   | 4 (7,7)                                      | 1,000 <sup>b</sup> |
| Ganglio inguinal              | 3 (6,4)                                   | 1 (1,9)                                      | 0,343 <sup>b</sup> |
| Pleura                        | 2 (4,3)                                   | 2 (3,8)                                      | 1,000 <sup>b</sup> |
| Peritoneo                     | 5 (10,6)                                  | 4 (7,7)                                      | 0,732 <sup>b</sup> |
| Partes blandas                | 1(2,1)                                    | 4 (7,7)                                      | 0,365 <sup>b</sup> |
| Pericardio                    | 2 (4,3)                                   | 0 (0,0)                                      | 0,223 <sup>b</sup> |
| Masa intracardiaca            | 1 (2,1)                                   | 0 (0,0)                                      | 0,475 <sup>b</sup> |
| Renal                         | 2 (4,3)                                   | 1 (1,9)                                      | 0,603 <sup>b</sup> |
| Bazo                          | 0 (0,0)                                   | 1 (1,9)                                      | 1,000 <sup>b</sup> |
| Glándula suprarrenal          | 1 (2,1)                                   | 2 (3,8)                                      | 1,000 <sup>b</sup> |

<sup>a</sup>: Prueba Chi cuadrado con corrección por continuidad.

<sup>b</sup>: Prueba exacta de Fisher.

Los resultados de la regresión logística multivariada para el pronóstico de la detección del tumor primario demuestran que las variedades histológicas de carcinoma pobremente diferenciado y carcinoma neuroendocrino se asociaron de manera independiente con la detección del tumor primario. El odds (chance u oportunidad) de detectar el tumor primario disminuyó en 0,184 veces cuando el paciente presentó un carcinoma pobremente diferenciado, con respecto a los que tuvieron un adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado, cuando el resto de las variables se mantuvieron constantes. El odds de detectar el tumor primario

disminuyó en 0,094 veces cuando el paciente presentó un carcinoma neuroendocrino, en relación con los que tenían un adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado (tabla 2).

**Tabla 2.** Resultados del modelo de regresión logístico multivariada para el pronóstico de la detección de tumor primario

| Variabes  | B      | OR (ExpB) | IC de 95%   | <i>p</i> |
|---|--------|-----------|-------------|----------|
| Edad  | -0,002 | 0,998     | 0,964-1,033 | 0,911    |
| Sexo <sup>a</sup>                               | 0,219  | 1,244     | 0,496-3,118 | 0,641    |
| Número de metástasis                            | -0,065 | 0,938     | 0,590-1,489 | 0,785    |
| ECOG  | -0,011 | 0,989     | 0,725-1,350 | 0,946    |
| Variedad histológica <sup>b</sup>               | Dummy  |           |             |          |
| Carcinoma pobremente diferenciado (incluye ADC) | -1,692 | 0,184     | 0,066-0,515 | 0,001    |
| Carcinoma neuroendocrino                        | -2,370 | 0,094     | 0,017-0,503 | 0,006    |
| Carcinoma escamoso                              | 0,357  | 1,430     | 0,247-8,287 | 0,690    |

a: categoría de referencia el sexo masculino.

b: categoría de referencia Adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado.

El odds de detectar un tumor primario fue aproximadamente 5 veces mayor (OR= 5,430) en los pacientes con adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado con respecto a las metástasis por carcinoma pobremente diferenciado. De manera análoga, el odds de detectar un tumor primario, fue aproximadamente 11 veces mayor (OR= 10,094) en los pacientes con adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado con respecto a los que presentaron carcinoma neuroendocrino.

El odds de detectar el tumor primario fue aproximadamente 8 veces mayor cuando se trata de metástasis por un tumor escamoso con respecto al adenocarcinoma pobremente diferenciado y 15 veces mayor cuando se trató de un carcinoma escamoso, respecto al neuroendocrino.

## DISCUSIÓN

Es conocida la asociación entre el deterioro del estado general (evaluado según la escala del ECOG) y la disminución en la supervivencia del paciente con CPO.<sup>18,19</sup> Un estudio realizado en 2009, con 145 pacientes con CPO, reporta el ECOG mayor o igual a 2 como una variable independiente de pronóstico adverso.<sup>20</sup> Teniendo en cuenta esta asociación, se investigó el puntaje de ECOG como posible factor pronóstico en la detección del tumor primario. En este trabajo no se encontró asociación estadísticamente significativa entre estas. Sin embargo, en el grupo de pacientes en que sí fue factible la detección de la neoplasia primitiva, la mayoría presentaron un ECOG entre 0 y 2 (72,3 %). Esto puede deberse a un elemento que en apariencia puede resultar obvio: los pacientes que presentaban un mejor estado general podían mostrar más cooperación en la realización de estudios



dirigidos en busca de tumor primitivo, dentro de los cuales se incluyeron algunas pruebas invasivas, investigaciones que en determinados pacientes con ECOG entre 3 y 4 estaban limitadas incluso por el propio consentimiento aportado a su realización (algo no recogido y limitante en la investigación) o la condición terminal de la enfermedad. Se considera que el hecho que exista significancia porcentual sin expresión en la *p*, se explica por el pequeño tamaño de la muestra (99 pacientes).

Tampoco el número de metástasis constituyó una variable independiente válida para la determinación del tumor primario. En este estudio, tanto en el grupo de pacientes con tumor primario identificado como los que no; fue más frecuente la presentación con metástasis única (67,6 % de los casos), por lo que se logra identificar tumor primario en 50,7 % de ellos. Este resultado es inferior a los obtenidos por otros autores. Por ejemplo, un estudio sueco realizado con 9 626 pacientes que presentaban metástasis únicas, reporta detección del tumor primario en 70 % de los casos.<sup>21</sup> En ello pudo influir la existencia de diferencias en los recursos disponibles para diagnóstico, entiéndase, por ejemplo, técnicas avanzadas de inmunohistoquímica para estudio de tejidos.

En esta investigación, la topografía de las metástasis no constituyó una variable independiente útil en la detección del tumor primario. Sin embargo, existieron dos localizaciones que se acercaron considerablemente a la significancia estadística: ganglios cervicales altos y huesos. Pudiera considerarse que el tamaño de la muestra fue determinante para que no se evidenciara la significancia estadística.

Entre pacientes que debutaron con metástasis óseas se logró determinar el primario en 65 % de los casos. *Vandecandelaere y otros*, en el año 2004, consiguieron idéntica cifra de detección de la neoplasia primitiva.<sup>22</sup> En el 2013, *Hemminki y otros* reportaron detección del primario en 60 % de los pacientes.<sup>23</sup> Mientras *Destombe*, en 2006, informaba 88 % de detección<sup>24</sup> y *Katagiri* en Japón, notificaba una cifra de 92 %.<sup>25</sup>

En el mundo se describen cifras altas de detección de tumor primario en quienes debutan con metástasis en ganglios cervicales altos. Estudios realizados por investigadores en Alemania reportan cifras de 90 % de detección.<sup>26</sup> Cantidad idéntica a la reportada en centros italianos.<sup>27</sup> En nuestro estudio se reportó una cifra muy similar (85,7 %) a pesar de no contar con técnicas radiológicas como la PET-CT, que ha revolucionado el diagnóstico de tumores primarios en las metástasis cervicales.<sup>28</sup>

A pesar de que porcentualmente se obtuvieron cifras altas de detección del primario en las metástasis cervicales altas, esta localización no se constituyó como variable independiente de pronóstico de detección del tumor primario.

Otras localizaciones reportaron bajo porcentaje de detección del tumor primario. Entre ellas, el hígado, uno de los órganos más afectados por metástasis.<sup>29</sup> Más de la mitad de los individuos de nuestro estudio (57,5 %) presentaban metástasis hepática y se logró identificar el tumor primario en 40,3 % de ellos. Otros estudios realizados en sujetos con metástasis hepáticas consiguieron mayor porcentaje de detección; en 2007 *Eickhoff* reportó detección en 72 % de los pacientes,<sup>30</sup> mientras que *Pouessel* en 2009, reporta detección en 55,9 %.<sup>31</sup> En nuestro medio, el cáncer de colon representa una de las causas más frecuentes de metástasis hepática.<sup>32</sup>

Respecto a las metástasis encefálicas, en 60 % de los pacientes del estudio fue posible identificar el primario. *Riihimäki* publica un estudio con 82,8 %, <sup>21</sup> *Soffiett* informa 85 %, <sup>33</sup> mientras otros como *Delattre* reportan 90 % de detección del tumor primario, en quienes debutan con metástasis encefálicas. <sup>34</sup> Los sitios emisores habituales incluyen pulmón, mama, melanoma y colon.

Las metástasis pulmonares constituyeron un porcentaje importante de la muestra (20 %), la detección del tumor primario fue escasa (23 %) en nuestro estudio. Resultado diferente al obtenido por autores como *Riihimäki* en Suecia, que reporta detección en 45 % de los casos. <sup>21</sup>

En nuestra investigación se determinó que el chance u oportunidad (OR) de detectar el tumor primario en quienes debutaban con metástasis por adenocarcinoma (11 veces más probable) y carcinoma escamoso (15 veces más probable) es significativamente mayor, a los que se presentan con la variedad neuroendocrina. En dicho hallazgo la *p* se comportó < 0,05.

Contradictoriamente en países de primer mundo, los tumores neuroendocrinos constituyen solo el 5 % de los CPO. <sup>35</sup> En una revisión norteamericana de 35 825 pacientes diagnosticados con esta variedad histológica, se detectó el primario en 87 % de las veces. <sup>36</sup> Otra serie de 750 pacientes reporta 82 % de detección, <sup>37</sup> cifras inmensamente diferentes a las nuestras (16,7 %). La mayoría de primarios están representados por tumores neuroendocrinos pancreáticos, cáncer medular de tiroides, feocromocitomas y tumores carcinoides. <sup>38</sup> Un tercio de estos tumores suelen encontrarse en pulmones o timo y los dos tercios restantes en el tracto gastrointestinal que incluye estómago, intestino delgado, apéndice y recto. <sup>36</sup>

Las recomendaciones para estudio de pacientes con carcinoma neuroendocrino, sugieren iniciar con investigaciones de imaginología (TAC, IRM) de tórax, abdomen y pelvis; scintigrafía de receptores de somatostatina (Octreoscan) y cuantificación de marcadores tumorales en orina. <sup>39</sup>

Es evidente que la falta de algunos de los recursos descritos anteriormente (PET-FDG, Octreoscan, ultrasonido endoscópico, cápsula endoscópica) influye en la pobre detección en nuestro medio del tumor primario en quienes debutan con metástasis por carcinoma neuroendocrino. Dichas limitaciones ocurren en estos pacientes y no en los que tienen el tumor pero no la metástasis porque la muestra de la investigación se conformó con pacientes que ya tenían metástasis, es decir, no se trabajó con pacientes con TP sin metástasis para evaluar con qué recursos se llegó al diagnóstico de dicha neoplasia primaria antes de la diseminación de la enfermedad.

Sin embargo, en la mayoría de los pacientes que debutan con metástasis por adenocarcinoma y carcinoma escamoso, se logró determinar la neoplasia primitiva (67,4 % y 75 % de detección respectivamente).

Respecto al carcinoma escamoso, la literatura reporta que constituye alrededor del 5 % de los CPO. <sup>40</sup> La mayoría de metástasis por esta variedad son ganglionares; cuando estas son cervicales altas, el primario suele establecerse en cabeza y cuello, cuando son cervicales bajas o supraclaviculares los primitivos suelen establecerse en pulmones o esófago; <sup>41</sup> y cuando los ganglios afectados son inguinales, el primario suele ser de la región anorrectal. <sup>42</sup>

Según nuestro trabajo, es casi 11 veces (OR: 10,693, *p*= 0,006) más probable detectar el tumor primario en quienes debutan con metástasis por adenocarcinoma, que los que lo hacen por la variedad neuroendocrina. Elemento

que si se considera la frecuencia, es positivo, al constituir los adenocarcinomas la variante histológica encontrada con más frecuencia en estos pacientes, pero a su vez tiene el sesgo de la pobre detección del tumor primario en casos de naturaleza neuroendocrina.

En resumen, podemos concluir que no se identificó el puntaje obtenido en la escala ECOG, ni el número o sitios de metástasis como variables independientes en la detección del tumor primario. La variedad histológica de la metástasis fue predictor de la probabilidad de detectar el tumor primario, siendo superior en quienes debutan con metástasis por carcinoma escamoso y adenocarcinoma a la de aquellos con carcinoma neuroendocrino y pobremente diferenciado, variedades en las que sugerimos evitar a toda costa estudios prolongados que demoren el inicio de regímenes de quimioterapia o radioterapia, si así están indicados.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Muir C. Cancer of unknown primary site. *Cáncer*. 2005;75:353.
2. Senra L, Menéndez R. Identificación de tumor primario en pacientes con metástasis como forma de presentación de cáncer. *Rev Cubana Med*. 2014;53:402-16.
3. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer*. 2003;39:1990-2005.
4. Pavlidis N, Fizaki K. Carcinoma of unknown primary. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;69:271-8.
5. NCCN. Occult primary. Practice guidelines in oncology. V 1; 2012.
6. Pentheroudakis G, Briasoulis E, Pavdilis N. Cancer of unknown primary site: missing primary or missing biology? *The Oncologist*. 2007;12:418-25.
7. Hillen HFP. Unknown primary tumours. *Postgrad Med J*. 2006;76:690-3.
8. Van der Wouw AJ, Jansen RLH, Speel EJM, Hillen HFP. The Unknown biology of the unknown primary tumour. *Annals of oncology*. 2003;14:191-6.
9. Varadhachary GR, Greco A. Overview of management and future directions in unknown primary carcinoma. *Seminars in Oncology*. 2009;36:75-80.
10. Khosravi P, Rueda A, Álvarez J. Neoplasias de origen desconocido. *An. Med. Interna*. 2004;21:501-6.
11. Bishop JF, Tracey E, Glass P, Jelfs, Roder D. Prognosis of sub-types of cancer of unknown primary (CUP) compared to metastatic cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(18S):abstr 21010.

12. Chorost MI, Lee C, Yeoh C, Molina M, Ghosh BC Unknown Primary. *Journal of Surgical Oncology*. 2004;87:191-203.
13. Harrison. *Principios de Medicina Interna. Parte V Oncología y Hematología. Capítulo 1*. 6a ed. The McGraw-Hill Companies; 2006. p. 505-8.
14. Leong SP, Cady B, Jablons DM, García Aguilar J, Reintgen D, Jakub J, et al. Clinical patterns of metastasis. *Cancer metastas Rev*. 2006;25:221-32.
15. Erlander MG, Moore MW, Cottem P. Molecular classification of carcinoma of unknown primary by gene tissues. *J Clin Oncol*. 2004;22(14S):abstr 9545.
16. Varadhachary G, Raber M. Cáncer of unknown primary site. *N Engl J Med*. 2014;371:757-65.
17. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5:649-55.
18. Culine S. prognostic factors in unknown primary cancer. *Semin Oncol*. 2009;36:60-4.
19. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, Raber AN, Lenzi R, Frost P. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol*. 2004;12:1272-80.
20. Trivanović D, Petkovic M, Stimac D. New prognostic index to predict survival in patients with cancer of unknown primary site with unfavourable prognosis. *Clin Oncol*. 2009;21:43-8.
21. Riihimäki M, Thomsen H, Hemminki A, Sundquist K, Hemminki K. Comparison of survival of patients with metastases from known versus unknown primaries: survival in metastatic cáncer. *BMC Cancer*. 2013;13:36.
22. Vandecandelaere M, Flipo RM, Cortet B, Catanzariti L, Duquesnoy B, Delcambre B. Bone metastases revealing primary tumors. Comparison of two series separated by 30 years. *Joint Bone Spine*. 2004;71:224-9.
23. Hemminki K, Riihimaki M, Sundquist K, Hemminki A. Site-specific survival rates for cancer of unknown primary according to location of metastases. *Int J Cancer*. 2013;133:182-9.
24. Destombe C, Botton E, Le Gal G, Roudaut A, Jousse-Joulin S, DevauchellePensec V, et al. Investigations for bone metastasis from an unknown primary. *Joint Bone Spine*. 2007;74:85-9.
25. Katagiri H, Takahashi M, Inagaki J, Sugiura H, Ito S, Iwata H. Determining the site of the primary cancer in patients with skeletal metastasis of unknown origin: a retrospective study. *Cancer*. 1999;86:533-7.
26. Hans C, Michael Hermann R, Martin A, Nitsche M, Heinz Schmidberger, Pradier O. Neck Lymph Node Metastases from an Unknown Primary Tumor. *Strahlenther Onkol*. 2005;181:355-62.
27. Calabrese L, Jereczek-Fossa BA. Diagnosis and management of neck metastases from unknown primary. *Acta otorhinolaryngol ital*. 2012;25:2-12.

28. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. *Lancet*. 2012;379:1428-35.
29. Kew MC. Tumors of the liver. In: *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*, 3rd ed. Zakim D, Boyer T (Eds): Philadelphia, WB Saunders; 1996. p. 1513.
30. Eickhoff A, Spiethoff A, Hartmann D, Jakobs R, Weickert U, Schilling D, et al. Space-occupying lesions in the liver: incidence of adenocarcinoma metastases of unknown primary site. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007;132:369-74.
31. Pouessel D, Thezenas S, Culine S, Becht C, Senesse P, Ychou M. Hepatic metastases from carcinomas of unknown primary site. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005;29:1224-32.
32. Senra Armas LA, Andara Ramírez MT, Noa Pedroso G. Metástasis hepática como forma de presentación de cáncer. *Rev Cubana Med*. 2015 [citado 1 de octubre de 2017];54(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003475232015000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475232015000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
33. Soffiatti R1, Rudā R, Mutani R. Management of brain metastases. *J Neurol*. 2002;249:1357-69.
34. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol*. 1988;45:741-4.
35. Spigel DR, Hainsworth JD, Greco FA. Neuroendocrine carcinoma of unknown primary site. *Semin Oncol*. 2009;36:52.
36. Yao JC, Hassan M, Phan A. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26:3063.
37. Catena L, Bichisao E, Milione M. Neuroendocrine tumors of unknown primary site: gold dust or misdiagnosed neoplasms? *Tumori*. 2011;97:564.
38. Strosberg JR, Nasir A, Hodul P, Kvols L. Biology and treatment of metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Gastrointest Cancer Res*. 2008;2:113.
39. NCCN. Practice guidelines in oncology. Neuroendocrine tumours. Versión 1. National comprehensive cancer network. Inc; 2013.
40. Greco FA, Hainsworth JD. Introduction: unknown primary cancer. *Semin Oncol*. 2009;36:6.
41. Gupta RK, Naran S, Lallu S, Fauck R. The diagnostic value of fine needle aspiration cytology (FNAC) in the assessment of palpable supraclavicular lymph nodes: a study of 218 cases. *Cytopathology*. 2003;14:201.
42. Guarischi A, Keane TJ, Elhakim T. Metastatic inguinal nodes from an unknown primary neoplasm. A review of 56 cases. *Cancer*. 1987;59:572.

Recibido: 16 de febrero de 2018. Aprobado:  
8 de marzo de 2018.

*Luis Alfonso Senra Armas.* Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

Correo electrónico: [luis.senra@gmail.com](mailto:luis.senra@gmail.com)