

Metástasis de primario desconocido

Juan Antonio Pérez P y Javier López S.

RESUMEN

El cáncer metastásico de primario desconocido corresponde a un grupo heterogéneo de neoplasias que comparten algunas características clínicas y biológicas similares. Para realizar el diagnóstico se debe contar con la confirmación histológica de la metástasis y después de un estudio estándar no haber identificado un tumor primario. Existen varias teorías en relación al comportamiento biológico de esta entidad. Constituyen entre el 2,3 a 4,2 % de todos los cánceres diagnosticados, con una edad media de 60 años. Clínicamente se caracterizan por presentar una evolución breve, síntomas inespecíficos y un patrón metastásico inusual, existiendo en algunas oportunidades tres o más órganos comprometidos. Los órganos más frecuentemente involucrados son los linfonodos, hígado, hueso y pulmón. Histológicamente se dividen en cuatro grupos, siendo el adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado el más frecuente. En general, el pronóstico es ominoso con una supervivencia media de 10 a 12 meses en las mejores series, no obstante existen algunos grupos de buen pronóstico. El objetivo principal del estudio de estos tumores es definir los grupos de buen y mal pronóstico, evitando estudios exhaustivos para localizar el primario, puesto que ello no produce un impacto en la supervivencia. Un porcentaje pequeño de pacientes pueden ser incluidos en un grupo favorable, los cuales manejados apropiadamente pueden tener un pronóstico alentador. (Palabras claves/Key words: Cáncer/Cancer; Cáncer de primario desconocido/Cancer of unknown primary).

INTRODUCCIÓN

El cáncer metastásico de primario desconocido (MPD) corresponde a una neoplasia maligna secundaria confirmado histológicamente, en ausencia de un sitio primario identificable después de haber realizado una evaluación clínica completa y de exámenes complementarios básicos¹⁻³.

Desde el punto de vista histológico, localización y pronóstico corresponde a un grupo heterogéneo de tumores. El tumor primario rara vez manifiesta sintomatología, permaneciendo oculto, probablemente por tener un crecimiento lento o haber regresado durante la evolución de la enfermedad^{3,4}.

La biología tumoral de este tipo de cáncer está actualmente en estudio, planteándose que existirían algunas características cromosomales que lo harían distinto de las neoplasias de tumores con primarios conocidos^{2,5}.

A pesar de que en la actualidad existen innumerables avances en el diagnóstico de las patologías malignas en el ámbito histopatológico (biología molecular y estudio cromosomal) e imagenológico (resonancia nuclear magnética, tomografía computada helicoidal, tomografía de emisión de positrones) su uso en las MPD es cuestionable si se considera la relación costo beneficio, ya que en la mayoría de los pacientes no existiría repercusión en la mejoría del pronóstico y por ende en su supervivencia¹.

Una gran parte de las MDP son poco sensibles a las terapias actuales y sólo una minoría de casos son potencialmente curables con un tratamiento oncológico adecuado.

En general las MPD presentan mal pronóstico y su manejo es controversial, sin embargo existe un grupo pequeño de pacientes que presentan una buena supervivencia. Por tal motivo, en el enfrentamiento de estas neoplasias

es más importante el reconocimiento de aquellos casos que potencialmente podrían responder a un tratamiento adecuado que la búsqueda exhaustiva de un tumor primario^{1,6}.

EPIDEMIOLOGIA

Numerosas publicaciones de centros de derivación oncológica reportan que las MPD representarían entre el 2,3 al 4,2% de todos los cánceres diagnosticados, y que constituirían el séptimo u octavo cáncer más frecuente, con una incidencia de 7-18 por 100.000 habitantes^{2,3,7-9}. La edad media de presentación es de alrededor de 60 años, con una ligera mayor prevalencia en los varones. En los niños corresponden a menos del 1% de los tumores sólidos diagnosticados³.

BIOLOGÍA TUMORAL Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En general existen varias teorías en relación al comportamiento biológico de estos tumores. Al respecto se menciona⁴:

1. Involución tumoral o crecimiento muy lento del tumor primario.
2. Que corresponda a un grupo de cáncer con características genéticas y fenotípicas distintas a las del cáncer habitual. Una tercera teoría con menos adeptos es que
3. Corresponda a un tumor primario que imite una enfermedad metastásica.

No cabe duda que el entender el comportamiento biológico de estos tumores ayudaría en el enfrentamiento diagnóstico, tratamiento adecuado y lograr predecir un pronóstico más certero.

Mediante el estudio molecular e inmunohistoquímico se ha podido encontrar delección o mutación del cromosoma 1p (gen supresor de metástasis) en un importante número de casos y se postula que sería el fenotipo responsable de una metástasis temprana.

Otras características biológicas que presentan las MPD a nivel genético es que expresan con mayor frecuencia, comparativamente con las neoplasias de primario conocido, una mayor inestabilidad cromosomal (aneuploidia) y presencia de oncogenes tales como c-myc, ras, bcl-2 y c-erb-B2. Además presentarían una mayor densidad microvascular que se relaciona con un mayor porcentaje de metástasis en los tumores sólidos y con una menor sobrevida^{4,5,8}.

La enfermedad generalmente es muy agresiva y el cuadro clínico que presentan los

pacientes con MPD es de corta evolución, con síntomas inespecíficos tales como compromiso del estado general, baja de peso, molestias gastrointestinales, respiratorias y dolores óseos. La localización metastásica determinará la aparición de los síntomas y constituirá el motivo de consulta. Es importante considerar que dicho patrón metastásico puede ser inusual (riñón, suprarrenal, piel, corazón) y que muchas veces existen dos o más órganos involucrados^{1-5,7}.

SITIO DE METASTASIS Y TIPO HISTOLOGICO

Cualquier órgano puede ser blanco de este tipo de metástasis, siendo los lugares más corrientes linfonodos, hígado, hueso y pulmón^{1-3,7}. Hess y cols¹⁰ en una serie de 1000 casos consecutivos encontró dicha ubicación de las MPD en un 42, 33, 29 y 26% respectivamente. El 59% presentaba dos o más órganos comprometidos.

Las MPD han sido categorizadas histológicamente (por microscopía óptica) en cuatro grandes grupos^{1-3,5,7}: 1. Adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado; 2. Adenocarcinoma o carcinoma mal o indiferenciado; 3. Carcinoma escamoso y 4. Neoplasia indiferenciada que incluye distintos tipos histológicos (Tabla 1). Cabe destacar que este último grupo que actualmente corresponde al 5% de los casos, antes del advenimiento del estudio inmunohistoquímico muchas veces era el predominante fundamentalmente a expensas de los linfomas.

Dependiendo del tipo histológico se observa una predilección por el sitio de metástasis, es así como los adenocarcinomas bien o moderadamente diferenciados predominan en el hígado, pulmones, huesos y linfonodos axilares, a diferencia de los carcinomas escamosos que predominan en los linfonodos cervicales. De esta forma tenemos 2 variables (sitio de metástasis y tipo histológico) que nos enfrentarán a distintos grupos de estudio diagnóstico y de tratamiento.

EL PRIMARIO

Tanto *in vivo* como en cadáveres es muy difícil de encontrar el tumor primario, debido a las características antes descritas. Varios estudios han evaluado la efectividad de distintos métodos diagnósticos para ubicar el primario *in vivo*, describiéndose una efectividad entre un 0 a 27% después de una investigación exhaustiva, existiendo una mayor efectividad en los primarios de pulmón y páncreas^{3,5,7,11,12}. En autopsias la

Tabla 1. Clasificación histológica de los MPD⁷

Histología	Incidencia (%)
Adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado.	50 – 60
Adenocarcinoma o carcinoma mal o indiferenciado.	25 – 30
Carcinoma de células escamosas.	6 – 15
Neoplasias indiferenciadas.	4 – 5
Carcinoma no específico	
Tumores neuroendocrinos	
Linfomas	
Tumor de células germinales	
Melanoma	
Sarcoma	
Tumor de células germinales	

localización del tumor primario varía entre un 15 a 87%, en las distintas series, siendo más frecuente ubicar los adenocarcinomas originados en pulmón y páncreas^{3,7,11,12}.

PRONOSTICO

Cuando se consideran todos los pacientes con MPD, la enfermedad es altamente agresiva, observándose en las mejores series una supervivencia media de 10 a 12 meses^{2,3,5,7,10,14}. Sin embargo, es indispensable reconocer la heterogeneidad extrema de estos enfermos. Se ha visto que existen algunos grupos que presentan una mejor supervivencia media como por ejemplo las metástasis en linfonodos axilares por adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado y las metástasis por carcinoma escamoso en linfonodos cervicales los cuales presentan una supervivencia a cinco años de 60 y 30% respectivamente^{2,3,5,7,14}.

¿QUE HACER FRENTE A METASTASIS DE PRIMARIO DESCONOCIDO?

Un paciente con MPD representa un verdadero desafío médico desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico. Actualmente han aparecido varios métodos histopatológicos, imagenológicos, marcadores tumorales y procedimientos endoscópicos que pueden ayudar a localizar el tumor primario, sin embargo su alto costo y su limitada efectividad en la mayoría de los casos, pone en tela de juicio su aplicación en todos los pacientes portadores de esta patología.

Si consideramos que los pacientes con MPD presentan en promedio una supervivencia media de 11 meses y la efectividad de un estudio exhaustivo no va más allá de un 7%, el panorama

se presenta desalentador, sin embargo es razonable considerar que existe un pequeño grupo de pacientes que si se les otorga una terapia adecuada alcanzarían una buena supervivencia.

La investigación exhaustiva en busca del tumor primario ha sido criticada no sólo por su bajo rendimiento, alto costo y falta de influencia en el pronóstico, sino porque además somete al paciente a una estadía hospitalaria prolongada y genera mayores incertidumbres y expectativas.

En la actualidad se dispone de estudios que han categorizado los factores de mal pronóstico de las MPD, y estas serían: metástasis de adenocarcinoma, metástasis hepáticas, óseas y pulmonares, metástasis en tres o más sitios, *performance status* mayor a 1 y elevación de las fosfatasa alcalinas y LDH. A partir de estos factores pronósticos se han creado distintos subgrupos con pronóstico favorable y desfavorable^{2,7,8,15-17}.

Resulta entonces esencial que el estudio de un paciente con MPD debe estar dirigido fundamentalmente hacia la identificación de los subgrupos de buen y de mal pronóstico. Es así como se ha planteado un estudio estándar y otro opcional.

ESTUDIO DE LAS METASTASIS DE PRIMARIO DESCONOCIDO

Histopatología.

Un análisis anatomopatológico completo de la muestra de tejido de la MPD es el paso inicial en la valoración diagnóstica de estos enfermos y en muchos aspectos, el de mayor trascendencia¹⁸⁻²⁰.

La microscopía óptica define la arquitectura general del tumor, sus características citológicas

y de diferenciación. En un gran porcentaje de los casos los hallazgos histológicos con hematoxilina-eosina son diagnósticos para un tipo de neoplasias malignas (carcinoma papilar, carcinoma escamoso y carcinoma de células claras entre otros), lo que sumado a los antecedentes clínicos y localización anatómica de las metástasis pueden orientar al sitio de origen del tumor primario.

Los estudios con técnicas de inmunohistoquímica son especialmente útiles en los casos de neoplasias indiferenciadas en que el estudio con técnicas corrientes no orientan hacia un tipo histológico determinado. En estos casos el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos hacia distintos componentes celulares, básicamente proteicos, nos podrían orientar hacia la estirpe celular del tumor (carcinoma, sarcomas, linfomas, melanomas, etc.), y en algunos casos nos indicará el tipo histológico específico (CD-99 positivo en sarcoma de Ewing, PSA en cáncer de próstata)^{21,22}.

En otras ocasiones el uso de paneles de anticuerpos como citoqueratinas de distinto peso molecular junto a otros anticuerpos podrán ser orientadores del sitio anatómico de origen de la neoplasia maligna.

La microscopía electrónica es de muy escasa ayuda y en general no está recomendada.

Las técnicas moleculares y los estudios genéticos son de poca utilidad, puesto que muy pocos tumores poseen alteraciones específicas, son de alto costo y aún están en experimentación con proyecciones futuras todavía no definidas.

Imagenología.

Si tenemos presente que un importante número de primarios son de origen pulmonar, el estudio inicial podría limitarse a la radiografía de tórax. Algunos autores incluyen dentro del estudio estándar, la tomografía computada (TC) de abdomen y pelvis cuya sensibilidad es de 30 a 35%^{7,8}.

La TC de tórax en general se reserva para los pacientes con radiografía de tórax anormal y para aquellos pacientes en que se necesita evaluar el mediastino.

La mamografía tiene indicación en todas las mujeres con metástasis en los linfonodos axilares. La resonancia nuclear magnética en mama tiene una sensibilidad de un 70%^{7,8}.

A pesar que a la tomografía de emisión de positrones (PET) se le atribuye una sensibilidad para ubicar un posible primario de un 35 a 56%,

ésta no tendría mayor relevancia en el manejo ni pronóstico, a excepción de los pacientes con metástasis de carcinomas escamosos en linfonodos cervicales (logrando pesquisar el primario en un tercio de los casos) y en las metástasis únicas en enfermos candidatos a tratamiento local^{7,8,23,24}.

Marcadores tumorales.

El uso rutinario de marcadores tumorales en todos los pacientes no está justificado. Su rol es controversial dado la gran variedad de sensibilidad y especificidad que presentan en cada caso en particular. Sin embargo, en circunstancias específicas tales como el uso de la fracción beta de hormona gonadotropina coriónica (BHCG), α fetoproteína (AFP) y antígeno prostático específico (PSA) en hombres ha sido ampliamente avalado con la finalidad de excluir tumores de células germinales extragonadales y metástasis de carcinoma de próstata respectivamente. Del mismo modo se incluye la tiroglobulina como marcador específico para cáncer diferenciado de tiroides^{1,2,7,8,25}.

En atención a estas observaciones, el estudio estándar y opcional que proponen la mayoría de los autores se muestra en la Tabla 2.

TRATAMIENTO

Existen 3 modalidades de tratamiento para las MPD: cirugía, quimioterapia y radioterapia¹.

Cirugía. El rol inicial y principal de la cirugía es obtener una adecuada biopsia de la masa tumoral que permita realizar un apropiado diagnóstico histológico. Esto puede lograrse mediante una biopsia escisional, incisional o core. La citología por punción aspirativa no es una buena técnica para la evaluación de las MPD.

Un tratamiento quirúrgico podría tener lugar en las pacientes con metástasis axilares de adenocarcinoma que irían a una mastectomía ipsilateral, en pacientes con metástasis nodales de carcinoma escamoso en cuello para realizar una disección cervical y en pacientes con un tumor metastásico solitario en que es posible practicar una completa resección del tumor.

Radioterapia. Al igual que la cirugía, la radioterapia puede ser considerada en el tratamiento local de las MPD usándola en forma exclusiva o combinada con algún procedimiento quirúrgico.

Tabla 2. Estudio estándar y opcional en MPD³.

Estudio estándar	
Patología	Revisión histopatológica del material biopsiado, con el uso de inmunohistoquímica.
Laboratorio	Hemograma, perfil bioquímico, orina, test hemorragia oculta, marcadores tumorales.
Imágenes	Radiografía de tórax, tomografía computada de abdomen y pelvis.
Estudio opcional	
Imágenes	Tomografía computada o de emisión de positrones (PET) en linfonodos de cabeza y/o cuello. Mamografía en metástasis linfonodos axilares. Resonancia nuclear magnética en metástasis de linfonodos axilares.
Endoscopia	Panendoscopia, fibrobroncoscopia, colposcopia.
Cirugía	Mastectomía en metástasis axilares. Laparotomía en carcinomatosis peritoneal.

Quimioterapia.

La quimioterapia es la terapia principal para cualquier MPD. Se utilizan agentes citotóxicos destinados a causar lisis del tumor. Si durante la investigación, se descubre un cáncer primario, el tratamiento debe orientarse al sitio específico del éste. Desafortunadamente no existen esquemas estandarizados. Las combinaciones de drogas más habituales incluyen carboplatino, paclitaxel, y etoposido y también se usan cisplatino, etoposido, y bleomicina.

SUBGRUPOS

Después de categorizar los factores pronósticos de las MPD se han creado distintos subgrupos basados fundamentalmente en el sitio de metástasis y tipo histológico (Tabla 3).

Cada grupo presentaría características clínicas específicas planteándose un tratamiento específico para cada uno de ellos ^{1,2,5,7,8}.

A. Grupo favorable

A.1 *Carcinoma pobremente diferenciado con distribución en la línea media.*

Se consideraría como un paciente con síndrome de células germinales extragonadales. Se recomienda el manejo con quimioterapia basado en platino, que conseguiría una respuesta parcial mayor a un 50%, y completa entre el 15 a 25%. Se describe una sobrevida a largo plazo que va entre el 10 a 15%.

A.2 *Mujeres con adenocarcinoma papilar en la cavidad abdominal.*

Estas pacientes deben ser tratadas de acuerdo al protocolo de cáncer de ovario estadio III según la clasificación de la FIGO, con citorreducción quirúrgica seguido de quimioterapia basado en cisplatino. Se describen respuestas completas en un 20%, con una sobrevida media de 16 meses.

Tabla 3. Grupos favorable y desfavorable⁷.

Grupo favorable	Grupo desfavorable
1. Carcinoma pobremente diferenciado con distribución en la línea media.	1. Adenocarcinoma metastásico en el hígado u otros órganos.
2. Mujeres con adenocarcinoma papilar en la cavidad abdominal.	2. Ascitis maligna no papilar (adenocarcinoma).
3. Mujeres con adenocarcinoma que involucren sólo linfonodos axilares.	3. Metástasis cerebrales múltiples (adeno o carcinoma escamoso).
4. Carcinoma escamoso en linfonodos cervicales.	4. Múltiples metástasis pleurales y/o pulmonares (adenocarcinoma).
5. Carcinoma escamoso de linfadenopatía inguinal solitaria.	5. Múltiples metástasis ósea (adenocarcinoma).
6. Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado.	
7. Hombre con metástasis ósea y PSA elevado.	
8. Metástasis única, pequeña y solitaria.	

A.3 *Mujeres con adenocarcinoma que involucren sólo linfonodos axilares.*

Debe sospecharse un cáncer de mama. Se recomienda realizar mamografía, resonancia magnética de mama, medición del marcador sérico Ca 15-3 y la determinación en la biopsia ganglionar de receptores de estrógenos y progesterona.

El manejo debe ser similar al cáncer de mama estadio II o III. En pacientes con N1 (linfonodos móviles) se preconiza realizar una mastectomía simple más disección nodal axilar seguida por radioterapia y quimioterapia. La hormonoterapia dependerá de los receptores hormonales. En los pacientes con N2 (linfonodos fijos) se aconseja iniciar el manejo con quimioterapia neoadyuvante. La sobrevida a 5 años sería de un 75%²⁶.

A.4 *Carcinoma escamoso en linfoganglios cervicales.*

Estos pacientes deben ser considerados como carcinoma de cabeza y cuello localmente avanzados. Es imprescindible efectuar una exploración otorrinolaringológica completa con toma de biopsias en áreas sospechosas y efectuar una TC o RM de cuello. Se aconseja realizar tratamiento local de la enfermedad nodal con cirugía o radioterapia, o la combinación de ambas. La cirugía exclusiva está indicada en los casos que no presenten compromiso extracapsular, particularmente en los casos con compromiso sólo de cuello. En general se recomienda practicar una disección linfonodal cervical bilateral seguida por radioterapia bilateral extensa incluyendo la mucosa faríngea y laríngea. Los pacientes con invasión extracapsular deben ir a quimioradioterapia. La sobrevida a 5 años que se describe es de un 35 a 50%²⁷⁻³⁰.

A.5 *Carcinoma escamoso de linfadenopatía inguinal solitaria.*

Se recomienda disección nodal inguinal seguida de radioterapia. La sobrevida a largo plazo en estos casos no ha sido bien estudiada.

A.6 *Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado.*

Este grupo de pacientes debe ser tratado con esquema de quimioterapia basado en platino o paclitaxel/carboplatino. El 50 a 70% de los enfermos presentan respuesta, y en un 25% ésta

es completa. Se describe una sobrevida a 5 años que va entre un 10 a 15%³¹.

A.7 *Hombre con metástasis ósea y PSA elevado.*

La MPD en estos pacientes se consideran como metástasis de adenocarcinoma prostático. Se recomienda manejo hormonal. Históricamente, la orquiectomía ha sido la piedra angular del tratamiento. También se ha valorado el bloqueo total de andrógenos con una combinación del agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (L-RH), leuprolida, con flutamida, un andrógeno no esterooidal¹.

A.8 *Metástasis única, pequeña y solitaria.*

Estos enfermos son candidatos a resección quirúrgica seguida de radioterapia. Según la localización y tipo histológico se evalúa la necesidad de quimioterapia. En pacientes con metástasis única y pequeña en linfonodos, pulmón, suprarrenales y cerebro se ha observado una elevada sobrevida a 2 años

Desgraciadamente, alrededor del 60% de los enfermos no cae en la categoría de los subgrupos favorables descritos^{1,32}.

B. Grupo desfavorable.

En general ningún esquema de tratamiento en este grupo ha sido convincentemente efectivo. Se han estudiado muchos esquemas de quimioterapia, demostrando un aumento en la sobrevida de 2 a 3 meses con algunos de ellos³³⁻³⁵.

CONCLUSIONES

Las MPD son un grupo heterogéneo de tumores malignos que no comparten algunas características clínicas y biológicas similares. Un estudio exhaustivo en busca del tumor primario, a pesar de los grandes avances en métodos de diagnóstico actuales, identifica el tumor primario en una minoría de los casos y no ha demostrado que ello tenga impacto en la sobrevida de los pacientes. El estudio multidisciplinario de las MPD debe encaminarse a la identificación de los grupos de buen y de mal pronóstico. En los pacientes que cumplen los criterios para ser incluidos en el grupo favorable el pronóstico es alentador siempre que sea posible realizar un tratamiento específico, a diferencia del grupo considerado como desfavorable en que el pronóstico es ominoso.

REFERENCIAS

1. Lembersky B, Thomas L: Metástasis de sitio primario desconocido. *Rev Cubana Med* 1998; 37:231-48.
2. Pavlidis N: Cancer of unknown primary: biological and clinical characteristics. *Ann Oncol* 2003;14 Suppl 3:iii11-8.
3. Briasoulis E, Pavlidis N: Cancer of unknown primary origin. *Oncologist* 1997;2:142-52.
4. Van de Wouw AJ, Jansen RL, Speel EJ, Hillen HF: The unknown biology of the unknown primary tumour: A literature review. *Ann Oncol* 2003; 14:191-6.
5. Toscas JI, Verdaguer E, Caro M, Fernández J, Casado A, Conill C: Carcinoma de origen desconocido. *Med Integral* 2002;39:391-8.
6. Losa Gaspa F, Germa JR, Albareda JM, Fernandez-Ortega A, Sanjose S, Fernandez Trigo V: Cáncer de presentación metastásica. Validación de un algoritmo diagnóstico en 221 pacientes consecutivos. *Rev Clin Esp* 2002; 202: 313-9.
7. 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.
8. Pavlidis N, Fizazi K: Cancer of unknown primary (CUP). *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;54:243-50.
9. Van de Wouw AJ, Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW, Hillen HF: 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.
10. Hess KR, Abbruzzese MC, Lenzi R, Raber MN, Abbruzzese JL: Classification and regression tree analysis of 1000 consecutive patients with unknown primary carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999;5:3403-10.
11. Hillen HF: Unknown primary tumours. *Postgrad Med J* 2000;76:690-3.
12. Kirsten F, Chi CH, Leary JA, Ng AB, Hedley DW, Tattersall MH: Metastatic adeno or undifferentiated carcinoma from an unknown primary site-natural history and guidelines for identification of treatable subsets. *Q J Med* 1987;62:143-61.
13. Mayordomo JI, Guerra JM, Guijarro C, Garcia-Prats MD, Gomez A, Lopez-Brea M, et al. Neoplasms of unknown primary site: A clinicopathological study of autopsied patients. *Tumori* 1993;79:321-4.
14. Furue H: Unknown primary cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1998;25:1-6.
15. Culine S, Kramar A, Saghatchian M, Bugat R, Lesimple T, Lortholary A, et al. Development and validation of a prognostic model to predict the length of survival in patients with carcinomas of an unknown primary site. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4679-83.
16. Van de Wouw AJ, Jansen RL, Griffioen AW, Hillen HF: Clinical and immunohistochemical analysis of patients with unknown primary tumour. A search for prognostic factors in UPT. *Anticancer Res* 2004;24:297-301.
17. Pasterz R, Savaraj N, Burgess M: Prognostic factors in metastatic carcinoma of unknown primary. *J Clin Oncol* 1986;4:1652-7.
18. Mintzer DM, Warhol M, Martin AM, Greene G: Cancer of unknown primary: changing approaches. A multidisciplinary case presentation from the Joan Karnell cancer center of pennsylvania hospital. *Oncologist* 2004;9:330-8.
19. Greenberg BR, Lawrence HJ: Metastatic cancer with unknown primary. *Med Clin North Am* 1988;72:1055-65.
20. Schlag PM, Hunerbein M: Cancer of unknown primary site. *Ann Chir Gynaecol* 1994;83:8-12.
21. Raab S: Cost analysis for pathologic evaluation of metastatic carcinoma of unknown origin. *Pathol Case Rev* 2001;6:173-177.
22. Brown RW, Campagna LB, Dunn JK, Cagle PT: 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.
23. Hain SF: Positron emission tomography in cancer of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2005;43:1-6.
24. Lassen U, Daugaard G, Eigtved A, Damgaard K, Friberg L: 18F-FDG whole body positron emission tomography (PET) in patients with unknown primary tumours (UPT). *Eur J Cancer* 1999;35:1076-82.
25. Milovic M, Popov I, Jelic S: Tumor markers in metastatic disease from cancer of unknown primary origin. *Med Sci Monit* 2002;8:MT25-30.
26. Ellend A, Obwegeser R, Auerbach L, Czerwenka K, Kubista E: Axillary metastases of unknown primary carcinoma. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1996;56:209-13.
27. Yalin Y, Pingzhang T, Smith GI, Ilankovan V: Management and outcome of cervical lymph node metastases of unknown primary sites: a retrospective study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002;40:484-7.
28. Klop WM, Balm AJ, Keus RB, Hilgers FJ, Tan IB: Diagnosis and treatment of 39 patients with cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma of unknown primary origin, referred to Netherlands Cancer Institute/Antoni van

- Leeuwenhoek Hospital, 1979-98. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1355-60.
29. Medini E, Medini AM, Lee CK, Gapany M, Levitt SH: The management of metastatic squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes from an unknown primary. *Am J Clin Oncol* 1998;21:121-5.
 30. Koscielny S, Gudziol H, Kretschmar J: Lymph node metastases in the neck of unknown primary tumor. *Laryngorhinootologie* 2000 ;79:483-9.
 31. 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.
 32. Lembersky B: Metastatic malignancies of unknown primary: The medical oncologist's point of view. *Pathol Case Rev* 2001;6:178-84.
 33. Briasoulis E, Kalofonos H, Bafaloukos D, Samantas E, Fountzilas G, Xiros N, et al: Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: a phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2000;18:3101-7.
 34. Culine S, Lortholary A, Voigt JJ, Bugat R, Theodore C, Priou F, et al: Cisplatin in combination with either gemcitabine or irinotecan in carcinomas of unknown primary site: results of a randomized phase II study—trial for the French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary (GEFCAPI 01). *J Clin Oncol* 2003;21:3479-82.
 35. Hawksworth J, Geisinger K, Zagoria R, Kavanagh P, Howerton R, Levine EA, et al: Surgical and ablative treatment for metastatic adenocarcinoma to the liver from unknown primary tumor. *Am Surg* 2004;70:512-7.