

Liffrarmeinvörp af óþekktum uppruna

Anna Margrét
Halldórsdóttir¹,

Bjarni A.
Agnarsson¹,

Hrafn Tulinius²,

Kristín
Bjarnadóttir²,

Jón Gunnlaugur
Jónasson¹

Ágrip

Tilgangur: Um 5% krabbameinssjúklinga greinast með æxli af óþekktum uppruna (3-4% á Íslandi). Af þeim hafa 10-30% meinvörp í lifur. Lifrarmeinvörp af óþekktum uppruna er því ekki sjaldgæft vandamál. Meinafræðingar eru oft beðnir um að skoða sýni frá lifrarmeinvörpum og koma með tillögur um staðsetningu frumæxlis. Í þessari rannsókn eru teknar saman upplýsingar um uppruna og vefjagerð lifrarmeinvörpa af óþekktum uppruna.

Efniviður og aðferðir: Leitað var í skrá Rannsóknastofu Háskólans í meinafræði að öllum skráðum grófnálsýnum frá meinvörpum í lifur frá árunum 1987-1996. Alls fundust sýni frá 176 sjúklingum. Útilokaðir voru 92 sjúklingar sem höfðu þekkt frumæxli eða vísbendingu um upprunastað. Þeir 84 sjúklingar sem eftir voru töldust hafa meinvörp af óþekktum uppruna. Könnuð var niðurstaða vefjagreiningar í gögnum Rannsóknastofunnar. Leitað var í Krabbameinsskrá Krabbameinsfélags Íslands að upplýsingum um endanlega vefjagreiningu og staðsetningu frumæxlis.

Niðurstöður: Krabbameinsskrá gaf upplýsingar um staðsetningu frumæxlis hjá 55 sjúklingum af 84 sem greindust með lifrarmeinvörp af óþekktum uppruna. Algengustu frumæxlin (75%) voru krabbamein í brisi (15), lunga (13) og ristli/endaþarmi (12). Hjá 33 sjúklingum af 55 var vefjagerðin kirtlakrabbamein (adenocarcinoma). Hjá körlum voru 83% kirtlakrabbameinsmeinvörpa upprunnin í ristli eða brisi, en 67% hjá konum, þar sem 20% komu frá gallblöðru/gallvegum.

Ályktanir: Í tveimur þriðju tilfella kom upprunastaður að lokum í ljós fyrir lifrarmeinvörp af óþekktum uppruna. Algengustu frumæxlin voru krabbamein í brisi, lungum og ristli/endaþarmi. Kirtlakrabbamein var vefjagreiðingin í 60% tilfella.

Inngangur

Æxli af óþekktum uppruna er skilgreint sem sjúkdómur þar sem meinvörp eru til staðar en frumæxlið er ekki þekkt. Um það bil 5% krabbameinssjúklinga falla í þennan flokk samkvæmt erlendum rannsóknum (1) en á Íslandi hefur hlutfallið verið 3-4% samkvæmt Krabbameinsskrá. Rannsóknir hafa sýnt að 10-30% sjúklinga með æxli

ENGLISH SUMMARY

Liver metastases of unknown origin

Halldórsdóttir AM, Agnarsson BA, Tulinius H, Bjarnadóttir K, Jónasson JG

Læknablaðið 2000; 86: 661-5

Objective: Approximately 5% of cancer patients are diagnosed with tumour of unknown origin (3-4% in Iceland). Of those 10-30% have liver metastases. Liver metastases of unknown origin is thus not an uncommon problem. In the present study information about the origin and histology of liver metastases of unknown origin was compiled.

Material and methods: Records of all biopsies from liver metastases performed in the years 1987-1996 were retrieved from the medical database of the Department of Pathology at the University of Iceland. The biopsies came from a group of 176 patients. Ninety-two cases, in which the origin of the primary tumour was suspected or known, were excluded from the study, leaving 84 cases where the primary was completely unknown. The database of the Icelandic Cancer Society was used to gather data about the final tissue diagnosis and the location of the primary tumour when known.

Results: The Cancer Society data revealed the location of the primary tumour in 55 of the 84 cases of liver metastases of unknown origin. The most prevalent (75%) primary tumours were cancers of the pancreas (15), lung (13) and colon/rectum (12). The tissue diagnosis was adenocarcinoma in 33 of the 55 cases. In the male patients 83% of the adenocarcinoma metastases came from the colon/rectum or pancreas. The corresponding figure for the female patients was 67%, while 20% of the tumours in females originated in the gallbladder and biliary tree.

Conclusions: In two thirds of the cases of liver metastases of unknown origin the primary tumour was later discovered. The most prevalent tumours were cancers in the pancreas, lung and colon/rectum. Adenocarcinoma was the tissue diagnosis in 60% of cases.

Key words: liver metastases, tumor of unknown origin, primary tumor.

Correspondence: Jón Gunnlaugur Jónasson. E-mail: jongj@rsp.is

af óþekktum uppruna hafa meinvörp í lifur (2,3). Lifrarmeinvörp geta því verið fyrsta merki um illkynja sjúkdóm. Helstu einkenni sjúklinga með

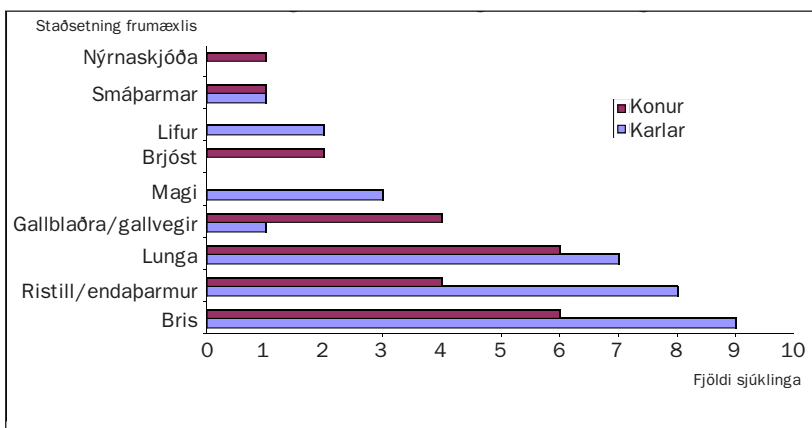
¹Frá Rannsóknastofu Háskólans í meinafræði,

²Krabbameinsfélagi Íslands. Bréfaskipti, fyrirspurnir: Jón Gunnlaugur Jónasson, Rannsóknastofu Háskólans í meinafræði, Landspítala Hringbraut, 101 Reykjavík. Netfang: jongj@rsp.is

Lykilord: meinvörp í lifur, æxli af óþekktum uppruna, frumæxli.

Tafla I. Staðsetning frumæxlis hjá 55 sjúklingum með lifrarmeinvörp sem voru af óþekktum uppruna við greiningu.

Staðsetning æxlis	Karlur		Konur	
	Fjöldi	Hlutfall (%)	Fjöldi	Hlutfall (%)
Bris	9	(29)	6	(25)
Ristill/endaþarmur	8	(26)	4	(17)
Lunga	7	(23)	6	(25)
Gallblaðra/gallvegir	1	(3)	4	(17)
Magi	3	(10)	0	(0)
Brjóst	0	(0)	2	(8)
Lifur	2	(6)	0	(0)
Smáþarmar	1	(3)	1	(4)
Nýrnaskjóða	0	(0)	1	(4)
Samtals	31	(100)	24	(100)



Mynd 1. Staðsetning frumæxlis hjá 55 sjúklingum sem greindir voru með lifrarmeinvörp af óþekktum uppruna. Upplýsingar um staðsetningu frumæxlis voru fengnar frá Krabbameinsskrá. Bris, ristill/endaþarmur og lunga eru þrjú algengustu upprunastaðirnir.

lifrarmeinvörp eru kviðverkir, þaninn kviður og gula auk almennra einkenna um illkynja sjúkdóm (4). Oft eru lifrarendsím í blóði hækkðuð, sérstaklega ALP (4), og myndgreiningarrannsóknir sýna hnúta í lifur.

Pegar sjúklingur greinist með meinvörp í lifur er yfirleitt gerð tilraun til þess að finna frumæxlið. Mælt hefur verið með að taka fljótlega grófnálsýni úr hnútunum til vefjagreiningar (5,6). Til Rannsóknastofu Háskólans í meinafræði berst árlega nokkuð af sýnum frá meinvörpum í lifur þar sem óskað er aðstoðar meinafræðinga við að finna upprunastað æxlisins. Erfitt getur reynst að spá fyrir um staðsetningu frumæxlis út frá vefjagerðinni einni, því krabbamein frá mismunandi líffærum geta haft svipað vefjafraðilegt útlit. Á þetta sérstaklega við um kirtlakrabbamein (adenocarcinoma) (5,7). Því einskorðast svar frá meinafræðingi í flestum tilfellum við greiningu á æxlisgerð, auk þess sem stungið er upp á líklegum upprunastöðum.

Rannsóknir á þessu efni eru fáar og yfirleitt smáar í sniðum, auk þess að vera margar komnar til ára sinna. Því vaknaði áhugi á að taka saman upplýsingar um sýni frá lifrarmeinvörpum af óþekktum uppruna sem borist hafa til Rannsóknastofu Háskólans í meinafræði. Megintilgangurinn var að kanna hve oft hefði tekist að finna frumæxlið, en ekki síður að athuga hvaða frumæxli væru algengust. Einnig var athugað hvaða vefjagerðir væru algengastar.

Efniviður og aðferðir

- Leitað var í skrá Rannsóknastofu Háskólans í meinafræði að öllum skráðum grófnálsýnum frá meinvörpum í lifur frá 10 ára tímabili, 1987-1996. Alls fundust grófnálsýni frá 176 sjúklingum frá þessu 10 ára tímabili.
- Útilokaðir voru 92 sjúklingar þar sem fram kom í beiðni læknis að frumæxli var þekkt, eða klínísk vísbending um upprunastað lá fyrir. Þeir sjúklingar sem eftir voru, 84 talsins, töldust hafa meinvörp af óþekktum uppruna.
- Varðandi þessa 84 sjúklinga var könnuð niðurstaða vefjagreiningar í gögnum Rannsóknastofu Háskólans í meinafræði. Sömuleiðis var skráður aldur sjúklinga og kyn samkvæmt upplýsingum á vefjasvörum.
- Leitað var að upplýsingum um endanlega greiningu og staðsetningu frumæxlis fyrir sjúklingana 84 í Krabbameinsskrá Krabbameinsfélags Íslands. Einnig var athugað hvernig staðsetningin hefði verið ákvörðuð, það er með krufningu, skurðaðgerð, myndgreiningarrannsóknum eða eftir klínískum upplýsingum. Tölvunefnd og Vísindasiðanefnd veittu leyfi til birtingar niðurstaðna úr rannsókninni.

Niurstöður

Alls gaf Krabbameinsskrá upplýsingar um upprunastað hjá 55 sjúklingum af þeim 84 sem rannsakaðir voru, þannig að hjá tveimur þriðju sjúklinga fannst frumæxlið að lokum. Í þessum hópi var 31 karl og 24 konur. Meðalaldur var 70 ár, yngsti sjúklingurinn var 44 ára en sá elsti 94 ára.

Þrjú upprunastaðir skáru sig úr hvað fjöldi varðar: bris (15), lungu (13) og ristill/endaþarmur (12). Þrjú fjórðu æxlanna komu frá þessum þremur líffærum, en aðrir upprunastaðir voru mun sjaldgæfari (tafla I, mynd 1).

Hlutfall bris- og lungnakrabbameins var svipað hjá körlum og konum, en uppruni í ristli var nokkuð algengari hjá körlum en konum. Fleiri tilfelli gallblöðrukrabbameins greindust hjá konum en körlum, en hafa verður í huga að um fá tilfelli er að ræða.

Kirtlakrabbamein var algengasta vefjagreiningin, en 60% allra meinvarpa voru af þeirri gerð. Smáfrumukrabbamein var 13% æxla, silfurfrumuæxli (carcinoid tumor) 9%, en aðrar gerðir voru sjaldgæfari. Ekki var munur á tíðni kirtlakrabbameins eftir kyni, en smáfrumukrabbamein var hlutfallslega algengara hjá körlum (16%) en konum (8%). Aftur á móti voru silfurfrumuæxli tíðari hjá konum (13%) en körlum (6%) (tafla II, mynd 2). Dreifing vefjagerða var svipuð hjá þeim 29 sjúklingum sem höfðu óþekktan upprunastað við andlát, en 52% þeirra höfðu kirtlakrabbamein.

Langflest briskrabbameinanna voru kirtlakrabbamein, eða 13 af 15, en tvö æxlanna flokkuðust sem krabbamein ENT (ekki nánar tilgreint). Öll ristiltílfellin voru kirtlakrabbamein. Af lungnakrabbameinum var um helmingur af smáfrumugerð, eða sjö af 13. Tvö æxlanna voru flöguþekjukrabbamein, tvö voru silfurfrumuæxli, en eitt krabbamein ENT og eitt stórfrumukrabbamein.

Nókkur munur var á líklegasta uppruna kirtlakrabbameins eftir kyni. Hjá körlum voru 44% upprunnin í ristli en 27% hjá konum. Hins vegar voru 20% kirtlakrabbameina kvenna upprunnin í gallblöðru eða gallvegum, en aðeins 6% kirtlakrabbameina karla. Svipað hlutfall kirtlakrabbameina kom frá brisi, 39% hjá körlum en 40% hjá konum (myndir 3 og 4).

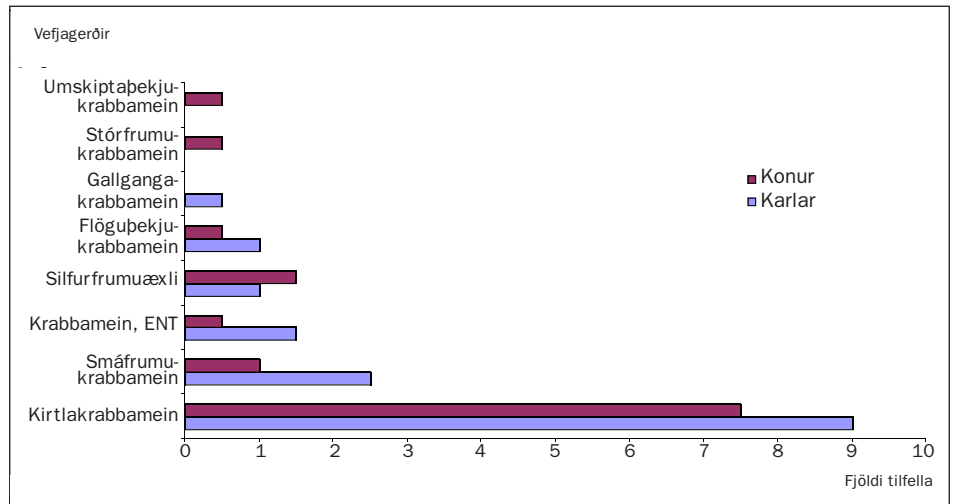
Niðurstöður um staðsetningu frumæxlis voru byggðar á krufningu í 19 tilfellum (35%). Myndgreiningarrannsóknir lágu að baki 15 (27%) greininga. Níu sinnum (16%) var stuðst við klínískar upplýsingar. Þrisvar fékkst greining með ástungu á viðkomandi líffæri, en einu sinni var æxlið fjarlægð með aðgerð. Í átta tilvikum (15%) var ekki tekið fram í gögnum Krabbameinsskrár hvernig staðsetning frumæxlis var ákveðin.

Umræða

Í þessari rannsókn fannst upprunastaður í 66% tilfella þegar lifrarmeinvörp af óþekktum uppruna voru skoðuð. Hjá 43% sjúklinga fannst frumæxlið fyrir andlát sjúklings, en hjá 23% fannst upprunastaður við krufningu. Því tekst í innan við helmingi tilfella að greina uppruna meinvarpanna á meðan sjúklingurinn er á lífi. Í talsverðum hópi sjúklinga (16%) virðist greining ekki byggð á sérhæfðum rannsóknnum, heldur mati læknis og hjá svipuðum hópi sjúklinga var ekki tekið fram hvernig greining var fengin. Alls er því tæpur þriðjungur greininga á upprunastað fenginn með klínísku mati eða óþekktum aðferðum og er því ekki ljóst hversu nákvæmar þær greiningar eru.

Algengustu frumæxlin reyndust vera briskrabbamein, lungnakrabbamein og ristil-/endaþarmskrabbamein (75% tilfella). Þessar niðurstöður eru í samræmi við aðrar rannsóknir á þessu efni (8). Birtar voru niðurstöður rannsóknar á 500 sjúklingum sem greindust með lifrarmeinvörp af óþekktum uppruna. Alls reyndist unnt að finna upprunastað í 135 tilfellum (27%). Lungu, ristill og bris voru þrjár algengustu staðirnir og höfðu samtals 70 sjúklingar af 135 (51%) meinvörp frá þessum þremur stöðum (8).

Greinist sjúklingur með æxli af óþekktum



Mynd 2. Vefjagerðir 55 lifrarmeinvarpa sem voru af óþekktum uppruna við greiningu en höfðu skráðan upprunastað í Krabbameinsskrá. Kirtlakrabbamein er algengasta vefjagerðin hjá bæði körlum og konum.

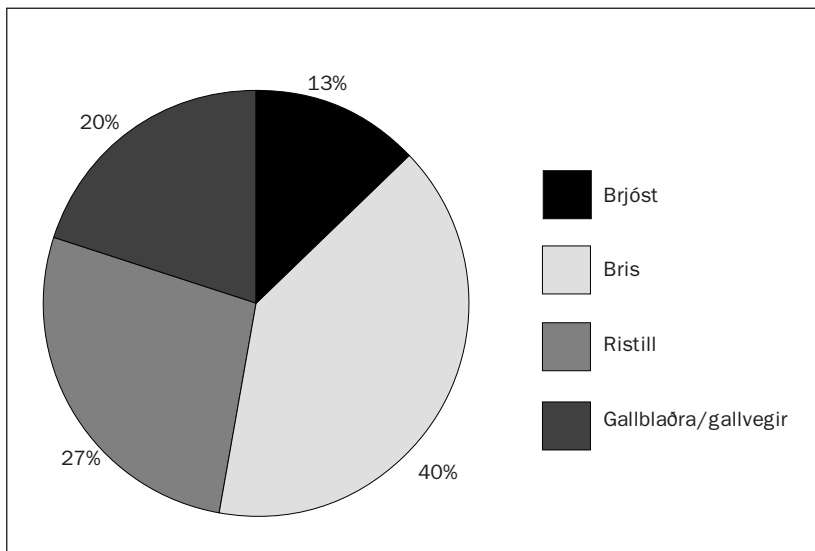
Umskiptaþekjukrabbamein = transitional cell carcinoma. Silfurfrumuæxli = carcinoid tumor. Kirtlakrabbamein = adenocarcinoma. ENT = ekki nánar tilgreint.

Tafla II. Vefjagerðir lifrarmeinvarpa hjá 55 sjúklingum, 31 karli og 24 konum. Kirtlakrabbamein er algengasta vefjagerðin hjá báðum kynjum. ENT = ekki nánar tilgreint silfurfrumuæxli = carcinoid tumour umskiptaþekjukrabbamein = transitional cell cancer

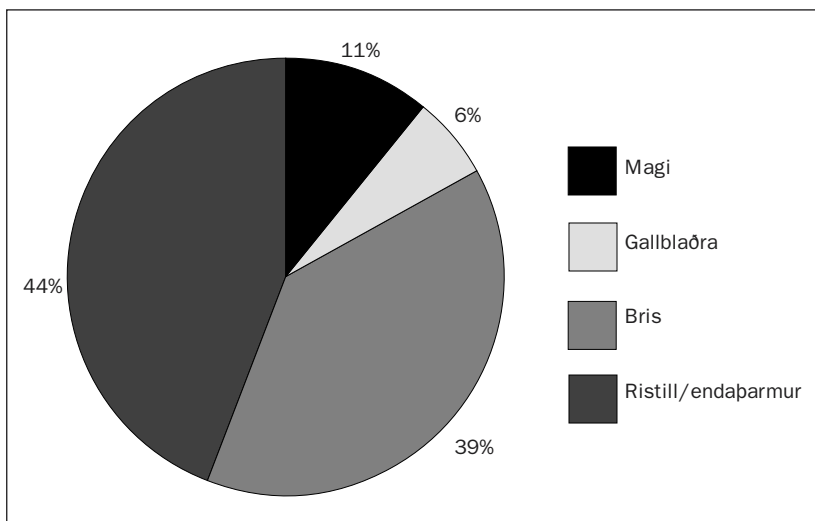
Vefjagerð	Karlar		Konur	
	Fjöldi	Hlutfall (%)	Fjöldi	Hlutfall (%)
Kirtlakrabbamein	18	(58)	15	(63)
Smáfrumukrabbamein	5	(16)	2	(8)
Krabbamein, ENT	3	(10)	1	(4)
Silfurfrumuæxli	2	(6)	3	(13)
Flöguþekjukrabbamein	2	(6)	1	(4)
Gallgangakrabbamein	1	(3)	0	(0)
Stórfrumukrabbamein	0	(0)	1	(4)
Umskiptaþekjukrabbamein	0	(0)	1	(4)
Samtals	31	(100)	24	(100)

uppruna hefur verið mælt með takmarkaðri leit að frumæxli með því að skoða sjúkling, fá blóðrannsóknir, leita að blóði í hægðum (Haemoccult próf), röntgenmynd af brjóstholi og tölvusneiðmynd af kviði og grindarholi (5,6,9). Með hliðsjón af staðsetningu algengustu frumæxlanna í þessari rannsókn (bris, ristill, lungu) virðast þessar leiðbeiningar vera viðeigandi. Dýrar og tímafrekar röntgen- og speglunarrannsóknir á einkennalausum svæðum leiða til greiningar í innan við 10% tilfella (10). Þar sem sjúklingar með meinvörp í lifur hafa slæmar horfur (2,11), er yfirleitt reynt að hlífa þeim við erfiðum rannsóknum.

Kirtlakrabbamein var langalgengasta vefjagreiningin (60%). Þessi niðurstaða er einnig í samræmi við eldri rannsóknir sem hafa sýnt að um kirtlakrabbamein er að ræða í um 65-67% tilfella (8,12). Úttekt á 139 sjúklingum með æxli af óþekktum uppruna og meinvörp í lifur sýndi að 93 (67%) höfðu kirtlakrabbamein, 24 (17%) krabbamein ENT og 18 (14%) æxli af taugainnkirtlatoga (neuroendocrine). Aðrar gerðir voru mun sjaldgæfari (8). Hátt hlutfall



Mynd 3. Uppruni lifrarmeinvarpa af kirtlakrabbameinsgerð hjá 15 konum. Briskrabbamein er algengasta frumæxlið samkvæmt Krabbameinsskrá, en þar á eftir kemur krabbamein í ristli og gallvegum.



Mynd 4. Uppruni lifrarmeinvarpa af kirtlakrabbameinsgerð hjá 18 körlum. Bris- og ristilkrabbamein eru tvö algengustu frumæxlin (samtals 83%) samkvæmt Krabbameinsskrá.

kirtlakrabbameins endurspeglar þá staðreynd að flest æxli sem meinverpast í lifur eru upprunnin í meltingarvegi.

Í flestum tilfellum snýst því vandamálið um að finna uppruna meinvarpa frá kirtlakrabbameini. Hjá körlum voru 83% kirtlakrabbameina komin frá tveimur stöðum, það er ristli eða brisi, en hlutfallið var 67% hjá konum. Þessi munur útskýrist af því að heldur færri æxli voru upprunnin í ristli hjá konum, en hins vegar voru gallblöðru- og gallvegakrabbamein meira áberandi í þeim hópi. Þessum niðurstöðum ber þó að taka með nokkurri varúð vegna þess hve fá tilfelli er um að ræða. Fjöldi sjúklinga með bris- og gallvegakrabbamein í þessum hópi endurspeglar hve erfið þessi æxli geta verið í greiningu.

Eins og áður hefur verið bent á geta

kirtlakrabbamein frá mismunandi líffærum haft líkt vefjafræðilegt útlit, þannig að hefðbundin smásjárskoðun hefur takmarkað gildi við að finna uppruna meinvarpa af kirtlakrabbameinsgerð (5,7). Sérlítanir geta verið mikil viðbót við hefðbundna smásjárskoðun og hefur CK7/CK20 ónæmislitun umtalsvert notagildi við greiningu á upprunastað kirtilmyndandi meinvarpa í lifur (7,13,14). Vænta má þess að fleiri rannsóknir á þessu sviði komi fram, og hugsanlega eiga sérlítanir eftir að skipta verulegu máli við leit að frumæxli í framtíðinni.

Þau æxli sem ekki voru af kirtlakrabbameinsgerð voru oft af smáfrumu- eða silfurfrumugerð. Öll smáfrumuæxlin komu frá lungum, sem ekki kemur á óvart. Þó smáfrumuæxli séu þekkt í öðrum líffærum svo sem brisi, vélinda og ýmsum fleiri stöðum, eru þau sjaldgæf annars staðar en í lungum. Silfurfrumuæxli hafa nokkra sérstöðu, því horfur sjúklinga með meinorpin silfurfrumuæxli eru sýnu betri en sjúklinga með meinvörp af öðrum toga, til að mynda frá kirtilæxlum, auk þess sem þessir sjúklingar fá gjarnan sérhæfða lyfjameðferð (2,8). Mikilvægt er því að þau séu rétt greind til þess að sjúklingarnir hljóti viðeigandi meðferð.

Annað æxli sem miklu máli skiptir að greina er brjóstakrabbamein. Að vísu er sjaldgæft að brjóstakrabbamein greinist fyrst vegna meinvarpa (5) og í þessari rannsókn fundust einungis tvö tilfelli af brjóstakrabbameini hjá 55 sjúklingum. Hins vegar þurfa þessir sjúklingar oft sérhæfða meðferð (hormónameðferð) sem greinir þá frá öðrum hópum. Alltaf ætti því að hafa þennan möguleika í huga hjá sjúklingum sem greinast með lifrarmeinvörp.

Sjúklingar með meinvörp af óþekktum uppruna hafa talsvert verið rannsakaðir á undanföllum árum. Fundist hafa undirhópar sem virðast hafa gagn af meðferð með krabbameinslyfjum og/eða geislum (5), en kirtlakrabbameinsmeinvörp og lifrarmeinvörp almennt eru meðal þeirra æxla sem ekki hafa verið talin lyfjanæm. Það kemur ekki á óvart þar sem krabbamein upprunnin í meltingarvegi (flestar kirtlakrabbamein og lifrarmeinvörp koma þaðan) svara lyfjameðferð yfirleitt illa. Í nýlegri rannsókn á 216 sjúklingum með meinvörp í lifur af óþekktum uppruna kveður þó við nokkurn annan tón en þar höfðu sjúklingar, sem fengu krabbameinslyfjameðferð, lægri dánartíðni en þeir sem enga slíka meðferð fengu og voru áhrif lyfjameðferðarinnar mest hjá sjúklingum með kirtlakrabbamein (8). Þó staðfesta þurfi þessar niðurstöður með fleiri rannsóknum, vekja þær von um að í framtíðinni takist að þróa lyfjameðferð sem gagnist þessum sjúklingum.

Eins og áður sagði hafa sjúklingar með meinvörp í lifur slæmar horfur. Því mætti velta fyrir sér tilgangi þess að rannsaka þennan hóp og leita að upprunastað sjúkdómsins. Við teljum tvö atriði skipta hér

mestu máli. Í fyrsta lagi getur þessi vitneskja skipt sjúklinginn sjálfan og jafnvel fjölskyldu hans talsverðu máli. Mikið áfall er að greinast með æxli sem hefur slæmar horfur, en sú reynsla getur verið ennþá erfiðari ef uppruni æxlisins er óþekktur. Sjúklingar eru sífellt betur upplýstir og vilja fá svör við ýmsum spurningum sem óhjákvæmilega vakna við þessar aðstæður. Í öðru lagi getur vefjagerð og staðsetning æxlisins skipt máli fyrir meðferð og/eða horfur eins og í dæmunum hér að framan um brjóstakrabbamein og silfurfrumuæxli. Að lokum er rétt að geta þess að nákvæm greining á lifrarmeinvörpum getur hugsanlega skipt meira máli í framtíðinni, þegar rannsóknum á lyfjameðferð illkynja sjúkdóma hefur miðað lengra fram á við.

Heimildir

1. Abbruzzese JL, Ruber MN. Unknown primary carcinoma. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, eds. *Clinical Oncology*. New York: Churchill Livingstone; 1995: 1833-45.
2. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, Raber MN, Lenzi R, Frost F. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1272-80.
3. Holmes FF, Fouts TL. Metastatic cancer of unknown primary site. *Cancer* 1970; 26: 816-20.
4. Fenster LF, Klatskin G. Manifestations of metastatic tumors of the liver. A study of eighty-one patients subjected to needle biopsy. *Am J Med* 1961; 31: 238-48.
5. Hainsworth JD, Greco FA. Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. *N Engl J Med* 1993; 329: 257-63.
6. Ringenber QS, Yarbro JW. Presentations and clinical syndromes of tumors of unknown origin. In: Fer M, Greco FA, Oldham RK, eds. *Poorly differentiated neoplasms and tumors of unknown origin*. Orlando: Grune & Stratton; 1986: 101-20.
7. Tibor T. Adenocarcinomas metastatic to the liver. The value of cytokeratins 20 and 7 in the search for unknown primary tumors. *Cancer* 1999; 85: 171-7.
8. Ayoub JP, Hess KR, Abbruzzese MC, Lenzi R, Raber MN, Abbruzzese JL. Unknown primary tumors metastatic to liver. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2105-12.
9. Karsell PR, Sheedy PF, O'Connell MJ. Computed tomography in search of cancer of unknown origin. *JAMA* 1982; 248: 340-3.
10. Gaber AO, Rice P, Eaton C, Pietrafitta JJ, Spatz E, Deckers PJ. Metastatic malignant disease of unknown origin. *Am J Surg* 1983; 145: 493-7.
11. Kambhu SA, Kelsen DP, Fiore J, Niedzwiecki D, Chapman D, Vinciguerra V, et al. Metastatic adenocarcinomas of unknown primary site. Prognostic variables and treatment results. *Am J Clin Oncol* 1990; 13: 55-60.
12. Nesbit RA, Tattersall MHN, Fox RM, Woods RL. Presentation of unknown primary cancer with metastatic liver disease - management and natural history. *Aust NZ J Med* 1981; 11: 16-9.
13. Loy TS, Calaluce RD. Utility of cytokeratin immunostaining in separating pulmonary adenocarcinomas from colonic adenocarcinomas. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 764-7.
14. Miettinen M. Keratin Immunohistochemistry: update on applications and pitfalls. *Pathol Annu* 1993; 28: 113-43.