

## Neoplasias de origen desconocido

P. KHOSRAVI SHAHI, A. DEL CASTILLO RUEDA<sup>1</sup>, J. DE PORTUGAL ÁLVAREZ<sup>1</sup>

*Servicios de Oncología Médica y <sup>1</sup>Medicina Interna II. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid*

### NEOPLASMS OF UNKNOWN PRIMARY SITE

#### RESUMEN

Las neoplasias de origen desconocido son enfermedades neoplásicas diseminadas, que se ponen de manifiesto por el estudio anatómo-patológico de una de sus metástasis. El tratamiento de las neoplasias de origen desconocido no está totalmente establecido, salvo en unas pocas situaciones con implicaciones terapéuticas específicas, y un mejor pronóstico. El tratamiento más habitual de las neoplasias de origen desconocido es la quimioterapia empírica con regímenes basados en los taxanos (paclitaxel o docetaxel) y platinos (cisplatino o carboplatino), con unos resultados dispares en los diferentes estudios.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de origen desconocido. COD. NOD. Inmunoperoxidasas. PET. Adenopatías cervicales. Adenopatías axilares.

#### ABSTRACT

*Neoplasms of unknown primary site are tumor diseases, which are diagnosed by the pathologic studies of one of their metastases. The treatment of neoplasms of unknown primary site is not totally established, except in a few situations with specific therapeutical implications, and a better prognosis. The usual treatment of neoplasms of unknown primary site is the empirical chemotherapy with taxanes (paclitaxel or docetaxel) and platinos (cisplatin or carboplatin)-based regimens, with different results in the trials.*

**KEY WORDS:** Cancer of unknown primary site. CUPS. Immunoperoxidase. FDG-PET. Cervical adenopathies. Axillary adenopathies.

*Khosravi Shahi P, del Castillo Rueda A, de Portugal Álvarez J. Neoplasias de origen desconocido. An Med Interna (Madrid) 2004; 21: 501-506.*

#### DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Las neoplasias de origen desconocido (NOD) se definen como una enfermedad neoplásica maligna diseminada, demostrada mediante el estudio anatómo-patológico de una de sus metástasis, sin que se consiga identificar el origen del tumor primario, a pesar de un estudio óptimo. Las NOD suponen el 2-3% de todos los cánceres (1).

Las NOD se pueden clasificar en varios grupos anatómo-patológicos, gracias a la ayuda de la microscopía óptica y de la inmunohistoquímica:

1. Adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado. Representa la variante histológica más frecuente de las NOD, constituyendo aproximadamente el 60%. La forma más característica de presentarse es en pacientes mayores con presencia de múltiples metástasis en diferentes órganos, tales como ganglios linfáticos, hígado, pulmón y huesos.

Las localizaciones más frecuentes del tumor primario son el pulmón y el páncreas. Otras posibles localizaciones a tener en cuenta son el tracto gastrointestinal (estómago, colon y rec-

to), el tracto hepatobiliar y el riñón; siendo mucho más raros los de origen en mama, próstata y ovarios.

Además hay que tener en consideración que es posible hallar patrones de metástasis, que resultan raros habitualmente, como es el caso de adenocarcinomas de páncreas ocultos con una afectación predominante en los huesos.

En torno al 20% de los pacientes con NOD con variante de adenocarcinoma se llega a descubrir el origen del tumor primario.

Suele tratarse en general de tumores diseminados con un mal pronóstico, con una supervivencia media de unos 3-4 meses.

En el estudio anatómo-patológico de los adenocarcinomas, las tinciones de inmunoperoxidasas y el estudio ultraestructural con el microscopio electrónico tiene un valor limitado en la identificación del tumor primario, excepto en el caso de las tinciones para el PSA (adenocarcinoma de próstata) y de los receptores de estrógenos y progesterona (adenocarcinoma de mama) en el tejido tumoral.

Existen varias presentaciones de adenocarcinomas como NOD con mejor pronóstico y tratamiento específico (2):

*Trabajo aceptado:* 18 de mayo de 2004

*Correspondencia:* Parham Khosravi Shahi. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. C/ Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid.

—Metástasis en ganglios axilares de adenocarcinoma en una mujer. Debe tratarse de la misma forma que un cáncer de mama (3).

—Carcinomatosis peritoneal o ascitis con citología positiva para adenocarcinoma en el líquido peritoneal en la mujer. Se debe tratar como si se tratase de un adenocarcinoma de ovario, utilizando poliquimioterapias con esquemas basados en platinos.

—Metástasis ganglionares u óseas de adenocarcinoma en un varón con elevación del PSA sérico o tinción de PSA positivo en el tejido tumoral. Indica que se trata de un adenocarcinoma de próstata diseminado, que puede beneficiarse de hormonoterapia e incluso de quimioterapia, particularmente en pacientes jóvenes.

2. Carcinoma escamoso o epidermoide. Constituye el 5% de las NOD. Suele presentarse en pacientes con hábito tabáquico y/o enólico; siendo el lugar más frecuente de metástasis los ganglios cervicales, seguido por los ganglios inguinales. Puede haber metástasis de carcinomas escamosos en otras localizaciones, que suelen corresponder a un carcinoma de pulmón oculto. Los carcinomas escamosos pobremente diferenciado deberían evaluarse con sumo cuidado, ya que en ocasiones algunos adenocarcinomas y particularmente los de mama, sufren diferenciación escamosa en el lugar de las metástasis.

—Adenopatías cervicales de un carcinoma escamoso. Según la localización de las adenopatías se debe sospechar una u otra localización del tumor primario. Suele ser más frecuentes en pacientes de edad media o avanzada, sobre todo en los que tienen hábito tabáquico y/o etílico.

- Adenopatías cervicales del tercio superior o medio: La localización más probable del tumor primario es a nivel de cabeza y cuello. Por ello, además de la historia clínica completa es necesario recurrir al examen por fibroendoscopia de la nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, laringe, tráquea, y esófago superior, con biopsia de las zonas sospechosas e incluso biopsias ciegas de las áreas de mayor rentabilidad diagnóstica (cavum, base de la lengua, amígdalas y senos piriformes), a parte de explorar minuciosamente la cavidad bucal.

Se debe recurrir a técnicas de imagen como la tomografía computerizada (TC) o resonancia magnética (RM) cervical, e incluso a la tomografía por emisión de positrones (PET) (4,5). Esta última puede detectar hasta el 25% de los tumores primarios según algunas series y en otras series más de 50% de los tumores primarios (2,6,7).

Si no se consigue detectar el tumor primario con ninguna de las exploraciones anteriores se puede realizar tonsilectomía, porque hasta el 25% de los primarios pueden detectarse a ese nivel, además se debe tener en cuenta que los tumores de la orofaringe se localizan sobre todo en la base de la lengua y en las amígdalas (7,8). Otra prueba diagnóstica que puede resultar útil en estos tumores es la determinación del genoma del virus Epstein-Barr (VEB) mediante la técnica de reacción en cadena de polimerasas (PCR) o hibridación in situ (EBER1) en el tejido tumoral, lo que sugiere que se trata de un carcinoma nasofaríngeo (9), particularmente si la histología es de un carcinoma pobremente diferenciado.

- Adenopatías del tercio inferior y/o supraclaviculares: Debe hacer pensar en un carcinoma escamoso de localización infraclavicular, particularmente el carcinoma de pulmón oculto, aunque puede haber otras posibles localizaciones como el esófago o la tráquea. Por tanto, estaría indicado realizar radio-

grafía de tórax y examen de cabeza y cuello, y si es normal recurrir a la TC torácica y fibrobroncoscopia, puesto que esta última técnica tiene un alto rendimiento, consiguiendo identificar con frecuencia el tumor primario a nivel broncopulmonar (10). Otra posibilidad diagnóstica es la realización de una PET.

—Adenopatías inguinales de carcinoma escamoso. La mayor parte de éstos tienen su primario a nivel genital o anorrectal, por tanto es preciso realizar un examen genital minucioso ( vulva, vagina y cérvix en la mujer; pene y escroto en el varón) con biopsia de las zonas sospechosas. También es necesario examinar el área anorrectal ( ano y recto) mediante el tacto rectal, anoscopia y colonoscopia. Es importante identificar el tumor primario, porque es posible realizar un tratamiento con intención curativa en los tumores de vulva, vagina, cérvix y ano.

—Metástasis de carcinoma escamoso en otras localizaciones. La mayor parte de éstos corresponde a un carcinoma de pulmón oculto, por lo que se debe realizar TC torácico y/o broncoscopia. Si el estado general del paciente es bueno ( ECOG <2) y no se consigue identificar el primario se puede recurrir a la quimioterapia propia del carcinoma no microcítico de pulmón diseminado (estadio IIIB o IV), con regímenes de 2 agentes (cisplatino+ paclitaxel, carboplatino+ paclitaxel, cisplatino+ gemcitabina, cisplatino+ docetaxel) (11).

Otras posibles localizaciones son el esófago, cabeza y cuello, ano y piel.

3. Neoplasia pobremente diferenciado (NPD). Se trata de aquellas situaciones en las que el patólogo tiene la certeza de que la lesión se corresponde a la metástasis de un tumor maligno, sin que pueda determinar con certeza su estirpe mediante el estudio con microscopía óptica. Incluye un amplio espectro de neoplasias, tales como carcinomas, melanomas, sarcomas, linfomas...

En determinadas series se ha constatado que hasta un 65% de las NPD eran linfomas, al realizar estudios más exhaustivos (12).

4. Carcinoma pobremente diferenciado, con o sin rasgos de adenocarcinoma. Representa el 30% de las NOD, constituyendo un subgrupo especial entre las NOD que pueden tener implicaciones terapéuticas específicas. Dos tercios de estos tumores son carcinomas pobremente diferenciados y el tercio restante lo constituyen los adenocarcinomas pobremente diferenciados.

Suelen ser tumores que aparecen en pacientes más jóvenes, y con frecuencia presentan una rápida progresión de los síntomas ( a menudo <30 días), con un crecimiento tumoral rápido (13). Las localizaciones más frecuentes de diseminación son los ganglios linfáticos, retroperitoneo y mediastino. Este grupo incluye los tumores de células germinales atípicas, tumores neuroendocrinos, linfomas no Hodgkin, timomas malignos, melanoma y otros. Es importante en este grupo de neoplasias la determinación de los niveles séricos de B-HCG y alfafoproteína, la realización de TC toraco-abdominal (masa y/o adenopatías mediastínicas y/o retroperitoneales), e incluso la FDG-PET.

Como norma general se debe considerar el tratamiento con esquemas de quimioterapia similares al de los tumores germinales, cuando un carcinoma anaplásico de origen desconocido cursa con afectación de las estructuras de la línea media.

## APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA DE LAS NOD

La obtención de una muestra tisular para el estudio anatomopatológico del tumor debe ser el primer paso en el diagnóstico de las NOD, para lo cual es preferible recurrir a la biopsia de una de las metástasis más accesibles, como puede ser una adenopatía o lesión cutánea. La excepción a la regla lo supone el caso de las adenopatías cervicales con alta sospecha de cáncer de cabeza y cuello (adenopatías del tercio superior o medio, hábito enólico y tabáquico), donde es preferible realizar una punción aspiración con aguja fina (PAAF), pues la biopsia modifica los planos quirúrgicos y dificulta el ulterior tratamiento ;dejándola como último eslabón diagnóstico. En el caso de las adenopatías supraclaviculares se debe realizar en primer lugar una biopsia.

Una vez que el estudio anatomopatológico ha establecido el origen maligno de la lesión, y en función de la variante histológica se deberá realizar pruebas orientados a la búsqueda del tumor primario.

Ante un adenocarcinoma, hay que tener presente que las localizaciones más frecuentes del tumor primario son el pulmón y el páncreas (Tabla I). Por tanto, se debe recurrir a un TC toraco-abdominal. La fibrobroncoscopia y la endoscopia digestiva sólo estarían indicados en caso de sospecha clínica.

Si las metástasis son de histología escamosa, y son de localización cervical inferior o supraclavicular hay sospechar que se trata de un tumor infraclavicular, siendo el más frecuente el cáncer pulmonar oculto. Por tanto, si la radiografías de tórax y el examen de cabeza y cuello son normales estaría indicado realizar un TC torácico y una fibrobroncoscopia, ya que este último ha mostrado un alto rendimiento diagnóstico (10). Si es cervical superior o medio hay que tener presente los tumores de cabeza y cuello, así es mandatorio realizar una exploración otorrinolaringológica detallada y completa y un TC o RM cervical. Si estamos ante adenopatías inguinales de un tumor escamoso, es imprescindible explorar minuciosamente el área genital y anorrectal.

TABLA I

## LOCALIZACIONES DEL PRIMARIO DE ADENOCARCINOMAS DE ORIGEN DESCONOCIDO

Localización	Frecuencia
Páncreas	25%
Pulmón	20%
Tracto gastrointestinal y hepatobiliar	2-8%
Riñón	5%
Mama, ovario y próstata	2-3%
Otras localizaciones	<1%

La aproximación diagnóstica de una NOD con variante histológica de una neoplasia pobremente diferenciada, requiere una correcta evaluación patológica del tejido tumoral, mediante el empleo de las tinciones de inmunoperoxidasas, el estudio ultraestructural con la microscopía electrónica e incluso de estudios genéticos. Ya que, con estas técnicas se puede llegar a establecer la estirpe del tumor e incluso el diagnóstico en ocasiones.

Las tinciones de inmunoperoxidasas están dirigidas a detectar marcadores o elementos característicos de la estirpe histológica de la que deriva el tumor, tal como se detalla en la tabla II (14-16).

TABLA II

## TINCIONES DE INMUNOPEROXIDASAS Y SU CORRELACIÓN CON EL TIPO DE NEOPLASIA

Tipo de neoplasia	Tinciones de inmunoperoxidasas
Carcinoma	EMA + /citoqueratinas + ACL(CD45) -/ S-100 - / vimentina -
Linfoma	ACL (CD45) +, raras veces falso negativo EMA a veces +
Sarcoma:	
Mesenquimal	Vimentina +. EMA y citoqueratinas -
Rabdomiosarcoma	Desmina +
Angiosarcoma	Factor VIII +
Melanoma	S100 +, HMB45 +, vimentina +, NSE + Sinaptofisina -, EMA y citoqueratinas -
Tumor neuroendocrino	NSE+, cromogranina +, sinaptofisina +, EMA y citoqueratinas +
Tumor de células germinales	HCG+, AFP+, FAP+, EMA y citoqueratinas +
Adenocarcinoma de próstata	PSA + EMA y citoqueratinas -
Adenocarcinoma de mama	RE y RP +
Cáncer de tiroides:	
Folicular	Tiroglobulina +
Medular	Calcitonina +

EMA: antígeno de membrana epitelial; ACL: antígeno común leucocitario; NSE: enolasa neural específica; AFP: alfafetoproteína; FAP: fosfatasa alcalina placentaria; PSA: antígeno específico de próstata; RE: receptores de estrógenos; RP: receptores de progesterona.

La microscopía electrónica debe ser empleado en aquellos casos en los que con el estudio con microscopía óptica y tinciones de inmunoperoxidasas, aún quedan dudas diagnósticas. El estudio ultraestructural puede poner de manifiesto la presencia de gránulos neurosecretorios (tumores neuroendocrinos), microvellosidades (adenocarcinomas) o desmosomas (carcinoma escamoso), que pueden ayudar al diagnóstico.

Otro método útil en el diagnóstico de las NPD, es el estudio genético, que incluye la determinación de las anomalías cromosómicas y de las alteraciones genéticas. Este tipo de estudios puede tener incluso valor pronóstico, puesto que se ha observado que los tumores que expresan fuertemente p53 y bcl-2 pueden responder mejor a la quimioterapia con regímenes de platino (17).

Las anomalías cromosómicas son especialmente útiles para establecer el diagnóstico de determinados linfomas, como son las traslocaciones t (14:18)-Linfoma folicular y de células B grandes difuso; t (8:14)-linfoma Burkitt; t (11:14)-Linfoma de células del manto. La detección del reordenamiento de los genes de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas o del gen de la cadena gamma del receptor T también ayudan al diagnóstico de los linfomas (18). Otras anomalías cromosómicas y alteraciones genéticas vienen reflejadas en la tabla III (17-20).

TABLA III  
ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS Y ALTERACIONES  
GENÉTICAS EN LAS NEOPLASIAS DE ORIGEN  
DESCONOCIDO

Alteraciones genéticas	Tipo de neoplasias
Sobreexpresión p53 y bcl-2	Mejor respuesta a la quimioterapia con régimen de platinos
t(8:14)	Linfoma Burkitt
t(14:18)	Linfoma folicular y de células B grandes
t(11:14)	Linfoma del manto
t(11:22)	Sarcoma de Ewing y neuroepiteliomas periféricos
i12p	Tumor de células germinales
t(2:13)	Rabdomiosarcoma alveolar
Deleción 3p	Cáncer de pulmón de células pequeñas
Deleción 1p	Neuroblastoma
t(X:18)	Sarcoma sinovial
Deleción 11p	Tumor de Wilms

El isocromosoma del brazo corto del cromosoma 12 (i12p) es una alteración genética propia de los tumores de células germinales.

Una nueva técnica diagnóstica que está en evaluación actualmente es la utilización del FDG-PET en el estudio de las NOD (21). En una serie de 29 casos de NOD, el empleo de PET evidenció el origen del tumor primario en 7 casos (22), y en otra serie publicada por Lassen consiguió descubrir el origen del tumor primario en el 33% de los casos (23).

El impacto de la PET en el manejo de las NOD en los tumores de cabeza y cuello ha sido evaluado recientemente por Wong, que consiguió localizar el primario de 8 de los 17 casos estudiados, obteniendo una sensibilidad de 62% y una especificidad de 66% (6).

Por tanto, hay que considerar la FDG-PET como una técnica emergente, que según la Sociedad Española de Medicina Nuclear estaría recomendada en el estudio de las NOD (24).

#### ACTITUD TERAPÉUTICA EN LAS NOD

El tratamiento de las NOD no está totalmente establecido, debido a la diversidad de los casos, salvo en determinadas formas de presentación de NOD con un tratamiento específico y un pronóstico más favorable, siendo el esquema actual de quimioterapia más empleado los regímenes basados en los taxanos, sobre todo la combinación de paclitaxel + carboplatino + etopósido cada 21 días (2,25-27). En la serie de Hainsworth de 1997 (28), con el esquema de paclitaxel en 53 pacientes, consiguieron obtener respuestas en el 47% de los casos, con una supervivencia mediana de 13,4 meses; y en la serie publicado por los mismos autores en 2001 con esquemas basados en taxanos (paclitaxel y docetaxel), obtuvieron una respuesta del 36%, con una supervivencia mediana de 10 meses (29). En la reciente serie de 48 pacientes, publicado por Muñoz (25), con el régimen de paclitaxel se obtuvieron una tasa de respuesta global de 33,3%, con un 15,5% de respuestas completas y un 17,7% de respuestas parciales, con una supervivencia mediana menor que en las series anteriores de 7,4 meses, debido a que sus pacientes presentaban en una proporción mayor factores de mal pronóstico. Así mismo se ha objetivado

en este último trabajo 2 variables pronósticas independientes, ECOG y la albuminemia, teniendo peor pronóstico si el ECOG es igual o mayor de 2 y una cifra de albúmina por debajo del límite inferior de la normalidad (25).

#### MANEJO DE LOS CASOS ESPECIALES DE NEOPLASIAS DE ORIGEN DESCONOCIDO

##### 1. Carcinomatosis peritoneal en la mujer (*adenocarcinoma*).

Este síndrome se caracteriza por la presencia de hallazgos histológicos (cuerpos de psammoma, aspecto papilar) y clínicos propios del adenocarcinoma de ovario. De hecho, la afectación peritoneal difusa es típico de adenocarcinoma de ovario, aunque los tumores del tracto gastrointestinal, mama o pulmón pueden producir un cuadro similar. La incidencia de este cuadro es mayor en mujeres con mutaciones del gen BRCA1 (al igual que en el cáncer de ovario), y antecedentes familiares de cáncer de ovario (30).

Ante este cuadro es necesario realizar una exploración ginecológico-pélvica, determinar el CA125 sérico, ecografía transvaginal y TC abdomino-pélvica. Si no se encuentra el origen es necesario realizar una laparotomía exploradora (en muchos casos no se encuentra un origen ovárico, ni intrabdominal) (31). Si con todo ello no encontramos el origen estaremos ante una carcinomatosis peritoneal primaria. Debe tratarse como un adenocarcinoma de ovario estadio III, mediante laparotomía con cirugía citoreductora amplia (histerectomía total, salpingo-ooforectomía bilateral, citorreducción de las metástasis) seguido de quimioterapia coadyuvante con paclitaxel y un platino ( cisplatino o carboplatino) (32-34).

Los niveles de CA125 que se encuentran elevados en muchos casos, es útil en la monitorización de la respuesta al tratamiento.

La tasa de respuesta al tratamiento es variable según las distintas series, con una mediana de respuesta de 20-25%, con una supervivencia mediana de unos 18 meses (32-35).

##### 2. Metástasis en ganglios axilares en una mujer (*adenocarcinoma*).

En estos casos se debe sospechar la presencia de una adenocarcinoma de mama ipsilateral oculto. De manera, que debe aplicarse las tinciones de inmunoperoxidasas para los receptores de estrógeno y progesterona sobre el tejido ganglionar (36). Es necesario completar el estudio de extensión, y si no se encuentran otras metástasis debe considerarse la posibilidad de un adenocarcinoma de mama oculto estadio II, que es potencialmente curable. Conviene realizar una exploración mamaria, una mamografía o ecografía mamaria (si < 35 años). Se han descrito casos de detección del tumor primario con PET o RM, aún con mamografías normales.

Si no hay metástasis a distancia, es recomendable realizar una mastectomía radical modificada ipsilateral, incluso sin datos en las técnicas de imagen, porque se ha visto que en 40-80% de los casos se descubre el tumor oculto en la pieza quirúrgica. Suele tratarse de tumores < 2 cm (T1). Una alternativa efectiva a la mastectomía es la linfadenectomía axilar seguido de radioterapia sobre la mama ipsilateral. El pronóstico es similar a las mujeres con cáncer de mama estadio II (37). Los tratamientos coadyuvantes (quimioterapia u hormonoterapia) estarían indicados en las mismas circunstancias que en el caso de un cáncer de mama estadio II.



Si estamos ante una enfermedad metastásica no estrictamente indicado la mastectomía, y se puede recurrir a un tratamiento paliativo a base de quimioterapia y/o hormonoterapia.

3. Metástasis de adenocarcinoma de origen desconocido en varones.

La presencia de metástasis osteoblásticas en un varón de edad media o avanzada debe ser tratada como un sí de adenocarcinoma de próstata metastásico (bloqueo hormonal) se trata, aún con una exploración de la próstata y niveles de PSA normales.

En todos los casos se debe determinar los niveles de PSA, tacto rectal y la tinción PSA en el tejido tumoral de ser posible. La positividad del PSA, tanto en el suero como en el tejido tumoral, justifica el inicio de la hormonoterapia (38).

4. Carcinoma pobremente diferenciado con alta sospecha de tumor de células germinales extragonadal.

Se trata de pacientes jóvenes (<50 años), sobre todo de sexo masculino, con masas en la línea media, tales como adenopatías o masas mediastínicas y/o retroperitoneales; y/o con niveles elevados de Beta-HCG o alfafroteína en el suero.

En estos casos el tratamiento de elección es la quimioterapia con esquema PE (cisplatino + etopósido), combinado o no con bleomicina. Se puede ensayar con 2 ciclos iniciales y si hay respuesta dar más ciclos. La bleomicina puede producir

toxicidad pulmonar grave, sobre todo si se asocia con radiación torácica, sin que aparentemente mejore los resultados del PE. Han aparecido nuevos esquemas de quimioterapia basados en taxanos (28).

Si quedan masas residuales tras la quimioterapia, pueden ser sometidos a radioterapia o resección quirúrgica.

5. Adenopatías cervicales superiores o medios de carcinoma escamoso.

Hay que sospechar la presencia de un cáncer de cabeza y cuello oculto. Si no se identifica el primario, se debe valorar la realización de un tratamiento local, puesto que un 30-40% de los pacientes logran una supervivencia libre de enfermedad larga. Las distintas modalidades del tratamiento local (vaciamiento ganglionar, radioterapia cervical o combinaciones) presentan resultados similares. El volumen tumoral influye en la tasa de respuesta, así si nos encontramos ante N1, la cirugía sola y la radioterapia sola tienen la misma eficacia, mientras que en los casos de N2 o N3 el tratamiento combinado es superior al tratamiento quirúrgico o radioterápico solos. El papel de la quimioterapia aún está por determinar (7). El tratamiento con radioterapia debe aplicarse con las mismas técnicas, en los mismos campos y a las mismas dosis que en los pacientes con tumores de cabeza y cuello, debiendo incluir la nasofaringe, orofaringe e hipofaringe en el campo a irradiar.

## Bibliografía

- Muir C. Cancer of unknown primary site. *Cancer* 1995; 75: 353.
- Balaña Quintero C, Abad Esteve A. Cáncer de origen desconocido. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 219-20.
- Ellebroek N, Holmes F, Singletary E, Evans H, Oswald M, McNeese M. Treatment of patients with isolated axillary nodal metastases from an occult primary carcinoma consistent with breast origin. *Cancer* 1990; 66: 1461-7.
- Assar OS, Fischbein NG, Caputo GR, et al. Metastatic head and neck cancer: role and usefulness of FDG PET in locating occult primary tumors. *Radiology* 1999; 210: 177.
- Braams JW, Pruim J, Kole AC, et al. Detection of unknown primary head and neck tumor by positron emission tomograph. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997; 26: 112.
- Wong WL, Saunders M. The impact of FDG PET on the management of occult primary head and neck tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003; 15: 461-6.
- Jereczek-Fossa BA, Jassem J, Orecchia R. Cervical Lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 153-64.
- Arlene Forastiere, Wayne Koch, Andrew Trotti, David Sidransky. Head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2001 Dec; 345: 1890-900.
- Feinmesser R, Miyazaki I, Chenng R, et al. Diagnosis of nasopharyngeal carcinoma by DNA amplification of tissue obtained by fine-needle aspiration. *N Engl J Med* 1992; 326: 17.
- Jones AS, Cook JA, Phillips DE, et al. Squamous carcinoma presenting as an enlarged cervical lymph node. *Cancer* 1993; 72: 1756.
- Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary Management of Lung Cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 379-92.
- Horning SJ, Carrier EK, Rouse RV, et al. Lymphomas presenting as histologically unclassified neoplasms: characteristics and response to treatment. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1281.
- Van der Gaast A, Verweij J, Henzen-Logmans SC, Rodenburg CJ, Stoter G. Carcinoma of unknown primary: identification of a treatable subset. *Ann Oncol* 1990; 1: 119.
- Mackey B, Ordonez NG. Pathological evaluation of neoplasms with unknown primary tumor site. *Semin Oncol* 1993; 20: 206.
- Gown AM, Vogel AM, Hoak D, et al. Monoclonal antibodies specific for melanocytic tumors distinguish subpopulations of melanocytes. *Am J Pathol* 1986; 123: 195.
- Kaufmann O, Deidesteimer T, Muehlenberg M, et al. Immunohistochemical differentiation of metastatic breast carcinomas from metastatic adenocarcinomas of other primary sites. *Histopathology* 1996; 29: 233.
- Briasoulis E, Tsakos M, Fountzilias G, et al. Bc12 and p53 protein expression in metastatic carcinoma of unknown primary origin: biological and clinical implications. A Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Anticancer Res* 1998; 18: 1907.
- McCarthy KP, Sloane JP, Kabarowski JHS, Matutes E, Wiedemann LM. A simplified method of detection of clonal rearrangements of the T-cell receptor-gamma chain gene. *Diagn Mol Pathol* 1992; 1: 173-9.
- Ibson DH, Motzer RJ, Rodriguez E, et al. Genetic analysis in the diagnosis of neoplasms of unknown primary tumor site. *Semin Oncol* 1993; 20: 229.
- Dennis JL, Vass JK, Wit EC, Keith WN, Oien KA. Identification from public data of molecular markers of adenocarcinoma characteristics of the site of origin. *Cancer Res* 2002; 62: 5999-6005.
- Rades D, Kuhnel G, Wildfang I, Borner AR, Schmoll HJ, Knapp W. Localised disease in cancer of unknown primary (CUP): the value of positron emission tomography (PET) for individual therapeutic management. *Ann Oncol* 2001; 12: 1605-9.
- Kole AC, Nieweg OE, Prium J, et al. Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography. *Cancer* 1998; 82: 1160.
- Lassen U, Daugaard G, Eigved A, Damgaard K, Friberg L. 18F-FDG whole body positron emission tomography (PET) in patients with unknown primary tumors (UPT). *Eur J Cancer* 1999; 35: 1076-82.
- Sereno Moyano M, Castelo Fernández B, González Barón M. Aplicaciones de la PET en oncología. *Oncología* 2003; 26: 89-90.
- Muñoz A, Fuente N, Barceló R, Rubio I, Ferreiro J, López Vivanco G. Prognostic and predictive factors of patients with cancer of unknown origin treated with a paclitaxel-based chemotherapy. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 216-8.
- Warner E, Goel R, Chang J, Chow W, Verma S, Dancey J. A multicenter phase II study of carboplatin and prolonged oral etoposide in the treatment of cancer of unknown primary site. *Br J Cancer* 1998; 77: 2376-80.

27. Voog E, Merrouche Y, Trillet-Lenoir V, Lasset C, Peaud PY, Rebattu P, et al. Multicentric phase II study of cisplatin and etoposide in patients with metastatic carcinoma of unknown primary. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 614-6.
28. Hainsworth JD, Erland JB, Kalman LA, et al. Carcinoma of unknown primary: treatment with 1-hour paclitaxel, carboplatin, and extended schedule etoposide. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2385.
29. Greco FA, Gray J, Burris HA III, Erland JB, Morrisey LH, Hainsworth JD. Taxane-based chemotherapy for patients with carcinoma of unknown primary site. *Cancer J* 2001; 7: 203-12.
30. Schorge JO, Muto MG, Welch WR, et al. Molecular evidence for multifocal papillary serous carcinoma of the peritoneum in patients with germ-line BRCA1 mutations. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 841.
31. Chen KT, Flam MS. Peritoneal papillary serous carcinoma with long-term survival. *Cancer* 1986; 58: 1371.
32. Piver MS, Eltabbakh GH, Hempling RE, et al. Two sequential studies for primary peritoneal carcinoma: induction with weekly cisplatin followed by either cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide or paclitaxel/cisplatin. *Gynecol Oncol* 1997; 67: 141.
33. Muggia FM, Baranda J. Management of peritoneal carcinomatosis of unknown primary tumor site. *Semin Oncol* 1993; 20: 268.
34. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. A phase III trial comparing cisplatin/cytoxan and cisplatin/taxol in advanced ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12: 255.
35. Ransom DT, Patel SR, Keeney GL, et al. Papillary serous carcinoma of the peritoneum: a review of 33 cases treated with cisplatin-based chemotherapy. *Cancer* 1990; 66: 1091.
36. Bhatia SK, Saclarides TJ, Witt TR, et al. Hormone receptor studies in axillary metastases from occult breast cancer. *Cancer* 1987; 59: 1170.
37. Merson M, Andreola S, Galimberti V, et al. Breast carcinoma presenting as axillary metastases without evidence of a primary tumor. *Cancer* 1992; 70: 504.
38. Tell DT, Khoury JM, Taylor HG, et al. Atypical metastasis from prostate cancer: clinical utility of the immunoperoxidase technique for prostate-specific antigen. *JAMA* 1985; 253: 3574.