

DE LA PRENSA MÉDICA EXTRANJERA

METÁSTASIS DE SITIO PRIMARIO DESCONOCIDO*

Barry C. Lembersky, MD y Lisa C. Thomas MD

La definición de cáncer metastásico de sitio primario desconocido ha variado entre los informes publicados, dependiendo, en parte, de la extensión de la valoración diagnóstica que se requiere para aceptar el diagnóstico. En el aspecto operativo, este síndrome debe considerarse en cualquier persona que se presenta con una enfermedad maligna confirmada por biopsia, en la cual el origen anatómico no se identifica después de interrogatorio y examen físico cuidadosos (incluso examen digital del recto, con búsqueda de sangre oculta en heces; palpación de las mamas y examen pélvico en mujeres, así como examen de la próstata y los testículos en varones), estudios de laboratorio sistemáticos con: biometría hemática completa, pruebas de función hepática y renal, examen general de orina, radiografía de tórax, tomografía computadorizada (CT) del abdomen y la pelvis, y mamografía en mujeres.³ Cualquier dato anormal en esta valoración inicial debe considerarse como un indicio hacia la identificación de un sitio primario, y se investigará por completo. Dependiendo de la situación clínica específica, las pruebas diagnósticas apropiadas pueden incluir: examen citológico del esputo, CT del tórax, endoscopia gastrointestinal, y pielografía intravenosa. No obstante, ahora está bastante claro que el uso sistemático de esas pruebas y otras, que conllevan penetración corporal y son caras, en ausencia de datos positivos en la valoración diagnóstica inicial, es infructuoso y debe evitarse.^{22,61,69,70}

Las metástasis de sitio primario desconocido explican alrededor de 5 a 10 % de los cánceres.^{11,30} Pocos diagnósticos generan tanta incertidumbre. Dado que típicamente el tratamiento moderno del cáncer se fundamenta en gran parte en el reconocimiento de la neoplasia primaria, esos enfermos plantean dilemas diagnósticos y terapéuticos difíciles. Bajo la concepción errónea de que si se encontrara la neoplasia primaria serían posibles un tratamiento y pronóstico mejorados, los pacientes y sus familiares a menudo sienten frustración porque el médico es incapaz de establecer el sitio primario. En la necropsia, el sitio de la neoplasia primaria se ha identificado en 30 a 82 % de los pacientes.^{22,44,49,61,69} Se desconoce la razón por la cual el sitio primario permanece oculto. Una hipótesis es que la neoplasia es demasiado pequeña como para detectarse por medio de los métodos estándar, o ha sufrido involución. Está claro que si bien las características clínico-anatomopatológicas de las metástasis de sitio primario desconocido son en extremo heterogéneas, esas enfermedades malignas comparten características biológicas que pueden diferir mucho de aque-

* Tomado de Clin Med Norteam 1996,1:145-62.

llas en las cuales el sitio primario es identificable. Un grupo de investigadores ha propuesto que los cánceres primarios desconocidos pueden aparecer por la expansión clonal temprana, y predominio de células malignas con genotipo y fenotipo que favorecen la habilidad metastásica, pero no el crecimiento local.^{4,9,26} *Abbruzzese* y colaboradores⁴ encontraron diversas anomalías cariotípicas en muestras de biopsia de neoplasias de 13 pacientes con metástasis de sitio primario desconocido. Sin embargo, despierta interés que 12 de 13 tuvieron cambios del brazo corto del cromosoma 1. Las anomalías específicas incluyeron deleciones de 1p completo o parte del mismo, translocaciones, duplicación de 1q, y datos de amplificación de genes. En investigaciones más tempranas se describió que las anomalías del cromosoma 1p se relacionan con enfermedad maligna avanzada.⁷

Anteriormente, la falta de tratamiento eficaz, y el resultado inadecuado de pacientes con diagnóstico de metástasis de sitio primario desconocido, dio por resultado pesimismo sustancial y nihilismo terapéutico por parte de los pacientes y los médicos. Empero, en el transcurso del último decenio, el estudio sistemático ha dado por resultado mejor comprensión de esas neoplasias y mejoría del tratamiento para algunos enfermos. Los avances notorios en patología diagnóstica y el reconocimiento de subgrupos específicos de pacientes, definidos en clínica, para los cuales el tratamiento útil puede ser paliativo o incluso curativo, han anunciado una nueva era en el método para tratar esta enfermedad. En la actualidad, el tratamiento óptimo debe hacer hincapié en una valoración diagnóstica enfocada, con el fin de identificar individuos para quienes hay tratamiento eficaz.^{2,32}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de pacientes con cáncer de sitio primario desconocido es en extremo variada. Por definición, los síntomas y signos de presentación reflejan afección neoplásica de las metástasis, lo que puede ocurrir en un órgano único o en múltiples sitios. La frecuencia del o los sitios de presentación predominantes varían en la literatura, dependiendo de la selección de pacientes y de los patrones de envío. En la tabla 1 se muestran los principales sitios de afección inicial en 3 series grandes.^{1,43,44} Es más frecuente la afección de

TABLA 1. Principales sitios de afección tumoral en la presentación inicial

| Sitio | <i>LeChevalier</i> y col. ^{44*} | <i>Kirsten</i> y col. ^{43*} | <i>Abbruzzese</i> y col. ^{1†} |
|-------------------------|--|--------------------------------------|--|
| | N = 302 | N = 286 | N = 657 |
| Porcentaje de pacientes | | | |
| Ganglios linfáticos | 37 | 14 | 37 |
| Pulmones | 19 | 16 | 28 |
| Huesos | 13 | 16 | 28 |
| Hígado | 5 | 19 | 31 |
| Pleura | 2 | 12 | 12 |
| Peritoneo | 1 | 6 | 6 |
| Cerebro | 10 | 8 | 8 |
| Suprarrenales | - | - | 6 |
| Piel | 9 | 1 | 2 |
| Otros | 4 | 8 | - |

* Sitio sintomático inicial por el cual se observó al paciente.

† Afectado en el momento de la presentación. La mayoría de los pacientes tuvo sitios múltiples.

ganglios linfáticos, pulmones, huesos e hígado, aunque otros sitios encontrados incluyen cerebro, pleura, peritoneo, pericardio, suprarrenales, tubo digestivo, próstata, útero y testículos.

Se ha informado detección del sitio primario oculto en 2,3 a 27 % de los pacientes antes de la muerte.^{2,22,44,60} En series retrospectivas antiguas, los sitios primarios identificados con mayor frecuencia fueron los cánceres pulmonar y pancreático.^{22,44,60} Dado que no hay tratamiento eficaz para esas enfermedades malignas, la detección antes de la muerte no influyó sobre la supervivencia. En contraste, en una cohorte de 927 enfermos que se presentaron con neoplasias de sitio primario desconocido, *Abbruzzese* y colaboradores² emplearon una valoración diagnóstica limitada, que se aplicó de manera prospectiva, y que incluyó CT del abdomen y la pelvis, revisión anatomopatológica cuidadosa con las técnicas modernas disponibles, y uso dirigido de marcadores tumorales séricos. La enfermedad maligna primaria latente se identificó antes de la muerte en 24 % de los individuos, a menudo por medio de estudio anatomopatológico solo. La supervivencia general de sujetos en quienes se definió la enfermedad maligna primaria fue más prolongada que la de aquellos en quienes el sitio primario permaneció desconocido. Los subgrupos de pacientes en los cuales el diagnóstico se efectuó mediante técnicas anatomopatológicas (p. ej., linfoma) y mujeres con diagnóstico de cáncer mamario y ovárico previamente oculto, contribuyeron más a la supervivencia mejorada.

Cuando se consideran todos los pacientes con metástasis de sitio primario desconocido, la enfermedad es altamente agresiva, con supervivencia media general de 5 a 12 meses en series recientes.^{1,40,43,68} Con todo, es indispensable reconocer la heterogeneidad extrema de esos enfermos. En un estudio realizado por *Kirsten* y colaboradores,⁴³ la supervivencia media de sujetos que se presentaron con metástasis de sitio primario desconocido y que tuvieron un cáncer tratable fue de 23 meses.

VALORACIÓN DIAGNÓSTICA

Cuando las pruebas de detección clínicas limitadas iniciales no revelan un sitio primario potencial, se dispone de una amplia gama de pruebas diagnósticas. La estrategia diagnóstica debe equilibrar el hecho de que la mayoría de los pacientes tiene pronóstico ominoso; por ende, las pruebas que consumen tiempo, conllevan penetración corporal y son caras deben limitarse, con la necesidad de identificar con rapidez subgrupos susceptibles de tratamiento.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Un análisis anatomopatológico completo de la muestra de tejido es el paso inicial en la valoración diagnóstica de esos pacientes y en muchos aspectos, el de mayor importancia.³³ Los avances en las técnicas disponibles para caracterización anatomopatológica han influido mucho sobre el método para estudiar pacientes con metástasis de sitio primario desconocido. La comunicación con el cirujano, el radiólogo y el patólogo es esencial para asegurar que se envía al laboratorio un volumen adecuado de tejido fresco, y se asigna de

manera apropiada para estudios anatomopatológicos especializados que pueden requerirse. Esto ayuda a disminuir la necesidad de una segunda biopsia.

MICROSCOPIA ÓPTICA

Con base en el aspecto del material con tinción sistemática de hematoxilina y eosina, el patólogo regularmente es capaz de juzgar si la neoplasia es metastásica o primaria en el órgano del cual se obtuvo la muestra. Para la primera, se encuentra que alrededor de 60 % de los pacientes tiene adenocarcinoma bien diferenciado o moderadamente diferenciado, y 5 %, cáncer escamoso (tabla 2).²⁰ Para esos individuos, la situación clínica y la práctica juiciosa de estudios de inmunocitoquímica pueden ayudar a identificar un cáncer susceptible de tratamiento. Para los sujetos restantes, la muestra de la neoplasia está poco dife-

TABLA 2. *Diagnósticos histológicos de metástasis de sitio primario desconocido mediante microscopia óptica y técnicas anatomopatológicas especializadas*

| |
|---|
| Adenocarcinoma bien diferenciado y moderadamente diferenciado (la mayoría de los pacientes) |
| Adenocarcinoma y carcinoma poco diferenciados |
| Neoplasia poco diferenciada |
| Linfoma |
| Neoplasia de células germinales |
| Neoplasia neuroendocrina |
| Sarcoma |
| Melanoma |
| Otros |
| Carcinoma de células escamosas |

renciada, lo cual hace que la clasificación inicial hacia línea de células particular sea difícil mediante microscopia óptica sola. En esos grupos de neoplasias poco diferenciadas, son más útiles la inmunocitoquímica, la microscopia electrónica y el análisis citogenético.⁴⁷

INMUNOCITOQUÍMICA

La creación y disponibilidad de anticuerpos monoclonales que pueden usarse de manera confiable en cortes de tejido procesados de manera sistemática y embebidos en parafina, han revolucionado el campo de la anatomía patológica y contribuido mucho a la valoración de pacientes con metástasis.^{2,36} La demostración de productos o antígenos de células específicos mediante técnicas inmunocitoquímicas puede establecer de modo inequívoco el diagnóstico de linfoma, sarcoma, neoplasias neuroendocrinas o de células germinales, melanoma y otros. La identificación precisa de esas enfermedades malignas es

TABLA 3. Estudios de inmunocitoquímica útiles en la valoración de neoplasias poco diferenciadas

| | |
|---|----------------------------------|
| Marcadores epiteliales | Marcadores de células germinales |
| Citoqueratina | AFP |
| Antígeno de membrana epitelial (HMFG) | HCG |
| PSA | Marcadores hormonales |
| CEA | Receptores para estrógenos |
| Marcadores linfoides | Receptores para progesterona |
| Antígeno común de leucocitos | Marcadores de melanoma |
| Antígeno Ki-1 | S-100 |
| Marcadores de sarcoma | HMB-45 |
| Desmina | |
| Vimentina | |
| Antígeno relacionado con el factor VIII | |
| Marcadores neuroendocrinos | |
| Enolasa específica para neurona | |
| Cromogranina | |
| Sinaptofisina | |

HMFG = globulina de la grasa de la leche humana; PSA = antígeno específico para próstata; CEA = antígeno carcinoembrionario; AFP = α fetoproteína; HCG = gonadotropina coriónica humana.

esencial y conlleva inferencias terapéuticas importantes. En la tabla 3 se esbozan las tinciones inmunocitoquímicas útiles en el estudio de pacientes que tienen neoplasias poco diferenciadas. Es probable que los avances futuros en este campo, con reactivos nuevos y más específicos, aumentará más la habilidad para identificar subgrupos de individuos con capacidad de respuesta.

MICROSCOPIA ELECTRÓNICA

En la actualidad, la microscopía electrónica de transmisión tiene participación en el diagnóstico de enfermedades malignas de sitio primario desconocido, aunque el requerimiento de un patólogo experimentado en la técnica y la preservación especial de las muestras de tejido, impone limitaciones en su uso. La observación de estructuras celulares particulares, como melanosomas (melanoma), gránulos de centro denso (neoplasias neuroendocrinas), desmosomas (cáncer escamoso), y retículo endoplásmico extenso (linfoma), suele ser útil para identificar línea de neoplasia específica.

ANÁLISIS CITOGÉNÉTICO

Tiene importancia en el diagnóstico de enfermedades malignas hematológicas. De cualquier modo, sólo recientemente estas técnicas se han aplicado con buenos resultados a neoplasias sólidas. En la valoración de pacientes con metástasis poco diferenciadas de sitio primario desconocido, el análisis citogenético puede tener considerable utilidad diagnóstica.⁵⁷ Pueden observarse cambios cromosómicos no al azar en linfomas (translocación 8, 14), tumor de Ewing y neoplasia neuroectodérmica periférica (translocación 11,22), neoplasias de células germinales (anormalidades variables del cromosoma 12) y otras. En 40 pacientes que se presentaron con cáncer poco diferenciado de sitio primario desconocido, *Motzer*

y colaboradores⁵⁶ efectuaron cariotipo convencional y pruebas de genética molecular específicas para anomalías del cromosoma 12. La mayoría de esos individuos tuvo enfermedad predominante en las estructuras de la línea media del mediastino y el retroperitoneo. En 17 sujetos, los estudios genéticos sugirieron un diagnóstico específico. Esto incluyó neoplasia de células germinales en 12 individuos, y un caso, cada uno, de linfoma, neuroepitelioma, melanoma, neoplasia de células pequeñas desmoplásicas, y sarcoma de células claras. La respuesta a la quimioterapia basada en cisplatino se correlacionó con las anomalías moleculares o cariotípicas sugerentes de una neoplasia de células germinales. Las desventajas del análisis citogenético incluyen el requerimiento de tejido fresco y la disponibilidad limitada.

INVESTIGACIONES CLÍNICAS

TOMOGRAFÍA COMPUTADORIZADA

La participación de la CT abdominopélvica está bien definida. En 2 series informadas de manera retrospectiva, *McMillan*,⁵¹ así como *Karsell*,⁴¹ y colaboradores, observaron que las CT condujeron a la identificación final del sitio primario en 46 y 32 %. El carcinoma pancreático fue la enfermedad maligna primaria que se diagnosticó con mayor frecuencia, aunque la CT en ocasiones reveló otros sitios primarios, entre ellos hígado, riñones, suprarrenales, ovarios y vesícula biliar. Mediante este procedimiento también puede facilitarse la confirmación histológica del sitio primario por medio de biopsia con aguja de pequeño calibre dirigida por CT. Cabe hacer notar que la CT abdominopélvica parece servir para identificar con rapidez neoplasias en gran parte no tratables, lo que limita el estudio diagnóstico. En contraste, la CT rara vez resulta más útil que las radiografías simples de tórax.⁵¹

ESTUDIOS RADIOGRÁFICOS Y CON RADIONÚCLIDOS

Los estudios radiográficos con contraste de la parte alta y baja del tubo digestivo tienen rendimiento diagnóstico bajo, y deben reservarse para pacientes con signos y síntomas atribuibles a esos órganos.^{22,61,70} Tampoco es probable que la mamografía resulte útil, porque pocas mujeres con metástasis de sitio primario desconocido tienen un cáncer mamario oculto. Incluso en pacientes que se presentan con metástasis hacia ganglios linfáticos axilares, la sensibilidad de las técnicas de mamografías modernas es de sólo 8 a 29 %.^{8,24} Como quiera que sea, tiene gran importancia detectar una neoplasia mamaria primaria oculta, y proporciona un fundamento amplio para este procedimiento. Las pruebas de detección mediante estudios de los huesos con radionúclidos se reservarán para la valoración de dolor óseo sintomático, para dirigir la radioterapia paliativa. Es poco probable que una gammagrafía ósea proporcione información acerca del sitio primario.

MARCADORES TUMORALES SÉRICOS

En la actualidad se dispone de varios, y se revisan en detalle en otro artículo de este número; típicamente incluyen antígeno carcinoembrionario (CEA), antígeno específico para próstata (PSA), α -fetoproteína (AFP), gonadotropina coriónica humana (HCG), CA-125, y

CA 15-3. Debido a la incertidumbre diagnóstica que plantean los pacientes con metástasis de sitio primario desconocido, hay tendencia a solicitar esos marcadores de manera indiscriminada. Si bien a menudo está alto uno o más, como dato aislado en pacientes no seleccionados no suelen ser útiles para predecir la respuesta a la quimioterapia, o el pronóstico.^{5,63} Usados de manera juiciosa en la situación clínica apropiada, los marcadores

TABLA 4. Participación clínica de marcadores tumorales en pacientes con metástasis de sitio primario desconocido

| Situación clínica | Es necesario excluir | Marcadores tumorales apropiados |
|--|--|---------------------------------|
| Varones o mujeres jóvenes con masas mediastínicas o retroperitoneales | Neoplasias primarias de células germinales extra-gonadales | AFP, B-HCG |
| Mujeres con adenocarcinoma en un ganglio axilar | Cáncer mamario | CA 15-3, CEA |
| Mujeres con ascitis, con masas pélvicas o sin ellas | Cáncer ovárico | CA-125 |
| Varones con enfermedad metastásica difusa hacia huesos, o estos últimos y pulmones | Cáncer de próstata | PSA |
| Varones o mujeres con una masa única o masas múltiples en el hígado | Cáncer hepatocelular | AFP, CEA |

AFP = α -fetoproteína; HCG = gonadotropina coriónica humana; CEA = antígeno carcinoembrionario; PSA = antígeno específico para próstata.

Adaptado con autorización de *Bitran JB, Ultmann JE: Malignancies of undetermined primary origin. Dis Mon 1992;38:213.*

tumorales séricos deben considerarse como coadyuvantes en la valoración diagnóstica (tabla 4).

TRATAMIENTO

El de individuos con metástasis de sitio primario desconocido es tan variado como la enfermedad. En las raras circunstancias en que la valoración anatomopatológica revela un linfoma, sarcoma, melanoma o neoplasia de células germinales, es posible instituir tratamiento apropiado. Los adenocarcinomas o carcinomas indiferenciados, que son más frecuentes, plantean un difícil desafío terapéutico. Aun cuando para los pocos pacientes que se presentan con sólo un sitio único de enfermedad maligna puede considerarse tratamiento local con intervención quirúrgica, radioterapia o ambos, con mayor frecuencia es necesario considerar el tratamiento sistémico debido a afección de múltiples órganos. Lamentablemente, el tratamiento resulta subóptimo en la mayoría de los enfermos. Sin embargo, como se mencionó, una minoría de los pacientes se presenta con características de la enfermedad que se han identificado como favorables con base en la capacidad de respuesta al tratamiento y mejor pronóstico. Es indispensable conocer esos subgrupos favorables (tabla 5).

TABLA 5. *Carcinoma de sitio primario desconocido: valoración y tratamiento recomendados de subgrupos*

| Estudio histopatológico | Valoración clínica | Estudios anatomopatológicos especiales | Subgrupos con neoplasias que muestran respuesta | Tratamiento | Pronóstico |
|---|--|---|---|---|---|
| Adenocarcinoma (bien diferenciado o moderadamente diferenciado) | CT del abdome Varones:PSA sérico Mujeres: mamogramas CA-125 Otros estudios para valorar signos o síntomas | Varones: tinción para PSA Mujeres: ER, PR | Mujeres, afección de ganglios axilares Mujeres, carcinomatosis peritoneal Varones, metástasis óseas blásticas o PSA sérico alto, o tinción (+) para PSA tumoral | Se trata como cáncer mamario primario Citorreducción quirúrgica más quimioterapia eficaz para cáncer ovárico Hormonoterapia para cáncer de próstata | Inadecuado para el grupo completo (supervivencia media = cuatro meses) Mejor para subgrupos especiales |
| Carcinoma poco diferenciado, adenocarcinoma poco diferenciado | CT del abdomen o el tórax HCG, AFP séricos Otros estudios para valorar signos o síntomas | Tinción con inmunoperoxidasa Microscopia electrónica Análisis cromosómico | Neoplasias neuroendocrinas Localización de la neoplasia en el mediastino, retro-peritoneo, ganglios linfáticos | Tratamiento basado en cisplatino Cisplatino/etopósido ± bleomicina | Tasa de respuesta alta, curación de 10 a 20 % con tratamiento |
| Carcinoma escamoso | Presentación cervical: Laringoscopia directa, nasofaringoscopia, broncoscopia fibróptica Presentación inguinal: Examen pélvico, rectal, anoscopia | | Adenopatía cervical (parte cervical alta media) Adenopatía inguinal | Dissección del cuello, radioterapia o ambas Dissección inguinal, radioterapia, o ambas | Supervivencia a cinco años de 25 a 50 % Potencial de supervivencia a largo plazo |

CT = tomografía computadorizada; PSA = antígeno específico para próstata; ER = receptores para estrógenos; PR = receptores para progesterona; HCG = gonadotropina coriónica humana; AFP = α -fetoproteína.

Con autorización de Greco FA, Hainsworth JD: Tumors of unknown origin. *Ca Cancer J Clin* 1992;42:96.

SUBGRUPOS CLÍNICOS FAVORABLES

MUJERES CON CARCINOMATOSIS PERITONEAL

Estas pacientes han mostrado respuestas completas al tratamiento y se ha informado supervivencia a largo plazo, libre de enfermedad, cuando se administraron regímenes usados para tratar carcinoma ovárico metastásico.⁵⁸ Esas mujeres a menudo tienen similitudes anatomopatológicas y diagnósticas con pacientes que presentan carcinoma ovárico y es posible que en realidad tengan carcinoma ovárico oculto o síndromes neoplásicos peritoneales, que se han clasificado como carcinoma seroso extraovárico multifocal o carcinoma seroso papilar peritoneal.

Este último síndrome se ha notado en la literatura durante más de 30 años. *Chen y Flam*¹⁴ fueron los primeros en informar supervivencia a largo plazo, libre de enfermedad, en 3 pacientes con diagnóstico de carcinoma seroso papilar peritoneal que recibieron tratamiento con citorreducción quirúrgica primaria seguida por quimioterapia combinada que constó de cisplatino y doxorrubicina, con ciclofosfamida o sin ella. Las tres pacientes permanecieron vivas cinco años o más después del diagnóstico inicial.

También se han informado 3 series más grandes. La primera fue un estudio retrospectivo de 18 pacientes informado por *Strnad* y colaboradores.⁷¹ Todas las enfermas se presentaron con ascitis y recibieron tratamiento usado en carcinoma ovárico avanzado. Esto constó de citorreducción quirúrgica primaria, efectuada en el momento de la laparotomía inicial. Después de intervención quirúrgica, 16 de 18 pacientes recibieron regímenes de quimioterapia basados en cisplatino. La supervivencia media para el grupo completo fue de 23 meses; en 7 pacientes se informó respuesta completa a la quimioterapia. En el momento en que se informó la serie, más de 4 años después del tratamiento, 3 mujeres persistían como sobrevivientes a largo plazo, libres de enfermedad. La segunda serie, informada por *Dalrymple* y colaboradores,¹⁹ fue un estudio retrospectivo en el cual se consideró que 31 de 236 pacientes tenían carcinoma papilar seroso peritoneal. Recibieron tratamiento con citorreducción quirúrgica primaria en el momento de la exploración quirúrgica inicial, seguida por quimioterapia usada en el tratamiento de cáncer ovárico primario. Esto constó de terapéutica combinada o secuencial con clorambucil o cisplatino en 25 pacientes, clorambucil solo en 5, y una combinación de cisplatino más etopósido en una. La supervivencia media fue de 11 meses, con respuesta al tratamiento informada en 10 de 31 enfermas, de las cuales 3 mostraron respuesta completa. En el momento en que se informó la serie, 2 pacientes permanecían como sobrevivientes a largo plazo, libres de enfermedad. *Ransom* y colaboradores⁶⁵ identificaron de manera retrospectiva a 33 pacientes con el diagnóstico de carcinoma seroso papilar del peritoneo; en 31 se procedió a citorreducción quirúrgica primaria seguida por quimioterapia. Diecinueve enfermas recibieron ciclofosfamida y cisplatino; 6, una combinación de ciclofosfamida, doxorrubicina y cisplatino por vía intravenosa, junto con hexametilmelamina por vía oral; 4 recibieron carboplatino y ciclofosfamida, y 4 regímenes no especificados basados en cisplatino. La supervivencia media para el grupo completo fue de 17 meses; en 3 pacientes se observó supervivencia a largo plazo, libre de enfermedad, durante más de 6 años.

METÁSTASIS HACIA GANGLIOS AXILARES

En mujeres, y rara vez varones, que se presentan con metástasis hacia ganglios axilares, que el estudio histológico confirma es adenocarcinoma bien diferenciado o moderadamente diferenciado, debe sospecharse cáncer mamario. Incluso en ausencia de una masa palpable o anomalía mamográfica, la mastectomía revela la neoplasia primaria mamaria oculta en 55 a 75 % de los pacientes.^{8,55,62} La valoración inicial incluirá disección de ganglios axilares, con medición de receptores para estrógenos y progesterona, sea mediante métodos cuantitativos sistemáticos o inmunocitoquímica. En más de 50 % de las enfermas se observa un estado de receptor positivo,^{8,10} lo que proporciona fuertes pruebas para el diagnóstico de cáncer mamario.

Las pacientes con metástasis axilares aisladas deben tratarse como si tuvieran cáncer mamario en etapa II. Como tal, el tratamiento abordará temas de control tanto local-regional como sistémico. Con base en paradigmas de tratamiento quirúrgicos sostenidos con anterioridad para cáncer mamario primario, tradicionalmente se ha recomendado mastectomía radical modificada para pacientes con metástasis axilares aisladas.^{62,66} Con todo, dado que se sabe que la intervención quirúrgica que preserva la mama, combinada con radioterapia, proporciona resultado en cuanto a supervivencia equivalente al de la mastectomía radical modificada en mujeres con cánceres mamaros primarios operables, sólo es lógico considerar si la preservación de la mama es posible en mujeres con tumor mamario oculto. Dos estudios retrospectivos sugieren que la preservación de la mama es una estrategia apropiada para este grupo de mujeres. *Ellerbroek* y colaboradores²⁴ emitieron un informe acerca de 42 pacientes que se presentaron con metástasis axilares aisladas; en 13 se procedió a mastectomía en tanto en las 29 restantes no se practicó intervención quirúrgica de la mama. Entre esas 29 mujeres, 16 se sometieron a radioterapia electiva de la mama, y se dejó a 13 sin tratamiento local dirigido hacia dicho órgano. Catorce enfermas recibieron quimioterapia coadyuvante. La ausencia actuarial a 10 años de aparición de una neoplasia primaria en la mama no tratada y en la que recibió radioterapia fue de 43 y 69 %. La supervivencia actuarial a 10 años para el grupo completo fue de 65 %. No se detectó diferencia en lo que se refiere a supervivencia entre las pacientes con preservación de la mama y aquellas con mastectomía.

El uso de quimioterapia coadyuvante se relacionó con supervivencia a 5 años de 93 %, en comparación con 64 % en quienes no recibieron quimioterapia, aunque esta disimilitud no alcanzó importancia estadística. *Baron* y colaboradores,⁸ informaron datos similares en la serie de 35 pacientes del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; en 7 se practicó intervención quirúrgica con preservación de la mama, y radioterapia, y tuvieron supervivencia a 5 años similar en comparación con las 28 mujeres a quienes se efectuó mastectomía. Aunque no se ha valorado de manera prospectiva la participación de la hormonoterapia sistémica coadyuvante, la quimioterapia, o ambas, en mujeres con metástasis aisladas hacia ganglios linfáticos axilares, las ventajas en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y general observadas ante cáncer mamario en etapa II sugiere que ese tratamiento está indicado para esas mujeres.^{18,23,25,37} El pronóstico de esas pacientes parece ser similar al de quienes presentan cáncer mamario en etapa II, y mucho mejor que el de la población general de pacientes con metástasis de sitio primario desconocido.

VARONES CON METÁSTASIS ESQUELÉTICAS O ANTÍGENO PARA PRÓSTATA SÉRICO AUMENTADO

Las metástasis esqueléticas identificadas en varones, en especial si son osteoblásticas, deben suscitar la sospecha de carcinoma prostático metastásico. Una concentración sérica alta de PSA, o una muestra de biopsia con tinción positiva para PSA, o fosfatasa ácida prostática mediante técnicas de inmunocitoquímica^{28,72} deben permitir la emisión de recomendaciones definitivas respecto a tratamiento paliativo en este subgrupo de pacientes, incluso en ausencia de carcinoma prostático radiográfico o comprobado con biopsia.

La manipulación hormonal está indicada en sujetos con carcinoma metastático de próstata. Históricamente, la orquiectomía ha sido la piedra angular del tratamiento. En varios estudios de grupos cooperativos con asignación al azar, grandes, se ha valorado la participación del bloqueo total de andrógenos con una combinación del agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (L-RH), leuprolida, con flutamida, un antiandrógeno no esteroide. En sujetos con volumen mínimo de neoplasia, estado de rendimiento adecuado, y pocos síntomas o ninguno en el momento en que inició la terapéutica, se observó con mayor frecuencia duración mejorada de la respuesta y de la supervivencia media.^{13,16,17}

ADENOCARCINOMA Y CARCINOMA POCO DIFERENCIADOS

Las personas con uno u otro de estos diagnósticos, con sitio primario desconocido, representan un subgrupo distinto de pacientes, algunos de los cuales muestran capacidad de respuesta al tratamiento, y en quienes puede alcanzarse curación a largo plazo.

Se han informado tres series con un número sustancial de enfermos.^{1,34,73} *Hainsworth* y colaboradores³⁴ trataron de manera prospectiva a 220 pacientes con quimioterapia basada en cisplatino. El tratamiento inicial constó de 2 ciclos de quimioterapia a intervalos de 3 semanas, y después se repitió la valoración en cuanto a la respuesta. Cuando se notó cualquier dato de esta última, los pacientes recibieron otros 2 ciclos. La tasa de respuesta fue de 62 %; 58 pacientes (26 %) lograron respuesta completa, y 80 (36 %), respuesta parcial. Un sujeto presentó respuesta parcial con quimioterapia y quedó libre de enfermedad después de la extirpación de la neoplasia residual, seguida por radioterapia.

La supervivencia media para el grupo completo fue de 12 meses, con supervivencia actuarial de 16 % a 12 años. Treinta y seis pacientes (16 %) estuvieron libres de enfermedad a una media de 5 años después del tratamiento, incluso 3 sujetos que presentaron recaída después de una respuesta completa inicial, y que quedaron libres de enfermedad después de quimioterapia de último recurso. La supervivencia actuarial a 12 años en quienes se alcanzó respuesta completa fue de 62 %. Los factores de pronóstico favorable identificados mediante análisis de regresión de Cox incluyeron: 1) localización predominante de la neoplasia en el retroperitoneo o ganglios linfáticos periféricos, 2) neoplasia limitada a uno o dos sitios metastásicos, 3) antecedentes negativos de tabaquismo, y 4) edad más joven.

Dentro de este grupo hubo 34 varones de menos de 45 años de edad que mostraron enfermedad predominante en el mediastino y el retroperitoneo. Seis tuvieron concentraciones aumentadas de gonadotropina coriónica humana (HCG), AFP o ambas. Esas características clínicas sugieren un *síndrome neoplásico de células germinales extragonadal*.

El resultado del tratamiento en este subgrupo fue mucho mejor, en comparación con el grupo general. Ochenta y cinco por ciento de los enfermos mostró respuesta al tratamiento; 50 % alcanzó respuesta completa. En el momento en que se informó la serie, 10 pacientes (29 %) disfrutaban de supervivencia a largo plazo, libre de enfermedad.

Van der Gaast y colaboradores⁷³ trataron de manera prospectiva a 79 enfermos con cisplatino, etopósido y neomicina (BEP) administrados a intervalos de tres semanas, o cisplatino cada semana combinado con etoposida por vía oral. La supervivencia media de los 77 pacientes susceptibles de valoración fue de ocho meses. Las tasas de respuesta general y completa fueron de 42 y 12 %, y la supervivencia a 5 años estimada, de 15 %. En esta serie, los factores de pronóstico favorable incluyeron: 1) puntuación de rendimiento de la *World Health Organization* de cero y 2) fosfatasa alcalina sérica normal.

Abbruzzese y colaboradores¹ revisaron de modo retrospectivo los resultados que se obtuvieron en 109 pacientes no seleccionados que tenían carcinoma poco diferenciado o indiferenciado, atendidos en el M.D. Anderson Cancer Center; 64 recibieron quimioterapia sistémica, no así 45. Si bien hubo un pequeño número de sobrevivientes a largo plazo en cada grupo, no se notó diferencia significativa en las curvas de supervivencia general.

NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS POCO DIFERENCIADAS

Se ha descrito un subgrupo de pacientes con este tipo de neoplasias, con sitio primario desconocido.^{27,35} Esta entidad clinicopatológica representa un grupo diverso de neoplasias, y es notable por su capacidad de respuesta a la quimioterapia. Aún no se definen los orígenes biológicos de esta enfermedad, y la clasificación es controvertida. En la literatura, se ha denominado de manera variada neoplasia neuroendocrina poco diferenciada, carcinoma neuroendocrino anaplásico,⁵³ y cáncer de células pequeñas indiferenciadas extrapulmonar.⁷⁴ Por lo general, hay neoplasias de crecimiento rápido en múltiples sitios. Predomina la afección de ganglios linfáticos mediastínicos, retroperitoneales o cervicales, aunque algunos pacientes se presentan con metástasis hepáticas u óseas extensas. La microscopia electrónica de la muestra de biopsia suele demostrar gránulos neurosecretores, y las tinciones inmunocitoquímicas para enolasa, cromogranina y citoqueratina específicas para neuronas suelen resultar positivas. Congruente con la naturaleza no diferenciada de las neoplasias, los enfermos no tienen síntomas que sugieran un síndrome mediado por hormonas como el que se observa ante carcinoide más bien diferenciado o cánceres de células de los islotes.

Hainsworth y colaboradores³⁵ identificaron de modo retrospectivo a 29 pacientes con neoplasias neuroendocrinas poco diferenciadas, con sitio primario desconocido. En 23 individuos susceptibles de valoración que presentaban una neoplasia que afectaba más de un sitio, se administró quimioterapia combinada, con un régimen basado en cisplatino, o un régimen usado en el tratamiento del carcinoma pulmonar de células pequeñas. La tasa de respuesta general fue de 78 %, incluso 6 pacientes con respuesta completa. Entre estos 6 últimos, 3 (50 %) permanecieron libres de enfermedad más de 2 años después que se completó el tratamiento, en tanto la duración media de las respuestas parciales varió de 3 a 15 meses. Se han informado resultados similares en las series pequeñas analizadas por *Van der Gaast*,⁷⁴ así como *Moertel*⁵³ y colaboradores, con una tasa de respuesta general de

82 y 67 %, y pocos pacientes con supervivencia a largo plazo extendida. Por ende, cuando valoran a pacientes que presentan metástasis de sitio primario desconocido, es indispensable que los médicos tengan conocimiento acerca de esta diversa familia de neoplasias susceptible de tratamiento.

CÁNCER ESCAMOSO QUE AFECTA GANGLIOS LINFÁTICOS CERVICALES

En 20 a 50 % de los individuos que se presentan con carcinoma escamoso metastásico que afecta los ganglios linfáticos cervicales altos y medios, es posible detectar un tumor primario de cabeza y cuello mediante valoración cuidadosa de la parte alta de las vías respiratorias y del tubo digestivo. No obstante, si el sitio primario permanece oculto, una estrategia de tratamiento similar a la que se emplea para tratar cáncer primario de la cabeza y el cuello da por resultado supervivencia a largo plazo, libre de enfermedad, en un número sustancial de pacientes.

Se han informado muchas series retrospectivas, en una sola institución, mediante disección radical del cuello, radioterapia en dosis altas,¹² o ambas. Con todos esos tratamientos se observa supervivencia a 5 años similar. Como es de esperarse, la carga tumoral es un factor pronóstico, y debe usarse para guiar el tratamiento. Los enfermos que sólo tienen un ganglio linfático afectado pueden recibir tratamiento satisfactorio con intervención quirúrgica o radioterapia. Aún así, con la disección radical del cuello es más probable que aparezca un cáncer primario subsecuente de la cabeza y el cuello. Ante carga tumoral grande en el cuello, afección de múltiples ganglios linfáticos o extensión extracapsular de la neoplasia, se recomienda un método de tratamiento combinado.^{15,39,48,50,54,59,67} De modo similar a los individuos con un cáncer primario reconocido de la cabeza y el cuello, todavía no se define la participación de la quimioterapia coadyuvante, y es objeto de investigaciones actuales.^{21,38}

Los pacientes con adenocarcinoma cervical bajo o supraclavicular evolucionan bastante bien. Es más probable que la fuente sea un cáncer primario pulmonar o gastrointestinal oculto. Cuando no se detectan otros sitios de enfermedad, se recomienda radioterapia del campo afectado.⁴⁵

GANGLIOS LINFÁTICOS INGUINALES

Zaren y Copeland⁷⁶ revisaron de modo retrospectivo 2 232 pacientes con metástasis hacia ganglios inguinales; en 99 %, el sitio primario se identificó con facilidad en la extremidad inferior o las regiones perineal o anorrectal. En los otros 22 pacientes sin un cáncer primario reconocible, se identificaron 3 grupos con base en los datos histopatológicos: carcinoma no clasificado en 14; carcinoma escamoso en 6 y adenocarcinoma en 2. El tratamiento quirúrgico constó de disección de ganglios linfáticos inguinales superficiales en 7 sujetos, y biopsia excisional sólo para propósitos diagnósticos en 15. De estos últimos, sólo 4 recibieron quimioterapia sistémica o radioterapia del campo afectado. La supervivencia general de esos 22 enfermos fue de 55 %. En el momento en que se informó la serie, ninguno de los pacientes bajo disección inguinal superficial había muerto por cáncer, en tanto 9 de los 15 en quienes se practicó biopsia por excisión con radioterapia o

quimioterapia, o sin ella, murieron en el transcurso de 24 meses. Los autores concluyeron que los pacientes con metástasis hacia ganglios inguinales desde un sitio primario desconocido tuvieron pronóstico razonablemente favorable, y que el tratamiento local con disección completa de los ganglios linfáticos superficiales fue la terapéutica más adecuada.

Guarisch y colaboradores³¹ y examinaron de manera retrospectiva 56 pacientes con carcinoma que se presentó como metástasis hacia ganglios inguinales desde un sitio primario desconocido. Los diagnósticos histológicos comprendieron carcinoma anaplásico o escamoso, adenocarcinoma y melanoma. Al principio, en todos los pacientes se procedió a biopsia excisional diagnóstica. En 9 sujetos, no se administró otro tratamiento; de los 47 restantes, 8 se sometieron a disección de ganglios inguinales, 35 de radioterapia, y 4 de quimioterapia. La supervivencia a 5 años general para el grupo completo fue de 27 %. La supervivencia media a 20 meses entre los 8 pacientes tratados con disección de los ganglios inguinales fue similar a la supervivencia media de 27 meses observada en los individuos tratados con biopsia excisional y radioterapia de intención curativa. En ocasiones se alcanzó supervivencia a largo plazo mediante esas 2 estrategias de tratamiento local. Esos autores concluyeron que la radioterapia fue una alternativa terapéutica válida para la disección de los ganglios linfáticos en sujetos con metástasis aisladas hacia los ganglios linfáticos inguinales, de sitio primario desconocido.

TRATAMIENTO EMPÍRICO DE ADENOCARCINOMA BIEN DIFERENCIADO Y MODERADAMENTE DIFERENCIADO

Desafortunadamente, alrededor de 60 % de los enfermos no cae en los subgrupos favorables descritos. En la actualidad no se dispone de un tratamiento eficaz para esos individuos. En la tabla 6 se muestran los resultados de informes seleccionados respecto a quimioterapia combinada sistémica. En cada uno de esos estudios, se trató a números pequeños de pacientes, y algunos de los enfermos tuvieron carcinoma poco diferenciado, de sitio primario desconocido. Así, es difícil emitir conclusiones acerca de la eficacia verdadera de la quimioterapia en personas con adenocarcinoma bien diferenciado y moderadamente diferenciado. Casi todos los regímenes incluyen cisplatino o doxorubicina. Las tasas de respuesta varían de 20 a 50 %, pero por lo general son de duración breve, y la supervivencia media puede ser de sólo 2 a 11 meses. Ningún régimen parece ser superior.

Sin embargo, en sujetos con estado de rendimiento adecuado, está justificada una discusión cuidadosa respecto a la probabilidad baja de beneficio, y la toxicidad potencial, relacionadas con la quimioterapia sistémica. Esos pacientes pueden ser ideales para estudios clínicos de investigación de nuevos fármacos o combinaciones. Cuando no se dispone de un estudio clínico, pero se desea tratamiento activo, deben suministrarse 2 ciclos de quimioterapia con vigilancia cuidadosa de las toxicidades y de la respuesta de la neoplasia. Se suspenderá el tratamiento en presencia de toxicidad importante o de la falta de una respuesta clara. En sujetos con estado de rendimiento bajo, la probabilidad de beneficio es aún más baja. Se recomienda cuidado de sostén solo, con atención a la paliación de los síntomas.

TABLA 6. Estudios de quimioterapia fase II seleccionados en pacientes con adenocarcinoma metastásico de sitio primario desconocido

| Régimen | Número de pacientes | Tasa de respuesta (%) | Supervivencia media (meses) | Referencia |
|--------------------------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------------|------------|
| Quimioterapia basada en cisplatino | | | | |
| PEF | 36 | 22 | 11 | 64 |
| PFL | 25 | 32 | - | 46 |
| PVB | 50 | 30 | 5 | 52 |
| Quimioterapia basada en doxorubicina | | | | |
| CAV | 20 | 50 | 8 | 6 |
| AM | 25 | 36 | 4 | 75 |
| FAM | 43 | 30 | 11 | 29 |
| Otras combinaciones | | | | |
| CMeF | 22 | 5 | 3 | 75 |
| PaMeFL | 21 | 5 | 2 | 42 |

P = cisplatino; E = etopósido; L = leucovorina; V = vinblastina; B = bleomicina; C = ciclofosfamida; A = Adriamycin (doxorubicina); M = mitomicina; F = fluorouracilo; Me = metotrexato; Pa = PALA.

RESUMEN

A pesar de que en la actualidad no hay tratamiento eficaz para la mayoría de los pacientes que se presentan con metástasis de sitio primario desconocido, durante el último decenio se han observado avances importantes del método para tratar esta enfermedad heterogénea. El uso de técnicas anatomopatológicas modernas que suelen proporcionar mayor precisión diagnóstica, y el reconocimiento de subgrupos específicos con pronóstico favorable y capacidad de respuesta al tratamiento, ha mejorado el resultado para algunos enfermos. En la actualidad, la estrategia diagnóstica debe hacer hincapié en la identificación rápida de pacientes en quienes es probable que el tratamiento disponible resulte beneficioso, en tanto la investigación clínica ha de enfocarse en la creación de tratamientos más eficaces para sujetos con neoplasias sin capacidad de respuesta. En el futuro, las mejorías continuas de la caracterización molecular de esas neoplasias probablemente aumentarán la comprensión del proceso metastásico, permitirán emitir definiciones más específicas de líneas celulares, y proporcionarán información para mejor tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, et al: Unknown primary carcinoma: Natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol* 12:1272, 1994.
2. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R, et al: Latent primary malignancies: Diagnostic evaluation, common primaries, and survival patterns of patients presenting with unknown primary tumors [abstr 1386]. *In Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*, Los Angeles, 1995, p 435.
3. Abbruzzese JL, Raber MN. Unknown primary. *In* Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, et al (eds): *Clinical Oncology*. New York, Churchill Livingstone, 1995, p 1833.
4. Abbruzzese JL, Lenzi R, Raber MN, et al: The biology of unknown primary tumors *Semin Oncol* 20:238, 1993.

5. Abruzzese J, Raber MN, Frost P: The role of CA-125 in patients with unknown primary tumors [abstr 29]. In Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, Houston, 1991, p 39.
6. Anderson H, Thatcher N, Rankin E, et al: VAC chemotherapy for metastatic carcinoma from unknown primary site. *Eur J Cancer Clin Oncol* 19:49,1983.
7. Atkin NB. Chromosome 1 aberrations in cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 21:279,1986.
8. Baron PL, Moore MP, Kinne DW, et al: Occult breast cancer presenting with axillary metastases: Updated management. *Arch Surg* 125:210, 1990.
9. Bell C, Pathak S, Frost P: Unknown primary tumors: Establishment of cell lines, identification of unique chromosomal abnormalities and implications for a second type of tumor progression. *Cancer Res* 49:4311, 1989.
10. Bhatia SK, Sclarides TJ, Witt TR, et al: Hormone receptor studies in axillary metastases from occult breast cancers. *Cancer* 59:1170:1987.
11. Bitran JD, Ultmann JE: Malignancies of undetermined primary origin. *Dis Mon* 38:213, 1992.
12. Carlson LS, Fletcher GH, Oswald MJ: Guidelines for radiotherapeutic techniques for cervical metastases from an unknown primary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12:2101,1986.
13. Carter HB, Issacs JT: Experimental and theoretical basis for hormonal treatment of cancer. *Semin Urol* 6:262, 1988.
14. Chen KT, Flam MS: Peritoneal papillary serous carcinoma with long-term survival. *Cancer* 58:1371, 1986.
15. Coker DD, Casterline PF, Chambers RG, et al: Metastases to lymph nodes from the head and neck from an unknown primary site. *Am J Surg* 134:517,1977.
16. Crawford ED, Blumenstein BA, Goodman PJ, et al: Leuprolide with and without flutamide in advanced prostate cancer. *Cancer* 66:1039,1990.
17. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al: A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 321:419,1989.
18. Cummings FJ, Gray R, Davis TE, et al: Adjuvant tamoxifen treatment of elderly women with stage II breast cancer. *Ann Intern Med* 103:324, 1985.
19. Dalrymple JC, Bannatyne P, Russell P, et al: Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: A clinicopathologic study of 31 cases. *Cancer* 64:110, 1989.
20. Daugaard G: Unknown primary tumours. *Cancer Treat Rev* 20:119, 1994.
21. de Braud F, Heilbrun LK, Ahmed K, et al: Metastatic squamous cell carcinoma of an unknown primary localized to the neck: Advantages of aggressive treatment. *Cancer* 64:510, 1989.
22. Didolkar MS, Fanous N, Elias EG, et al: Metastatic carcinomas from occult primary tumors: A study of 254 patients. *Ann Surg* 186:625, 1977.
23. Early Breast Cancer Trialists' Group: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomized trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 339:1, 1992.
24. Ellerbroek N, Holmes F, Singletary E, et al: Treatment of patients with isolated axillary nodal metastases from an occult primary carcinoma consistent with breast origin. *Cancer* 66:1461, 1990.
25. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al: Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: Results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 8:1483, 1990.
26. Frost P, Raber MN, Abbruzzese JL: Unknown primary tumors as a unique clinical and biological entity: A hypothesis. *Cancer Bull* 41:139, 1989.
27. Garrow GC, Greco FA, Hainsworth JD: Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary tumor site. *Semin Oncol* 20:287, 1993.
28. Gentile PS, Carloss HW, Huang TY, et al: Disseminated prostatic carcinoma simulating primary lung cancer: Indications for immunodiagnostic studies. *Cancer* 62:711, 1988.
29. Goldberg RM, Smith FP, Ueno W, et al: 5-fluorouracil, Adriamycin, and mitomycin in the treatment of adenocarcinoma of unknown primary. *J Clin Oncol* 4:395, 1986.
30. Greco FA, Hainsworth JD: Tumors of unknown origin. *CA Cancer J Clin* 42:96, 1992.
31. Guarischi A, Keane TJ, Elhakim T: Metastatic inguinal nodes from an unknown primary neoplasm: A review of 56 cases. *Cancer* 59:572, 1987.
32. Hainsworth JD, Greco FA: Introduction: Unknown primary tumor. *Semin Oncol* 20:205, 1993.
33. Hainsworth JD, Greco FA: Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. *N Engl J Med* 329:257, 1993.

34. Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA: Cisplatin-based combination chemotherapy in the treatment of poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown primary site: Results of a 12 year experience. *J Clin Oncol* 10:912, 1992.
35. Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA: Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary site: A newly recognized clinicopathologic entity. *Ann Intern Med* 109:364, 1988.
36. Hainsworth JD, Wright E, Johnson DH, et al: Poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: Clinical usefulness of immunoperoxidase staining. *J Clin Oncol* 9:1931, 1991.
37. Hortobagyi GN, Buzdar AU: Current status of adjuvant systemic therapy for primary breast cancer: Progress and controversy. *Ca Cancer J Clin* 45:199, 1995.
38. Jeremic B, Zivic DJ, Matovic M: Cisplatin and 5-fluorouracil as induction chemotherapy followed by radiation therapy in metastatic squamous cell carcinoma of an unknown primary tumor localized to the neck: A phase II study. *J Chemother* 5:262, 1993.
39. Jose B, Bosch A, Caldwell WL, et al: Metastasis to neck from unknown primary tumor. *Acta Radiol Oncol* 18:161, 1979.
40. Kambhu SA, Kelsen D, Fiore J, et al: Metastatic adenocarcinoma of unknown primary site. *Am J Clin Oncol* 13:55, 1990.
41. Karsell PR, Sheedy PF, O'Connell MJ: Computed tomography in search of cancer of unknown origin. *JAMA* 248:340, 1982.
42. Kelsen D, Martin DS, Colofiore J, et al: A phase II trial of biochemical modulation using N-phosphonacetyl-L-aspartate, high-dose methotrexate, high-dose 5-fluorouracil, and leucovorin in patients with adenocarcinoma of unknown primary site. *Cancer* 70:1988, 1992.
43. Kirsten F, Chi HE, Leary JA, et al: Metastatic adeno or undifferentiated carcinoma from an unknown primary site: Natural history and guidelines for identification of treatable subsets. *Quart J Med* 62:143, 1987.
44. Le Chevalier T, Cvitkovic E, Caille P, et al: Early metastatic cancer of unknown primary origin at presentation: A clinical study of 302 consecutive autopsied patients. *Arch Intern Med* 148:2035, 1988.
45. Lee NK, Byers RM, Abbruzzese JL, et al: Metastatic adenocarcinoma to the neck from an unknown primary source. *Am J Surg* 162:306, 1991.
46. Lenzi R, Abbruzzese J, Amato R, et al: Cisplatin, 5-FU and folinic acid for the treatment of carcinoma of unknown primary [abstr 1055]. *In* *Proceeding of the American Society of clinical Oncology, Houston, 1991*, p301
47. Mackay B, Ordonez NG: Pathological evaluation of neoplasms with unknown primary tumor site. *Semin Oncol* 20:206, 1993.
48. Marcial-Vega VA, Cardenas H, Perez CA, et al: Cervical metastases from unknown primaries: Radiotherapeutic management and appearance of subsequent primaries. *Int J Radiol Oncol Biol Phys* 19:919, 1990.
49. Mayordomo JL, Guerra JM, Guijarro C, et al: Neoplasms of unknown primary site. A clinicopathological study of autopsied patients. *Tumori* 79:321, 1993.
50. McCunniff A, Rabin M: Metastatic carcinoma of the neck from an unknown primary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12:1849, 1986.
51. McMillan JH, Levine E, Stephens RH: Computed tomography in the evaluation of metastatic adenocarcinoma from an unknown primary site: A retrospective study. *Radiology* 143:143, 1982.
52. Milliken ST, Tattersall MH, Woods RL, et al: Metastatic adenocarcinoma of unknown primary site: A randomized study of two combination chemotherapy regimens. *Eur J Cancer Clin Oncol* 23:1645, 1987.
53. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, et al: Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin: Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 68:227, 1991.
54. Mohit-Tabatabai MA, Dasmaphapatra KS, Rush BF: Management of squamous cell carcinoma of unknown origin in cervical lymph nodes. *Am J Surg* 52:152, 1986.
55. Moore MP, Yahalom J: Occult primary tumor with axillary metastases. *In* Harris JR, Hellman S, Henderson IC, et al (eds): *Breast Diseases*, ed 2. Philadelphia, JB Lippincott, 1991, p 817.
56. Motzer RJ, Rodríguez E, Reuter VE, et al: Molecular and cytogenetic studies in the diagnosis of patients with poorly differentiated carcinomas of unknown primary site. *J Clin Oncol* 13:274, 1995.
57. Motzer RJ, Rodríguez E, Reuter V, et al: Genetic analysis aids in the diagnosis of patients with midline carcinomas of uncertain histologies. *J Natl Cancer Inst* 83:341, 1991.
58. Muggia FM, Baranda J: Management of peritoneal carcinomatosis of unknown primary tumor site. *Semin Oncol* 20:268, 1993.
59. Nordstrom DG, Tewfik HH, Latourette HB: cervical lymph node metastases from an unknown primary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5:73, 1979.

60. Nystrom JS, Weiner JM, Heffelfinger-Jutter J, et al: Metastatic and histologic presentations in unknown primary cancer. *Semin Oncol* 4:53,1997.
61. Nystrom JS, Weiner JM, Wolf Rm, et al: Identifying the primary site in metastatic cancer of unknown origin: Inadequacy of roentgenographic procedures. *JAMA* 241:381,1979.
62. Patel J, Nemoto T, Rosner D, et al: Lymph node-Axillary metastases from an occult breast cancer. *Cancer* 47:2923,1981.
63. Pavlidis N, Kalef-Ezra J, Briassoulis E, et al: Evaluation of six tumor markers in patients with carcinoma of unknown primary. *Med Pediatr Oncol* 22:162,1994.
64. Raber MN, Faintuch J, Abbruzzese JL, et al: Continuous infusion 5-fluorouracil, etoposide and cisplatin in patients with metastatic carcinoma of unknown primary origin. *Ann Oncol* 2:519,1991.
65. Ransom DT, Patel RS, Keeney GL, et al: Papillary serous carcinoma of the peritoneum: A review of 33 cases treated with cisplatin-based chemotherapy. *Cancer* 66:1091,1990.
66. Rosen PP: Axillary lymph node metastases in patients with occult noninvasive breast carcinoma. *Cancer* 46:1298,1980.
67. Spiro RH, DeRose G, Strong EW: Cervical node metastatic of occult origin. *Am J Surg* 146:441,1983.
68. Sporn JR, Greenberg BR: Empiric chemotherapy in patients with carcinoma of unknown primary site. *Am J Med* 88:49,1990.
69. Steckel RJ, Kagan AR: Diagnostic persistence in working up metastatic cancer with an unknown primary site. *Radiology* 134:367,1990.
70. Stewart JF, Tattersall MH, Woods RL, et al: Unknown primary adenocarcinoma: Incidence of over investigation and natural history. *BMJ* 1:530,1979.
71. Strnad CM, Grosh WW, Baxter J, et al: Peritoneal carcinomatosis of unknown primary site in women. *Ann Intern Med* 111:213,1989.
72. Tell DT, Khoury JM, Taylor G, et al: Atypical metastasis from prostate cancer: Clinical utility of the immunoperoxidase technique for prostate specific antigen. *JAMA* 253:3574,1985.
73. van der Gaast A, Verweij J, Planting A, et al: Simple prognostic model to predict survival in patients with undifferentiated carcinoma of unknown primary site. *J Clin Oncol* 13:1720,1995.
74. van der Gaast A, Verweij J, Prins E, et al: Chemotherapy as treatment of choice in extrapulmonary undifferentiated small cell carcinomas. *Cancer* 65:422,1990.
75. Woods RL, Fox RM, Tattersall MH, et al: Metastatic adenocarcinomas of unknown primary site: A randomized study of two combination-chemotherapy regimens. *N Engl J Med* 303:87,1980.
76. Zaren HA, Copeland EM: Inguinal node metastases. *Cancer* 41:919,1978.

Barry C Lembersky, MD.
 Division of Medical Oncology
 200 Lothrop Street
 Pittsburgh, PA 15213.