

REPUBLICA DEL PERU



RESOLUCION JEFATURAL

Surquillo, 27 de ENERO del 2015.

**VISTOS:** El Informe N° 087-2014-DIMED/INEN de fecha 28 de agosto de 2014 y el Informe N° 003-2015-DIMED/INEN de fecha 06 de enero de 2015; ambos suscritos por el Director General de Medicina del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN; y,

**CONSIDERANDO:**

Que, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas-INEN, tiene como misión proteger, promover, prevenir y garantizar la atención integral del paciente oncológico, dando prioridad a las personas de escasos recursos económicos; así como controlar, técnica y administrativamente, a nivel nacional los servicios de salud de las enfermedades neoplásicas y realizar las actividades de investigación y docencia propias del instituto;

Que, el artículo 30° del Reglamento de Organización y Funciones del INEN (ROF-INEN), precisa que la "La Dirección de Medicina es el órgano encargado de prestar la atención especializada en oncología médica, oncología pediátrica, medicina crítica y especialidades médicas de soporte oncológico a los pacientes con enfermedades neoplásicas, en el marco del tratamiento multidisciplinario del cáncer, de lograr la innovación, actualización y difusión de los conocimientos, métodos, técnicas y procedimientos para el diagnóstico médico oncológico, de proponer y participar en la formulación de las normas nacionales de manejo multidisciplinario del cáncer y de lograr la capacitación de los recursos humanos necesarios";

Que, el artículo 31° del mismo cuerpo normativo, aborda las funciones del Departamento de Oncología Médica, precisando como función específica la siguiente: "i) Formular y proponer, en coordinación con las unidades orgánicas de la Dirección de Control de Cáncer, las normas técnicas de oncología médica, para la formulación de las normas técnicas de manejo multidisciplinario de los diferentes tipos de cáncer que deben desarrollar los Comités o instancias funcionales correspondientes en los que debe participar, según sea pertinente, en concordancia con la formalidad prescrita por el Sector";

Que, con la finalidad de uniformizar los criterios de diagnóstico y tratamiento de la entidad clínica conocida como metástasis de primario no determinado; corresponde aprobar la "Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de la Metástasis de Primario No Determinado";



Que, la "Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de la Metástasis de Primario No Determinado", cuenta con la aprobación y validación de la Dirección de Medicina, de la Dirección de Control del Cáncer y del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, de conformidad al tenor expuesto en el Informe N°087-2014-DIMED/INEN de fecha 28 de agosto de 2014 e Informe N° 003-2015-DIMED/INEN de fecha 06 de enero de 2015, cumpliendo con la disposición prevista en el artículo 31° -inc. i- del Reglamento de Organización y Funciones del INEN;

De conformidad con las atribuciones establecidas en la Resolución Suprema N° 008-2012-SA y el literal x) del artículo 9° del Reglamento de Organización y Funciones del INEN, aprobado mediante Decreto Supremo N°001-2007-SA, concordante con el literal g) del Artículo 6° del mismo cuerpo normativo;

**SE RESUELVE:**

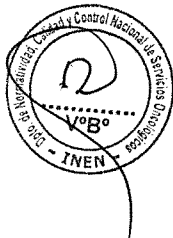
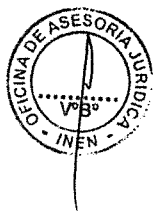
**ARTÍCULO PRIMERO:** Aprobar la Guía de Práctica Clínica denominada: "GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA METÁSTASIS DE PRIMARIO NO DETERMINADO", que como anexo forma parte de la presente resolución.

**ARTICULO SEGUNDO:** Encargar la difusión de la presente Resolución a la Dirección de Medicina y a la Dirección de Control del Cáncer, en el marco de la autonomía normativa del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas-INEN, conforme a su Ley de creación.

**ARTICULO TERCERO:** Disponer a la Oficina de Comunicaciones de la Secretaría General del INEN, la difusión de la presente Guía de Práctica Clínica aprobada en el Portal Web institucional.

**REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE**

  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas  
MC. Tatiana Vidaurre Rojas  
Jefe Institucional  



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional de  
Enfermedades Neoplásicas



# INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

## DIRECCIÓN DE MEDICINA

## DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

# GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA METÁSTASIS DE PRIMARIO NO DETERMINADO



Lima- Perú

2014



**Jefa Institucional**

M.C. Tatiana Vidurre Rojas  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

**Subjefe Institucional**

Mg. Julio Abugattas Saba  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

**Director General de la Dirección de Medicina**

Dr. Henry Gómez Moreno  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

**Director General de la Dirección de Control del Cáncer**

M.C. Carlos Santos Ortiz  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas



**Autores:**

Departamento de Oncología Médica



**Revisión y Validación:**

Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos



## GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA METASTASIS DE PRIMARIO NO DETERMINADO

### I.- FINALIDAD

Uniformizar los criterios de diagnóstico y tratamiento de la entidad clínica conocida como metástasis de primario no determinado.

### II.- OBJETIVO

- Describir los cuadros clínicos de presentación de la entidad clínica conocida como metástasis de primario no determinado
- Uniformizar los procedimientos y exámenes de ayuda diagnóstica necesarios para poder establecer el probable origen del primario.
- Brindar las recomendaciones para el tratamiento de la metástasis de primario no determinado

### III.- AMBITO DE APLICACIÓN

La presente guía es aplicable a todos los establecimientos públicos dependientes del Ministerio de Salud.

### IV.- PROCESO A ESTANDARIZAR

#### 4.1.- NOMBRE Y CODIGO

**NOMBRE:** metástasis de primario no determinado

**CODIGO CIE-10<sup>1</sup>**

#### **C76 Tumor maligno de otros sitios y de sitios mal definidos**

- C76.0 Tumor maligno de la cabeza, cara y cuello
- C76.1 Tumor maligno del tórax
- C76.2 Tumor maligno del abdomen
- C76.3 Tumor maligno de la pelvis
- C76.4 Tumor maligno del miembro superior
- C76.5 Tumor maligno del miembro inferior
- C76.7 Tumor maligno de otros sitios mal definidos
- C76.8 Lesión de sitios contiguos mal definidos

#### **C77 Tumor maligno secundario y el no especificado de los ganglios linfáticos**

- C77.0 Tumor maligno de los ganglios linfáticos de la cabeza, cara y cuello
- C77.1 Tumor maligno de los ganglios linfáticos intra torácicos
- C77.2 Tumor maligno de los ganglios linfáticos intra abdominales
- C77.3 Tumor maligno de los ganglios linfáticos de la axila y del miembro
- C77.4 Tumor maligno de los ganglios linfáticos de la región inguinal
- C77.5 Tumor maligno de los ganglios linfáticos de la pelvis
- C77.8 Tumor maligno de los ganglios linfáticos de regiones múltiples
- C77.9 Tumor maligno del ganglio linfático, sitio no especificado

<sup>1</sup> International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) Version for 2010 disponible en:  
[Http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/](http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/)



**C78 Tumor maligno secundario de los órganos respiratorios y digestivos**

- C78.0 Tumor maligno secundario del pulmón
- C78.1 Tumor maligno secundario del mediastino
- C78.2 Tumor maligno secundario de la pleura
- C78.3 Tumor maligno secundario de otros órganos respiratorios
- C78.4 Tumor maligno secundario del intestino delgado
- C78.5 Tumor maligno secundario del intestino grueso y del recto
- C78.6 Tumor maligno secundario del peritoneo y del retro peritoneo
- C78.7 Tumor maligno secundario del hígado
- C78.8 Tumor maligno secundario de otros órganos digestivos

**C79 Tumor maligno secundario de otros sitios**

- C79.0 Tumor maligno secundario del riñón y de la pelvis renal
- C79.1 Tumor maligno secundario de la vejiga, y de otros órganos
- C79.2 Tumor maligno secundario de la piel
- C79.3 Tumor maligno secundario del encéfalo y de las meninges cerebrales
- C79.4 Tumor maligno secundario de otras partes del sistema nervioso y de las
- C79.5 Tumor maligno secundario de los huesos y de la médula ósea
- C79.6 Tumor maligno secundario del ovario
- C79.7 Tumor maligno secundario de la glándula suprarrenal
- C79.8 Tumor maligno secundario de otros sitios especificados

**C80 Tumor maligno de sitios no especificados**

- C80.X Tumor maligno de sitios no especificados

**V. CONSIDERACIONES GENERALES**

**5.1. DEFINICIÓN**

Comprende un grupo de neoplasias que se presentan principalmente con enfermedad metastásica de tumores malignos, comprobados por histología, y donde luego de realizado el trabajo diagnóstico no es posible definir el origen de la neoplasia<sup>2</sup>.

**5.2. ETIOLOGÍA**

Desconocida

**5.3. FISIOPATOLOGÍA**

La biología intrínseca de esta enfermedad aún es desconocida<sup>3</sup>

**5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS IMPORTANTES**

Las metástasis de primario no determinado representa entre un 3% a 5% de las neoplasias en general. Las diferentes tasas de incidencia de enumeran a continuación.

**EEUU<sup>4</sup>**

Incidencia:	Hombres raza blanca	8.9 x 100 000
	Mujeres raza blanca	6.5 x 100 000
	Hombres raza negra	12.5 x 100 000

<sup>2</sup> Pavlidis N, Fizazi K. Cancer of unknown primary. Crit Rev Oncol Hematol 2009; 69:271-80  
<sup>3</sup> Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. Eur J Cancer 2003; 39: 1990–2005.

<sup>4</sup> American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2014. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2014



Mortalidad: Mujeres raza negra 8.8 x 100 000  
Varía de acuerdo a la histología, Supervivencia global a 1 año: 35-40%, a los 2 años: 15-20% a los 5 años: 10%

## PERU

### Lima metropolitana 1994-1997<sup>5</sup> (TC)

Incidencia: Hombres: 4.72 x 100 000  
Mujeres: 5.56 x 100 000  
Mortalidad: Hombres: 3.96 x 100 000  
Mujeres: 4.53 x 100 000

### Arequipa 2002-2003<sup>6</sup> (TC)

Incidencia: Hombres: 3.23 x 100 000  
Mujeres: 2.41 x 100 000  
Mortalidad: Hombres: 1.16 x 100 000  
Mujeres: 0.63 x 100 000

### Trujillo 1996-2002<sup>7</sup> (TC)

Incidencia: Hombres: 2.1 x 100 000  
Mujeres: 3.4 x 100 000  
Mortalidad: Hombres: 2.04 x 100 000  
Mujeres: 3.80 x 100 000

## VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

### 6.1. CUADRO CLÍNICO

#### 6.1.1. SIGNOS Y SINTOMAS

Es muy variado de acuerdo al sitio comprometido por la metástasis.

Por definición el cuadro clínico de una metástasis de primario no determinado es la manifestación inusual de una enfermedad que tiene como principio el manifestarse con compromiso sistémico y sin manifestación de una lesión primaria evidente al momento del diagnóstico.

Se han descrito las siguientes entidades clínicas de manifestación de la enfermedad:

- Metástasis visceral hepática o a sitios múltiples
- Metástasis a los ganglios linfáticos con los subsitios: mediastinal, axilar, cervical e inguinal
- Carcinomatosis peritoneal
- Metástasis pulmonar con o sin derrame pleural aislado
- Metástasis óseas
- Metástasis cerebral
- Metástasis de carcinoma neuroendocrino
- Metástasis de melanoma diseminado

#### 6.1.2. INTERACCION CRONOLÓGICA

Desde el punto de vista clínico, el carcinoma metastásico de primario no determinado se manifiesta por la aparición de la metástasis en relación a su localización primaria. El patrón de presentación al momento del diagnóstico puede brindar pistas del probable origen del primario.

<sup>5</sup> Registro de Cáncer de Lima Metropolitana

<sup>6</sup> Registro de Cáncer Poblacional de Arequipa 2002-2003.

<sup>7</sup> Registro de Cáncer de Trujillo. El Cáncer en Trujillo 1996-2002.



Las metástasis pulmonares son más frecuentes en localizaciones del primario supra diafragmático y las lesiones hepáticas en primarios infra diafragmáticos.

## 6.2. DIAGNÓSTICO

### 6.2.1. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

El carcinoma de primario no determinado requiere evaluación histológica para ser categorizado en

- Adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado.
- Carcinomas pobremente diferenciados (incluyendo adenocarcinomas pobremente diferenciados).
- Carcinomas de células escamosas.
- Neoplasias indiferenciadas.
- Carcinomas con diferenciación neuroendocrina.

La presentación clínica es importante para guiar el trabajo diagnóstico y de evaluación de extensión de la enfermedad. Podemos definir algunas condiciones clínicas y sus recomendaciones<sup>8</sup>.

#### 6.2.2.1. Metástasis a ganglios cervicales:

El paciente requiere una evaluación que incluya:

Biopsia de la lesión para establecer el diagnóstico.

Evaluación de posible primario del tracto aero digestivo superior: nasofaringoscopia, laringoscopia, broncoscopia, esofagoscopia y biopsia de los sitios sospechosos de enfermedad.

Si no es evidente la presencia de lesiones sospechosas debe realizarse biopsias de nasofaringe, base de la lengua, amígdalas; si no existen amígdalas debe realizarse biopsia de la fosa amigdalina y seno piriforme del lado comprometido.

Otros estudios adicionales incluyen resonancia magnética de la región de la cabeza y cuello y ocasionalmente estudio de PET/CT.

#### 6.2.2.2. Metástasis a ganglios axilares:

El compromiso axilar generalmente está relacionado a enfermedad supra diafragmática, en el caso de la mujer debe sospecharse fuertemente la presencia de cáncer de la mama oculto.

#### 6.2.2.3. Metástasis a ganglios inguinales:

Generalmente corresponden a neoplasia escamosa que se originan en el área del genital o digestiva baja.

Esta indicado la evaluación cuidadosa de la vulva, vagina, cuello uterino en la mujer; así como de pene, escroto en los hombres

#### 6.2.2.4. Carcinomas pobremente diferenciados

Existe una población de estos pacientes que tienen enfermedad potencialmente curable como son aquellos que expresan algunas de las siguientes características:

- Edad menor de 50 años
- Distribución en la línea media con metástasis pulmonar múltiple
- Positividad para marcadores de células germinales
- Presencia de gránulos neuroendocrinos
- Velocidad de crecimiento rápido

<sup>8</sup> Bugat R, Bataillard A, Lesimple T et al. Summary of the standards, options and recommendations for the management of patients with carcinoma of unknown primary site. Br J Cancer 2003; 89 (Suppl 1): S59-S66.





- Clínicamente corresponden a tumores de células germinales.

### 6.2.2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Algoritmo de trabajo diagnóstico de carcinoma de metástasis de primario no determinado.

#### Ante la presencia de una lesión

- Si no fue biopsiada debe tener biopsia.
- Definir la lesión a biopsiar.
- Si la lesión fue biopsiada debe revisar el material de patología.

#### Definir si la lesión es maligna

#### Definir cuál es el tipo de tumor

- Carcinoma
- Melanoma
- Linfoma
- Sarcoma

#### Si es carcinoma definir el subtipo

- Células germinales
- Carcinoma escamoso
- Carcinoma neuroendocrino
- Carcinoma de órgano sólido

#### Si es Adenocarcinoma

- Entonces definir el probable órgano de origen

## 6.3. EXÁMENES AUXILIARES

### 6.3.1. PATOLOGÍA CLÍNICA.

- Historia clínica minuciosa y examen físico completo (región de la cabeza y cuello, recto, pelvis, próstata y mama)
- Hemograma y bioquímica completa
- Análisis de orina
- Búsqueda de sangre oculta en heces
- AFP, B-HCG, PSA

### 6.3.2. IMÁGENES:

- Tomografía de tórax, abdomen, pelvis y segmento comprometido
- Mamografía
- RMN de mamas (opcional)
- Tomografía o PET de cabeza y cuello (opcional)
- Gammagrafía ósea
- Endoscopías



### 6.3.3. EXÁMENES ESPECIALIZADOS COMPLEMENTARIOS

La inmunohistoquímica debe ser rutinariamente aplicada para determinar el probable primario, especialmente en las neoplasias pobremente diferenciadas para descartar enfermedades quimio sensibles y potencialmente curables.

Panel básico de marcadores de inmunohistoquímica

#### 6.3.3.1. INMUNOQUISTOQUIMICA COMPLEMENTARIA PARA MELANOMA, LINFOMA Y SARCOMA

##### 6.3.3.1.1. Melanoma: S100, HMB45 y Melan-A:

S100: Cercano al 100% sensibilidad pero además esta expresado en una minoría de sarcoma, cáncer de mama y tumores linfoides.

S100 puede ser positivo

- Carcinoma de la mama
- Histiocitosis de células de Langerhans

Algunos subtipos de sarcomas

HMB45 y Melan-A: son menos sensibles que S100 pero más específicos

##### 6.3.3.1.2. Linfoma: CLA (CD45RB)

CLA (CD45RB)

Para descartar linfoma anaplásico de células grandes: ALK1 y CD30.

Para descartar sarcoma granulocítico: CD15, CD43, CD68, mieloperoxidasa.

Para subclasificar linfoma

Marcadores de células B CD20 y CD79A

Marcadores de células T CD3

Otros marcadores adicionales: CD2, CD5, CD7, CD10, CD30, proteínas bcl-2 y bcl-6

##### 6.3.3.1.3. Sarcoma:

Vimentina, alfa-actina, desmina, MYOD1, Miogenina, S100, CD34, c-Kit y CD99

#### 6.3.3.2. PANEL DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA TIPIFICACIÓN DE CARCINOMAS

##### 6.3.3.2.1. Tumor de células germinales

PLAP : altamente sensible pero especificidad moderada.

OCT4 : 100% sensible y 100% específico para carcinoma embrionario y seminoma.

AFP : tumor del seno endodermal.

HCG : coriocarcinoma

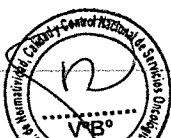
##### 6.3.3.2.2. Carcinoma escamoso

CK5/6 y p63 : 80-90% sensibles para carcinoma escamoso y basal, p63 para carcinoma de células transicionales. Aunque también se ve en una minoría de adenocarcinomas especialmente cáncer de mama (fenotipo basal).

##### 6.3.3.2.3. Carcinoma neuroendocrino

Cromogranina, sinaptofisina y PGP9.5: Sensibilidad moderada y altamente específico.

CD56: Más sensible pero no tan específico como la cromogranina.



TTF1: Se expresa en la mayoría de los carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados (células pequeñas) y en algunos tumores "carcinoides" de origen pulmonar.

CDX2: Expresado en tumores "carcinoides" de origen intestinal

#### 6.3.3.2.4. CARCINOMAS DE ORGANO SOLIDO

##### a.- Carcinoma hepatocelular

Hepar-1: 55-99% sensibilidad con una especificidad de moderada a alta  
Demostración de carcinoma canalicular usando CEA policlonal, CD10 o CD13: 100% específico y con sensibilidad de alta a moderada.

AFP: Altamente específico, pero con baja sensibilidad

ISH para albumina: Altamente específico y con sensibilidad moderada pero generalmente no está disponible

##### b.- Carcinoma renal de células claras.

RCC: Sensibilidad del 55-86% y especificidad del 99%

CD10: Sensibilidad del 70-89% pero con baja a moderada especificidad.

##### c.- Carcinoma folicular y papilar de tiroides.

TTF1: Alta sensibilidad y moderadamente específico.

Tiroglobulina: Altamente sensible y absolutamente específico.

##### d.- Carcinoma adrenocortical.

Alfa-inhibina: Sensibilidad del 50-100% y especificidad del 99%

Melan-A (A103): Sensibilidad del 68-100% y especificidad del 99%

#### 6.3.3.3. EXPRESIÓN DE CITOKERATINAS 7 Y 20 EN CARCINOMAS

##### 6.3.3.3.1. CK 20 (+) – CK 7 (+)

Adenocarcinoma gastrointestinal, carcinoma de células transicionales, Páncreas y tracto biliar, Estómago, Ovario (mucinoso: muchos de estos probablemente sean metastásicos del tracto gastrointestinal) (+), Carcinoma de células transicionales (++)

(+) En caso de sospecha de ca de ovario se puede ampliar a WT-1, aunque no es muy específico, este marcador también ayuda a distinguir entre un nevus melanocítico y un melanoma.

(++) En caso de sospecha de carcinoma de células transicionales se puede ampliar el panel con urotelina.

##### 6.3.3.3.2. CK 20 (+) – CK 7 (-)

Adenocarcinoma, gastrointestinal, Colo-rectal (\*), Gástrico, Tumor neuroendocrino del tipo de células de Merkel (pobremente diferenciado)

(\*) En caso de sospecha de cáncer colo-rectal puede ampliarse el panel de IHQ con CEA y COX-2.

##### 6.3.3.3.3. CK 20 (-) – CK 7 (+)

Adenocarcinomas, Mama (\*\*), Adenocarcinoma de pulmón (\*\*\*), Ovario (seroso y endometriode) Páncreas y vía biliar, Gástrico, Endometrio, Glándula salival, Tumores de tiroides Carcinoma de células transicionales Mesotelioma maligno, Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado, Carcinoma de células pequeñas

(\*\*) En caso de sospecha de cáncer de mama se puede ampliar el panel con RE, RP, CK19 y GCDFP-15 (este último también en glándulas apocrinas).

(\*\*\*) En caso de sospecha de cáncer de pulmón se puede ampliar el panel con TTF-1.



#### 6.3.3.3.4. CK 20 (-) – CK 7 (-)

Adenocarcinomas más órgano sólido, escamosos y neuroendocrinos  
Próstata (&) Estomago, Carcinoma escamosos, Tumor a células germinales  
Riñón células claras, Carcinoma adrenocortical, Carcinoma neuroendocrino  
pobremente diferenciado, Carcinoma de células pequeñas, Mesotelioma  
maligno, Carcinoma hepatocelular (+++)

(+++)*En caso de sospecha de carcinoma hepatocelular se puede ampliar el panel con Hep Par-1.*

(&)*En caso de sospecha de cáncer de próstata se puede ampliar el panel con PSA.*

### 6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

#### 6.4.1. MEDIDAS GENERALES Y PREVENTIVAS<sup>9 10</sup>

Los pacientes deben de ser diferenciados en grupos de características favorables y desfavorables.

##### 6.4.1.1. Metástasis de Primario No Conocido con Características Favorables

Adenocarcinoma

Mujer con adenopatía axilar aislada

Mujer con carcinomatosis peritoneal

Varón con metástasis óseas blásticas o niveles elevados de PSA sérico

Sitio único de metástasis

Carcinoma escamoso

Adenopatía cervical

Adenopatía inguinal

Carcinoma pobremente diferenciado

Varón joven con lesión mediastinal o retroperitoneal

Carcinomas

Paciente en buen estado de actividad

##### 6.4.1.2. Metástasis de primario no determinado de características desfavorables

Adenocarcinoma metastásico al hígado o a otros órganos.

Ascitis maligna con histología no-papilar (adenocarcinoma).

Metástasis cerebral múltiple (adenocarcinoma o carcinoma escamoso).

Metástasis pulmonar/pleural múltiple (adenocarcinoma).

Enfermedad ósea metastásica múltiple (adenocarcinoma).

#### 6.4.2. TERAPEUTICA<sup>11</sup>

El tratamiento de la metástasis de primario no determinado principalmente se ha basado en la quimioterapia, estas recomendaciones se basan en niveles de evidencia bajo y cada paciente debe ser evaluado en el contexto clínico individual.



### 6.4.2.1. ADENOCARCINOMA SIN CARACTERÍSTICAS ESPECIALES

Los pacientes con adenocarcinoma que no presentan características clínico patológicas bien definidas representan aproximadamente el 60% de los casos. Los tumores presentan, en general, una diferenciación buena o moderada. Se presume que la mayoría de estos pacientes presentan tumores originados en los pulmones, páncreas y vías biliares.

El tratamiento de estos pacientes es a título paliativo.

En caso de metástasis única identificada la cirugía y radioterapia puede ser la terapia a elegir.

#### ESQUEMAS RECOMENDADOS

##### PACLITAXEL - CARBOPLATINO<sup>12</sup>

- PACLITAXEL 200 mg/m<sup>2</sup> EV 3h Día 1
- CARBOPLATINO 6AUC EV Día 1

Repetir el ciclo cada 3 semanas

##### PACLITAXEL - CARBOPLATINO<sup>13</sup>

- PACLITAXEL 200 mg/m<sup>2</sup> EV 3h Día 1
- CARBOPLATINO 6AUC EV Día 1
- ETOPOSIDO 50 mg alternato con 100 mg durante 10 días

Repetir el ciclo cada 3 semanas

##### DOCETAXEL - CARBOPLATINO<sup>14</sup>

- DOCETAXEL 65 mg/m<sup>2</sup> EV Día 1
- CARBOPLATINO 6AUC EV Día 1

Repetir el ciclo cada 3 semanas

##### GEMCITABINA - DOCETAXEL<sup>15</sup>

- GEMCITABINA 1000 mg/m<sup>2</sup> EV Día 1 - Día 8
- DOCETAXEL 75 mg/m<sup>2</sup> EV Día 8

Repetir el ciclo cada 3 semanas(5)

##### FOLFOX 6<sup>16</sup>

- Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> EV 2h Día 1

<sup>12</sup> Briasoulis E, Kalofonos H, Bafaloukos D, et al. Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: A phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol 2000;18:3101-7

<sup>13</sup> Greco F, Burris, H, Erland J, et al. Carcinoma of unknown primary site: Long term follow-up after treatment with paclitaxel, Carboplatin and etoposide. Cancer 2000;89:2655-2660

<sup>14</sup> Pantheroudakis G, Briasoulis E, Kalofonos HP, et al. Docetaxel and carboplatin combination chemotherapy as outpatient palliative therapy in carcinoma of unknown primary: a multicentre Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. Acta Oncol 2008;47(6):1148-1155.

<sup>15</sup> Pouessel D, Culine S, Becht C, et al. Gemcitabine and docetaxel as front-line chemotherapy in patients with carcinoma of an unknown primary site. Cancer 2004;100(6):1257-1261

<sup>16</sup> Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. Br J Cancer 2002;87:393-399



- Leucovorina 400 mg/m2 EV 2h Día 1
- 5-FU 400 mg/m2 EV Bolo Día 1
- 5FU 1200 mg/m2/día EV IC Día 1-2 (total 2400 mg/m2 en 46-48 horas)

Repetir el ciclo cada 2 semanas

#### CAPOX<sup>17</sup>

- Oxaliplatino 130 mg/m2 EV 2h Día 1
- Capecitabina 850 -1000 mg/m2 VO x 14 días (2 veces al día)

Repetir el ciclo cada 3 semanas

#### DOCETAXEL – CISPLATINO – 5FU<sup>18</sup>

- Docetaxel 75mg/m2 EV Día 1
- Ciplatino 75mg/m2 EV Día 1
- 5-FU 750mg/m2/d IC Día 1-5

Repetir el ciclo cada 3 semanas

#### PACLITAXEL – CISPLATINO<sup>19</sup>

- Paclitaxel 175mg/m2 EV Día1
- Cisplatin 60mg/m2 EV Día 1

Repetir el ciclo cada 3 semanas

#### DOCETAXEL - CISPLATINO<sup>20</sup>

- Docetaxel 60mg/m2 EV Día 1
- Cisplatino 80mg/m2 EV Día 1

Repetir el ciclo cada 3 semanas

#### CISPLATINO – 5FU<sup>21</sup>

- Cisplatino 20mg/m2 EV Día 1-5
- Fluorouracilo 700mg/m2 IC/24h Día 1-5

Repetir el ciclo cada 4 semanas

### 6.4.3. Efectos adversos con el tratamiento

<sup>17</sup> Cassidy J, Clarke S, Diaz Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2006-12.

<sup>18</sup> Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(7):498-506

<sup>19</sup> Park YH, Ryoo BY, Choi SJ, et al. A phase II study of Paclitaxel plus cisplatin chemotherapy in an unfavourable group of patients with cancer of unknown primary site. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34(11):681-685

<sup>20</sup> Mukai H, Katsumata N, Ando M, et al. Safety and efficacy of a combination of docetaxel and cisplatin in patients with unknown primary cancer. *Am J Clin Oncol* 2010;33(1):32-35.

<sup>21</sup> Kusaba H, Shibata Y, Arita S, et al. Infusional 5-fluorouracil and cisplatin as first-line chemotherapy in patients with carcinoma of unknown primary site. *Med Oncol* 2007;24(2):259-264



Los efectos adversos que se pueden observar con este tratamiento son mencionados en relación a cada uno de las drogas utilizadas en los esquemas combinados que se disponen y se utilizan frecuentemente.

### **Carboplatino**

Supresión de la médula ósea con posibles complicaciones infecciosas o hemorrágicas, anemia, vómitos, dolor abdominal, anorexia, diarrea, estreñimiento, neuropatías periféricas, ototoxicidad, trastornos visuales, alteración del gusto, síntomas del SNC, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, cambios electrolíticos, reacciones de hipersensibilidad, reacciones en el lugar de la inyección, dolor, astenia, alopecia, malestar general, la hipertensión; respiratorias, genitourinarias, las mucosas, los eventos cardiovasculares; El síndrome urémico hemolítico: rara

Supresión de la médula ósea relacionada con la dosis. Ancianos. La disfunción renal. Monitorear los recuentos sanguíneos con frecuencia; no repita la dosis hasta que el recuento de neutrófilos sea  $> 2.000$  y las plaquetas son  $> 100.000$ . Anemia (se pueden necesitar transfusiones). Premedicación con antieméticos; aumentar el tiempo de infusión o dividiendo la dosis diaria total en 5 días puede reducir la emesis. La terapia con platino anterior. Pérdida de la visión con dosis superiores a las recomendadas.

### **Cisplatino**

La nefrotoxicidad, neurotoxicidad (por ejemplo, las neuropatías periféricas), ototoxicidad, mielosupresión, anemia hemolítica, marcado náuseas y vómitos, toxicidad vascular (por ejemplo, MI, TIA), alteraciones electrolíticas, hiperuricemia, SIADH, hepatotoxicidad, reacciones anafilácticas

Monitor de línea de base y la función renal de pre-tratamiento, electrolitos, la función auditiva; hacer hemogramas periódicos (semanales), pruebas de función hepática, examen neurológico. Hidrato paciente antes de la dosificación. Evitar extravasación. Ancianos.

### **Oxaliplatino**

Neuropatía sensorial periférica, neutropenia, trombocitopenia, anemia, molestias gastrointestinales, aumento de las enzimas hepáticas, vómitos, fatiga, estomatitis; reacciones de hipersensibilidad (monitor), fibrosis pulmonar (puede ser mortal), hepatotoxicidad.

Tener epinefrina, corticosteroides, antihistamínicos disponibles durante la infusión. Suspender si sospecha una enfermedad pulmonar intersticial o fibrosis pulmonar. Monitor para la neuropatía; reducir la dosis o suspender si es necesario. Insuficiencia renal. Monitorear leucocitos con diferencial, hemoglobina, las plaquetas, los de química sanguínea (incluyendo ALT, AST, bilirrubina, creatinina) antes de cada tratamiento. Evitar extravasación. Embarazo (Cat.D); evitar su uso. Lactancia: No se recomienda.

### **Paclitaxel**

Supresión de la médula ósea (por ejemplo, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia), reacciones en el lugar inj, infecciones, hipotensión, bradicardia, reacciones de hipersensibilidad (si es grave, no volverse a exponer), neuropatía periférica, mialgia, artralgia, molestias gastrointestinales, mucositis, alopecia, ECG anormal, enzimas hepáticas elevadas.

### **Docetaxel**

Disfunción hepática; bilirrubina  $> 1.5 \times \text{ULN}$ , SGOT y / o SGPT  $> 1.5 \times \text{ULN}$  concomitante con fosfatasa alcalina  $> 2.5 \times \text{ULN}$ : no se recomienda. Obtener la bilirrubina, AST / ALT, y los valores de fosfatasa alcalina antes de cada ciclo. Monitorear los recuentos de sangre periférica con frecuencia (neutrófilos esp.,



plaquetas). Derrames preexistente. Embarazo (Cat.D; utilizar anticonceptivos adecuados); madres lactantes: no se recomienda.

Infecciones, neutropenia, anemia, neutropenia febril, reacciones en el lugar de la inyección, reacciones de hipersensibilidad, trombocitopenia, neuropatía, disgresia, disnea, estreñimiento, anorexia, alteraciones de las uñas, la retención de líquidos, astenia, dolor, molestias gastrointestinales, mucositis, alopecia, mialgias; reacciones cutáneas (eritema, edema, descamación), leucemia mieloide aguda.

### **Etoposido**

Molestias gastrointestinales, mucositis, la mielosupresión (especialmente neutropenia, trombocitopenia, puede ser fatal), alopecia, fiebre, infecciones, neurotoxicidad periférica; reacciones de hipersensibilidad, la leucemia aguda mielocida es rara.

### **Gemcitabina**

La mielosupresión, náuseas, vómitos, elevación de las transaminasas, proteinuria, hematuria, erupción cutánea, prurito, disnea, edema, síntomas de gripe, infección, alopecia, neurotoxicidad, otros; raros: insuficiencia renal o hepática, síndrome urémico hemolítico, síndrome de fuga capilar.

No debe utilizarse en combinación con la radioterapia. Suspender de inmediato si se produce toxicidad pulmonar grave, el síndrome urémico hemolítico, o síndrome de fuga capilar. Insuficiencia renal o hepática. Evaluar la función renal y hepática antes del tratamiento, después de forma periódica. Suspender si la lesión hepática severa se desarrolla. Monitor para la mielosupresión; obtener hemogramas, plaquetas antes de cada dosis. Ancianos. Embarazo (Cat.D), las madres lactantes: no se recomienda.

### **5-FU**

Estomatitis esophagopharyngitis, molestias gastrointestinales, anorexia, leucopenia, alopecia, dermatitis, síndrome mano-pie

Estrecho margen de seguridad; supervisar para la toxicidad. Considere la posibilidad de hospitalización de 1º curso. Historia de altas dosis de irradiación pélvica. Uso anterior de agentes alquilantes. Amplia afectación de la médula ósea por tumores metastásicos. Insuficiencia renal o hepática. Suspender si aparecen signos de toxicidad (por ejemplo, estomatitis, esophagopharyngitis, leucopenia, vómitos intratables, diarrea, ulceración o hemorragia gastrointestinal, trombocitopenia, hemorragia). Monitorear leucocitos con diferencial antes de cada dosis. Evitar extravasación. Embarazo (Cat.D); evitar su uso. Lactancia: No se recomienda.

### **Capecitabine**

Diarrea, linfopenia, enterocolitis necrotizante, síndrome mano-pie, molestias gastrointestinales, estomatitis, fatiga, dermatitis, anorexia, cardiotoxicidad, supresión de la médula ósea, discrasias sanguíneas, hiperbilirrubinemia, parestesias, irritación de los ojos, fiebre, dolor de cabeza, edema, mareos, insomnio, mialgia, deshidratación, alteraciones de las uñas, dolor en las extremidades, decoloración de la piel, alopecia.

#### **6.4.4. Signos de alarma**

Los pacientes deben ser monitorizados para la presencia de complicaciones que signifiquen una emergencia oncológica como: trastornos metabólicos, metástasis cerebral, síndromes de compresión medular, etc.

#### **6.4.5. Criterios de alta**





Los pacientes continuaran control y seguimiento en una unidad de oncología o de cuidados paliativos según sin evolución y necesidad terapéutica.

#### 6.4.6. Pronóstico

El pronóstico de esta condición clínica es malo.

### 6.5. COMPLICACIONES

Las complicaciones del tratamiento están desarrolladas en relación a los esquemas más utilizados para esta condición clínica.

Se describen los eventos adversos reportados de acuerdo a los criterios comunes de toxicidad para cada uno de los esquemas utilizados.

#### 6.5.1 Carboplatino – Paclitaxel:

Se observaron la mayoría de pacientes recibió G-CSF como profilaxis, por lo que la mielotoxicidad fue rara. 02 pacientes fallecieron por neutropenia febril.

Fue necesario modificación de dosis en 06/75 casos.

Neurotoxicidad G III: 4.1%. Granulocitopenia G III-IV: 6.6%

#### 6.5.2. Paclitaxel – Carboplatino – Etoposido:

La principal toxicidad es hematológica: los grados 3-4 de Leucopenia: 33% y de Trombocitopenia: 12%. No existen datos de necesidad de modificación de dosis.

#### 6.5.3. Carboplatino – Docetaxel:

Pacientes divididos en: Riesgo Favorable (24) y Riesgo Desfavorable (21)

En algunos pacientes del Grupo de Riesgo Desfavorable se optó por retirar el tratamiento por deterioro clínico debido a progresión o fatiga extrema (no existe dato numérico y/o porcentual).

La toxicidad de grado 3-4 relevante fueron: Neutropenia 26%, Neutropenia Febril 7%, Anemia: 6%, Trombocitopenia: 4% Fatiga: 4%, Hepatotoxicidad: 2%.

#### 6.5.4. Gemcitabina – Docetaxel:

06 pacientes salieron del estudio por toxicidad:, 01 por shock séptico fatal, 01 por anasarca, 01 dermatitis extensa, 03 astenia. Las toxicidades más relevantes grados 3-4, Neutropenia: 48%, Astenia: 3%, Diarrea: 2%

### 6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRA REFERENCIA

La referencia y contra-referencia deben seguir lo establecido en la norma técnica N° 018- MINSAL / DGSP-V.01: "norma técnica del sistema de referencia y contra-referencia de los establecimientos del Ministerio de Salud"

#### 6.6.1. REFERENCIA

Los pacientes con presunción diagnóstica deben ser referidos para tratamiento a un centro especializado que cuente con un equipo médico multidisciplinario entrenado en el tratamiento de la patología referida

#### 6.6.2. CONTRA-REFERENCIA

Para los pacientes con enfermedad activa o localizada en remisión el seguimiento debe estar determinado por la necesidad de control clínico.

Las pruebas de laboratorio necesarias deben estar basadas en las necesidades clínicas del paciente.



Los pacientes con enfermedad incurable deben recibir el adecuado tratamiento de soporte y paliativo, discutir las condiciones necesarias del final de la vida con la familia y manejo adecuado de los síntomas.



6.7. FLUXOGRAMA / ALGORITMO

Diagrama 1 – metástasis de carcinoma escamoso

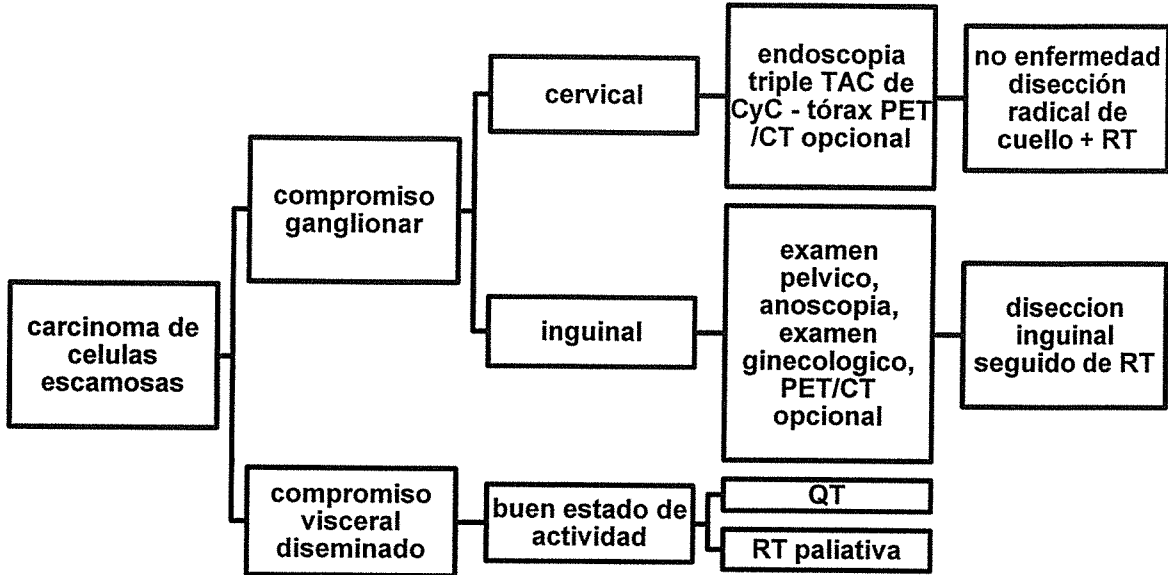


Diagrama 2 – metástasis de carcinoma indiferenciado y de células neuroendocrinas

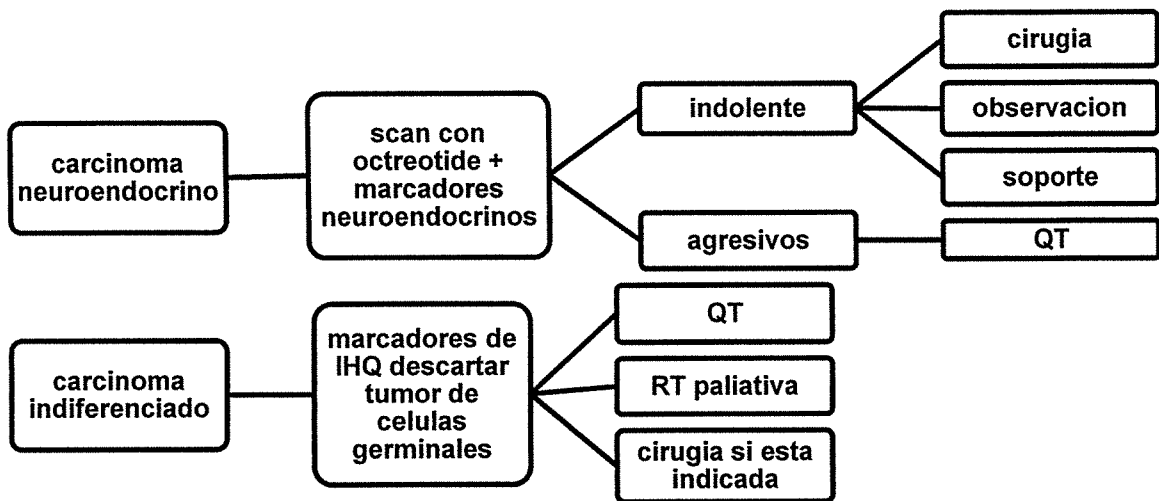
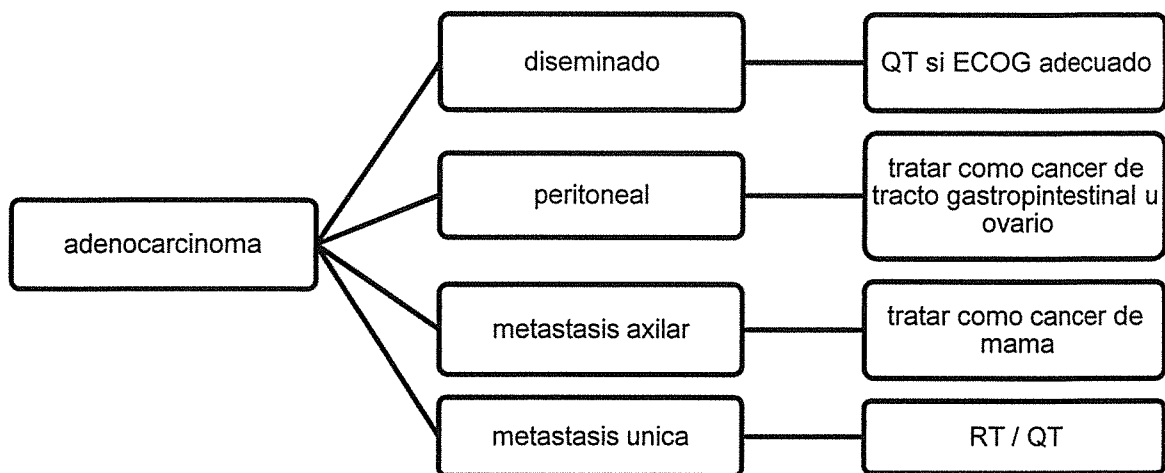


Diagrama 3 – metástasis de adenocarcinoma



VII. ANEXOS

7.1.1. ANEXO N° 1: PANEL BASICO DE INMUNOHISTOQUIMICA

PANEL DE INMUNOHISTOQUIMICA BASICO EN UN GRUPO AMPLIO DE NEOPLASIAS			
	MARCADORES EPITELIALES (pan-citokeratina AE1/3)	MARCADORES MELANOCITICOS (S100)	MARCADORES DE LINFOMA (CLA)
Carcinoma	Positivo	Usualmente negativo	Negativo
Melanoma	Negativo	Positivo	Negativo
Linfoma	Negativo	Negativo	Positivo
Sarcoma	Usualmente negativo	Generalmente negativo pero positivo en los tumores de la vaina nerviosa	Negativo

Este cuadro es un principio de utilidad general, siempre existen la excepciones, ningún marcador es altamente específico y sensible



### 7.1.2. ANEXO N° 2:

#### Perfil de inmunohistoquímica para melanoma – linfoma – sarcoma

---

#### INMUNOQUISTOQUIMICA COMPLEMENTARIA PARA MELANOMA, LINFOMA Y SARCOMA

---

Melanoma : S100, HMB45 y Melan-A

S100: Cercano al 100% sensibilidad pero además esta expresado en una minoría de sarcoma, cáncer de mama y tumores linfoides.

S100 puede ser positivo

- Carcinoma de la mama
- Histiocitosis de células de Langerhans
- Algunos subtipos de sarcomas

HMB45 y Melan-A: son menos sensibles que S100 pero más específicos

---

Linfoma: CLA (CD45RB)

CLA (CD45RB)

Para descartar linfoma anaplásico de células grandes: ALK1 y CD30.

Para descartar sarcoma granulocítico: CD15, CD43, CD68, mieloperoxidasa.

Para subclasificar linfoma

Marcadores de células B CD20 y CD79A

Marcadores de células T CD3

Otros marcadores adicionales: CD2, CD5, CD7, CD10, CD30, proteínas bcl-2 y bcl-6

---

Sarcoma: Vimentina, alfa-actina, desmina, MYOD1, Miogenina, S100, CD34, c-Kit y CD99

---



### 7.1.3. ANEXO N° 3:

#### Panel de inmunohistoquímica para tipificación de carcinomas

#### INMUNOQUISTOQUIMICA PARA TIIFICACION DE CARCINOMAS

##### TUMOR DE CELULAS GERMINALES

PLAP : altamente sensible pero especificidad moderada.

OCT4 : 100% sensible y 100% específico para carcinoma embrionario y seminoma.

AFP : tumor del seno endodermal.

HCG : coriocarcinoma

##### CARCINOMA ESCAMOSO

CK5/6 y p63 : 80-90% sensibles para carcinoma escamoso y basal, p63 para carcinoma de células transicionales. Aunque también se ve en una minoría de adenocarcinomas especialmente cáncer de mama (fenotipo basal).

##### CARCINOMA NEUROENDOCRINO

Cromogranina, sinaptofisina y PGP9.5: Sensibilidad moderada y altamente específico.

CD56: Más sensible pero no tan específico como la cromogranina.

TTF1: Se expresa en la mayoría de los carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados (células pequeñas) y en algunos tumores "carcinoides" de origen pulmonar.

CDX2: Expresado en tumores "carcinoides" de origen intestinal

##### CARCINOMAS DE ORGANO SOLIDO

###### Carcinoma hepatocelular

Hepar-1: 55-99% sensibilidad con una especificidad de moderada a alta

Demostración de carcinoma canalicular usando CEA policlonal, CD10 o CD13: 100% específico y con sensibilidad de alta a moderada.

AFP: Altamente específico, pero con baja sensibilidad

ISH para albumina: Altamente específico y con sensibilidad moderada pero generalmente no está disponible

###### Carcinoma renal de células claras.

RCC: Sensibilidad del 55-86% y especificidad del 99%

CD10: Sensibilidad del 70-89% pero con baja a moderada especificidad.

###### Carcinoma folicular y papilar de tiroides.

TTF1: Alta sensibilidad y moderadamente específico.

Tiroglobulina: Altamente sensible y absolutamente específico.

###### Carcinomaadrenocortical.

Alfa-inhibina: Sensibilidad del 50-100% y especificidad del 99%

Melan-A (A103): Sensibilidad del 68-100% y especificidad del 99%





7.1.43. ANEXO N° 4:

Panel de Expresión de citokeratinas 7 y 20 en carcinomas

	CK7-Positiva	CK7-Negativa
<b>CK20-positiva</b>	Adenocarcinoma gastrointestinal carcinoma de células transicionales Páncreas y tracto biliar Estómago Ovario (mucinoso: muchos de estos probablemente sean metastásicos del tracto gastrointestinal) (+) Carcinoma de células transicionales (++)	Adenocarcinoma gastrointestinal Colo-rectal (*) Gástrico Tumor neuroendocrino del tipo de células de Merkel (pobremente diferenciado)
<b>CK20-negativa</b>	Adenocarcinomas Mama (**) Adenocarcinoma de pulmón (***) Ovario (seroso y endometriode) Páncreas y vía biliar Gástrico Endometrio Glándula salival Tumores de tiroides Carcinoma de células transicionales Mesotelioma maligno Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado Carcinoma de células pequeñas	Adenocarcinomas más órgano sólido, escamosos y neuroendocrinos Próstata (&) Estomago Carcinoma escamosos Tumor a células germinales Riñón células claras Carcinoma adrenocortical Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado Carcinoma de células pequeñas Mesotelioma maligno Carcinoma hepatocelular (+++)

(\*) En caso de sospecha de cáncer colo-rectal puede ampliarse el panel de IHQ con CEA y COX-2.

(\*\*) En caso de sospecha de cáncer de mama se puede ampliar el panel con RE, RP, CK19 y GCDFFP-15 (este último también en glándulas apocrinas).

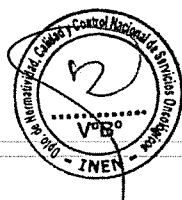
(\*\*\*) En caso de sospecha de cáncer de pulmón se puede ampliar el panel con TTF-1.

(+) En caso de sospecha de ca de ovario se puede ampliar a WT-1, aunque no es muy específico, este marcador también ayuda a distinguir entre un nevus melanocítico y un melanoma.

(++) En caso de sospecha de carcinoma de células transicionales se puede ampliar el panel con urotelina.

(+++ ) En caso de sospecha de carcinoma hepatocelular se puede ampliar el panel con Hep Par-1.

(&) En caso de sospecha de cáncer de próstata se puede ampliar el panel con PSA.



## XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Classifications. International Classification of Diseases (ICD).
2. Pavlidis N, Fizazi K. Cancer of unknown primary. Crit Rev Oncol Hematol 2009; 69:271-80
3. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. Eur J Cancer 2003; 39: 1990–2005.
4. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2014. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2014
5. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana
6. Registro de Cáncer Poblacional de Arequipa 2002-2003.
7. Registro de Cáncer de Trujillo. El Cáncer en Trujillo 1996-2002.
8. Bugat R, Bataillard A, Lesimple T et al. Summary of the standards, options and recommendations for the management of patients with carcinoma of unknown primary site. Br J Cancer 2003; 89 (Suppl 1): S59–S66.
9. NCCN Occult primary Guidelines Version 1.2014
10. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R et al. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. J Clin Oncol 1995; 13: 2094–2103.
11. Briasoulis E, Kalofonos H, Bafaloukos D, et al. Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: A phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol 2000; 18: 3101-7
12. Greco F, Burris H, Erland J, et al. Carcinoma of unknown primary site: Long term follow-up after treatment with paclitaxel, Carboplatin and etoposide. Cancer 2000; 89: 2655-2660
13. Pantheroudakis G, Briasoulis E, Kalofonos HP, et al. Docetaxel and carboplatin combination chemotherapy as outpatient
14. palliative therapy in carcinoma of unknown primary: a multicentre Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. Acta Oncol 2008; 47(6): 1148-1155.
15. Pouessel D, Culine S, Becht C, et al. Gemcitabine and docetaxel as front-line chemotherapy in patients with carcinoma of an unknown primary site. Cancer 2004; 100(6): 1257-1261
16. Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. Br J Cancer 2002; 87: 393-399
17. Cassidy J, Clarke S, Diaz Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with
18. fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 2006-12.
19. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. J Natl Cancer Inst. 2009; 101(7): 498-506
20. Park YH, Ryoo BY, Choi SJ, et al. A phase II study of Paclitaxel plus cisplatin chemotherapy in an unfavourable group of patients with cancer of unknown primary site. Jpn J Clin Oncol 2004; 34(11): 681-685
21. Mukai H, Katsumata N, Ando M, et al. Safety and efficacy of a combination of docetaxel and cisplatin in patients with unknown primary cancer. Am J Clin Oncol 2010; 33(1): 32-35.
22. Kusaba H, Shibata Y, Arita S, et al. Infusional 5-fluorouracil and cisplatin as first-line chemotherapy in patients with carcinoma of unknown primary site. Med Oncol 2007; 24(2): 259-264

