



Check for updates

Utilidad de endoscopia en el estudio del cáncer primario no conocido con metástasis hepáticas

Sandra Luz Briones-Fraga*, Gisela Morones-Navarrete, Thalia Gómez-García, Omar Jaime-Leal, Pilar Peniche-Moguel, Nashiely Gil-Rojas, Jacobo Zarate-Guzmán, Alfredo Gutiérrez-Roa, Alberth Mena-Contreras

Departamento de Endoscopia, UMAE Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: Actualmente el abordaje diagnóstico de las metástasis a hígado y el estudio del tumor primario desconocido sigue siendo un desafío que enfrenta el clínico. Existe un algoritmo de estudio muy amplio en el que las herramientas utilizadas para el diagnóstico son variadas y su uso depende de las manifestaciones clínicas, los hallazgos radiológicos o de un resultado histológico. El cáncer primario desconocido comprende un grupo de tumores metastásicos que a pesar de un protocolo estandarizado de estudio no se encuentra el origen de la neoplasia. Representa el 3-5% de los tumores, afecta ambos sexos, la edad promedio de diagnóstico es de 60 años, el 80% tiene mal pronóstico y la vida media aproximada es de 6 meses. **Objetivo:** Identificar a los pacientes con cáncer primario no conocido y metástasis hepáticas, referidos a la Unidad de Endoscopia digestiva, así como el número de casos con afección del tracto digestivo para conocer la utilidad diagnóstica de la endoscopia gastrointestinal. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo. Pacientes referidos a la unidad de endoscopia digestiva con diagnóstico de tumor primario no conocido y metástasis hepáticas. Periodo: 6 años. **Criterios de inclusión:** Contar con diagnóstico de envío de tumor primario no conocido con metástasis hepáticas. **Criterios de exclusión:** Ausencia de expediente clínico. Se revisaron 25,140 reportes endoscópicos (16,212 panendoscopias y 8,928 colonoscopias), encontrando 504 casos, 42 se excluyeron por no contar con expediente clínico, quedando un total de 462. **Resultados:** Total: 462 casos (250 mujeres, 212 hombres), edad media 62 años (27-90). A cada uno se le realizó panendoscopia y colonoscopia. En 50% se encontró el tumor primario en el estudio endoscópico, 38% se llegó al diagnóstico por otros métodos y en 12% no se encontró el tumor primario. Los hallazgos fueron: adenocarcinoma de colon y recto 119 (26%), adenocarcinoma gástrico 49 (11%), tumor neuroendocrino 43 (9%), hepatocarcinoma 42 (9%), cáncer de esófago 27 (6%), colangiocarcinoma 18 (4%), cáncer de próstata 12 (3%), GIST gástrico 15 (3%), adenocarcinoma de páncreas 16 (3%) y otros menos frecuentes, entre éstos enfermedades benignas como absceso hepático 5 (1%), nódulos de regeneración 4 (0.8%) y hemangiomas 4 (0.8%). **Conclusión:** El tubo digestivo y sus glándulas accesorias son sitios frecuentes de tumores primarios que dan metástasis a hígado, por lo tanto la endoscopia digestiva está justificada en la búsqueda del cáncer primario desconocido con metástasis hepáticas ya que en este estudio se demostró que en el 50% de los casos el tumor primario tuvo origen en el tubo digestivo, sin embargo, esta revisión pone en evidencia que enfermedades benignas también puede manifestarse o simular metástasis en estudios de imagen radiográficos por lo que el cuadro clínico es el que debe dictar el inicio del algoritmo de estudio.

Autor de correspondencia:

Sandra Luz Briones-Fraga

E-mail: doctorabriones@gmail.com

0188-9893/© 2019. Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal, publicado por Permanyer México SA de CV, todos los derechos reservados.

Fecha de recepción: 02-08-2019

Fecha de aceptación: 16-08-2019

DOI: 10.24875/END.M19000062

Endoscopia. 2019;31(Supl 2):109-118

www.endoscopia-ameg.com

Abstract

Introduction: Currently, the approach for primary cancer of unknown site with liver metastases remains a diagnostic challenge for the clinician. There is a very broad study algorithm in which the tools used for diagnosis are varied and their use depends on clinical manifestations, radiological findings or a histological result. The cancer of unknown primary site comprises a group of metastatic tumors in which their origin can not be determined despite a standardized study protocol. It represents 3-5% of all tumors, affects both genders, The average age of diagnosis is 60 years. Eighty percent of the patients have a poor prognosis and the mean time of survival is 6 months. **Objective:** To identify patients with cancer of unknown primary site with hepatic metastases, referred to the digestive endoscopy unit and the number of cases with involvement of the digestive tract to identify the diagnostic utility of gastrointestinal endoscopy. **Material and methods:** Retrospective, descriptive study in a 6 years period. Patients referred to the digestive endoscopy unit with diagnosis of an cancer of unknown primary site with hepatic metastases. **Inclusion criteria:** Definite diagnosis of cancer of unknown primary site with hepatic metastases. **Exclusion criteria:** absence of clinical file. We reviewed 25,140 endoscopic reports (16,212 panendoscopies and 8,928 colonoscopies). 504 cases were included. We excluded 42 patients because they did not have a clinical record, leaving a total of 462. **Results:** Total: 462 cases (250 women, 212 men), average age 62 years (27- 90). Each one underwent panendoscopy and colonoscopy. In 50% the primary tumor was found in the endoscopic study, 38% was diagnosed by other methods and in 12% the primary tumor was not found. The findings were: colon and rectal adenocarcinoma 119 (26%), gastric adenocarcinoma 49 (11%), neuroendocrine tumor 43 (9%), hepatocarcinoma 42 (9%), cancer of the esophagus 27 (6%), cholangiocarcinoma 18 (4%), prostate cancer 12 (3%), gastric GIST 15 (3%), adenocarcinoma of the pancreas 16 (3%) and other less frequent, among these benign diseases such as liver abscess 5 (1%), nodules of regeneration 4 (0.8%) and hemangiomas 4 (0.8%). **Conclusion:** The digestive tract and its accessory glands are frequent sites of primary tumors that metastasize to the liver, therefore digestive endoscopy is justified for the investigation of cancer of unknown primary site with hepatic metastases. The findings in present study demonstrates that benign diseases can also manifest as metastases in x ray studies.

Introducción

El término “cáncer de origen desconocido” se refiere a una condición en la que el paciente tiene metástasis sin una fuente primaria de malignidad identificada. Esta es una enfermedad muy heterogénea en la que el tipo de tumor, la extensión de la diseminación y el resultado del tratamiento varían ampliamente.

Cuando el paciente presenta neoplasias metastásicas en el examen físico o mediante imágenes sin un sitio primario obvio, puede considerarse como “malignidad de origen primario indefinido”, aunque en la mayoría se encuentra un sitio primario en otros pacientes terminara diagnosticándose carcinoma “verdadero” de origen primario desconocido, después de pruebas exhaustivas.

El cáncer de origen desconocido es un grupo de tumores metastásicos que a pesar de un protocolo estandarizado de estudio no se saber el origen del tumor. Representa el 3-5% de los tumores, afecta ambos sexos por igual, la edad promedio de diagnóstico es de 60 años, el 80% tiene mal pronóstico, con una vida media aproximada de 6 meses.

Los tumores primarios no conocidos se pueden clasificar en los siguientes tipos:

– Carcinoma/Tumor neuroendocrino:

1. Adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado (60%).

2. Adenocarcinoma poco diferenciado o carcinoma indiferenciado (29%).
3. Carcinoma de células escamosas (5%).
4. Neoplasias pobemente diferenciadas (5%).
5. Tumores neuroendocrinos (1%).
 - Linfoma.
 - Tumor de células germinales extragonadal.
 - Melanoma.
 - Sarcoma.

Este grupo de tumores generalmente son más agresivos y presentan mayor quimiorresistencia, esto se ha atribuido a la presencia de inestabilidad cromosómica, incluso se ha demostrado que no existe asociación establecida con mutaciones específicas en oncogenes o genes supresores, en cambio sí hay mayor angiogénesis, sobreexpresión de oncogenes y presencia de proteínas relacionadas con la hipoxia.

Otra característica de este grupo de tumores es la presencia de patrones atípicos de diseminación y de comportamiento clínico que en ocasiones son inconsistentes con el sitio de origen, para esto se han estipulado diversas hipótesis entre las cuales destaca dos; una hipótesis sugiere que el cáncer surge de una célula madre que origina la neoplasia en diversos sitios, sin existir como tal una lesión premaligna o tumor primario, la segunda hipótesis sostiene que existe una

rápida progresión de la metástasis desde un tumor primario con mayor agresividad.

La evaluación inicial de este grupo de pacientes no debería ser exhaustiva sin embargo en la práctica diaria suele representar un desafío importante en el cual se establece un algoritmo diagnóstico amplio donde el objetivo es determinar la extensión de la enfermedad e identificar el tumor de origen. La investigación incluye una historia clínica detallada con antecedentes heredofamiliares y personales, examen físico completo que incluya examen genitourinario y rectal, con énfasis en región pélvica y mama en el caso de mujeres y próstata en hombres, pruebas básicas de laboratorio, marcadores tumorales y estudios de imagen como radiografías simples, tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis y en algunos casos tomografía por emisión de positrones (PET) aunque esta última no se aconseja en todos los casos como estudio inicial. Por otro lado la endoscopia digestiva no debe emplearse de forma rutinaria ya que rara vez detecta el tumor primario en pacientes asintomáticos. Otra elección es la interpretación de una muestra histológica obtenida por biopsias la metástasis si es accesible.

Objetivo general

Identificar a los pacientes referidos a la Unidad de Endoscopia digestiva con diagnóstico de cáncer primario no conocido y metástasis hepáticas e identificar el número de casos con afección del tracto digestivo para conocer la utilidad diagnóstica de la endoscopia gastrointestinal.

Objetivos específicos

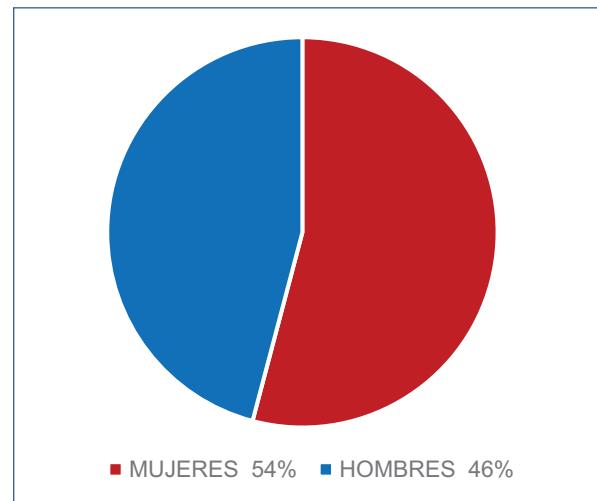
- Determinar características demográficas de la población de estudio.
- Evaluar la capacidad diagnóstica de la endoscopia digestiva para localizar el tumor primario que dio origen a la lesión hepática sugestiva de metástasis.
- Conocer el diagnóstico final de cada uno de los casos mediante la revisión del expediente clínico.

Material y métodos

Después de la autorización por los comités de investigación, ética y bioseguridad, se creó una base de datos con información obtenida de la revisión del archivo interno de reportes endoscópicos de la Unidad

Tabla 1. Sexo

	Sexo	
	Todos (n = 462)	
Femenino	n	250
	%	54.11%
Masculino	n	212
	%	45.89%



Gráfica 1. Distribución de sexo.

de Endoscopía digestiva del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional siglo XXI.

Diseño

Estudio retrospectivo, descriptivo.

Sujetos

Pacientes referidos a la Unidad de Endoscopia digestiva con diagnóstico de tumor primario no conocido con metástasis hepáticas.

Periodo de tiempo

Enero del 2013 a diciembre del 2018.

Criterios de inclusión

Contar con diagnóstico de envío de tumor primario no conocido con metástasis hepáticas.

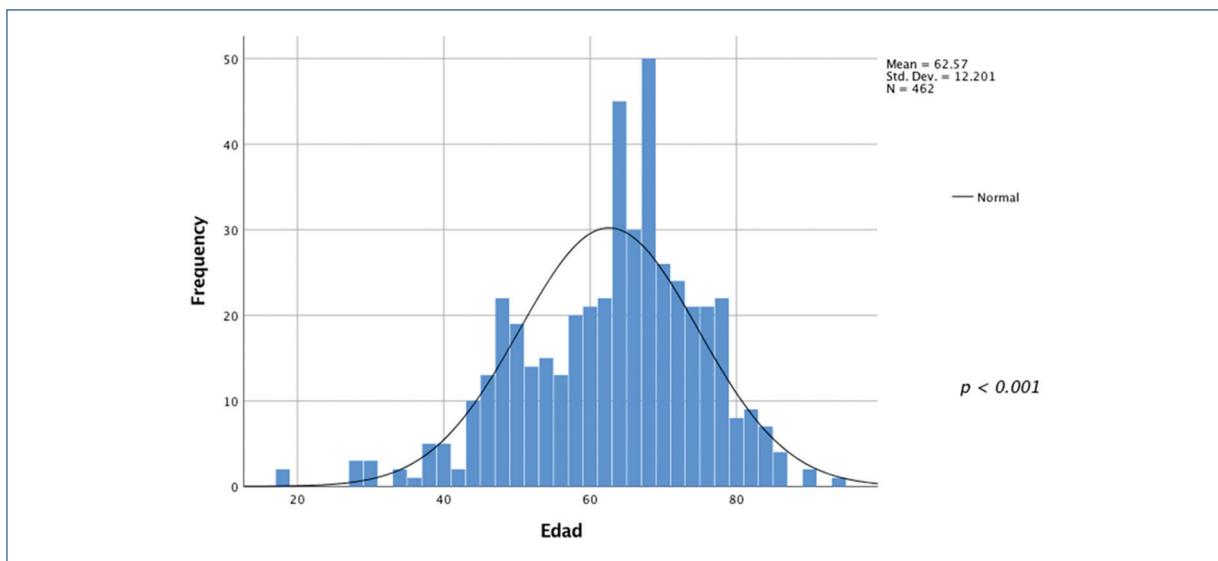
Tabla 2. Edad

		Población total (N = 462)	Población sexo femenino (n = 250)	Población sexo masculino (n = 212)
Edad	Media	62.57 ± 0.568	61.50 ± 0.789	63.83 ± 0.809
	Desviación Estándar	12.201	12.47	11.77
	Intervalos de Confianza 95% Inferior Superior	61.45 63.68	59.94 63.05	62.24 65.42
	Rango Intercuartil	17.00	19.00	14.00
	p*	< 0.001	0.001	< 0.001

*Prueba *Kolmogorov-Smirnov*

Tabla 3.

		Año endoscopía						Total
		2013	2014	2015	2016	2017	2018	
Endoscopía	n	70	84	72	57	94	85	462
	%	15.20%	18.20%	15.60%	12.30%	20.30%	18.40%	100.00%

**Gráfica 2.** Edad.

Criterios de exclusión

Ausencia de expediente clínico.

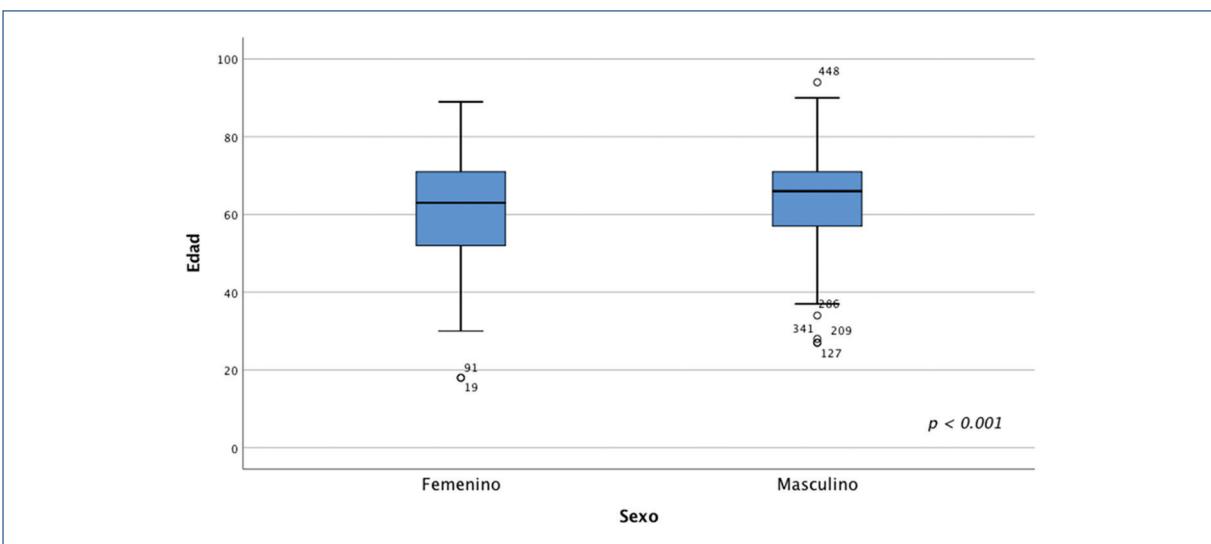
Se obtuvo un total de 462 pacientes a quienes se les realizó panendoscopia y colonoscopia.

Material y métodos

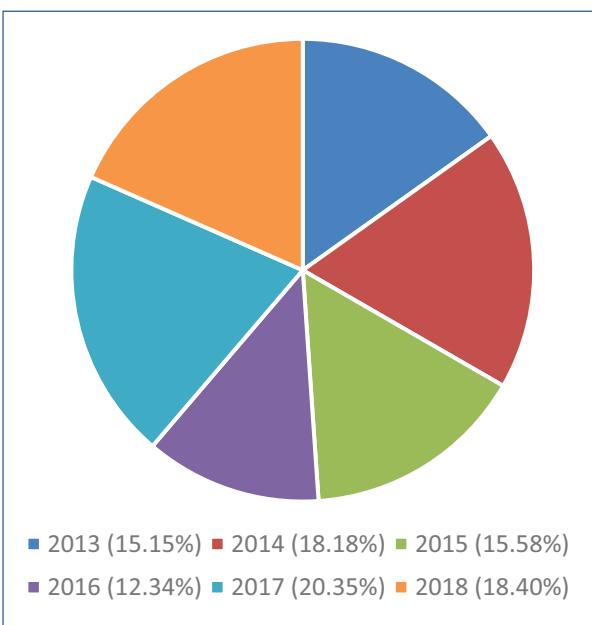
Se revisaron 25,140 reportes de endoscópicos del archivo interno de la Unidad de Endoscopia digestiva del Hospital de Oncología CMNSXXI.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva para variables cualitativas (sexo, año endoscopía, hallazgo en endoscopía, tipo de lesión y tipo de cáncer) obteniendo



Gráfica 3. Edad por sexo.



Gráfica 4. Distribución de endoscopias por año.

frecuencias absolutas, mismas que se registraron en tablas y en gráficos.

Para la variable edad (cualitativa), se analizó para población total y se realizaron dos grupos de acuerdo con el sexo, para obtener media, extremo superior e inferior para el intervalo de confianza a 95 %, desviación estándar, rango intercuartil y prueba de normalidad determinada por la prueba Kolmogorov-Smirnov buscando un valor $p < 0.05$ para significancia estadística.

Se evaluó la utilidad de la endoscopía en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Primario Desconocido, obteniendo sensibilidad y especificidad. Se elaboró curva ROC. Obteniendo el área bajo la curva (AUC.) y la p , siendo ésta significativa con valores < 0.05 .

Se utilizó Microsoft® Excel® para la elaboración de base de datos inicial, posteriormente se procesaron los datos a través del paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)®.

Población de estudio

Pacientes atendidos en la Unidad de Endoscopia digestiva del Hospital de Oncología, del CMN SXI con diagnóstico de tumor primario no conocido con metástasis hepáticas.

Tamaño de la muestra

Se revisaron 25,140 reportes de endoscópicos (16,212 panendoscopias y 8,928 colonoscopias), encontrando 504 casos de los cuales 42 se excluyeron por no contar con expediente clínico, quedando un total de 462 casos.

Resultados

Se revisaron 25,140 reportes endoscópicos del archivo interno de la Unidad de endoscopia digestiva en un periodo de 6 años (enero 2013 a diciembre del 2018).

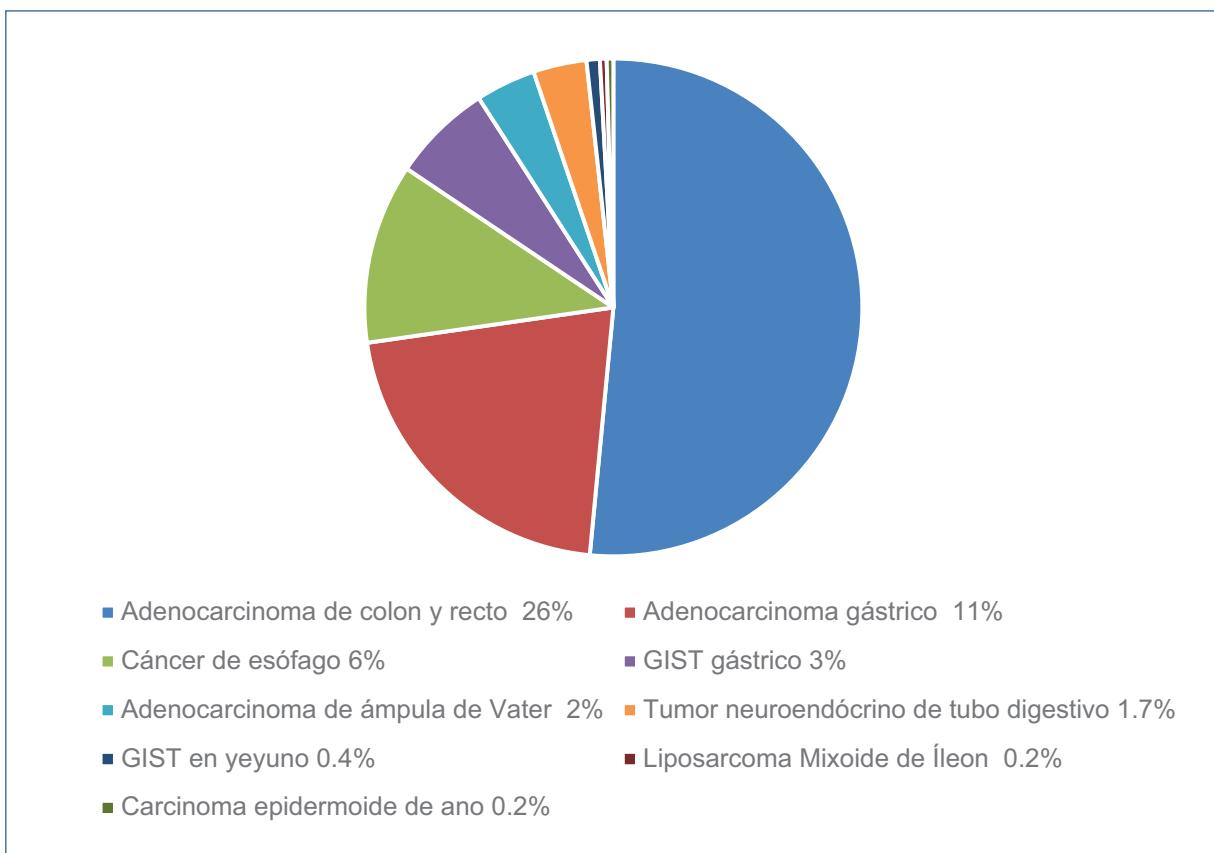
Del total de reportes endoscópicos, 16,212 fueron panendoscopias y 8,929 fueron colonoscopias.

Tabla 4. Tipo de lesiones

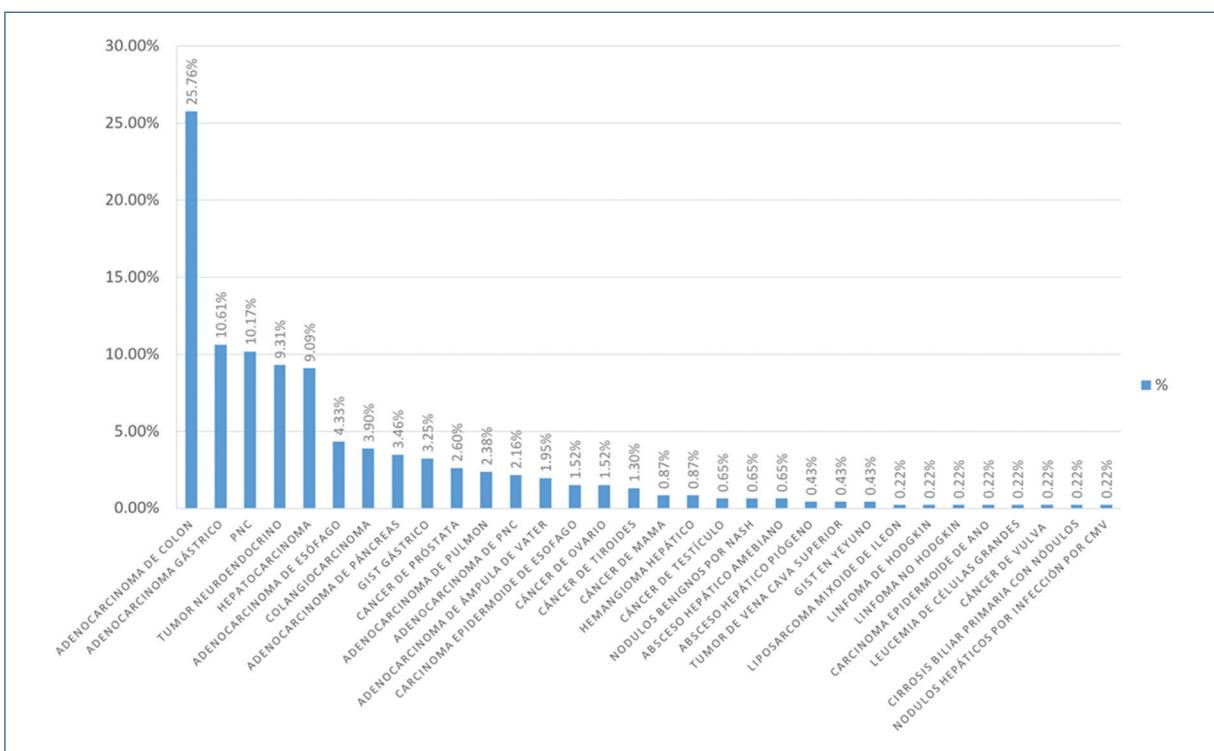
Tipo de lesiones		Tipo de lesiones			
1) Adenocarcinoma de Colon	n %	119 25.76%	2) Adenocarcinoma Gástrico	n %	49 10.61%
3) Primario No Conocido	n %	47 10.17%	4) Tumor Neuroendócrino	n %	43 9.31%
5) Hepatocarcinoma	n %	42 9.09%	6) Adenocarcinoma de Esófago	n %	20 4.33%
7) Colangiocarcinoma	n %	18 3.90%	8) Adenocarcinoma de Páncreas	n %	16 3.46%
9) GIST. Gástrico	n %	15 3.25%	10) Cáncer de Próstata	n %	3 2.20%
11) Adenocarcinoma de Pulmón	n %	11 2.38%	12) Adenocarcinoma de Primario No Conocido	n %	10 2.16%
13) Adenocarcinoma de Ámpula de Vater	n %	9 1.95%	14) Carcinoma Epidermoide de Esófago	n %	7 1.52%
15) Cáncer de Ovario	n %	7 1.52%	16) Cáncer de Tiroides	n %	6 1.30%
17) Cáncer de Mama	n %	4 0.87%	18) Hemangioma Hepático	n %	4 0.87%
19) Cáncer de Testículo	n %	3 0.65%	20) Nódulos Benignos por NASH	n %	3 0.65%
21) Absceso Hepático Amebiano	n %	3 0.65%	22) Absceso Hepático Piógeno	n %	3 0.65%
23) Tumor de Vena Cava Superior	n %	2 0.43%	24) GIST. En Yeyuno	n %	2 0.43%
25) Liposarcoma Mixoide de Íleon	n %	1 0.22%	26) Linfoma de Hodgkin	n %	1 0.22%
27) Linfoma No Hodgkin	n %	1 0.22%	28) Carcinoma Epidermoide de Ano	n %	1 0.22%
29) Leucemia de Células Grandes	n %	1 0.22%	30) Cáncer de Vulva	n %	1 0.22%
31) Cirrosis Biliar Primaria con Nódulos	n %	1 0.22%	32) Nódulos Hepáticos por Infección por CMV	n %	1 0.22%

Del total de reportes endoscópicos se encontraron 504 casos que fueron enviados con diagnóstico de tumor primario no conocido con metástasis hepáticas, a los que se les realizó panendoscopia y colonoscopia a cada uno.

De los 504 casos, 42 fueron excluidos por no contar con expediente clínico físico ni electrónico, quedando un total de 462 casos que fueron incluidos en el estudio.



Gráfica 5. Tumor primario en tubo digestivo.



Gráfica 6. Distribución por tipo de lesión.

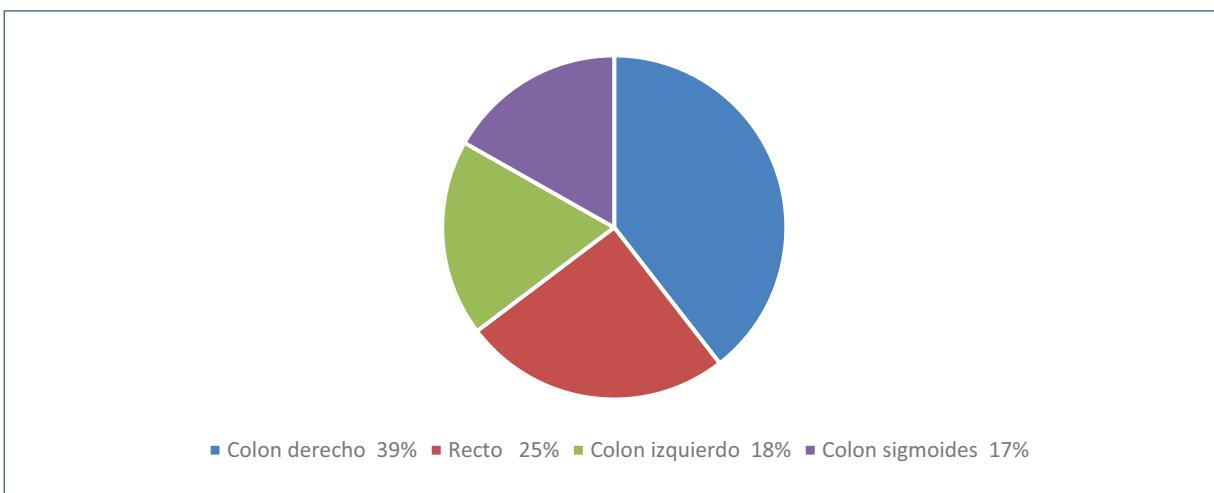
Tabla 5. En la siguiente tabla se muestra el total de sujetos estudiados y el diagnóstico final

Diagnóstico	2018	2017	2016	2015	2014	2013	Total de pacientes	%
Adenocarcinoma de colon	22	20	14	23	19	21	119	26%
Adenocarcinoma gástrico	9	13	6	6	8	7	49	11%
Primario no conocido (PNC)	7	14	7	6	8	5	47	10%
Tumor neuroendocrino	14	12	8	2	4	3	43	9%
Hepatocarcinoma	8	10	5	4	9	6	42	9%
Adenocarcinoma de esófago	3	3	3	5	2	4	20	4%
Colangiocarcinoma	2	4		2	7	3	18	4%
Adenocarcinoma de páncreas	3	2	2	3	5	1	16	3%
GIST gástrico	2	3	1	2	4	3	15	3%
Cáncer de próstata	1	2	3	3	1	2	12	3%
Adenocarcinoma de pulmón	1	2	4		3	1	11	2%
Adenocarcinoma de PNC	3	2		2	3	0	10	2%
Adenocarcinoma de ámpula de Vater	1		1	2	3	2	9	2%
Carcinoma epidermoide de esófago	1	0	2	1	0	3	7	2%
Cáncer de ovario	1	1	1	2	1	1	7	2%
Cáncer de tiroides	1	1		1	2	1	6	1%
Cáncer de mama	1	2				1	4	1%
Hemangioma hepático				2		2	4	1%
Cáncer de testículo	1	1				1	3	1%
Nódulos benignos por NASH		1			2	0	3	1%
Absceso hepático amebiano				1	2	0	3	1%
Absceso hepático piógeno				2		0	2	0.4%
Tumor de vena cava superior	1					1	2	0.4%
GIST en Yeyuno				1		1	2	0.4%
Liposarcoma mixoide de Íleon	1					0	1	0.2%
Linfoma de Hodgkin	1					0	1	0.2%
Linfoma No Hodgkin				1		0	1	0.2%
Carcinoma epidermoide de ano						1	1	0.2%
Leucemia de células grandes	1					0	1	0.2%
Cáncer de vulva					1	0	1	0.2%
Cirrosis biliar primaria con nódulos				1		0	1	0.2%
Nódulos hepáticos por infección por CMV		1				0	1	0.2%
Total	85	94	57	72	84	70	462	100%

De los 462 sujetos estudiados, 250 fueron mujeres (54%) y 212 fueron hombres (46%) ([Tabla 1, Gráfica 1](#)).

La edad media fue de 62 años, con un rango de 27 años a 90 años. ([Tabla 2, Grafica 2 y 3](#)).

En el periodo de 6 años de enero del 2013 a diciembre del 2014 se incluyeron 462 casos con diagnóstico de tumor primario no conocido con metástasis hepáticas.



Gráfica 7. Adenocarcinoma de colon y recto.

Tabla 6. Tipo de lesión (Maligna o benigna)

		Tipo de Lesión
Cáncer	n	448
	%	2.80%
Lesión No Cancerosa/Benigna	n	13
	%	2.80%

En la [tabla 3](#). Se muestra el número de casos que se incluyeron en el estudio por año y en la [Gráfica 4](#) la distribución de endoscopias por año.

De los 462 sujetos incluidos en el estudio, a 231 (50%) se encontró el tumor primario en el tubo digestivo, predominando el Adenocarcinoma de colon y recto en 119 casos (26%), Adenocarcinoma gástrico en 49 casos (11%), Cáncer de esófago 27 casos (6%) de los cuales Adenocarcinoma en 20 (4%) y Epidermoide en 7 (2%), GIST gástrico 15 casos (3%), Adenocarcinoma de ámpula de Vater en 9 casos (2%), Tumor neuroendocrino de tubo digestivo en 8 casos (1.7%), GIST en yeyuno en 2 casos (0.4%), Liposarcoma Mixoide de íleon 1 (0.2%) y Carcinoma epidermoide de ano 1 caso (0.2%), ([Tabla 4](#), [Gráfica 5 y 6](#)).

De los 119 casos con Adenocarcinoma de colon y recto, 47 fue de colon derecho (39%), 30 de recto (25%), 22 de colon izquierdo (18%) y 20 de colon derecho (17%) ([Gráfica 7](#)).

Se revisó el total de expedientes de los 462 casos para conocer los diagnósticos finales establecidos en cada uno de los sujetos estudiados, donde se pudo documentar que en el 50% de los casos se logró

diagnosticar el cáncer primario en el tubo digestivo por medio de la endoscopia gastrointestinal, en 38% se llegó al diagnóstico por otros métodos y el 12% no se pudo conocer el origen de la metástasis hepática a pesar de un exhaustivo protocolo de estudio.

De los hallazgos relevantes encontrados en el 38% de sujetos a los que no se documentaron lesiones en el tubo digestivo, destaca lo siguiente:

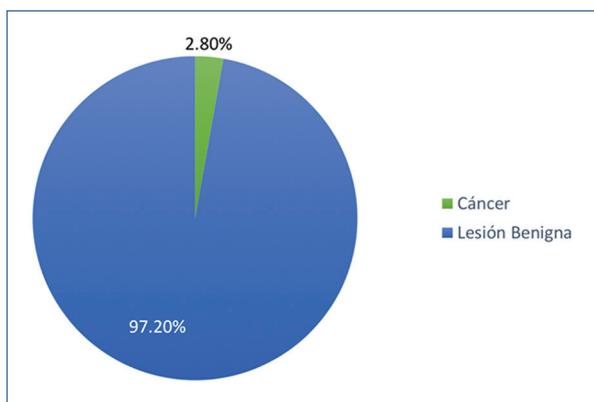
- Se encontró la presencia de tumores primarios en sitios donde la diseminación a hígado es poco frecuente.
- En 14 sujetos, que representa el 3% del total, el diagnóstico final resultó ser una patología benigna de hígado, a pesar de que la imagen radiológica inicial era sospechosa de metástasis.

Sensibilidad y especificidad

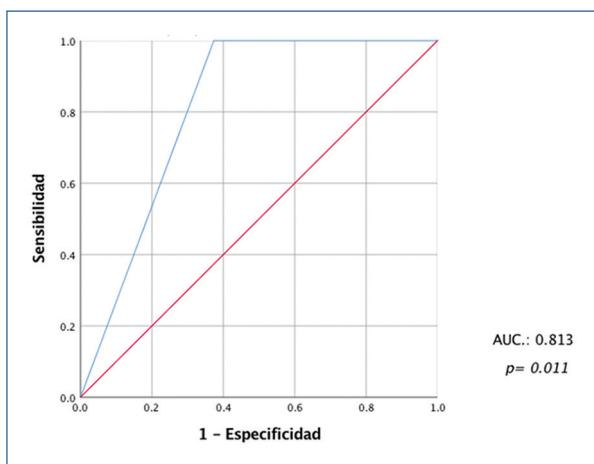
- Sensibilidad del uso de Endoscopía en el abordaje de pacientes con Cáncer de Primario Desconocido: 100.00 %.
- Especificidad del uso de Endoscopía en el abordaje de pacientes con Cáncer de Primario Desconocido: 72.50 %.

Análisis

En el presente estudio se demostró que a los pacientes a quienes se les encontró de forma inicial una lesión hepática sugestiva de metástasis, en el 50% el origen del cáncer primario fue en tubo digestivo.



Gráfica 8. Distribución por tipo de lesión.



Gráfica 9. CURVA ROC. Endoscopia y cancer de primario desconocido.

Se pudo documentar estadísticamente que el uso de endoscopía en el abordaje de pacientes con Cáncer de Primario Desconocido presentó un Área Bajo la Curva (AUC.) de 0.813, con significancia estadística de $p= 0.011$ a partir de prueba *McNemar*. De acuerdo con la estadística, el AUC. de esta prueba le concede una

utilidad buena a la endoscopía para estos grupo pacientes.

Llama la atención que otras neoplasias muy distantes se manifiesten como metástasis a hígado como carcinoma papilar de tiroides, seminoma testicular, cáncer de ovario, entre otros, así mismo el el 12% de los casos no se logró llegar al origen de la metástasis hepática a pesar de un protocolo de estudio amplio, lo que demuestra que aun en un hospital oncológico el abordaje de estudio es un desafío.

Conclusión

Los resultados permiten concluir que la endoscopia digestiva es una herramienta útil en el estudio inicial de un paciente con cáncer primario no conocido y lesiones hepáticas sugestivas de metástasis ya que tiene un excelente rendimiento diagnóstico para detectar a pacientes con el tumor primario en tubo digestivo con un Área Bajo la Curva de 0.813, con una significancia estadística de $p=0.011$ y bajos falsos positivos.

Sin embargo esta revisión pone en evidencia que una imagen sospechosa de metástasis hepáticas puede tratarse de una lesión hepática benigna, lo que orienta al médico a enfocarse más en el cuadro clínico para determinar los estudios iniciales encaminados a la búsqueda del diagnóstico primario.

Referencias

1. Losa F., Soler G., Estival A., Fernández I., Giménez S. "SOEM clinical guideline on unknown primary cancer (2017)". Clin. Trans. Oncol. 2018; 20:89-96.
2. NCCN Guidelines Version 1.2018. Ocult Primary.
3. Rebollo García Daniel, Contreras Sergio, Granados Moreno Diana Laura. "Abordaje diagnóstico de tumor primario desconocido: la fiebre de origen oscuro de las neoplasias". Med. Int. Mex. Nov-dic 2018; 34(6):896-909.
4. Serna Armas Luis Alfonso. "Metástasis hepática como forma de presentación del cáncer". Rv. Cubana de Medicina. 2015; 54(1): 27-39.
5. Rodríguez Laura, Otero William, Grossó Fabio. "Cáncer metastásico con primario desconocido. Una revisión". Asociación colombiana de Gastroenterología y Endoscopia digestiva. 2018. 134-144.
6. Varadachary Gauri R., N. Raber Martin. The New England Journal of Medicine. 2014; 371:757-765.