

Médica Sur

Volumen
Volume **10**

Número
Number **3**

Julio-Septiembre
July-September **2003**

Artículo:

Cáncer de primario desconocido.
Revisión basada en evidencias

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Médica Sur Sociedad de Médicos, AC.

Otras secciones de
este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Hedigraphic.com

Cáncer de primario desconocido. Revisión basada en evidencias

Paloma Almeda-Valdés,* Raúl Pichardo-Bahena**

Resumen

El cáncer de primario desconocido es una neoplasia de muy difícil diagnóstico tanto para el clínico como para el patólogo, ya que en la mayoría de los casos no se llega al diagnóstico preciso. Debido a la relación costo-beneficio se debe de emplear la metodología más adecuada para su estudio donde los estudios de inmunohistoquímica tienen un papel muy importante. Esta revisión está encaminada a aclarar la definición, métodos diagnósticos y pronóstico de los pacientes que queden dentro de esta categoría de neoplasias malignas.

Palabras clave: Cáncer de primario desconocido, inmunohistoquímica.

Definición

El cáncer de primario desconocido (CPD) representa un grupo heterogéneo de tumores que se caracteriza por presentar metástasis de forma temprana sin identificación de un sitio primario al momento de su presentación. Generalmente los pacientes tienen enfermedad metastásica diseminada y después de la realización de una historia clínica, exploración física y estudios paraclínicos no hay evidencia de un tumor primario.¹

El cáncer metastásico de primario desconocido (CMPD) puede ser considerado como un síndrome caracterizado por debilidad y metástasis generalizadas que involucran múltiples órganos (frecuentemente pulmón, hígado y huesos), con mala respuesta al tratamiento con quimioterapia y una supervivencia en promedio de tres a cuatro meses. Las técnicas de inmunohistoquímica permiten clasificar en subgrupos a los pacientes con el fin de administrar el tratamiento que les proporcione mayor beneficio.²

Anteriormente el CPD se definía como aquel carcinoma metastásico en el que era requisito indispensable

Abstract

The cancer of unknown primarily site is a difficult diagnosis for the clinician and pathologist. In many cases the primarily site is not identified. It is necessary to establish a cost-benefit strategy to the study these patients. The immunohistochemistry has a very important role in the diagnosis of the primarily site. The objectives of this review are the definition of terms, diagnostic methods and the prognosis of the patients with cancer of unknown primarily site.

Key words: *Cancer of unknown primarily site, immunohistochemistry.*

ble la confirmación de la neoplasia mediante biopsia de la lesión más accesible, así como una exhaustiva historia clínica, exploración física y radiografía de tórax después de las cuales no se lograba detectar el tumor primario. Actualmente la definición incluye como requisitos una biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina, sangre oculta en heces, tomografía de abdominopélvica y revisión histológica de la biopsia con estudio inmunohistoquímico de la misma.³

Se piensa que el tumor primario puede ser de crecimiento lento o pudiera haber involucionado como algunos coriocarcinomas o melanomas.¹ El CPD puede ser definido como un grupo de tumores caracterizados por diseminación temprana, ausencia clínica de tumor primario, patrón metastásico impredecible y comportamiento agresivo.

Incidencia

El CPD constituye aproximadamente un 3% de todos los pacientes con cáncer. La incidencia varía desde 0.5 a 10%. La incidencia anual es de 7 a 12 casos por 100,000 habitantes. Representa la cuarta causa de muerte entre los pacientes con cáncer. La edad media al momento del diagnóstico es de 59 años y tiene ligeramente mayor incidencia en hombres.^{1,3}

* Departamentos de Medicina Interna.

** Departamento de Anatomía Patológica.

Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.

Clasificación

De acuerdo al estudio anatomo-patológico mediante microscopia de luz el cáncer de primario desconocido puede dividirse en cuatro subgrupos: adenocarcinoma bien a moderadamente diferenciado, carcinoma o adenocarcinoma poco diferenciados, carcinoma epidermoide y neoplasias poco diferenciadas (*Figura 1*).

La mayoría de los casos corresponden a adenocarcinomas, seguidos por las neoplasias poco diferenciadas y carcinomas epidermoides (*Cuadro I*). Las neoplasias poco diferenciadas después de realización de técnicas de inmunohistoquímica son diagnosticadas frecuentemente como carcinomas, linfomas, melanomas o sarcomas. El grupo de carcinoma epidermoide tiende a involucrar generalmente los ganglios linfáticos cervicales.¹ Casi el 60% de los sujetos con CPD tienen adenocarcinoma fácilmente reconocible por microscopia de luz, sin embargo, rara vez tiene características propias del sitio primario. Un 5% de los pacientes tienen carcinoma epidermoide.²

Historia natural

La historia natural de estos pacientes es muy variada, a menudo presentan afección visceral múltiple prin-

cipalmente hepática, ósea y pulmonar con poca respuesta a la quimioterapia y supervivencia muy corta. Entre los casos en los que el primario logra ser identificado los tumores de pulmón (8%) y páncreas (8%) constituyen la mayoría, pero el mayor porcentaje corresponde sin poder ser identificado (68%). Otros sitios primarios que se han identificado son: colon y recto, ovario, riñón, estómago, hígado, mama y otros³⁻¹⁰ (*Figura 2*).

La incapacidad para identificar el tumor primario generalmente genera ansiedad para el paciente y para su médico cesando una búsqueda exhaustiva y generalmente infructuosa del tumor primario.² La diseminación temprana se refleja en la ausencia de síntomas relacionados al tumor primario y en las autopsias de pacientes con cáncer de primario desconocido en muchas ocasiones tampoco se encuentra el tumor primario (15 al 25%). El patrón metastásico tiene un patrón desordenado, diferente al que se esperaría encontrar para una neoplasia primaria, lo que complica la búsqueda del primario.

El paciente con CPD típicamente desarrolla síntomas o signos en relación con la localización de las lesiones metastásicas. Un 60% de los pacientes tienen más de dos lugares afectados al momento de la presentación. Los ganglios linfáticos, hígado, pulmón, hueso y pleura son los más comúnmente afectados. El deterio-

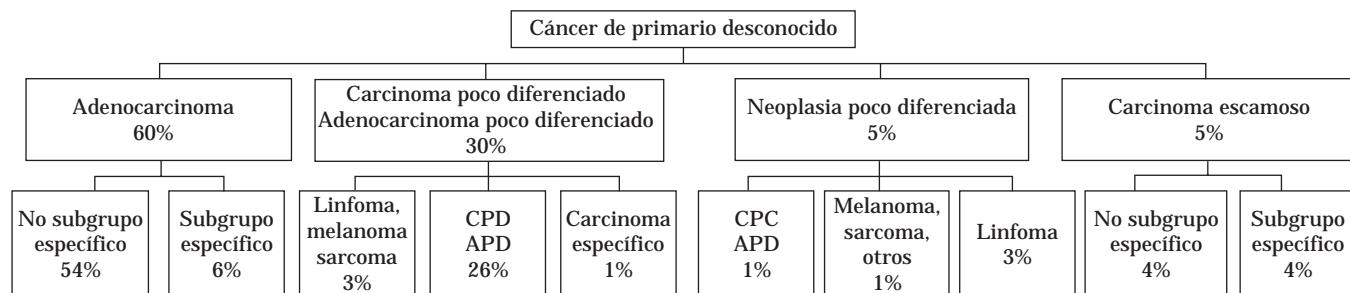


Figura 1. Clasificación de cáncer de primario desconocido.

Cuadro I. Subtipos histológicos de cáncer de sitio desconocido.

Autor	No. de pacientes	Adenocarcinoma %	Carcinoma poco diferenciado %	Carcinoma epidermoide %	Otro %
Muir	20,050	47.7	22.0	19.5	8.8
Holmes	686	28.0	16.0	10.0	46.0
Abbruzzese	657	58.2	29.4	5.8	6.7
Le Chevalier	302	45.0	27.5	15.0	12.5
Buda	332	65.0	14.0	21.0	

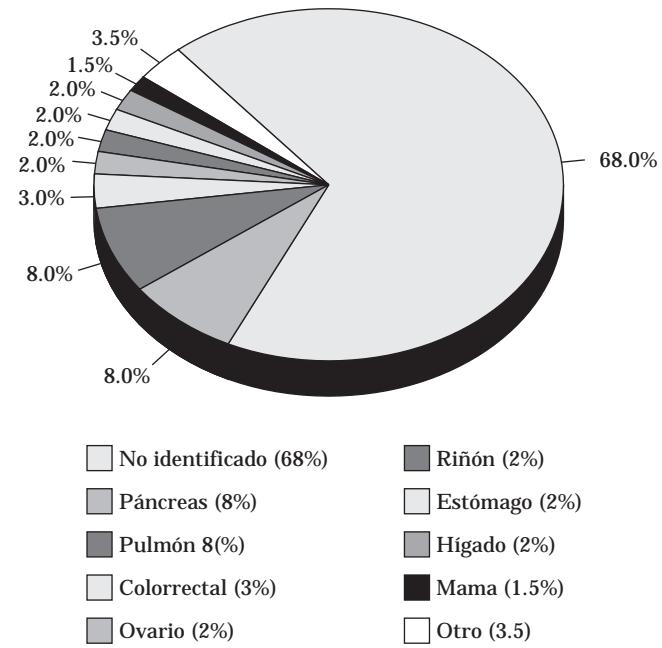
Briasoulis E, Pavlidis N. Cancer of unknown primary origin. The oncologist. 1997; 2: 142-152.

Cáncer de primario desconocido

ro generalizado y la pérdida de peso son los síntomas más comunes. La mayoría de los pacientes tienen anorexia, pérdida de peso y fatiga. Otros síntomas frecuentes son los respiratorios, digestivos, hepatomegalia, ascitis, nódulos cutáneos y dolor óseo en relación con los sitios de metástasis.¹

Diagnóstico

Son indispensables una historia clínica completa y exploración física exhaustivas.² La exploración física



De Yong B, Wick M. Immunohistologic Evaluation of Metastatic Carcinomas of Unknown Origin: An Algorithmic Approach. Seminars in Diagnostic Pathology 2000; 17: 184-193.

Figura 2. Distribución de primario identificado reportado en 2,114 casos de cáncer de primario desconocido.

debe incluir cabeza, cuello, tiroides, exploración pélvica y examen rectal. En mujeres mamas y pelvis y en hombres próstata y testículos.¹ Los estudios paraclínicos iniciales son biometría hemática y química sanguínea. Posteriormente se realizan algunas pruebas diagnósticas que han demostrado utilidad: debe de incluirse radiografía de tórax (aunque no es útil para diferenciar entre enfermedad primaria o metástasis)¹ (*Cuadro II*). Si hay existencia de signos, síntomas o alteraciones que orienten hacia la localización del tumor primario se realizarán de forma opcional las pruebas diagnósticas que se consideren indicadas.³

La endoscopia de oídos, nariz y garganta con toma de biopsias está indicada en pacientes con involucro de ganglios linfáticos cervicales. En los pacientes con carcinoma epidermoide de primario desconocido con involucro de los ganglios linfáticos cervicales superiores o medios debe sospecharse el origen en cabeza y cuello. En estos pacientes la evaluación debe incluir la visualización directa de la orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, laringe y esófago superior con toma de biopsia de áreas sospechosas.¹

La broncoscopia está indicada en caso de hallazgos en la radiografía de tórax o en presencia de síntomas.³ El involucro de los ganglios linfáticos cervicales inferiores o supraclaviculares sugiere origen en pulmón. En ocasiones un cáncer epidermoide tiene como manifestación inicial involucro de los ganglios linfáticos inguinales. En estos casos el primario frecuentemente se localiza en el área ano-rectal o perineal. En estos pacientes la evaluación debe incluir anoscopia y colposcopia en búsqueda de origen primario en vulva, cérvix, vagina, pene o ano.¹

Los pacientes con carcinoma poco diferenciado o adenocarcinoma poco diferenciado constituyen un grupo de edad menor generalmente, con tumores comúnmente localizados en mediastino, ganglios linfáticos periféricos. En este grupo de pacientes está indicada

Cuadro II. Procedimientos diagnósticos para pacientes con cáncer de primario desconocido.

Investigaciones estándar	
Patología	Revisión histopatológica de la biopsia e inmunohistoquímica
Laboratorio	Biometría hemática, química sanguínea, sangre oculta en heces, examen general de orina
Imagen	Radiografía de tórax, tomografía de abdomen y pelvis
Investigaciones opcionales, dirigidas a síntomas o signos	
Imagen	Tomografía de cabeza y cuello en casos de ganglios cervicales
Endoscopia	Mamografía para metástasis a ganglios axilares
Cirugía	Oído, nariz y garganta, broncoscopia, proctoscopia, colposcopia
	Mastectomía para casos de ganglios axilares, laparotomía citorreductora para carcinomatosis peritoneal

Briasoulis E, Pavlidis N. Cancer of unknown primary origin. The oncologist. 1997; 2: 142-152.

la realización de tomografía de tórax y medición de alfa-feto-proteína y gonadotropina coriónica humana.¹ Otro grupo especial son las mujeres con metástasis a ganglios linfáticos axilares quienes deben ser sometidas a mastografía.¹

Los métodos diagnósticos son variados y deben de estar encaminados a corroborar la sospecha clínica posterior a un interrogatorio bien dirigido y al resultado de los exámenes de laboratorio y gabinete iniciales.

Evaluación patológica

La obtención de tejido para análisis por anatomía patológica, se realiza con toma biopsia de la lesión más accesible mediante biopsia abierta, por punción o por

aspiración con aguja fina. En general se prefiere la biopsia abierta porque permite obtención de mayor cantidad de tejido para estudios especiales.¹ Después de la biopsia de la lesión y la identificación de la neoplasia metastásica, no está indicada la búsqueda exhaustiva del tumor primario por su escasa utilidad.³ La histopatología es el principal elemento diagnóstico en los pacientes con cáncer de primario desconocido. Es indispensable una muestra adecuada y por definición con microscopia de luz no se logrará identificar el sitio del primario.¹

El diagnóstico patológico inicial permite distinguir los tumores que se beneficiarán de estudios más concretos. Un 40% de los pacientes son candidatos a recibir tratamiento. En un 35% la microscopia de luz no puede identificar de forma específica el tipo de tumor y el diagnóstico se refiere como una neoplasia pobremente diferenciada, carcinoma o adenocarcinoma poco diferenciados. Los pacientes con neoplasias poco diferenciadas deben de tener una evaluación para identificar al tumor ya que en algunos estudios hasta 30 a 70% tienen linfoma no-Hodgkin, potencialmente curable con quimioterapia. En los pacientes con carcinoma o adenocarcinoma poco diferenciados es menos probable la identificación del tumor pero en cerca de 20% se llega a diagnósticos más específicos incluyendo linfoma.²

La inmunohistoquímica es el método diagnóstico más útil para clasificar el origen del tumor. La técnica utiliza anticuerpos monoclonales o policlonales dirigidos contra componentes celulares específicos o contra productos celulares, estructuras, antígenos específicos de membrana, proteínas del citoesqueleto,

Cuadro III. Perfil inmunohistoquímico de las neoplasias poco diferenciadas

Tumor	Componente detectable por inmunohistoquímica
Linfoma	Antígeno común leucocitario
Cárcinoma	Citoqueratina
Cárcinoma de próstata	Antígeno prostático específico, fosfatasa ácida prostática
Cárcinoma folicular de tiroides	Tiroglobulina
Cárcinoma medular de tiroides	Calcitonina
Cárcinoma neuroendocrino	Enolasa neuronal específica, cromogranina
Tumor de células germinales	Gonadotropina coriónica humana, alfa-feto-proteína
Hepatocárcinoma	alfa-feto-proteína
Melanoma	S100, HMB-45, vimentina
Rabdomiosarcoma	Desmina
Angiosarcoma	Factor VIII

Cuadro IV. Características clínicas de los subtipos histológicos de cáncer de primario desconocido.

	Edad (rango)	Sitios involucrados	Características clínicas	Tratamiento efectivo	Supervivencia a 5 años (%)
Adenocárcinoma	58	Hígado, pulmón, hueso Ganglios linfáticos axilares	Adultos, mal pronóstico Mujeres, relativamente buen pronóstico	Quimioterapia paliativa Locorregional	4 60
		Peritoneo	Mujeres, relativamente buen pronóstico, respuesta a quimioterapia y supervivencia semejante a la del cáncer de ovario	Quimioterapia basada en cisplatino efectiva	12
Cárcinoma poco diferenciado	37 (17-70)	Ganglios linfáticos en línea media, pulmón	Crecimiento tumoral rápido, respuesta favorable a quimioterapia	Quimioterapia basada en cisplatino efectiva	13-16
Cárcinoma epidermoide	60	Ganglios linfáticos cervicales	Hombre: Mujer 6:1	Locorregional o quimioterapia basada en cisplatino	30
Neoplasia embrionaria	8 (1-17)	Médula ósea, lesiones óseas, ganglios linfáticos, pulmón	Subtipo predominante en la niñez	Quimioterapia basada en carboplatino, doxorubicina efectiva	17

proteínas secretadas, enzimas, receptores hormonales y otros elementos celulares que se utilizan para localizar antígenos con anticuerpos marcados con peroxidasa o con un método antiperoxidasa-peroxidasa.^{1,3} Los resultados de los estudios de inmunohistoquímica deben interpretarse siempre dentro del contexto clínico, ya que existen falsos positivos y falsos negativos.³ La inmunohistoquímica ayuda al diagnóstico, a la identificación de subgrupos tratables y potencialmente curables.¹

Tipo de tumor y patrón de inmunohistoquímica

En el adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado las técnicas de inmunohistoquímica, excepto en el estudio de los receptores hormonales en la mujer y el antígeno específico prostático en el hombre, tienen escaso valor en la identificación del tumor primario. En los carcinomas poco diferenciados o neoplasia indiferenciada las técnicas de inmunohistoquímica identifican desde un 30 a 70% de los tumores como linfomas, presentando positividad con antígeno común leucocitario. La identificación de subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana o alfa-feto-proteína orientan hacia un tumor de células germinales (*Cuadro III*).³

Los anticuerpos para antígeno común leucocitario son específicos para neoplasias de estirpe linfoide, los carcinomas pueden ser identificados con anticuerpos contra citoqueratinas aunque el sitio primario rara vez es identificado, una excepción es aquel positivo para antígeno prostático específico, específico en el cáncer de próstata. Las metástasis óseas en hombres deben de ser estudiadas con antígeno prostático específico. Las metástasis axilares en mujeres deben ser evaluadas para la presencia de receptores para estró-

genos y progesterona por la alta posibilidad de que el sitio primario dependa de carcinoma de mama.

Es claro que el costo-beneficio de la realización de un panel de inmunohistoquímica completo comparado con el costo de otros estudios como endoscopia, estudios contrastados con bario del intestino, urografía excretora, mamografía, ultrasonido, radiografía de tórax, gammagrama óseo, resonancia magnética, tomografía computarizada, broncoscopia, gastroscopia y colonoscopia. En la inmunohistoquímica no debe de olvidarse que un solo marcador no es diagnóstico, es el conjunto de marcadores y los resultados en conjunto que orientan hacia una neoplasia:

Algunos de los principales marcadores utilizados son:

1. Filamentos intermedios: anticuerpos monoclonales dirigidos contra citoqueratinas específicas de tejidos epiteliales. Se utilizan en combinaciones de AE1/AE3, MAK-6, CAM5.2 para reconocer queratinas 1 a 8 y 14 a 19, de bajo y alto peso molecular para la detección de carcinomas.
2. La vimentina se expresa en la mayor parte de las neoplasias mesenquimatosas, en los carcinomas renales, tiroideos y adrenocorticales.
3. El antígeno epitelial de membrana se encuentra en la superficie de la mayoría de las células epiteliales.
4. MOC-31: se distribuye en células epiteliales.
5. Glicoproteína TAG-72
6. CA-125 neoplasias originadas de los conductos de Muller
7. CA 19-9 expresada en carcinomas gastrointestinal, páncreas, conductos biliares, vejiga urinaria, ovarios y endometrio.
8. Fosfatasa alcalina placentaria expresada en tumores de células germinales.
9. Antígeno carcino-embriionario cáncer de colon.
10. Antígeno prostático específico.
11. Tiroglobulina del epitelio folicular tiroideo
12. Proteína 15 proteína expresada por 60% de los tumores de mama, secretada por células apocrinas
13. Receptor de estrógenos expresados en tumores de mama y conductos Mullerianos, se pueden expresar también en carcinomas de tiroides, vejiga, próstata.
14. Proteína S100 expresada por melanocitos normales, histiocitos de células de Langerhans, células de cartílago, adipositos, células de Schwann, astrocitos, oligodendrocitos, ependimomas, glándulas sudoríparas.

Cuadro V. Factores que tienen influencia en la supervivencia de las neoplasias de origen desconocido.

	Factores favorables	Factores negativos
Patología	Carcinoma poco diferenciado Carcinoma epidermoide Carcinoma neuroendocrino	Adenocarcinoma
Órganos involucrados	Ganglios linfáticos (excepto supraclaviculares)	Hígado, pulmón, hueso ≥ 3 lugares
Masa tumoral		Hombre
Género	Mujer	
Estado funcional	0-1	> 1
Fosfatasa alcalina	≤ 1.25 N	1.25 N

15. Calretinina proteína que une al calcio expresada por células mesoteliales.

El algoritmo de inmunohistoquímica inicia en la combinación de citoqueratinas, antígeno prostático específico, fosfatasa ácida prostática, antígeno común leucocitario y tiroglobulina que son de gran especificidad. Los seminomas y carcinomas adrenocorticales aunque son epiteliales típicamente no expresan citoqueratinas y pueden ser distinguidos con vimentina y fosfatasa alcalina placentaria. A continuación para separar mesotelioma y neoplasias de células germinales de otros carcinomas (nasofaríngeo, renal, hepatocelular) se utilizan TAG-72 y MOC-31. La última parte del algoritmo utiliza muchos marcadores, relativamente no específicos y compartidos por muchos tumores que combinados e integrados con la información clínica usualmente indicarán un diagnóstico único.

La identificación de características específicas ultraestructurales por microscopia electrónica establece un diagnóstico definitivo en algunos tumores poco diferenciados. En general, se realiza en tumores en los que la microscopia de luz y la inmunohistoquímica no han proporcionado información. Los diagnósticos específicos que orientan hacia el diagnóstico son: carcinoma neuroendocrino (gránulos neurosecretores), melanoma (premelanosomas), adenocarcinoma (microvellosidades) o carcinoma epidermoide (desmosomas, tonofilamentos).³ Este estudio puede ser utilizado sobre todo en los tumores poco diferenciados pero generalmente es poco disponible y muy costoso además de que no ha demostrado ser superior a la inmunohistoquímica.³ La microscopia electrónica es una herramienta diagnóstica útil en 15% de los casos, ayudando al diagnóstico en un tercio de estos.

La biología molecular es una técnica especial que tiene como objetivo la identificación de alteraciones cromosómicas que permitan establecer algún tipo de neoplasia, como por ejemplo la translocación 11:22 en sarcoma de Ewing, isocromosoma 12 en síndrome germinal extragonadal y traslocaciones cromosómicas en diversos tipos de linfomas.³ La cirugía es útil para la toma de biopsias. En los casos de mujeres con carcinomatosis peritoneal la laparotomía citorreductora tiene papel diagnóstico y terapéutico.¹

Los marcadores tumorales séricos son de utilidad sólo en casos específicos. En hombres siempre debe realizarse la gonadotropina coriónica humana fracción beta, alfa-feto-proteína y el antígeno específico pros-

tático para identificar tumores de células germinales extragonadales y cáncer de próstata susceptibles a tratamiento hormonal. En el resto de los casos la medición de marcadores tumorales en suero no ha demostrado tener alguna implicación para el pronóstico o diagnóstico de estos pacientes. En la mayor parte hay sobre-expresión de los mismos^{1,11} (Figura 3).

La identificación del origen del tumor primario en los pacientes con cáncer de primario desconocido sólo se logra realizar en una minoría de los pacientes. La realización de estudios especializados generalmente no proporcionará mayor información y no está justificada. La identificación de los grupos tratables de acuerdo a la presentación clínica y la reevaluación de la biopsia son las mejores herramientas.¹

Tratamiento

Antes de 1980 se consideraba que la mayor parte de los pacientes con carcinoma de primario desconocido no se beneficiaban de un tratamiento sistémico.¹ La mayoría de los pacientes con cáncer de primario desconocido son candidatos a tratamiento de soporte únicamente, una minoría de pacientes son buenos candidatos para tratamiento paliativo y sólo unos cuan-

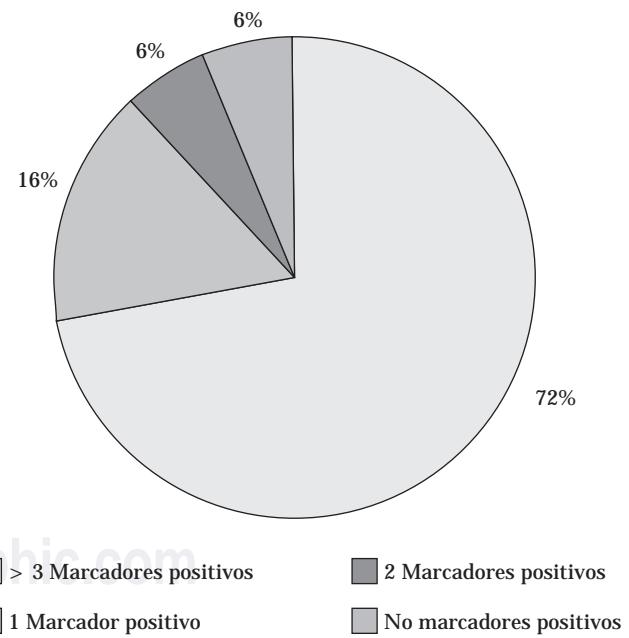


Figura 3. Sobreexpresión de marcadores: antígeno carcinoembriionario, CA 19-9, CA 125, gonadotropina coriónica humana y alfa-fetoproteína.

tos son candidatos a recibir tratamiento curativo.² No existe un tratamiento óptimo para los pacientes con cáncer de origen desconocido. Es necesario el desarrollo y la disponibilidad de técnicas anatomo-patológicas en el estudio de estos tumores en la práctica médica habitual y como parte de ensayos clínicos, tratando de identificar características que orienten hacia subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento específico (*Cuadro IV*).³

Pronóstico

Los estudios clínicos de los pacientes con cáncer de primario desconocido han demostrado que la supervivencia de los pacientes se relaciona con el estado funcional, la distribución anatómica de las metástasis, la edad del paciente y otras variables no patológicas más que con la determinación del origen del tumor primario.¹² El pronóstico de los pacientes con cáncer de primario desconocido es malo, con supervivencia media de 5 a 10 meses. Menos de 25% de los pacientes sobreviven más de un año. Los principales factores involucrados en el pronóstico son el tipo histológico del tumor, órganos involucrados, masa tumoral, género y estado funcional. Los pacientes con carcinoma poco diferenciado en general tienen una mejor respuesta a la quimioterapia, en comparación con los pacientes con adenocarcinoma. La topografía de las metástasis ganglionares tiene significado pronóstico: los carcinomas epidermoides con metástasis a ganglios cervicales, los adenocarcinomas con metástasis axilares en mujeres y los carcinomas poco diferenciados con involucro de ganglios linfáticos son neoplasias de mejor pronóstico. El involucro de ganglios linfáticos supraclaviculares es un indicador de mal pronóstico. (*Cuadro V*).¹ Hay estudios que proponen que la elevación de deshidrogenasa láctica al momento del diagnóstico indica un mal pronóstico.¹³

El diagnóstico de carcinoma de origen desconocido con afectación visceral tiene mal pronóstico con porcentaje de respuestas al tratamiento entre 10 y 44% y moderada prolongación de la supervivencia. De acuerdo a diversos estudios realizados la quimioterapia prolonga la supervivencia en pacientes con metástasis.^{1,3}

Referencias

1. Briassoulis E, Pavlidis N. Cancer of unknown primary origin. *The Oncologist*. 1997; 2: 142-152.
2. Hainsworth JD, Greco FA. Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. *N Eng J Med* 1993; 324: 257-263.
3. De Yong B, Wick MR. Immunohistologic evaluation of metastatic carcinomas of unknown origin: An algorithmic approach. *Seminars in Diagnostic Pathology* 2000; 17: 184-193.
4. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R, Hess KR, Raber MN. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumours of unknown origin. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2094-2103.
5. Le Chevalier T, Cvitkovic E, Caille P, Harvey J, Contesso G, Spielmann M, Rouesse J. Early metastatic cancer of unknown primary origin at presentation: a clinical study of 302 consecutive autopsied patients. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2035-2039.
6. Hamilton CS, Langlands AO. ACUPS (adenocarcinoma of unknown primary site): a clinical and cost benefit analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 1497-1503.
7. 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: 143-161.
8. Nystrom JS, Weiner JM, Wolf RM, Bateman JR, Viola MV. Identifying the primary site in metastatic cancer of unknown origin. Inadequacy of roentgenographic procedures. *JAMA* 1979; 241: 381-383.
9. Moertel CG, Reitemeier RJ, Schutt AJ, Hahn RG. Treatment of the patient with adenocarcinoma of unknown origin. *Cancer* 1972; 30: 1469-1472.
10. Osteen RT, Kopf G, Wilson RE. In pursuit of the unknown primary. *Am J Surg* 1978; 135: 494-498.
11. Pavlidis N, Kalem-Ezra J, Briassoulis E, Skarlos D, Kosmidis P, Saferidis K, Bairaktari E, Bafaloukos D, Maravegias A, Theoharis D. Evaluation of six tumor markers in patients with carcinoma of unknown primary. *Med Pediatr Oncol* 1994; 22: 162-167.
12. Rhess KR, Abbruzzese MC, Lenzi R, Raber MN, Abbruzzese JL. Classification and regression tree analysis of 1,000 consecutive patients with unknown primary carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 3403-3410.
13. Culine S, Kramar A, Saghatchian M, Bugat R, Resimple T, Lortholary L, Merrouche Y, Laplanche A, Fizazi K. 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: 4679-4683.

Correspondencia:

Dr. Raúl Pichardo-Bahena.
Departamento de Anatomía Patológica
de Médica Sur.
Puente de Piedra •150.
Col. Toriello Guerra, Tlalpan.
Méjico D. F. C. P. 14650.
E-mail: rpichardo@medicasur.org.mx