

Valor del examen *post mortem* en pacientes con cáncer de tumor primario oculto

Value of the post-mortem examination in patients con hidden primary tumor cancer

Dr. Luis Senra Armas, Dra. Evelyn Hernández Torres, Dr. Reynaldo Álvarez Santana, Dr. Héctor Rodríguez Silva, Dr. Cosme Cand Huerta, Dr. Víctor Roca Campañá

Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana. Cuba.

RESUMEN

Introducción: El cáncer de primario oculto se define como enfermedad neoplásica maligna diseminada, demostrada mediante el estudio anatomopatológico de una de sus metástasis, sin que se consiga identificar el origen del tumor primario, a pesar de un estudio considerado "óptimo". Supone el 4-10 % de todos los cánceres que se diagnostican y en 15-25 % de los casos no se detecta ni en las autopsias.

Objetivo: Evaluar la utilidad de la autopsia para identificar el tumor primario en pacientes con neoplasias de primario oculto.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal donde se revisaron todos los protocolos de necropsias del Hospital "Hermanos Ameijeiras" desde 1994 a 2004. Se seleccionaron aquellos en los que la causa básica de muerte clínica declarada en la certificación de defunción fue metástasis de primario oculto o metástasis de un órgano específico, 95 casos. Se identificaron las variables: localización del tumor primario, variedad histológica, sitios de metástasis, edad, sexo, manifestación clínica preponderante.

Resultados: En 94,7 % de los casos fue posible identificar el sitio del tumor primario; las localizaciones más comunes fueron: pulmón (38,95 %), páncreas (14,74 %) y colon (8,42 %) y la variedad histológica encontrada en mayor proporción: adenocarcinoma pobremente diferenciado o carcinoma indiferenciado, seguido del adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado. Los órganos de asiento de metástasis más frecuentes fueron ganglio linfático, hígado y glándula suprarrenal. La

forma de presentación clínica más frecuente del cáncer de pulmón fue el dolor óseo, en el cáncer de páncreas y ovario, la ascitis, y en el cáncer de colon, la hepatomegalia tumoral.

Conclusiones: Consideramos indispensable la autopsia en los pacientes que fallecen por cáncer de primario oculto ya que puede ayudar tanto a médicos como a familiares en el diagnóstico y la explicación de la muerte, y contribuir a la precisión estadística de los registros de muertes por cáncer.

Palabras clave: Cáncer de primario oculto, metástasis, necropsia.

ABSTRACT

Introduction: The hidden primary cancer is defined as a spreading malignant neoplasia disease, demonstrated by the anatomic-pathological study of one of its metastasis without to identify the origin of primary tumor, despite a study considered like "optimal". It is believed that the 4-10 % of all cancers diagnosed and in the 15-25 % of the cases is neither detected nor the necropsies.

Objective: To assess the usefulness of the necropsies to identify the primary tumor in patients presenting with hidden primary neoplasia.

Methods: A cross-sectional, retrospective and descriptive study was conducted to review the necropsy protocols of the "Hermanos Ameijeiras" Clinical Surgical Hospital from 1994 to 2004. Were selected those patients in whom the basic cause of clinical death according to death certificate was the metastasis of a hidden primary tumor of a specific organ, 95 cases. The following variables were identified: location of primary tumor, histological variety, sites of metastasis, age, sex, predominant clinical manifestation.

Results: In 94.7 % of cases it was possible to identify the location of primary tumor. The commonest locations were: lung (38.95 %), pancreas (14.74 %) and colon (8.42 %) and the histological variety founded in a great proportion: poor differentiated adenocarcinoma or undifferentiated carcinoma, followed by the well or slightly moderate adeconocarcinoma. The more frequent sites of metastasis were the lymphatic ganglia, liver and suprarenal gland. The more frequent clinical presentation way of lung cancer was the bone pain, in the cancer of pancreas and ovarium, the ascites, and in the cancer of colon, the humoral hepatomegaly.

Conclusions: Authors consider that it is essential the necropsy in patients deceased due to hidden primary cancer since it may to help to physicians and relatives in the diagnosis and explanation of death, and to contribute in the statistical accuracy of the registries of death due to cancer.

Key words: Hidden primary cancer, metastasis, and necropsy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de primario oculto (CPO) se define como la enfermedad neoplásica maligna diseminada, demostrada mediante estudio anatomopatológico de una de sus metástasis, sin que se consiga identificar el origen del tumor primario, a pesar de un

estudio, en vida del paciente, que se considere óptimo.^{1,2} Los CPO suponen el 3-5 % de todos los cánceres que se diagnostican, la edad media de presentación es 60 años.

Los CPO constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias que presentan mayor propensión a la diseminación prematura y clínicamente más aparente que la del propio tumor primario. Son tumores cuyo origen y frecuencia suelen ser diferentes a lo habitual.¹⁻⁸

La diseminación metastásica en estos pacientes sigue patrones no habituales; por ejemplo, en el cáncer de páncreas, las metástasis óseas son 3 veces más frecuentes que en sus presentaciones habituales y, por el contrario, en el cáncer de pulmón éstas son 10 veces menos frecuentes; asimismo, el cáncer de próstata puede presentarse con metástasis pulmonares, hepáticas o cerebrales, o el cáncer de tiroides debutar con metástasis pulmonares como única manifestación de la enfermedad.^{1,9}

El comportamiento biológico de los CPO es peculiar; en cerca del 25 % de los pacientes, el lugar de origen se hace evidente durante la evolución de la enfermedad; en alrededor del 50 % de los casos, el tumor primario se puede diagnosticar en la necropsia, predominando los tumores primarios de pulmón y páncreas; pero en aproximadamente otro 25 % el origen sigue siendo un misterio, incluso disponiendo del examen *post mortem*.^{1,9}

Los CPO son clasificados por estudios anatomopatológicos en 4 grupos, según la descripción de *Hainsworth y Greco*:^{1,2,9-13}

- Adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado, 50-60 %
- Carcinoma escamoso o epidermoide, 25 %
- Carcinoma pobremente diferenciado, 30-40 %
- Carcinoma neuroendocrino, 5 %

Los estudios de inmunohistoquímica se vuelven indispensables, especialmente en pacientes con patrones histológicos pobremente diferenciados, para esclarecer estirpe histológica, excluir procesos potencialmente curables como linfomas o tumores de células germinales e incluso, para definir quimiosensibilidad.^{10,11}

Por su importancia, decidimos evaluar la utilidad de la autopsia para identificar el tumor primario en pacientes con neoplasias de tumor primario oculto.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal para lo cual se revisaron todos los protocolos de necropsias realizados en el Hospital "Hermanos Ameijeiras" entre los años 1994 y 2004. Se seleccionaron, para conformar la muestra, aquellos en los que la causa básica de muerte clínica reportada en la certificación de defunción fue metástasis de tumor primario oculto, o metástasis a un órgano específico. Los datos se recogieron en un modelo de encuesta que se creó a los efectos de la investigación.

Operacionalización de variables

- Edad: Se agruparon en: menores de 40 años, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, 80 y más.
- Sexo: Según sexo biológico.
- Localización del tumor primario: según informe de autopsia, se consideró en: pulmón, pleura, hígado, páncreas, intestino delgado, colon, ovario, mama, corazón, vejiga, riñón, próstata, cerebro, cerebelo o como no identificado.
- Variedad histológica: se consideró según lo descrito en reporte de autopsia la presencia de algunos de estos resultados: adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado, carcinoma escamoso o epidermoide, adenocarcinoma pobremente diferenciado o carcinoma indiferenciado y tumor neuroendocrino. Se reservó la denominación *otros* para: linfoma, sarcoma, melanoma y mesotelioma.
- Sitios de metástasis: se consideraron como presentes o ausentes en: ganglios linfáticos, hígado, pulmón, glándulas suprarrenales, hueso, peritoneo, cerebro, pleura, riñón, páncreas, pericardio.
- Manifestación clínica preponderante (síntoma-signo): se tomó del reporte clínico anexo y se consideró el elemento clínico preponderante en la presentación del enfermo, se inscribió: defecto neurológico focal, cefalea, tos, disnea, fiebre, adenopatías, dolores óseos, dolor abdominal, dolor torácico, ascitis, hepatomegalia, ictericia, nódulo suprarrenal, nódulos hepáticos o pulmonares.

Para el desarrollo de la investigación se consultó la base de datos SARCAP, que compila los informes de las autopsias realizadas en el Hospital "Hermanos Ameijeiras", cuya causa básica de muerte en el certificado de defunción fue metástasis de tumor primario desconocido o metástasis de un órgano específico en el período comprendido de 1994 a 2004 y se volcó la información en una planilla de recolección de datos.

Procesamiento de la información

Se utilizó una base de datos en Excel para procesar los datos. Para cumplimentar los objetivos propuestos, se analizaron las variables seleccionadas mediante el cálculo de números absolutos y porcentajes (%) como medidas de resumen para variables cualitativas. Los resultados se presentan en forma tabular y gráfica, utilizando para su tabulación, cálculos de indicadores, tratamiento del texto y demás componentes del informe final el paquete Office 2000 (Word y Excel), con ambiente de Windows XP.

RESULTADOS

En el hospital "Hermanos Ameijeiras" durante el período comprendido de 1994 hasta el 2004 se realizaron 6 080 autopsias; de ellas, el total de pacientes fallecidos por neoplasias malignas fue de 2 227.

Se hallaron 95 casos de metástasis de primario desconocido, o metástasis de un órgano específico, como causa básica de muerte clínica en la certificación de defunción.

En las autopsias realizadas, se identificó tumor primario en 90 casos lo cual representa el 94,74 % del total, mientras que los otros 5 (5,26 %) se mantuvieron en la categoría de CPO, disponiendo incluso del resultado de este estudio.

En la tabla 1 se ilustra la presentación de los casos según los grupos etarios y el sexo, la edad media de presentación se encuentra entre 48 y 76 años, con una media de 62 años. En cuanto a la distribución por sexo no existió diferencia entre ellos ya que se presentaron un total de 46 hombres (48,42 %) y 49 mujeres (51,58 %).

Tabla 1. Distribución de los casos según grupo etarios y sexo

Grupos etarios (años)	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino			
	No.	%	No.	%	No.	%
< 40	1	1,05	4	4,21	5	5,26
40 a 49	3	3,16	5	5,26	8	8,42
50 a 59	12	12,63	11	11,58	23	24,21
60 a 69	19	20,0	14	14,74	33	34,74
70 a 79	5	5,26	9	9,47	14	14,74
80 y mas	6	6,32	6	6,32	12	12,63
Total	46	48,42	49	51,58	95	100

Los 90 casos a los que se les identificó el tumor primario fueron divididos en 2 grupos, uno que correspondía a tumores no epiteliales, los cuales no se incluyen en el término CPO, este es reservado a carcinomas.² En este se encuentran 6 linfomas (1 linfoma Hodgkin y 5 no Hodgkin), 6 tumores primarios del SNC (1 cerebelo y 5 cerebro), 1 localizado en corazón, correspondiente a un rhabdomyosarcoma y 2 tumores de pleura (mesoteliomas), este grupo fue excluido del estudio.

El segundo grupo (motivo de estudio) corresponde a carcinomas propiamente dichos.

En la figura 1 se muestran los sitios de localización del tumor primario identificado; el cáncer de pulmón se presentó en mayor proporción (37 casos), seguido del cáncer de páncreas con 14 casos, le siguen en frecuencia el de colon y el de ovario con 8,42 y 5,26 %, respectivamente. La sumatoria de los cánceres de pulmón y páncreas representa más del 50 % de los casos. En menor frecuencia se presentaron los tumores de intestino delgado, vejiga y pleura con un solo caso cada uno (incluidos en la categoría *otros*).

En la figura 2 se muestra la distribución de los casos según tipo histológico, el adenocarcinoma pobremente diferenciado o carcinoma indiferenciado fue el de mayor porcentaje, seguido del adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado. Sólo 3 casos correspondieron a la variedad histológica de carcinoma escamoso o epidermoide; y ninguno con tumor neuroendocrino.

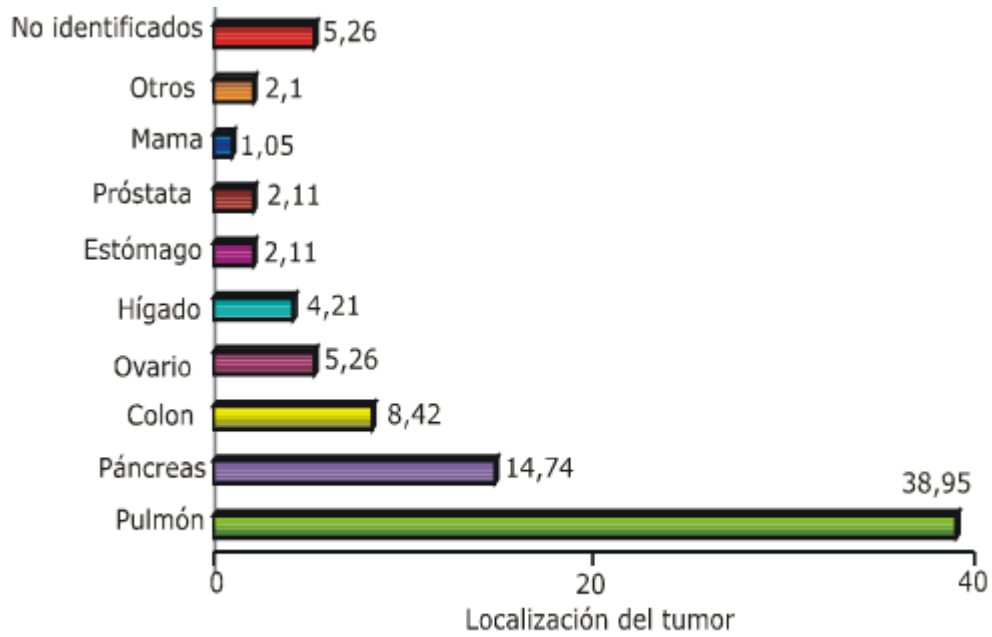


Fig. 1. Porcentaje de localización del tumor primario identificado.

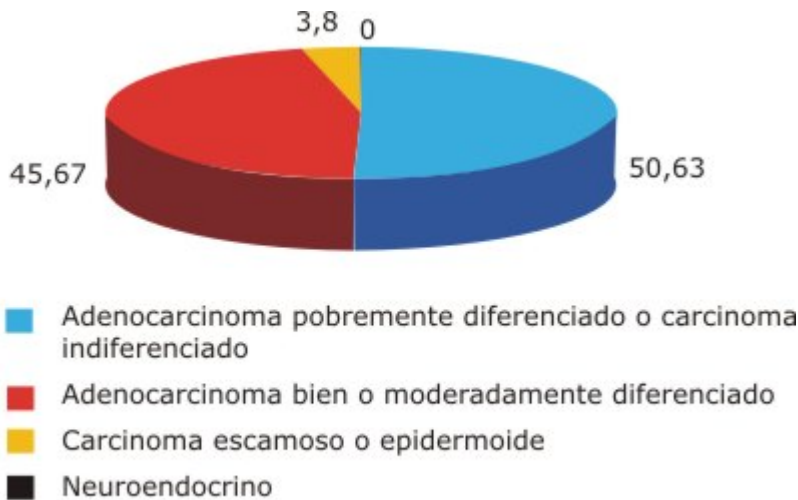


Fig. 2. Porcentaje de variedades histológicas identificadas.

En la tabla 2 se muestra la relación del tumor primario y el tipo histológico identificado. En el cáncer de pulmón, el mayor porcentaje lo constituye el carcinoma indiferenciado o adenocarcinoma pobremente diferenciado (67,6 %); seguido del adenocarcinoma bien diferenciado o moderadamente diferenciado (27,2 %) y en menor proporción, se identificó el carcinoma escamoso (5,4 %) de las neoplasias de pulmón.

Tabla 2. Relación entre tumor primario y tipo histológico identificado

Tumor primario	Tipos histológicos				N
	Adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado		Adenocarcinoma pobremente diferenciado o carcinoma indiferenciado		
	No.	%	No.	%	
Pulmón	10	27,2	25	67,6	35
Páncreas	12	85,7	2	14,2	14
Colon	7	87,5	1	12,5	8
Ovario	2	40,0	3	60,0	5
Hígado	0	0,0	4	100	4
Estómago	1	50,0	1	50,0	2
Próstata	2	100	0	0,0	2
Mama	0	0,0	1	100	1
Intestino delgado	1	100	0	0,0	1
Vejiga	0	0,0	1	100	1
No identificado	1	20	2	40	3

En el cáncer de pulmón, 2 casos corresponden a la variedad histológica de carcinoma escamoso o epidermoide que totalizan los 37 casos.

En los tumores hepáticos, el 100 % se presentó como carcinoma hepatocelular.

En los 5 casos donde el sitio primario del tumor no fue identificado, 2 corresponden a la variedad histológica de adenocarcinoma pobremente diferenciado o carcinoma indiferenciado, 1 al adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado, otro al carcinoma escamoso y el último caso, se corresponde con un sarcoma.

Los sitios de metástasis (fig. 3) identificados con mayor frecuencia fueron: ganglios linfáticos con un total de 49 casos, seguido en frecuencia por el hígado. Sólo 1 caso presentó metástasis en pericardio (1,27 %).

En el caso particular del cáncer de pulmón, los sitios de asiento de metástasis más frecuentemente identificados fueron los ganglios linfáticos, en 26 casos (70,27 %), seguidos de la glándula suprarrenal y el hígado, con igual número de casos, que representan el 54,04 %, y el tercer lugar lo ocuparon el propio pulmón y la afectación ósea con 29,73 %, lo cual no difiere del patrón habitual de metástasis en el cáncer de pulmón.

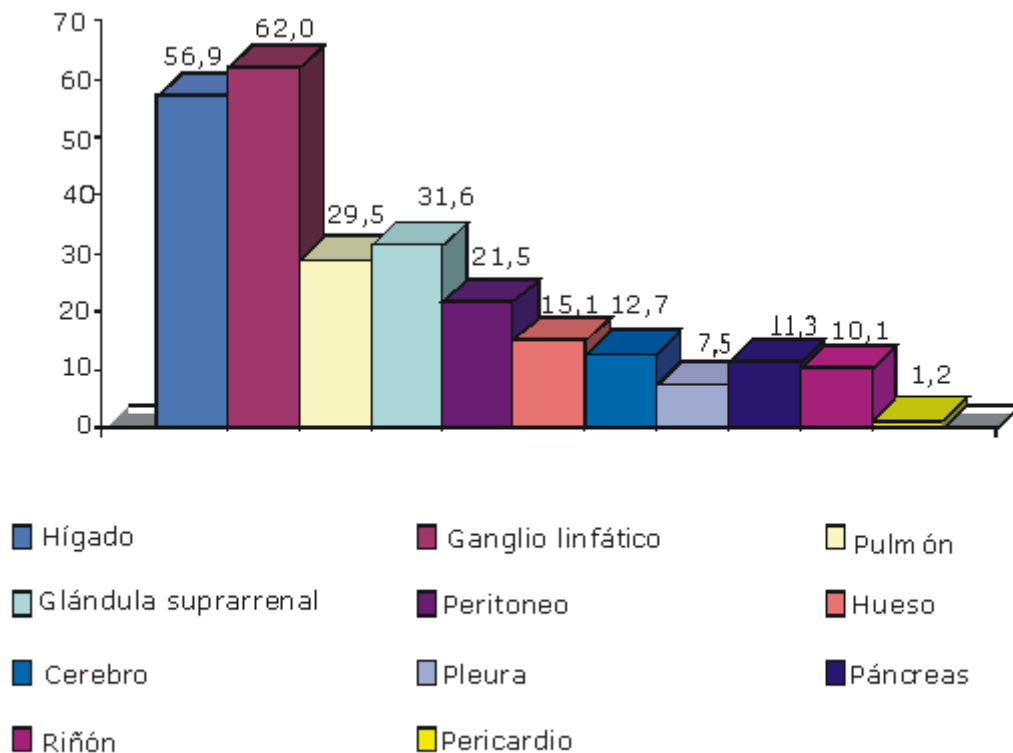


Fig. 3. Sitios de metástasis.

En cambio, en la neoplasia de páncreas ocupa el primer lugar el hígado con 11 casos (78,57 %), seguido de ganglios linfáticos y peritoneo que representan el 71,42 y 57,14 %, respectivamente. En este grupo no se evidenciaron metástasis óseas las cuales algunos autores han reportado como 3 veces más frecuentes que en la presentación habitual.^{1,8} Todos los casos de cáncer de ovario presentaron carcinomatosis peritoneal. Los sitios de metástasis más frecuentemente encontrados en el cáncer de colon fueron el hígado y los ganglios linfáticos (87,5 y 50 %, respectivamente).

En la figura 4 se ilustran las manifestaciones clínicas (síntoma/signo) que se consideraron más notables al momento de la presentación, independientemente de la localización de tumor primario identificado mediante la biopsia. La hepatomegalia y la ascitis aparecen con mayor frecuencia, le siguen en orden los dolores óseos.

Cuando se vinculan los síntomas con los tumores primarios ocultos identificados en el estudio *post mortem*, en el caso del cáncer pulmonar, el mayor porcentaje lo representan los dolores óseos (24,3 %) seguidos por la cefalea (16,3 %), la hepatomegalia (10,8 %) y el defecto neurológico (10,8 %), otras manifestaciones clínicas encontradas incluyen dolor torácico (13,5 %), tos (10,8 %) y disnea (5,4 %), estos 3 últimos atribuibles al propio tumor.

La forma de presentación del cáncer de páncreas, en el 42,9 % de los casos, fue la ascitis, atribuible a infiltración del peritoneo por el tumor, también se encontró hepatomegalia (35,7 %) e ictericia (21,45 %).

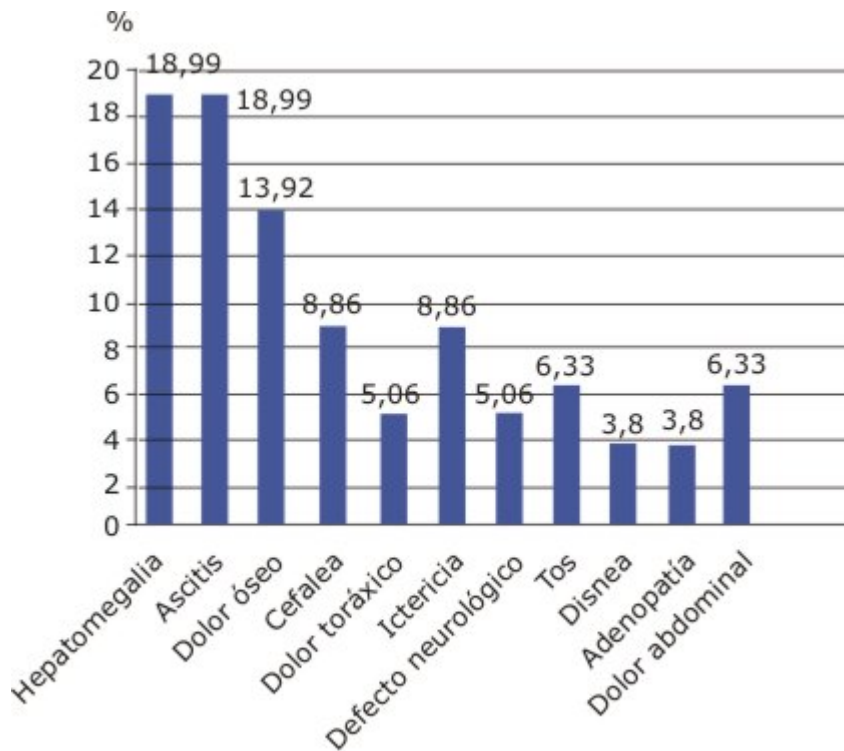


Fig. 4. Principales manifestaciones clínicas.

La hepatomegalia tumoral fue la manifestación clínica más frecuente en el cáncer de colon (37,5 %), seguido de la ascitis (25 %), mientras que el dolor abdominal, y las adenopatías se presentaron en igual proporción (12,5 %).

En el caso de la neoplasia de ovario, llama la atención que las 5 pacientes se presentaron con ascitis (100 %).

La forma de presentación del carcinoma hepatocelular en 3 de los casos fue la hepatomegalia tumoral (75 %) y 1 se presentó como dolor abdominal (25 %).

DISCUSIÓN

En las últimas 3 décadas se ha reportado una disminución en el número de autopsias realizadas en los hospitales de Europa y América por diversas razones, mencionadas como las principales están: el abrumador desarrollo tecnológico en medios diagnósticos que favorece el aumento ostensible de diagnósticos en vida, el temor a la transmisión de enfermedades infecciosas como el VIH/SIDA y el virus de la hepatitis C, la no apreciación del valor de la autopsia en el diagnóstico de las enfermedades y el temor médico a demandas por malas prácticas. Sin embargo, es bien conocida la utilidad de las autopsias en el diagnóstico de enfermedades malignas.¹⁴⁻¹⁶

Este trabajo ratifica la incuestionable utilidad de la autopsia para identificar el tumor primario en pacientes con cáncer metastásico y primario oculto, el resultado es superior al encontrado en la literatura donde se reporta que hasta 15-25 % de los casos éste no se detecta ni en las autopsias.^{3-7,9} En un estudio realizado por *Al-Brahim* y otros, de 53 autopsias realizadas se identificó el tumor primario en 27 casos que

representan el 51 %.⁴ Otro estudio realizado por *Le Chevalier* y otros, identificaron el tumor primario en 67 % de 64 pacientes.¹⁷

En el presente estudio, la edad media de los pacientes fue de 62 años y fue similar el número de pacientes de ambos sexos. *Al-Brahim* y otros⁴ reportaron una edad media de presentación de 66 años con un rango de 38 a 89, y una preponderancia del sexo masculino (58,5 %).

¿Cómo explicar que se incluyan tumores de los cuales se esclarece posteriormente su origen no epitelial? ¿O incluso que se incluyan lesiones primarias como posibles metástasis en vida del paciente? En muchas ocasiones se trata de tumores muy indiferenciados y solo los estudios de inmunohistoquímica permiten identificar su naturaleza, como en el caso de algunos linfomas;¹⁸⁻²¹ en otras situaciones el diagnóstico es anatomorradiológico, como suele ocurrir en lesiones reportadas en imágenes de cráneo o abdomen (ecografía, TAC, IRM) como metástasis cerebrales o hepáticas, y la propia condición del paciente impide la obtención de un estudio histológico *pre-mortem*.

Los resultados que identifican el cáncer pulmonar como tumor clínicamente oculto hallado en el estudio de necropsia coinciden con la serie publicada por *Pentheroudakis, Golfopoulos y Pavlidis*,¹⁴ donde el cáncer pulmonar ocupó el primer lugar seguido por el de páncreas con 27 y 24 %, respectivamente.

Al-Brahim y otros coinciden con estos resultados al reportar el cáncer de pulmón como tumor primario más frecuentemente identificado (29,6 %), seguido de los tumores del tracto digestivo (22,2 %) y el cáncer de páncreas en el tercer lugar (14,8 %). Sin embargo, otros estudios identifican el cáncer de páncreas como el sitio más común de localización de tumor primario en el CPO.^{22,23}

Continua siendo el páncreas un órgano de "difícil exploración" a pesar de los progresos recientes en las técnicas de imágenes.

La ausencia de variedad neuroendocrina en el reporte global podría explicarse por la elevada probabilidad de localizar el tumor primario en estos casos, por lo que para algunas series representa menos del 5% de los casos.²⁴

Según lo reportado en la literatura, el adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado representa la variante histológica más frecuente de los CPO, constituye aproximadamente el 50-60 %, ¹³ seguido del carcinoma indiferenciado o adenocarcinoma pobremente diferenciado que representa el 30-40 % (dos tercios son carcinomas indiferenciados y el tercio restante adenocarcinomas pobremente diferenciados).¹⁸ En el estudio realizado, el carcinoma indiferenciado representó el 80 % de los casos.

La variedad histológica identificada en mayor proporción en el estudio realizado por *Al-Brahim* y otros fue el adenocarcinoma para 69,9 %, estos resultados coinciden con el 53 % hallado en los trabajos realizados por *Maich* en 1993.^{4,25} En el presente estudio, los resultados difieren parcialmente de lo reportado por estos autores, como se mostró en la sección anterior, para lo cual no poseemos una clara explicación.

En el caso particular del cáncer pulmonar, en los últimos 25 años y por razones desconocidas, el adenocarcinoma ha sustituido al carcinoma escamoso como el subtipo histológico más frecuente, mientras que el adenocarcinoma representa entre 90 y 95 % del tipo histológico en el caso del páncreas,^{1,15} tendencia que se mantiene en esta serie.

Las formas de presentación del tumor pueden ser manifestaciones clínicas que se correspondan a síntomas o signos propios del tumor o debidos a los sitios de metástasis, así como síntomas inespecíficos.²⁶⁻³² En nuestra serie, los síntomas/signos como cefalea o hepatomegalia, pueden atribuirse a diseminación metastásica, mientras la disnea o el dolor torácico son achacables a crecimiento tumoral en pacientes con cáncer pulmonar.

Respecto a la diseminación metastásica, el estudio realizado por *Pentheroudakis* y otros,³² entre los años 1994 y 2000, con 884 pacientes demostró que los sitios de diseminación con más alta frecuencia fueron pulmón (46 %), ganglios linfáticos (35 %), hígado (23 %), hueso (17 %) y cerebro (16 %), distribución similar a la encontrada en el presente estudio. La misma cita tiene 2 acotaciones.

La no disponibilidad en nuestro medio de un recurso como la tomografía de emisión de positrones (PET), puede limitar el diagnóstico en vida.³³⁻³⁶ No se puede desestimar la no aplicación uniforme, por parte de los profesionales, de los criterios para considerar que un paciente sufre de cáncer con primario oculto,^{37,38} o que, en algunos casos, las propias condiciones generales del paciente limitan la amplitud de los estudios a practicar, lo que puede contribuir a que sea tan elevado, en este estudio, el número de casos en los que se logra identificar el tumor primario en la necropsia.

Dada la información obtenida y coincidiendo con la apreciación de otros autores consideramos indispensable la autopsia en los pacientes que fallecen por CPO ya que puede ayudar tanto a médicos como a familiares en el diagnóstico y explicación de la muerte. Adicionalmente, proporciona precisión estadística a los registros de muertes por cáncer y, a pesar de las negativas de los exámenes *post mortem* en la mayoría de los hospitales, la autopsia tiene todavía una función importante que desempeñar en casos como el de pacientes con cáncer de primario oculto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anthony SF, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. Oncología y Hematología. Parte V. Sección 1. Cap. 85. En: HARRISON. Principios de Medicina Interna. 16a ed. New York: McGraw-Hill; 2006.p.505-8.
2. Varadhachary GR, Greco A. Overview of management and future directions in unknown primary carcinoma. *Semin Oncol.* 2009;36(1):75-80.
3. Cantos B, Sánchez A, Maximiano C, Hurtado A, Sánchez MR. Carcinoma de origen desconocido: diagnóstico y manejo terapéutico. *Oncología.* 2006;29(3):95-106.
4. Al-Brahim N, Ross C, Carter B, Chorneyko K. The value of postmortem examination in cases of metastasis of unknown origin-20 year retrospective data from a tertiary care center. *Ann Diagn Pathol.* 2005;9:77-80.
5. Blaszyk H, Hartmann A, Bjornsson J. Cancer of unknown primary: clinicopathologic correlations. *APMIS.* 2003;111:1089-94.
6. Pentheroudakis G, Briasoulis E, Pavdilis N. Cancer of unknown primary site: missing primary or missing biology? *Oncologist.* 2007;12:418-25.

7. Goldman L, Sayson R, Robbins S, Cohn LH, Betmann M, Weisberg M. The value of autopsy in the three medical eras. *N Engl J Med.* 1983;308:1000-5.
8. Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Lenzi R. Diagnostic Strategies for Unknown Primary Cancer. *Cancer.* May 1, 2004;100(9):1776-85.
9. Losa Gaspà F, Germà JR, Llucha L, Camacho Cuarterob R, Niubó Danielc JM, Albareda Boledac B, Sanuy Jiménez C, Martos Rodríguez A. Planteamiento diagnóstico y terapéutico frente al cáncer de presentación metastásica y origen desconocido; *Rev Clin Esp.* 2002;202(11):604-14.
10. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth JD, el FA de Greco. El diagnóstico y la dirección terapéutica de cáncer de un primario desconocido. *Eur J Cáncer.* 2003;39:1990-2005.
11. Dabbs DJ. *Diagnostic Immunohistochemistry.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 2002.
12. Bishop JF, Tracey E, Glass P, Jelfs Roder D. Prognosis of sub-types of cancer of unknown primary (CUP) compared to metastatic cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(18S). abstr 21010.
13. Khosravi P, Rueda A, Álvarez J. Neoplasias de origen desconocido. *An Med Int.* 2004;21(10):501-6.
14. Pentheroudakis G, Golfopoulos V, Pavdilis N. Switching benchmarks in cancer of unknown primary: From autopsy to microarray. *Europ j Cancer.* 2007;43:2026-36.
15. Jemal A, Siegel R, Ward E. Cancer statistic. *CA Cancer J Clin.* 2006;K56:106-30.
16. Burton E, Troxclair D, Newman III W. Autopsy diagnoses of malignant neoplasm: how often are clinical diagnoses incorrect? *JAMA.* 1998;280:1245-8.
17. Le Chavalier T, Cvitkovic E, Caille P. A Clinical study of 302 consecutive autopsied patients. *Arch Intern Med.* 1988;148:2035-9.
18. Van de Wouw AJ, Jansen RL. The unknown biology of the unknown primary tumour a literature review. *Ann Oncol.* 2003;14:191-6.
19. Chorost MI, Lee C, Yeoh C, Molina M, Ghosh BC. Unknown Primary. *J Surg Oncol.* 2004;87:191-203.
20. Leong SP, Cady B, Jablons DM. Clinical patterns of metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 2006;25:221-32.
21. Erlander MG, Moore MW, Cottem P. Molecular classification of carcinoma of unknown primary by gene tissues. *J Clin Oncol.* 2004;22(14S). abstr 9545.

22. Zarbo R, Baker P, Howantiz P. The autopsy as a performance measurement tool: diagnostic discrepancies and unresolved clinical questions. A College of American Pathologists Q-probes study of 2479 autopsies from 248 institutions. *Arch Pathol Lab Med.* 1999;123:191-8.
23. Myordoma J, Guerra J, Guijarro C. Neoplasm of unknown primary site: a clinical pathological study of autopsied patients. *Tumor.* 1993;79:321-4.
24. Dennis JL, Qien KA. Hunting the primary: novel strategies for defining the origin of tumours. *J Pathol.* 2005;205:236-47.
25. Maich A. Cancer of unknown primary. A retrospective study based on 109 patients. *Am J Clin Oncol.* 1993;16:26-9.
26. Strand CM, Grosh WW, Baxter J. Peritoneal carcinomatosis of unknown primary site in women: a distinctive subset of adenocarcinoma. *Ann Intern Med.* 1989;111(3):213-7.
27. Talantov D, Baden J, Jatkoe T. A quantitative RT-PCR assay to identify metastatic carcinoma tissue of origin. *J Mol Diagnost.* 2006;8:320-9.
28. Merson M, Andreola S, Galimberti V. Breast carcinoma presenting as auxiliary metastases without evidence of a primary tumour. *Cancer.* 1992;70(2):504-8.
29. Ellerbroek N, Holmes F, Singletary E. Treatment of patients with isolated axillary nodal metastases from an occult primary carcinoma consistent with breast origin. *Cancer.* 1990;66(7):1461-7.
30. Baron PL, Moore MP, Kinne DW. Occult breast cancer presenting with axillary metastases. Updated management. *Arch Surg.* 1990;125:210-4.
31. Nieder C, Gregoire V, Ann KK. Cervical lymphatic node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to get an apple. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50:727-33.
32. Pentheroudakis G, Pavdilis N. Perspective for targeted therapies in cancer of unknown primary site. *Cancer Treat Rev.* 2006;32:637-44.
33. Eil PJ. The contribution of PET/CT to improved patient management. *Br J Radiol.* 2006;79:32-6.
34. Regelink G, Brouwer J, de Bree R. Detection of unknown primary tumours and distant metastases in patients with cervical metastases: value of FDG-PET versus conventional modalities. *Eur J Nucl Med Mol Imag.* 2002;29:1024-30.
35. Aassar OS, Fischbein NJ, Caputo GR, Kaplan MJ. Metastatic head and neck cancer: role and usefulness of FDG PET in locating occult primary tumours. *Radiology.* 1999;210(1):177-81.
36. Gutzeit A, Antoch G, Kuhl H, Egelhof T. Unknown primary tumours: detection with dual-modality PET/CT: initial experience. *Radiology.* 2005;234(1):227-34.

37. Tothill RW, Kowalczyk A, Rischin D. An expression based site of origin diagnostic method designed for clinical application to cancer of unknown origin. *Cancer Res.* 2005;65:4031-40.

38. Hainsworth JD, el FA de Greco. El tratamiento de pacientes con cáncer en un sitio de primario desconocido. *N Engl J Med.* 1993;329:257-63.

Recibido: 4 de mayo de 2011.

Aprobado: 4 de mayo de 2011.

Dr. *Luis Senra Armas*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10 300. luis.senra@gmail.com