

Μεταστατικό μελάνωμα με άγνωστη πρωτοπαδή εστία. Περιγραφή περίπτωσης

Χάλντη Α.^{1,3}, Στρατηγουλάκου Κ.², Καραντάνα Μ.², Σεμερτζίδης Θ.³

Metastatic malignant melanoma from unknown primary site

Khaldi L.¹, Stratigoulakou K.², Karantana M.², Semergidis T.³

¹Dept. of Pathology, ²Dept. of Cytology, ³Dept. of Oral-Maxillofacial Surgery,
University Hospital of Larissa

Metastatic melanoma without a known primary site is well documented in the literature and relatively unusual with an incidence of 2-6%. Its aetiology remains unclear. We hereby present a case of lymph node metastasis of melanoma in a 65 year old patient with no evidence of primary lesion. New metastatic lesions to the skull and small intestine appeared 16 and 21 months respectively after diagnosis. The patient died 37 months after initial diagnosis without evidence of primary tumor.

Key words: *Metastatic melanoma, unknown primary lesion, histology, cytology.*

Το μεταστατικό μελάνωμα με άγνωστη πρωτοπαδή εστία δεν είναι συχνό. Διενώς τα ποσοστά του εμφάνισής του ανέρχονται στο 2-6%. Αν και η ερμηνεία του φαινομένου παραμένει άγνωστη διάφορες θεωρίες για την αιτιολογία του έχουν αναπτυχθεί. Παρουσιάζουμε περίπτωση ασθενούς ηλικίας 65 ετών ο οποίος εμφάνισε μεταστατικό μελάνωμα σε τραχηλικό λεμφαδένα χωρίς πρωτοπαδή αλλοίωση και στη συνέχεια παρουσίασε νέες μεταστατικές αλλοιώσεις στο κρανίο και το λεπτό έντερο 16 και 21 μήνες μετά την πρώτη διάγνωση. Ο ασθενής κατέληξε 37 μήνες μετά την αρχική διάγνωση χωρίς να εκδηλώσει πρωτοπαδές μελάνωμα στο δέρμα ή αλλού. Η περίπτωση σχολιάζεται και γίνεται ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας.

Λέξεις-κλειδιά: *Μεταστατικό μελάνωμα, άγνωστη πρωτοπαδής εστία, ιστολογία, κυτταρολογία*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

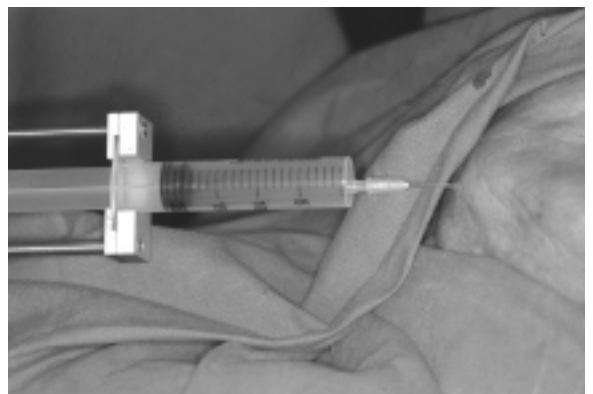
Το κακόηδες μελάνωμα είναι από τα πλέον απρόβλεπτα νεοπλασμάτα, τόσο στη συμπεριφορά όσο και στη μικροσκοπική μορφολογική του εμφάνιση. Οι περιπτώσεις μεταστατικού μελανώματος με άγνωστη πρωτοπαθή εντόπιση είναι λίγες στη διεθνή βιβλιογραφία, το δε ποσοστό τους στις περισσότερες αναφορές κυμαίνεται μεταξύ 2-6% των μελανωμάτων¹, ενώ μια μελέτη υποστηρίζει ότι οι γνήσιες αμελανωτικές βλάβες προσδιορίζονται σε 2-15%². Οι Das Gupta και συν. μελέτησαν για πρώτη φορά αυτό το φαινόμενο σε 47 ασθενείς και καθιέρωσαν τα κριτήρια διάγνωσης³, ενώ η μεγαλύτερη σειρά προέρχεται από την ομάδα του Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York (166 ασθενείς)⁴. Ιδιαίτερη σημασία αποκτά η διερεύνηση τέτοιων αλλοιώσεων στην κεφαλή και στον τράχηλο, όπου τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης μετά από μεταστάση κυμαίνεται από 30 έως 46%^{3,4}. Η παθοφυσιολογία του μελανώματος με "άγνωστη πρωτοπαθή εντόπιση" παραμένει αδιευκρίνιστη. Πολλές θεωρίες αναπτύχθηκαν, όπως το πρωτοπαδές μελάνωμα να εντοπίζεται σε μη ανιχνεύσιμη ανατομική δέση ή να υπάρχουν έκτοπα μελανοκύτταρα στο σημείο εκδήλωσης, όμως η δημοφιλέστερη είναι αυτή της υποστροφής της πρωτοπαδούς δερματικής αλλοίωσης⁵. Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται άρθρο με εμφάνιση δερματικής αλλοίωσης 18 μήνες μετά την πρώτη διάγνωση της μεταστατικής εστίας^{6,7}.

Η αναρροφητική παρακέντηση με λεπτή βελόνη (FNAc) αποτελεί μία από τις κύριες διαγνωστικές μεθόδους για τη διερεύνηση της μεταστατικής λεμφαδενικής νόσου, με στόχο την τυποποίηση και την περαιτέρω θεραπευτική αντιμετώπιση του όγκου. Η χρήση της FNAc (Fine Needle Aspiration cytology) στην προεγχειρητική διάγνωση είναι πλέον αποδεδειγμένα ωφέλιμη, ιδιαίτερα με την καθοδήγηση τεχνικών, όπως οι υπέρηχοι, με ποσοστά ακρίβειας 98,4%^{8,9}. Η περίπτωση μας αφορά σε μεταστατικό μελάνωμα "άγνωστης πρωτοπαδούς εστίας" στον υπογνάθιο λεμφαδένα. Ο ασθενής απεβίωσε τριάντα επτά μήνες μετά τη διάγνωση χωρίς να βρεθεί η πρωτοπαθής εστία.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Παρουσιάζουμε την περίπτωση άνδρα ηλικίας 65 ετών ο οποίος προσήλθε στα εξωτερικά

κά ιατρεία της Γναθοχειρουργικής Κλινικής με προοδευτικά αυξανόμενη διόγκωση δεξιάς υπογναθίου χώρας, από τριμήνου. Από τον κλινικο-εργαστηριακό έλεγχο, η αξονική τομογραφία σπλαχνικού κρανίου και τραχήλου έδειξε μόρφωμα σαφώς περιγράπτο, με περιεχόμενο μέτριας πυκνότητας υγρού και έμμορφων συστατικών και με πιθανή τη διάγνωση κύστης. Ο ασθενής υπεβλήθη σε παρακέντηση διά λεπτής βελόνης της υπογναθίου μάζας σε ύπτια δέση (Εικ. 1). Χρησιμοποιήθηκε syringe holder με σύριγγα 20 cc και βελόνη 21 G. Το ληφθέν υλικό επιστρώθηκε για κυτταρολογική εξέταση και έγιναν χρώσεις Παπανικολάου, ταχεία Hemacolor και May-Gruvald-Giemsa. Στον ίδιο χρόνο, μέσω υπογνάθιας τομής, ο όγκος αφαιρέθηκε υπό τοπική αναισθησία και έγινε ιστολογική εξέταση με χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης (Α-Η). Ανοσοκυτταροχημικές και ανοσοϊστοχημικές χρώσεις έγιναν τόσο στα επιχρίσματα όσο και στις τόμες παραφίνης με αντισώματα για τους δείκτες S-100, HMB-45 και MART-1. Στη συνέχεια, ο ασθενής εισήχθη στην κλινική για λεπτομερέστερη διερεύνηση της βλάβης και υπεβλήθη σε πλήρη ενδοσκοπικό έλεγχο του ανωτέρου αναπνευστικού και σε ολόσωμη υπολογιστική τομογραφία. Κατά την κλινική εξέταση δεν βρέθηκε αλλοίωση του δέρματος που να συνηγορεί υπέρ κακοήδους μελανώματος. Ο βυδοσκοπικός έλεγχος και το σπινθηρογράφημα των οστών ήταν επίσης αρνητικά. Σε αξονική τομογραφία δώρακα παρατηρήθηκαν πολλαπλές υπερπυκνωτικές περιοχές στον πνεύμονα η φύση των οποίων δεν τεκμηριώθηκε ιστολογικά, εφόσον η κυτταρο-

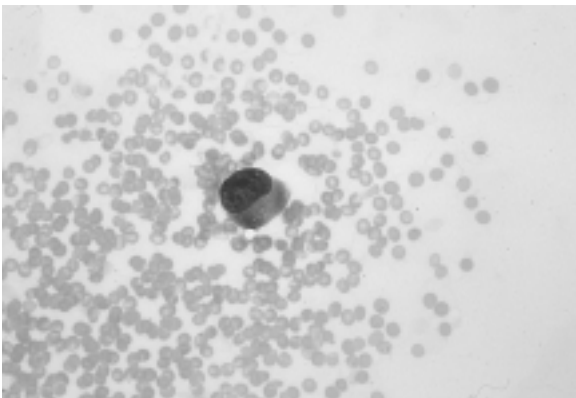


Εικόνα 1. Λήψη υλικού από υπογνάθια διόγκωση με αναρροφητική παρακέντηση διά λεπτής βελόνης.

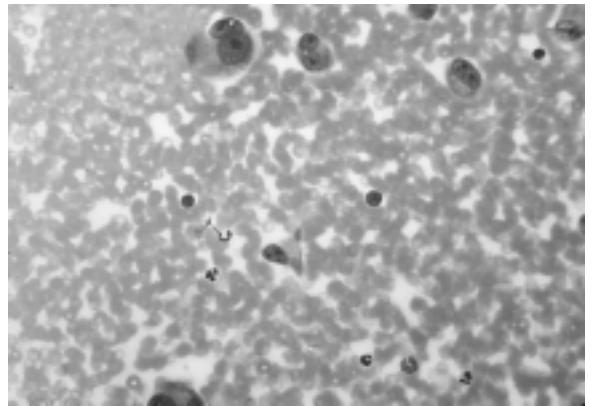
λογική εξέταση των βρογχικών εκκρίσεων και πτυέλων καθώς και ο έλεγχος με βρογχοσκόπηση δεν συνέβαλαν διαγνωστικά. Ο ασθενής παρουσίασε και άλλες μεταστατικές αλλοιώσεις στο κρανίο (με διάβρωση αυτού) και στο λεπτό έντερο δεκαέξι μήνες και εικοσιένα μήνες αντίστοιχα μετά την αρχική διάγνωση, οι οποίες τεκμηριώθηκαν ιστολογικά και ανοσοϊστοχημικά. Τριάντα επτά μήνες μετά την πρώτη διάγνωση ο ασθενής απεβίωσε χωρίς να έχει εμφανίσει πρωτοπαδές μελάνωμα στο δέρμα, ή αλλού.

ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

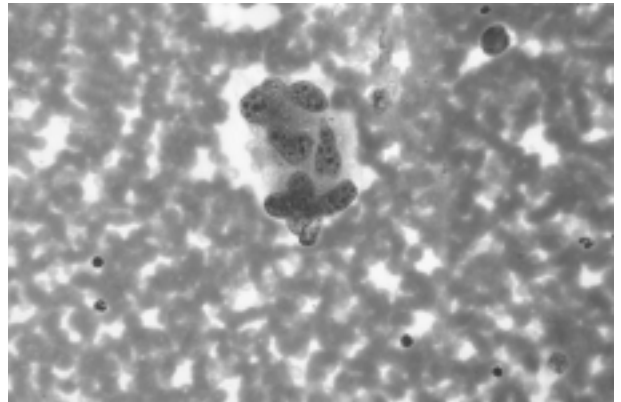
Η μικροσκοπική εξέταση των επιχρισμάτων έδειξε μέτρια κυτταροβρίδια και υπόστρωμα κατα τόπους αιματηρό με άφθονα κυτταρικά συγκρίμματα (debris). Η διάγνωση του μελανώματος βασίστηκε στα μορφολογικά χαρακτηριστικά των κυττάρων που έδειξαν αρκετά μεμονωμένα νεοπλασματικά κύτταρα με εξαιρετική πολυμορφία πολυεδρικά ή επιμήκη, με αρκετό βασίφιλο πρωτόπλασμα, έκκεντρους, ωοειδείς πυρήνες, με εμφανή πυρήνια (Εικ. 2). Επίσης, παρατηρήθηκαν ανώμαλες μορφές διπύρηνων ή πολυπύρηνων κυττάρων (Εικ. 3). Το πρωτόπλασμα των κυττάρων του μελανώματος ήταν φαιό με τη χρώση Giemsa λόγω της παρουσίας μελανίνης σε λεπτό καταμερισμό (Εικ. 4). Τα κυτταρικά άκρα ήταν οξεία ή αποστρογγυλεμένα. Η διαφορική διάγνωση περιελάμβανε χαμηλής διαφοροποίησης επιδηλιακά νεοπλάσματα, λεμφώματα και μεσεγχυματογενούς προέλευσης κακοήδεις όγκους.



Εικόνα 2. Μονοπύρηνιο κακοήδες κύτταρο, έκκεντρος πυρήνας, εμφανές πυρήνιο. Χρώση May-Gruvald-Giemsa (x40).



Εικόνα 3. Διπύρηνες μορφές κακοήδων κυττάρων, έκκεντροι πυρήνες, ευμεγέδη πυρήνια. Χρώση May-Gruvald-Giemsa (x20).

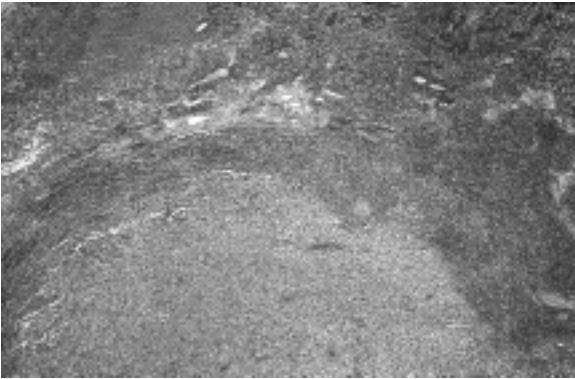


Εικόνα 4. Πολυπύρηνες μορφές κακοήδων κυττάρων, έκκεντροι πυρήνες, αρκετό πρωτόπλασμα, πολλαπλά ευμεγέδη πυρήνια. Χρώση May-Gruvald-Giemsa (x20).

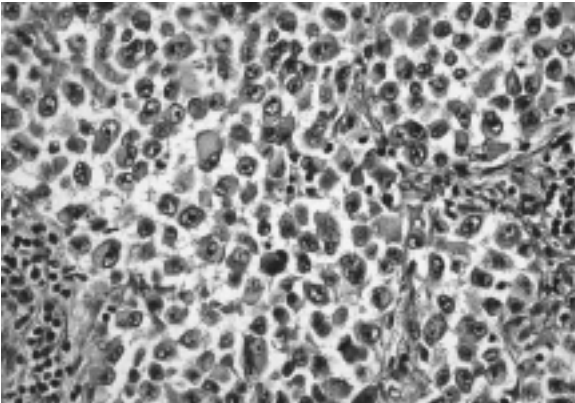
Τα κοκκία μελανίνης που χρώσθηκαν καφεκίτρινα στη χρώση Παπανικολάου και μαύρα στη Giemsa έδεσαν πρόβλημα διαφοροδιάγνωσης από κοκκία αιμοσιδηρίνης, λιποφουσκίνης και άνδρακα.

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

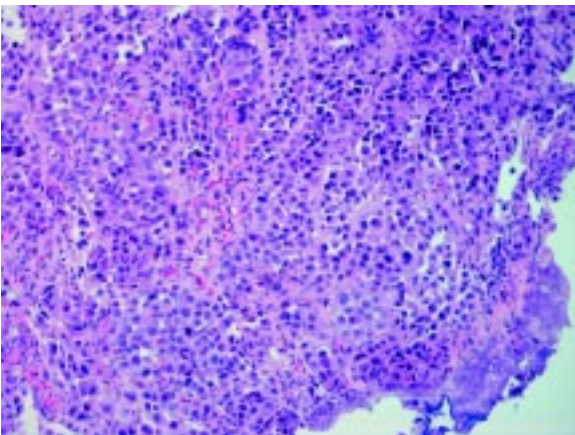
Η ιστολογική εξέταση του εξαιρεθέντος όγκου του υπογονάδιου λεμφαδένα καθώς και των μεταγενέστερων μεταστάσεων έδειξε ανάπτυξη μελανώματος με επιδηλιόμορφα κύτταρα και αρκετά κοκκία μελανίνης (Εικ. 5-7). Οι δείκτες ανοσοκυτταροχημείας και ανοσοϊστοχημείας S-100, HMB-45 και MART-1 εκφράστηκαν θετικά στα κύτταρα του όγκου.



Εικόνα 5. Τραχηλικός λεμφαδένας διηθημένος από κακοήδες μελάνωμα. Χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης (Α-Η) (x2).



Εικόνα 6. Εμφανής παρουσία των κοκκίων μελανίνης στα κύτταρα του όγκου. Χρώση Α-Η (x40).



Εικόνα 7. Διήθηση του χορίου του λεπτού εντέρου από το νεόπλασμα. Χρώση Α-Η (x4).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το κακόηδες μελάνωμα έχει την ιδιαιτερότητα να παρουσιάζει κυτταρική πολυμορφία στη μικροσκοπική του εικόνα, γι' αυτό, συχνά προκύπτουν κατά την μελέτη του διαγνωστικά προβλήματα. Ιστολογικά, τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι ατρακτόμορφα ή υπόστρόγγυλα, μικρά ή μεγάλα, με συχνά ευμεγέδη πυρήνια. Επίσης περιέχουν ενδοκυτταροπλασματικά κοκκία μελανίνης. Η διάγνωση μεταστατικού μελανώματος σε ασθενή χωρίς εμφανή πρωτοπαθή αλλοίωση, αποτελεί πρόβλημα για το δερματολόγο. Τα κριτήρια διάγνωσης που δεσποίστηκαν αρχικά από τους Das Gupta και συν.³ είναι: α) επιβεβαίωση της διάγνωσης του μελανώματος ιστολογικά και ανοσοϊστοχημικά, β) επιβεβαίωση της μεταστατικής φύσης του νεοπλασματος ιστολογικά, γ) απουσία οιασδήποτε μορφής δερματικής βλάβης (όγκου ή σπίλου) και δ) επισταμένη διερεύνηση του ασθενούς τόσο στο δέρμα όσο και στους βλεννογόνους (π.χ. εξέταση ουρογεννητικού συστήματος, ωτορινολαρυγγική και οφθαλμολογική εξέταση κ.λπ.). Η παρουσία μελανοκυττάρων στους λεμφαδένες χωρίς την ύπαρξη δερματικής αλλοίωσης είναι γενικώς αποδεκτή από το 1963^{3,10,11}, καθώς επίσης και η εξαλλαγή των έκτοπων κυττάρων ενός καλοήδους σπίλου σε λεμφαδένα³. Σήμερα, η πλέον αποδεκτή θεωρία είναι αυτή της υποστροφής της πρωτοπαθούς δερματικής βλάβης, ως αποτέλεσμα της μεταβολής της ανοσοαπάντησης που σχετίζεται με τον όγκο και τον ξενιστή (tumor-host immune response). Αυτή η υπόθεση υποστηρίζεται από το γεγονός ότι αναφέρονται διαγνωσμένες περιπτώσεις μελανωμάτων δέρματος οι οποίες έχουν υποστραφεί και όμως έδωσαν μεταστατικές εστίες σε λεμφαδένες μεταγενέστερα⁵.

Περιπτώσεις μεταστατικού μελανώματος αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας έχουν περιγραφεί κυρίως στους λεμφαδένες αλλά και σε άλλα όργανα, όπως το λεπτό έντερο όπου το μελάνωμα απαντάται στο 50-70% των μεταστατικών βλαβών λόγω της αυξημένης αιμάτωσης του οργάνου. Αποτελεί το 30-60% των μεταστάσεων στη χοληδόχο κύστη¹².

Η ανοσοϊστοχημεία παίζει βασικό ρόλο στη διάγνωση των μεταστατικών μελανωμάτων. Η χρήση των S-100, HMB-45, MART-1 και tyrosinase είναι τεκμηριωμένη στη βιβλιογραφία. Η χρήση του δείκτη MAGE-1 δίνει πτωχά ανοσοϊστοχημικά αποτελέσματα, όμως συζητεί-

ται η χρησιμότητα του στην ανοσοτροποποιητική θεραπεία (immunomodulation therapy)¹³.

Από κυτταρολογική άποψη, η αξία της παρακέντησης με λεπτή βελόνη των όγκων της περιοχής του τραχήλου πρωτοπαδών ή μεταστατικών έχει τονισθεί από πολλούς συγγραφείς μέχρι σήμερα^{14,15}. Η αξιοπιστία της μεθόδου αποδεικνύεται από την καδιέρωσή της στην καθημερινή κλινική πράξη διεθνώς κατά τα τελευταία χρόνια. Η συνεργασία με τους κλινικούς και η καλή γνώση του ιστορικού των ασθενών αυξάνουν τη διαγνωστική αποτελεσματικότητα, επιταχύνουν θεραπευτικούς χειρισμούς και συμμετέχουν στη μείωση του κόστους νοσηλείας. Η FNAC είναι μέθοδος εύκολη, αποδεκτή από τον άρρωστο, ασφαλής, ανώδυνη και γρήγορη. Αυτό έχει μεγάλη σημασία για την ταχεία διακίνηση των ασθενών αφού η μέθοδος εφαρμόζεται σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου και αποφεύγονται άσκοπες καθυστερήσεις και ημέρες νοσηλείας. Ακόμη και όταν υπάρχει αντένδειξη για χειρουργική επέμβαση η FNAC μπορεί να είναι διαγνωστική μέθοδος επιλογής, εφ' όσον εφαρμόζεται σωστά και γίνεται ορθή εκτίμηση των μικροσκοπικών ευρημάτων. Η εμφύτευση καρκινικών κυττάρων στην πορεία της βελόνας αποτελεί σπάνιο ενδεχόμενο. Ακόμη σπανιότερες είναι οι φλεγμονές ως επιπλοκή. Εντός του αυλού της βελόνης έχει υπολογισθεί ότι αναρροφώνται μέχρι 100.000 κύτταρα. Στην περίπτωση μας, η FNAC συνέβαλε ουσιαστικά στον έγκαιρο σχεδιασμό μίας σωστής διαγνωστικής προσπέλασης με όλες τις απαραίτητες εξετάσεις που ακολούθησαν. Η ιστολογική εξέταση και οι ανοσοχρώσεις επιβεβαίωσαν την κυτταρολογική εκτίμηση. Για την αντιμετώπιση των μελανωμάτων άγνωστου πρωτοπαδούς εστίας προτείνεται ο περιοχικός λεμφαδενικός καθαρισμός (regional lymphadenectomy) στις περιπτώσεις που η μετάσταση εκδηλώθηκε σε λεμφαδένα³. Οι Schagenlauff και συν. συνιστούν να ισχύσουν τα ίδια κριτήρια στη σταδιοποίηση των μελανωμάτων άγνωστου πρωτοπαδούς με αυτά των μελανωμάτων γενικά και κατά συνέπεια να ακολουθούνται τα ίδια θεραπευτικά πρωτόκολλα¹.

Όσο αφορά στην πρόγνωση, έχουν διατυπωθεί αντικρουόμενες απόψεις. Ορισμένοι επισημαίνουν ότι τα μελανώματα της κεφαλής και του τραχήλου είναι πιο επιδετικά και έχουν χειρότερη πρόγνωση^{16,17}, άλλοι όμως υποστηρίζουν ότι μελανώματα άγνωστου πρωτοπαδούς

εστίας τα οποία εμφάνισαν μετάσταση στο ίδιο ανατομικό σημείο με τις περιπτώσεις μελανωμάτων με γνωστή πρωτοπαδή αλλοίωση έχουν καλύτερη πρόγνωση από τα τελευταία¹⁸.

Ο ασθενής μας μετά τη διάγνωση ήταν υπό στενή παρακολούθηση με τη συνεργασία της Πνευμονολογικής Κλινικής και δεν παρουσίασε δερματική ή άλλη πρωτοπαδή βλάβη. Παρόμοια περίπτωση αναφέρεται στη βιβλιογραφία σε ασθενή που όμως μετά 18 μήνες παρουσίασε δερματικό μελάνωμα στον αντίχειρα⁷. Ο ασθενής μας παρουσίασε ιστολογικά επιβεβαιωμένες μεταστατικές αλλοιώσεις στο κρανίο (μετά 16 μήνες) και μεταστάσεις στο λεπτό έντερο (21 μήνες μετά) και κατέληξε 37 μήνες μετά την αρχική διάγνωση χωρίς να εμφανίσει δερματική βλάβη.

Ο καρκίνος με άγνωστη πρωτοπαδή εστία (cancer of unknown primary-CUP), συμπεριλαμβανομένου του μεταστατικού μελανώματος, είναι η τέταρτη πιο συχνή αιτία θανάτου σε άνδρες και γυναίκες¹⁹. Όλοι οι ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα πρέπει να διερευνώνται λεπτομερώς πριν χαρακτηρισθούν "άγνωστου πρωτοπαδούς", όχι μόνο για υποστραφείσα δερματική αλλοίωση ή μεταγενέστερη εμφάνισή της, αλλά και για τυχόν παρουσία μελανώματος σε άλλα όργανα. Σε κάθε περίπτωση επιβάλλεται η στενή παρακολούθησή τους μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Schlagenhauff B, Stroebel W, Ellwanger U, Meier F, Zimmermann C, Breuninger H, et al. Metastatic melanoma of unknown primary origin shows prognostic similarities to regional metastatic melanoma. *Cancer* 80:60-65, 1997.
2. Giuliano AE, Moseley HS, Morton DL. Clinical aspects of unknown primary melanoma. *Ann Surg* 191:98-104, 1980.
3. Das Gupta T, Bowden L, Berg JW. Malignant melanoma of unknown primary origin. *Surg Gynecol Obstet* 117:341-345, 1963.
4. Chang P, Knapper Wh. Metastatic melanoma of unknown primary. *Cancer* 49(6):1106-1111, 1982.
5. Fisher SR, Seigler HF, George SL. Therapeutic prognostic considerations of head and neck melanoma. *Ann Plast Surg* 28:78-80, 1992.
6. Wong JH, Cagle LA, Morton DL. Surgical treatment of lymph nodes with metastatic melanoma from unknown primary site. *Arch Surg* 122:1380-1383, 1987.

7. Voit C, Mayer T, Proebstle TM, Weber L, Kron M, Krupiński M, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology in the early detection of melanoma metastases. *Cancer* 90(3):186-193, 2000.
8. Panagopoulos E, Murray D. Metastatic malignant melanoma of unknown primary origin: a study of 30 cases. *J Surg Oncol* 23:8-10, 1983.
9. Schoengen A, Binder T, Faiss S, Weber L, Zeelen U. Fine needle aspiration cytology of metastatic malignant melanoma. Improvement of results with ultrasound control. *Hautarzt* 44(11):703-707, 1993.
10. Shenoy BV, Fort L III, Benjamin SP. Malignant melanoma primary in lymph node: the case of missing link. *Am J Surg Pathol* 11:140-146, 1987.
11. Kumar M, DeBono B, Sommerlad BC. Metastatic malignant melanoma of unknown primary site: a case of a possible primary declaring itself 18 month after the secondaries. *Br J Plastic Surg* 51:258-259, 1998.
12. Crippa S, Bovo G, Romano F, Mussi Ch, Uggeri F. Melanoma metastatic to gallbladder and small bowel: report of a case and review of the literature. *Melanoma Res* 14(5):427-430, 2004.
13. Gajjar NA, Cochran AJ, Binder SW. Is MAGE-1 expression in metastatic malignant melanomas really helpful? *Am J Surg Pathol* 28:883-888, 2004.
14. Koss LG, Woyke S, Olszewski W. Aspiration biopsy; Cytologic interpretation and histologic basis. In: Igaku-Shoin, New York, 1984, 3-5.
15. Orell SR, Sterrett G, Walters MNI, Whitaker D. Fine needle aspiration cytology, 3rd ed. Churchill Livingstone, 1999.
16. Chieng DC, Cangiarella JF, Waisman J, Cohen JM. Fine-needle aspiration cytology of desmoplastic malignant melanoma metastatic to the parotid gland: case report and review of the literature. *Diag Cytopathol* 22(2):97-100, 2000.
17. Semergidis T, Iatrou I, Spiliadi G, Martis C. Temporal skin melanoma metastatic to parotid gland. *Proc. Vol. 2nd Med. Congress O.M.F.S. Mouduzzi Ed, Bologna, 315-321, 1993.*
18. Anbari KK, Schuchter LM, Bucky LP, Mick R, Synnestvedt M, DuPont Guerry IV, et al. Melanoma of unknown primary site. Presentation, treatment, and prognosis-A single institution study. *Cancer* 79:1816-1821, 1997.
19. Chorost MI, Lee MC, Yeoh CB, Molina M, Ghosh BC. Unknown primary. *J Surg Oncol* 87:191-203, 2004.

Corresponding author:

Lubna Khaldi
Menelaou 137
176 76 Kallithea
Athens

Υπεύθυνη αλληλογραφίας:

Λούμπνα Χάλδη
Μενελάου 137
176 76 Καλλιθέα
Αθήνα