

## Supervivencia a un año de pacientes con metástasis hepática como forma de presentación del cáncer

### Year survival of patients with liver metastases as the first cancer manifestation

Dr. Luis Alfonso Senra Armas, Dr. Guillermo Noa Pedroso, Dra. María Teresa Andara Ramírez

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

---

#### RESUMEN

**Introducción:** las metástasis hepáticas representan una fase avanzada del cáncer y, por ende, se asocian a escasa supervivencia; algunas variables individuales pueden influir en la supervivencia de estos pacientes.

**Objetivo:** determinar la supervivencia global y cómo influyen la detección de tumor primario, la variedad histológica y la condición física en la supervivencia de pacientes en los que la enfermedad se presentó con metástasis hepática.

**Métodos:** estudio descriptivo, longitudinal y prospectivo en pacientes con metástasis hepática atendidos en el Hospital "Hermanos Ameijeiras"; desde enero del 2010 a junio del 2013. Se incluyeron 60 pacientes. Se calcularon frecuencias absolutas, porcentajes y desviación estándar. Se emplearon curvas de supervivencia.

**Resultados:** la edad media fue 59 años, predominaron los hombres con 65 %. El 46,7 % de los pacientes tuvo una condición física clasificable como *performance status* grado 0, según la escala del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG), seguido del grado 3 con 20 %. La variedad histológica preponderante fue el adenocarcinoma con 38,3 %. La localización del tumor primario más frecuente fue el páncreas con 15 %; no se identificó el tumor primario en el 28,3 % de los casos. La media de supervivencia global fue 7,42 semanas. Los pacientes con grados 2,3 y 4 de la escala ECOG, tuvieron una supervivencia más corta, con 4,0; 3,71 y 7,42 semanas, respectivamente. Mostraron peor supervivencia los pacientes afectados de tumores no neuroendocrinos. Aquellos con tumor primario en aparato digestivo mostraron mayor supervivencia que el resto.

**Conclusiones:** la supervivencia global en los pacientes con metástasis hepática como forma de presentación del cáncer fue pobre con una media de 7,42 semanas a partir del momento del diagnóstico. Mostraron peor supervivencia los pacientes con *performance status* superior a 1 y aquellos con histología no neuroendocrina del tumor. Aquellos con tumores primarios provenientes del aparato digestivo tuvieron mayor supervivencia que cualquier otra localización. No se consideró el tratamiento empleado.

**Palabras clave:** metástasis hepática, supervivencia.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** liver metastases represent an advanced stage of cancer and hence it is associated with poor survival. Some individual variables can affect the survival of these patients.

**Objective:** determine overall survival and how they influence the detection of primary tumor, the histologic and fitness in the survival of patients in whom liver metastases was presented.

**Methods:** a descriptive, longitudinal and prospective study was conducted in patients with liver metastases treated at Hermanos Ameijeiras Hospital from January 2010 to June 2013. 60 patients were included. Absolute frequencies, percentages and standard deviation were calculated. Survival curves were used.

**Results:** the mean age was 59 years, men dominated with 65%. 46.7 % of patients had a physical condition classifiable as performance status grade 0, according to the scale of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), followed by Grade 3 with 20 %. The predominant histological type was adenocarcinoma 38.3 %. The location of the most common primary pancreatic tumor was 15 %; the primary tumor was not identified in 28.3 % of cases. The median overall survival was 7.42 weeks. Patients with 2.3 and 4 degrees ECOG score had a shorter survival with 4.0; 3.71 and 7.42 weeks, respectively. They showed worse survival of patients with non-neuroendocrine tumors. Those with primary digestive tract tumor showed longer survival than the rest.

**Conclusions:** the overall survival in patients with liver metastases and cancer presentation was poor with a mean of 7.42 weeks from the time of diagnosis. They showed worse survival in patients with performance status greater than 1 and those with no neuroendocrine tumor histology. Those with primary tumors from the digestive tract had higher survival than those suffering this disease in any other location. The treatment used was not considered.

**Key words:** liver metastases, survival.

---

## INTRODUCCIÓN

Las metástasis hepáticas (MH) son la primera causa de tumores malignos en el hígado y representan entre 10 % y 23,7 % de las neoplasias que se encuentran en

---

el paciente cirrótico durante las autopsias.<sup>1,2</sup> Constituyen la segunda localización más frecuente de metástasis, solo precedida de la localización linfonodal.<sup>3</sup> Representan una fase avanzada y sistémica de la enfermedad neoplásica y solo en algunos casos el tratamiento logra un beneficio en términos de supervivencia.<sup>4,5</sup>

Lo habitual es que, cuando se pone en evidencia, el tumor primario ya es conocido, sin embargo no es inusual que los cánceres pulmonar, pancreático, gástrico y colorrectal puedan tener metástasis hepática como síntoma de presentación.<sup>3,4</sup> Se ha comunicado que en el momento del diagnóstico o en el seguimiento de estos enfermos, entre 20 % y 70 %, tienen o desarrollan MH. Esto condiciona un pronóstico sombrío; se reporta que en los enfermos no tratados, la media de supervivencia no es mayor a 21 meses. El pronóstico y la supervivencia dependen del volumen tumoral, de la presencia de extensión extra hepática y del grado de diferenciación del tumor.<sup>5-8</sup>

Nuevas opciones terapéuticas para algunas localizaciones como el cáncer colorrectal (CCR) han permitido mejorar de modo ostensible la supervivencia de pacientes, a pesar de la existencia de MH.

Como consecuencia de la mejor comprensión sobre la anatomía y fisiología del hígado, el desarrollo de las técnicas de imagen, la especialización de cirujanos y anestesiastas, los avances en el cuidado intensivo posoperatorio, el desarrollo de nuevos esquemas de quimioterapia y la inclusión de anticuerpos monoclonales, muchos pacientes que previamente tenían opciones limitadas hoy logran prolongar su vida.<sup>9</sup>

La supervivencia media global reportada es aproximadamente de 6 meses. Simple factores pronósticos como la condición física del paciente, la variedad histológica y el nivel en suero de fosfatasa alcalina puede ayudar al médico en la selección del tratamiento más indicado con el objetivo de conservar la mejor calidad de vida posible y evitar esfuerzos terapéuticos innecesarios o contraproducentes.<sup>10</sup>

En medios no especializados se plantea la búsqueda de un tumor primario sin que se considere claramente la condición general del enfermo, las opciones terapéuticas y el pronóstico de supervivencia.

Por esta razón intentamos definir la influencia que en nuestro medio pueden tener la identificación del sitio del tumor primario, la variedad histológica y la condición física del paciente (*performance status*) en la supervivencia de pacientes que se presentan con metástasis hepática.

## MÉTODOS

### Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y prospectivo, para caracterizar a los pacientes con metástasis hepática como forma de presentación de cáncer que ingresaron en los servicios de medicina interna, gastroenterología y cirugía general del Hospital "Hermanos Ameijeiras" en el período comprendido de enero de 2010 a junio de 2013 y valorar qué influencia tuvo la identificación del sitio de tumor

primario, la variedad histológica y la condición física de los enfermos en la supervivencia al año.

### Universo y muestra del estudio

El universo estuvo constituido por los pacientes con metástasis hepática que cumplieron con criterios de inclusión y se sometieron a investigación para determinar la localización del tumor primario. La muestra final quedó conformada por 60 pacientes.

### Criterios de inclusión

Todos los pacientes hospitalizados con diagnóstico de metástasis hepática histológicamente probada sin tumor primario coincidente.

### Criterios de exclusión

Ausencia de confirmación histológica de metástasis en la lesión hepática y pacientes con tumor primario coincidente.

### Operacionalización de las variables

*Sexo:* femenino y masculino, según sexo biológico.

*Edad:* en años cumplidos en el momento del diagnóstico.

*Condición física del paciente (performance status):* se determinó empleando la escala semicuantitativa aportada por el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) que clasifica la condición del paciente en una escala de 0 a 4.

*Diagnóstico histológico:* las metástasis se agruparon, según la histología en: carcinoma indiferenciado, adenocarcinoma, carcinoma epidermoide, tumores neuroendocrinos. Se consideraron otras histologías en caso de identificación del tumor primario.

*Localización del tumor primario:* se incluyeron esófago, estómago, intestino delgado, colon, páncreas, vías biliares, pulmón, mama, ovario, piel. Cuando no se pudo determinar el lugar del tumor causante de las MH, se reconoció como metástasis de cáncer de primario oculto (CPO).

*Supervivencia:* se definió como día 0 el de diagnóstico histológico y la fecha del fallecimiento se obtuvo de los registros médicos o en comunicación telefónica con familiares en casos que el deceso ocurrió fuera del hospital.

### Consideraciones éticas del estudio

La investigación fue aprobada por el Comité Científico y el Comité de Ética del hospital. Para este estudio se pidió el consentimiento a los pacientes y familiares.

Los resultados de esta investigación solo serán empleados con fines científicos y en ningún caso se mostrará la identidad de los pacientes.

### Análisis estadístico

El procesamiento de los datos se realizó utilizando una base de datos en Excel. 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, media y desviación estándar para variables cuantitativas. Se empleó la curva de supervivencia de análisis por método de Kaplan-Meier para evaluar el efecto de diferentes variables en la mortalidad. Para este análisis se utilizó el método de Log Rank para determinar si existían diferencias significativas entre las categorías de las variables representadas en cada curva. Se utilizó un nivel de significación del 5 % y las estimaciones fueron interpretadas como corresponde. Estos datos se procesaron en el paquete estadístico SPSS versión 15.0.

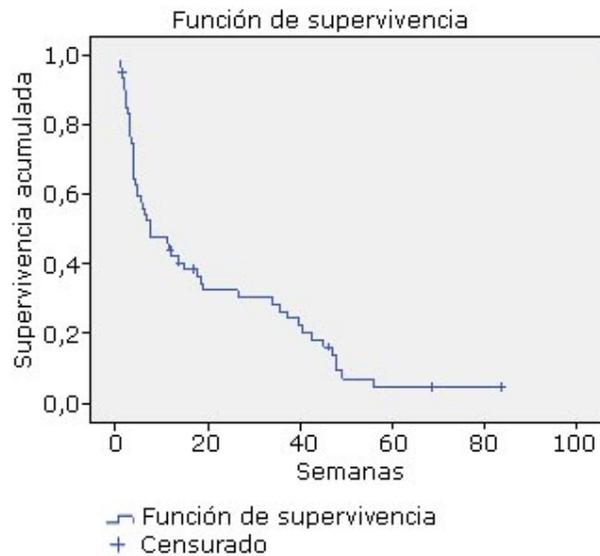
## RESULTADOS

La media de la edad fue de 59,62 años, con una desviación estándar de 13,49 años y un rango que osciló entre los 27 y 86 años. En cuanto al sexo existió un predominio de varones con 39 pacientes para 65 % del total.

Respecto a las variedades histológicas, adenocarcinoma fue la más frecuente en 23 pacientes para 38,3 %, seguido de carcinoma y los tumores neuroendocrinos con 19 (31,6 %) y 12 (20 %) casos, respectivamente. Se identificó con menor frecuencia el carcinoma epidermoide. Adicionalmente, se diagnosticaron melanoma con 2 afectos para 3,3 % y mesotelioma y sarcoma con 1 caso de cada variedad (1,6 %).

En 17 casos no se logró detectar el tumor primario (CPO) lo que representó el 28,3 % del total de la muestra. En los casos identificados, el cáncer de páncreas fue la localización más frecuente con 9 (15 %) individuos; seguido del cáncer de colon y pulmón, ambos con 8 (13,3 %) sujetos. De esófago y estómago fueron detectados ambos en 3 enfermos (5 %); mientras de mama, intestino delgado, ovario y piel fueron diagnosticados en 2 (3,3 %), cada uno; finalmente, con un solo caso (1,6 %) fueron reportados el tumor primario de vesícula, vías biliares, pericardio y sarcoma de localización retroperitoneal.

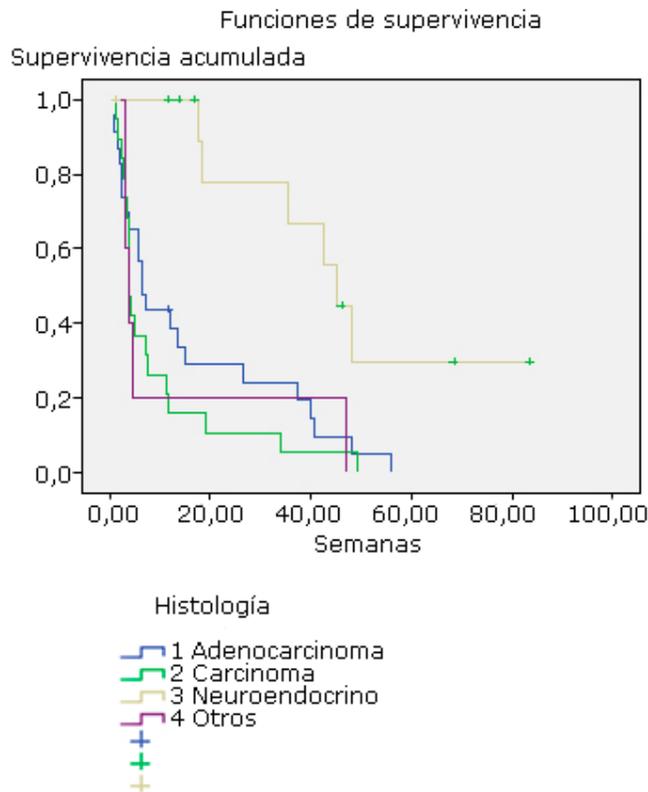
La figura 1 muestra la supervivencia global en los pacientes con metástasis hepática. Entre un total de 60 enfermos se registraron, al año, 52 fallecimientos, mientras se mantuvieron 8 sujetos libres de complicación al final del estudio, estos últimos representan el 13,3 % de la muestra. A medida que fue mayor el tiempo transcurrido se incrementó el número de defunciones. El tiempo medio de supervivencia calculado fue de 7,42 sem con una desviación entre 1,13-13,72 semanas.



**Fig. 1.** Supervivencia global en pacientes con metástasis hepática.

Respecto a la supervivencia según la condición física del paciente (*performance status*). Los pacientes con grados 2, 3 y 4 de la escala ECOG, tuvieron una supervivencia más corta, con 4,0, 3,71 y 7,42 semanas, respectivamente, y la totalidad de los enfermos incluidos en estos grupos fallecieron antes del año. Aquellos con grado 0, al momento del diagnóstico, exhibieron una media de supervivencia de 26,57 semanas, con 21 fallecidos y un total de 7 sujetos con una supervivencia superior al año (25 %).

En la [figura 2](#) se muestra la supervivencia global y la variedad histológica. La mejor expectativa correspondió a aquellos casos con estirpe neuroendocrina, ya que el 50 % de ellos se mantuvo libre de complicaciones y tuvieron una media de supervivencia de 45,14 semanas. La variedad adenocarcinoma fue diagnosticada en 23 sujetos con 22 muertes, con una media de supervivencia de 6,57 semanas. Los de peor pronóstico fueron los carcinomas, donde todos sus enfermos fallecieron, con una media de supervivencia de 4 semanas y los agrupados en la categoría de otros, pues de 6 pacientes, fallecieron 5 (16,7 % de supervivencia), con una media en semanas de 3,85 que fue la menor de todas. Estas diferencias se mostraron significativas ( $p= 0,001$ ).



**Fig. 2.** Análisis de supervivencia global, según variedad histológica.

Los resultados del análisis de la supervivencia global según localización del tumor se aprecian en la [figura 3](#). Los tumores localizados en las vías digestivas presentaron la mejor tasa de supervivencia con una media en semanas de 26,57; de 27 casos, 6 se mantuvieron libres de complicaciones al año para 22,2 %. Hubo 17 enfermos con primario oculto, 16 de ellos fallecieron, por tanto, en este grupo se logró muy baja supervivencia, un solo caso (5,9 % y una media de 7,42 semanas). Los tumores primarios de otras localizaciones fueron los de más bajo tiempo de supervivencia con 3,85 semanas donde, al igual que en los anteriores, solo un paciente se mantuvo libre de complicación para el 6,3 %.

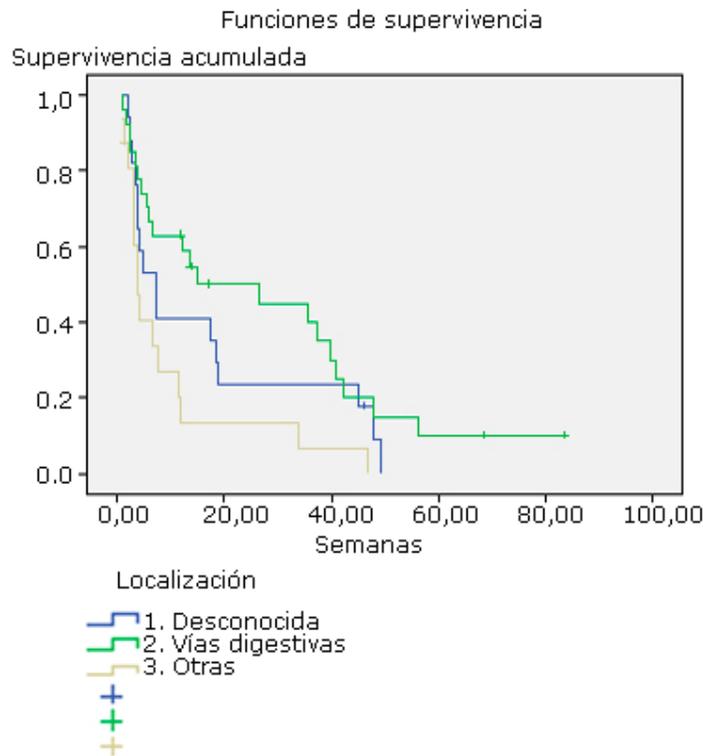


Fig. 3. Supervivencia global según localización del tumor primario.

## DISCUSIÓN

El hígado es un órgano en el que con frecuencia se detectan metástasis, al inicio de una evaluación ocupa el cuarto lugar de frecuencia con 11 %, detrás de ganglios, pulmón y hueso. Posterior a la evaluación primaria asciende al 34 % como sitio de metástasis, solo superado por los ganglios linfáticos.<sup>11</sup>

La edad promedio en que se presenta esta afección es la superior a 60 años, aunque puede expresarse a cualquier edad. El estudio de *Senra* y otros,<sup>12</sup> en fallecidos con metástasis de primario oculto, reporta el grupo de 60 a 69 años como el más numeroso en su casuística, seguido de las personas entre 50 y 59 años, aunque se extiende desde menores a 40 años, hasta mayores de 80. *Seve* y otros,<sup>13</sup> mostraron en su investigación un promedio de edad de 68 años. Estos resultados concuerdan plenamente con la actual serie.

La supervivencia global en nuestra investigación fue de 7,42 semanas con una desviación entre 1,13-13,72 semanas. Son variables las tasas de supervivencia reportadas por diferentes autores, mientras *Pouessel* y otros,<sup>14</sup> reportan que la media de supervivencia global fue de 6,6 meses; para los grupos que recibieron quimioterapia fue de 7,8 meses; mientras para aquellos sin tratamiento fue de 4,6 meses. Los índices de supervivencia a los 6 meses, al año y a los 3 años fueron de 52 %, 32 % y 3 %, respectivamente, para *Hemminki* y otros,<sup>15</sup> la media de supervivencia fue notablemente más corta (2 meses) y coincidente con nuestros resultados.

*Pouessel* y otros,<sup>14</sup> encontraron en su investigación que la condición física estaba preservada en el 68,1 % de sus pacientes con un *performance status* (PS) de 0 a 1. En la serie de *Lazaridis* y otros,<sup>16</sup> predominaron los mismos estadios, solo que en esta se agrupó un mayor número de casos (74 % del total). En nuestro estudio la distribución fue diferente pues los estadios más representados fueron 0 y 3 con 28 (46,7 %) y 12 (20 %) pacientes, respectivamente.

*Seve* y otros,<sup>13</sup> encuentran que el 50 % de sus pacientes tuvieron un bajo PS. Estos, al realizar el análisis multivariado confirmaron el valor pronóstico del PS, además este se asoció independientemente a la posibilidad de recibir quimioterapia. El PS ha sido validado también en el modelo pronóstico establecido por *Culine* y otros.<sup>17</sup>

*Nishimori* y otros,<sup>18</sup> encuentran que 17 de los pacientes (60,7 %) de su muestra se evaluaron dentro de los estadios 0-1. En su análisis univariado detectan 5 factores pronósticos de mortalidad, dentro de los que se encontró el PS.

Los análisis de supervivencia con respecto a la condición física del individuo revelaron en la presente investigación que mientras más pobre sea la evaluación de estos enfermos, es decir que se ubiquen en los grupos 2-4 peor será la supervivencia. Esto coincide con múltiples estudios como por ejemplo el de *Culine* y otros,<sup>17</sup> donde en la validación de su modelo pronóstico encuentran que aquellos enfermos con PS 0-1 y niveles normales de LDH, tuvieron un mejor pronóstico con una media de supervivencia de 11,7 meses; mientras aquellos con niveles elevados de LDH y PS mayor de 1, tuvieron un pésimo pronóstico con una media de supervivencia de 3,9 meses.

También en el análisis univariado y multivariado que lleva a cabo *Lazaridis* y otros,<sup>16</sup> se detalla que un buen PS está significativamente asociado con un riesgo reducido de muerte. Aquellos pacientes con un PS 0-1 tuvieron una media de supervivencia de 12 (8-16 meses, IC 95 %) y los que se clasificaron dentro de un PS 2-3 la media de supervivencia fue de 3 meses (1-6 meses, IC: 95 %), con un Log rank  $p = 0,003$ .

En el estudio de *Seve* y otros,<sup>13</sup> un PS mayor de 2 tuvo una proporción de riesgo de mortalidad de 3,31 (2,34-4,7, con IC: 95 %) con respecto al grupo 0-1. Estos investigadores encontraron una correlación entre un PS bajo, el CEA aumentado y un score comorbilidades mayor de 2, evaluando subsecuentemente el score de comorbilidades de acuerdo al PS, ya que en el subconjunto de pacientes con un PS menor de 2 con una alta comorbilidad no se correlacionó con la supervivencia general; sin embargo cuando el PS mayor de 2 se analizó como una variable independiente mostró una significación estadística más fuerte en la asociación con la supervivencia.

En el estudio de *Nishimori* y otros,<sup>18</sup> los pacientes con PS 0-1 tenían una media de supervivencia de 673 días y los del grupo 2-4 de 79 días. Identificaron en el análisis univariado 4 factores pronósticos de supervivencia dentro del que incluía el PS, así concluyen que un PS 2-4 se relaciona con períodos de supervivencia más cortos.

El estudio de *Pouessel* y otros,<sup>14</sup> reveló al adenocarcinoma como variante histológica más frecuente con 57,6 % de su muestra, seguido del carcinoma indiferenciado con 19,5 % y la modalidad neuroendocrina, con 13,6 %. Entre estos 3 tipos de tumores, se agrupó el 90 % de las variedades histológicas causantes de las MH.

En la presente investigación es igual el orden de frecuencia de los 3 tipos histológicos principales y la suma coincide con valores que llegan al 90 % de las estirpes histológicas evaluadas en la serie, el resto estuvo representado por carcinoma epidermoide y melanoma con 2 (3,3 %) casos cada uno y mesotelioma y sarcoma con 1(1,6 %). El estudio de *Lazaridis* y otros,<sup>16</sup> también coincide con los resultados anteriores, aunque la presencia del adenocarcinoma fue más numerosa, alcanzó el 69 % de la muestra, seguido del carcinoma indiferenciado en el 24 %, el restante 6 % fueron los tumores neuroendocrinos. En esta última serie estas 3 variedades histológicas cuantificaron el 100 % de los casos.

El comportamiento en nuestro estudio pudiese corresponder a que la mayoría de las series que abordan este tema no se limitan a evaluar exclusivamente las MH. Pudiese suponerse que cuando se trata de este tipo de lesión metastásica, predominen los tumores originados en la cavidad abdominal como sitios primarios de enfermedad. Por ello, en el presente trabajo, exceptuando el cáncer de pulmón, las 4 causas más frecuentes de MH con primario identificado fueron del aparato digestivo; páncreas, colon, esófago y estómago, en ese orden de frecuencia.

La media de supervivencia estuvo relacionada con la histología del tumor. Los que mayor supervivencia mostraron fueron los pacientes con metástasis de tumores neuroendocrinos y la peor fue la de los carcinomas indiferenciados. En el estudio de *Hogan* y otros,<sup>19</sup> los resultados fueron contrarios a los nuestros, en esta serie el peor pronóstico de supervivencia estuvo asociado a la naturaleza neuroendocrina del tumor primario.

Sin embargo, el estudio de *Pouessel* y otros,<sup>14</sup> demostró que las variables mayormente asociadas a una mayor supervivencia fueron el tratamiento oncoespecífico y la histología neuroendocrina, aspecto este último que sí coincide con el presente reporte. Por otra parte, el estudio de *Shu* y otros,<sup>20</sup> sobre la supervivencia de los CPO en países nórdicos mostró que el adenocarcinoma fue la variante histológica de peor pronóstico.

En la presente investigación, al analizar la supervivencia según la localización del tumor primario, cuando se agrupa en lesiones del tubo digestivo (páncreas, colon, estómago, esófago) se halla una mayor supervivencia con respecto al resto de las localizaciones con una  $p= 0,016$ . No encontramos en la literatura revisada estudios que analicen la supervivencia en función del sitio primario, cuando se logra identificarlo.

El probable mejor pronóstico del grupo del aparato digestivo puede estar en relación con la influencia que ejerce el cáncer colorrectal, el cual hoy tiene opciones terapéuticas claras que logran prolongar la supervivencia.

Algunos autores han criticado la búsqueda del tumor primario no solo por su bajo rendimiento, alto costo y falta de influencia en el pronóstico, sino porque, además, somete al paciente a una estadía hospitalaria prolongada y genera mayores incertidumbres y expectativas.

En la actualidad, los factores de mal pronóstico en pacientes con CPO son: metástasis de adenocarcinoma, localizaciones óseas y pulmonares, metástasis en 3 o más sitios, *performance status*  $\geq 1$  así como elevación de la fosfatasa alcalina y LDH. Sin embargo, con el desarrollo de diferentes esquemas terapéuticos, probablemente algunas estirpes histológicas se verán favorecidas de una mejor respuesta al tratamiento, por lo que en el futuro el sitio primario del tumor podrá ser considerado un factor pronóstico.

## CONCLUSIONES

La supervivencia global en los pacientes con metástasis hepática como forma de presentación del cáncer fue pobre con una media de 7,42 semanas a partir del momento del diagnóstico. La supervivencia fue peor en los pacientes con *performance status* superior a 1 y en aquellos con histología no neuroendocrina del tumor. Globalmente, aquellos pacientes con tumores primarios provenientes del aparato digestivo tuvieron mayor supervivencia que lo de cualquier otra localización. Una limitante de la investigación es que no se consideró el tratamiento empleado.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Seymour K, Charnley R. Evidence that metastasis is less common in cirrhotic than normal liver: a systematic review of post-mortem case-control studies. *Br J Surg.* 1999;86:1237-43.
2. Pereira-Lima JE, Lichtenfels E, Barbosa FS, Zettler CG, Kulczynski JM. Prevalence study of metastases in cirrhotic livers. *Hepatogastroenterology.* 2003;50:1490-5.
3. Washington K. Pathology of primary and secondary liver tumors. En: Clavien PA. *Malignant liver tumors. Current and emerging therapies.* London: Blackwell Science, Massachusetts; 1999. p.137-49.
4. Beckingham I, Krige J. Liver tumors. *BMJ.* 2001;322:477-80.
5. Penna C. Prise en charge des patients ayant un cancer du foie. Les métastases hépatiques des cancers colo-rectaux. *Bull Cancer.* 2003;90:79-83.
6. Penna C, Nordlinger B. Colorectal metastasis (liver and lung). *Surg Clin N Am.* 2002;82:1075-90.
7. Bengtsson G, Carlsson G, Hafstrom L, Jonson P. Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Am J Surg.* 1981;141:586-9.
8. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley R, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet.* 1994;343:1405-10.
9. Butte JM, Jarufe N, Bellolio F. Factores pronósticos de pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon y recto. *Rev Chilena de Cirugía.* 2007;59(4):293-8.
10. Fizazi K, Culine S. Liver metastases from cancer of unknown primary. *Bull Cancer.* 1998 Jul;85(7):609-17.
11. Aguilar J. Consideraciones actuales acerca de la Biopsia Hepática. *Rev And Pat Digest.* 2003;4:211-4.
12. Senra Armas L, Hernández Torres E, Álvarez Santana R, Rodríguez Silva H, Cand Huerta C, Roca Campañá V. Valor del examen post mortem en pacientes con cáncer de tumor primario oculto. *Rev Cubana Med.* 2011;50(4):376-89.

13. Seve P, Sawyer M, Hanson J, Broussolle C, Dumontet C, Mackey JR. The Influence of Comorbidities, Age, and Performance Status on the Prognosis and Treatment of Patients with Metastatic Carcinomas of Unknown Primary Site. *Cancer*. 2006;106(9):2058-66.
14. Pouessel D, Thezenas S, Culine S, Becht C, Senesse P, Ychou M. Hepatic metastases from carcinomas of unknown primary site. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005 Dec;29(12):1224-32.
15. Hemminki K, Riihimäki M, Sundquist K, Hemminki A. Site-specific survival rates for cancer of unknown primary according to location of metastases. *Int J Cancer*. 2013 Jul;133(1):182-9.
16. Lazaridis G, Pentheroudakis G, Fountzilias G, Pavlidis N. Liver metastases from cancer of unknown primary (CUPL): a retrospective analysis of presentation, management and prognosis in 49 patients and systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev*. 2008;34(8):693-700.
17. Culine S, Kramar A, Saghatchian M. Development and validation of a prognostic model to predict the length of survival in patients with carcinomas of an unknown primary site. *J Clin Oncol*. 2002;20:4679-83.
18. Nishimori H, Takahashi S, Katsuyuki K, Ennichi D, Kobashi T, Sano K, et al. Cancer of Unknown Primary Site: A Review of 28 Cases and the Efficacy of Cisplatin/Docetaxel Therapy at a Single Institute in Japan. *Acta Med Okayama*. 2010;64(5):285-91.
19. Hogan BA, Thornton FJ, Brannigan M, Browne TJ, Pender S, O'Kelly P, et al. Hepatic metastases from an unknown primary neoplasm (UPN): survival, prognostic indicators and value of extensive investigations. *Clin Radiol*. 2002 Dec;57(12):1073-7.
20. Shu X, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Time trends in incidence, causes of death, and survival of cancer of unknown primary in Sweden. *Eur J Cancer Prev*. 2012 May;21(3):281-8.

Recibido: 21 de abril de 2015.  
Aprobado: 9 de mayo de 2015.

Dr. *Luis Alfonso Senra Armas*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana. La Habana, Cuba. CP 10300. [luis.senra@gmail.com](mailto:luis.senra@gmail.com)