

Papel del patólogo en el estudio de las metástasis de origen desconocido

R. J. Luque / F. Elósegui

El carcinoma metastásico de origen desconocido es un problema clínico que entraña importantes dificultades de manejo. Hasta el 10-15% de los cánceres sólidos pueden llegar a presentarse de esta forma y en concreto en cabeza y cuello, entre el 3 y 9% de las neoplasias corresponden a esta categoría. Muchos de los tumores metastásicos son poco diferenciados, lo que no permite una orientación acerca de su origen y por otro lado el aspecto histológico de la mayoría de los adenocarcinomas bien o moderadamente diferenciados o los carcinomas epidermoides no es órgano-específico. Esto ha hecho que en los últimos años la investigación en este campo se haya centrado en la aplicación de técnicas complementarias que puedan aportar mayor información que la morfología aislada.

Ante un nódulo cervical probablemente metastásico, el patólogo ha de usar toda la batería de pruebas diagnósticas a su alcance: la base, por supuesto, será la morfología de la lesión, sobre la cual aplicaremos las técnicas de inmunohistoquímica, que ponen de manifiesto la expresión de determinados marcadores que conforman el fenotipo de la neoplasia. Aún limitadas a algunos laboratorios con la equipación apropiada (generalmente, Centros de Referencia), las técnicas de Patología Molecular muestran un papel prometedor en este campo, y a éstas se han de añadir técnicas de reciente apa-

rición como la Proteómica, cuya aplicación en la actualidad es puramente experimental. Para la aplicación de estas técnicas se pueden utilizar los diversos tipos de muestras que maneja el patólogo en su labor diagnóstica rutinaria:

-Citología: Punción-Aspiración con Aguja Fina (PAAF).

-Biopsia:

- Biopsia intraoperatoria.
- Biopsia convencional, incluida en parafina.

Estructuraremos esta exposición en base al tipo de muestra manejado, mostrando las ventajas y limitaciones de cada una de ellas.

Punción Aspiración con Aguja Fina

La punción-aspiración con aguja fina es una técnica de uso común en los laboratorios de Anatomía Patológica, sencilla y muy rentable, tanto en términos del tiempo necesario para su realización e interpretación, como de seguridad diagnóstica. A pesar de su gran desarrollo no debe considerarse como un sustituto del estudio histológico, sino como un procedimiento complementario del mismo; y el entender bien este hecho es determinante para el éxito en la aplicación de esta técnica, que facilita y agiliza extraordinariamente el manejo de los pacientes, haciendo posible racionalizar los recursos, determinando un ahorro importante en el costo del diagnóstico de estos pacientes.

Palabras clave: Metástasis de origen desconocido. Proceder del patólogo.

Fecha de recepción: Noviembre 2003.

Seminario Médico

Año 2003. Volumen 53, N.º 3. Págs. 83-88

La PAAF nos permite acceder a la morfología de las lesiones (una morfología modificada respecto a la biopsia, que precisa del entrenamiento adecuado para su interpretación diagnóstica), pero la posibilidad de realizar técnicas inmunohistoquímicas sobre ellas puede ser limitada en función de la cantidad de material obtenido. Junto a esto, proporciona un material óptimo para estudios moleculares, pero ya hemos comentado que estas técnicas no se encuentran disponibles en todos los laboratorios.

Hemos de poner de manifiesto la importancia de la experiencia y el entrenamiento adecuado del patólogo en la realización e interpretación de la PAAF, así como que puede ser realizada por cualquier médico con formación en la técnica y manejo de las muestras obtenidas. Por otro lado, cualquier nódulo palpable es subsidiario de PAAF, lo que debería hacer que fuera incluida de rutina en el arsenal diagnóstico a aplicar ante un nódulo cervical sospechoso.

La PAAF nos dará la posibilidad de diagnosticar tanto los cambios no neoplásicos, como las neoplasias, incluyendo tumores de partes blandas, neoplasias hematolinfoides (que requerirán la extirpación para estudio reglado posterior) y las metástasis, objeto de esta exposición. Dentro de este último grupo habrá ocasiones en las que podremos dar un diagnóstico muy aproximado al que conseguiríamos con la biopsia, como es el caso del carcinoma epidermoide, el carcinoma papilar de tiroides o el melanoma, algunos tipos concretos de tumor de glándula salivar o tumores de células germinales (tabla 1 y figura 1).

Pero en otros casos sólo podremos dar el diagnóstico genérico de «carcinoma de células pequeñas», «adenocarcinoma», «carcinoma anaplásico» o «carcinoma indiferenciado» (figura 2). Es en estos casos donde es precisa la realización de técnicas complementarias, ya que se pone de manifiesto en la literatura la falta de especificidad de determinados tipos histológicos de tumor con respecto al probable sitio de origen (tabla 2).

Tabla 1. Diagnósticos posibles sobre material de PAAF de nódulo cervical

<ul style="list-style-type: none"> • CAMBIOS NO NEOPLÁSICOS: <ul style="list-style-type: none"> Linfadenitis reactivas. Quiste branquial. Quiste del conducto tirogloso. • NEOPLASIAS: <ul style="list-style-type: none"> TUMORES DE PARTES BLANDAS. NEOPLASIAS HEMATOLINFÓIDES. METÁSTASIS (3-6% adenopatías cervicales): <ul style="list-style-type: none"> Con patrón citológico específico: <ul style="list-style-type: none"> Carcinoma epidermoide. Carcinoma papilar de tiroides Melanoma. Tumores de glándula salivar. Tumores de células germinales. Con patrón citológico inespecífico: <ul style="list-style-type: none"> Carcinoma de células pequeñas. Adenocarcinoma Carcinoma anaplásico Carcinoma indiferenciado
--

Las técnicas de inmunohistoquímica nos permiten realizar un diagnóstico más fino, ya que disponemos de marcadores de tejido hematolinfóide o melanoma u otros que nos permiten catalogar el tipo de carcinoma, como el antígeno prostático específico (próstata) o tiroglobulina (tiroides) en casos poco diferenciados, o la aplicación combinada de citoqueratinas 7 y 20, que sugiere el probable origen primario de un adenocarcinoma (tabla 3), aunque lo cierto es que en ocasiones habríamos de acudir a la realización de paneles completos de marcadores, que no siempre son aplicables a las muestras citológicas (tabla 4).

En aquellos centros que disponen de ellas, las técnicas de Patología Molecular también pueden proporcionar una orientación acerca del tumor primario, ya que existen marcadores aparentemente específicos para próstata, mama, páncreas, estómago o pulmón, aunque la realidad es que en muchos casos hay que acudir a los llamados «perfiles de expresión genética», mediante el uso de múltiples marcadores (tabla 5). Este

Tabla 2. Comparación de la proporción de tipos histológicos en 72 casos de metástasis y la localización de los tumores primarios diagnosticados posteriormente (tomado de KOIVUNEN et al.: *Acta Otolaryngol.*, 2002, 569-574 (n=72))

<i>Histopatología:</i>			
-Ca epidermoide	(65%)	-Ca indiferenciado	(14%)
-Adenocarcinoma	(13%)	-Ca cel pequeñas	(4%)
-Melanoma	(3%)	-Ca papilar de tiroides	(1%)
<i>Primario:</i>			
-Pulmón	(8%)	-Región orofaríngea	(7%)
-Piel	(6%)	-Urogenital	(4%)
-Laringe	(3%)	-Quiste congénito	(3%)
-Esófago	(2%)	-Parótida	(2%)
-Mama	(2%)		

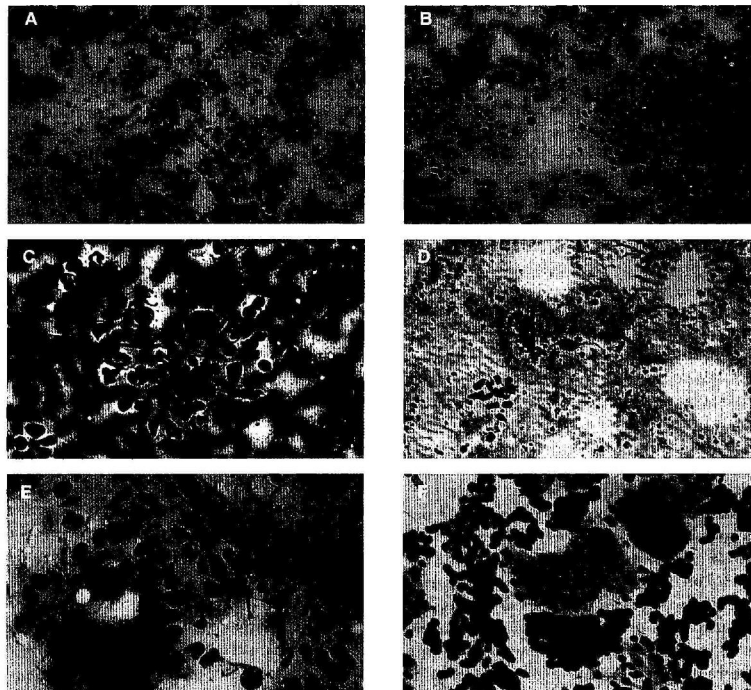


Figura 1.—Imagen citológica que permite una orientación específica en la PAAF: A) Quiste branquial. B) Linfoma no Hodgkin. C) Linfoma de Hodgkin. D) Carcinoma epidermoide. E) Carcinoma de células pequeñas. F) Carcinoma papilar de tiroides.

Tabla 3. Uso de anticuerpos en la orientación diagnóstica de la metástasis de origen desconocido

A) Tumores indiferenciados:	
<i>Marcador</i>	<i>Origen</i>
-Antígeno común leucocitario	HEMATOLINFOIDE
-Citoqueratinas	CARCINOMA
-P63 + CK alto peso	CA EPIDERMÓIDE
-PSA	ADENOCARCINOMA PROSTÁTICO
-Tiroglobulina	CARCINOMA TIROIDEO
-TTF-1	CARCINOMA PULMONAR
-Enolasa	
-Cromogranina	CA NEUROENDOCRINO
-Sinaptofisina	
-pS100	
-HMB-45	MELANOMA
-MART-1	
B) Uso combinado de citoqueratinas (CK) 7 y 20 en adenocarcinomas:	
CK7 +/- CK20 -	
-Pulmón	-Mama
-Ovario (no mucinoso)	-Endometrio
CK7 -/ CK20 +	
-Colorrectal	
CK7 +/- CK20 +	
-Transicional	-Mucinoso ovárico
-Prostático	
CK7 -/ CK20 -	
-Hepatoceleular	-Renal
-Tiroides	

punto se encuentra facilitado por el uso de los *arrays* o *chips* de ADN, aún en investigación, que permiten estudiar la expresión de miles de genes en una única prueba diagnóstica tras extraer el ADN tumoral, y que en un futuro jugarán un papel importante en la Patología.

Sin embargo, la PAAF, debido precisamente a la simplicidad de la técnica, puede presentar serias limitaciones, generalmente derivadas de defectos durante la realización, o de la escasez de material que se puede extraer con una técnica tan poco invasiva. También existen limitaciones derivadas de la naturaleza de la lesión, como es el caso de la quistificación de las metástasis, que ocurre en ciertos casos y que es responsable de una alta tasa de falsos negativos, sin olvidar una posible fuente de falsos positivos (problema importante, ya que conduce

al sobretratamiento del paciente), que son los cambios reactivos (generalmente de tipo inflamatorio) en los quistes benignos.

Biopsia intraoperatoria

La biopsia intraoperatoria no proporciona, siguiendo el esquema inicial, un adecuado acceso a la morfología de la lesión (aunque modificada por el proceso de congelación previo al estudio de la muestra), pero la realización de técnicas inmunohistoquímicas se encuentra muy limitada, a excepción de ciertos protocolos (como el estudio del ganglio centinela en ciertos tumores como el melanoma o el cáncer de mama) y por razones de tiempo disponible no son aplicables las técnicas de Patología Molecular, aunque hay que remarcar que éste es el momento óptimo para la toma de muestras

Tabla 4. Panel de anticuerpos a aplicar en caso de carcinoma de origen desconocido, sin rasgos de diferenciación

Anticuerpo	Neoplasia primaria	Anticuerpo	Neoplasia primaria
PSA	PRÓSTATA	Tiroglobulina	TIROIDES
TTF-1	PULMÓN	Uroplaquina III	UROTELIO
GCDFP-15	MAMA	Hep Par-1	HÍGADO
CK alto peso molecular	EPIDERMOIDE	P63	EPIDERMOIDE
WT-1	RIÑÓN	MART-1	MELANOMA
S-100	MELANOMA	HMB-45	MELANOMA
CK7	VIARIOS		
CK20	VIARIOS		
CEA	VIARIOS		
CA125	VIARIOS		
EMA	VIARIOS		
Vimentina	VIARIOS		

para las mismas, con posible utilidad en el estudio reglado posterior de la pieza.

Por estas razones hemos de restringir su uso a ciertas circunstancias, como son la confirmación del diagnóstico de malignidad, para descartar neoplasias no epiteliales que no sean subsidiarias de tratamiento quirúrgico o cuando del resultado de la biopsia dependa una modificación de la actitud quirúrgica. Rara vez aportará mayor información sobre el tumor primario que la PAAF.

Biopsia reglada

Para finalizar, sólo comentaremos que en muchas ocasiones habrá que llegar a la ex-

tirpación de la adenopatía para su estudio reglado. Esta técnica es el «patrón oro» del patólogo y le da acceso a la morfología de la lesión y a la realización de toda la batería disponible de técnicas inmunohistoquímicas e incluso moleculares en los Centros que dispongan de ellas.

Desde nuestro punto de vista, será necesario llegar a la biopsia convencional cuando no haya sido posible filiar la metástasis o cuando el estudio se refiera a neoplasias hematolinfoides o procesos inflamatorios del ganglio linfático; puntualizando que a pesar del uso de todas las técnicas a nuestro alcance existe un cierto número de casos en que el estudio anatomopatológico



Tabla 5. Marcadores moleculares de diversas neoplasias

A) Marcadores específicos:			
-PSA		PRÓSTATA	
-MAMOGLOBINA I		MAMA	
-PÉPTIDO ESPASMOLÍTICO HUMANO (TFF-2)		PÁNCREAS	
-PEPSINÓGENO C		ESTÓMAGO	
-SURFACTANTE A		PULMÓN	
B) Perfiles de expresión genética:			
Colorrectal	Pulmón	Próstata	Mama
CEA	DOC1	Tat-I	COL4A5
CK18-20	canal Na+ Ea2	PSA	H2AFL
TF-CDX1	Ornitín DC	P97	MAP7
TF-BETEB1		PRSM1	ELF3

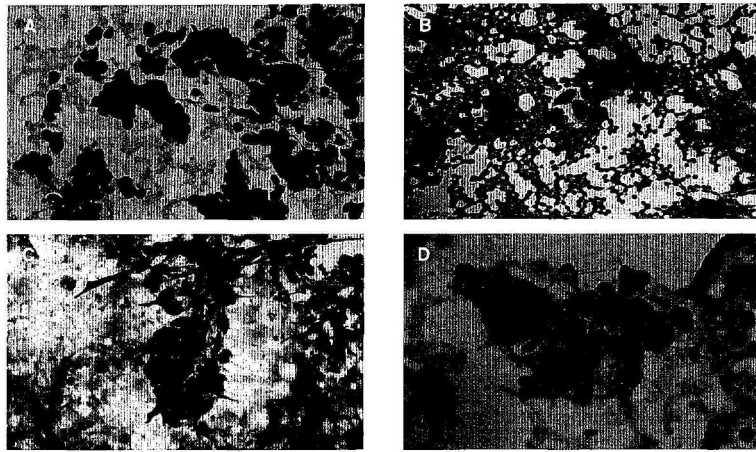


Figura 2.—Aspectos citológicos inespecíficos en PAAF: A) Adenocarcinoma. B) Carcinoma anaplásico. C) y D) Carcinomas indiferenciados.

permitirá únicamente el tipaje histológico del tumor, sin poder aportar más datos sobre el posible origen. ◀

Rafael J. Luque y Fernando Elósegui, Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Neurotraumatológico. C. Hospitalario de Jaén.

Referencias bibliográficas

- DENNIS, J.L.; VASS, J.K.; WIT, E.C.; KRITH, W.N.; OIEN, K.A.: «Identification from public data of molecular markers of adenocarcinoma characteristic of the site of origin». *Cancer Res.*, 2002; 62:5.999-6.005.
- DEYOUNG, B.R.; WICK, M.R.: «Immunohistologic evaluation of metastatic carcinomas of unknown origin: an algorithmic approach». *Semin. Diagn. Pathol.*, 2000; 17:184-193.
- FRIESLAND, S.; LIND, M.G.; LUNDGREN, J.; MUNCK-WIKLAND, E.; FERNBERG, J.O.: «Outcome of ipsilateral treatment for patients with metastases to neck nodes of unknown origin». *Acta Oncol.*, 2001; 40:24-28.
- KAUFMANN, O.; FIETZE, E.; MENGES, J.; DIETEL, M.: «Value of p63 and cytokeratin 5/6 as immunohistochemical markers for the differential diagnosis of poorly differentiated and undifferentiated carcinomas». *Am. J. Clin. Pathol.*, 2001; 116:823-830.
- KOIVUNEN, P.; LABANNE, J.; VIRTANEMI, J.; BACK, L.; MAKI-TIE, A.; PULKINEN, J.; GRENNAN, R.: «Cervical metastasis of unknown origin: a series of 72 patients». *Acta Otolaryngol.*, 2002; 122:569-574.
- KUMMAR, S.; CIESIELSKI, T.E.: «Cytokeratin staining for primary and metastatic colorectal cancers». *Clin. Colorectal Cancer*, 2001; 1:187-188.
- NIEDER, C.; ANG, K.K.: «Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma». *Curr. Treat Options Oncol.*, 2002; 3:33-40.
- RUBIN, B.P.; SKARIN, A.T.; PISICK, E.; RIZK, M.; SALCIA, R.: «Use of cytokeratins 7 and 20 in determining the origin of metastatic carcinoma of unknown primary, with special emphasis on lung cancers». *Eur. J. Cancer Prev.*, 2001; 10:77-82.
- SRODON, M.; WESTRA, W.H.: «Immunohistochemical staining for thyroid transcription factor-1: a helpful aid in discerning primary site of tumor origin in patients with brain metastases». *Hum. Pathol.*, 2002; 33:642-645.
- USTUN, M.; RISBERG, B.; DAVIDSON, B.; BERNER, A.: «Cystic change in metastatic lymph nodes: A common diagnostic pitfall in fine-needle aspiration cytology». *Diagn. Cytopathol.*, 2002; 27:387-392.
- VAN EEDEN, S.; QUAEDEVLIET, P.E.; TAAL, B.G.; OFFERHAUS, G.J.; LAMERS, C.B.; VAN VELTHUYSEN, M.L.: «Classification of low-grade neuroendocrine tumors of midgut and unknown origin». *Hum. Pathol.*, 2002; 33:1.126-1.132.
- ZUUR, C.L.; VAN VELTHUYSEN, M.L.; SCHORNAGEL, J.H.; HILGER, F.J.; BALM, A.J.: «Diagnosis and treatment of isolated neck metastases of adenocarcinomas». *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2002; 28:147-152.

