

# DIAGNÓSTICO EN EL CÁNCER DE PRESENTACIÓN METASTÁSICA Y ORIGEN DESCONOCIDO

Dr. Ferrán Losa Gaspá

Unidad de Oncología Médica  
Hospital de la Creu Roja. Barcelona

El cáncer metastásico de origen desconocido (CMOD) se define como un grupo heterogéneo de tumores, que se presentan inicialmente con metástasis, y para los cuales un estudio básico no es capaz de identificar la localización original de la neoplasia<sup>(1-3)</sup>.

Esta entidad, dependiendo de la definición utilizada y la exhaustividad de los procedimientos diagnósticos, puede representar entre un 2 y un 9% de todos los pacientes con cáncer, y supone en números absolutos el 8º diagnóstico en cuanto a incidencia<sup>(3-6)</sup>.

En los últimos años, varios consensos y guías clínicas internacionales, han tratado de definir con mayor claridad cual debe ser el estudio diagnóstico básico antes de considerar un paciente como tal. El *National Cancer Institute* de Norteamérica, la *National Comprehensive Cancer Network* y la *European Society Medical Oncology* han publicado las recomendaciones mínimas sobre esta materia y recuerdan que cualquier paciente que debuta con un cáncer de presentación metastásica debe pasar por una evaluación inicial antes de ser considerado como un CMOD<sup>(3,7,8)</sup>.

El estudio básico que plantean establece como requisito indispensable la evaluación histológica de las metástasis, que permite por un lado una aproximación diagnóstica hacia ciertos tumores concretos como linfomas, melanomas, sarcomas, tiroides o tumores germinales, y por otro, la agrupación del resto de pacientes en cuatro grandes categorías histopatológicas que serán el punto de partida para el desarrollo diagnóstico posterior. Estas cuatro grandes categorías son el adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado, el carcinoma indiferenciado y el adenocarcinoma mal diferenciado, el carcinoma escamoso, y el carcinoma de célula pequeña y neuroendocrino<sup>(3,7)</sup>.

Junto al estudio diagnóstico anatomopatológico, es necesaria también la realización de un conjunto de exploraciones consideradas básicas. Estas exploraciones son la exploración física completa, la analítica de sangre y orina convencionales, un test de sangre oculta en heces y una radiografía de tórax, además de la determinación sérica de la AFP y la BHCG en los varones para descartar tumores de células germinales extragonadales potencialmente curables, y el PSA en todos los pacientes mayores de 40 años.

La realización de una TAC abdomino-pélvica, y una mamografía en mujeres, son igualmente necesarias en esta fase. Estas exploraciones pueden ayudar a identificar algunos tumores primarios como el cáncer de ovario o el de mama, candidatos a un tratamiento específico y claramente beneficioso incluso en un estadio avanzado de la enfermedad.

Existen por último, algunas formas de presentación ligadas a determinados tipos histológicos cuyo tumor primario subyacente dispone de tratamiento específico. Así, por ejemplo, las mujeres que debutan con una ascitis maligna o una carcinomatosis peritoneal, la determinación sérica del CA125 puede contribuir al diagnóstico de un adenocarcinoma de ovario, o en el caso de las adenopatías laterocervicales altas o medias con citología de carcinoma escamoso, la posibilidad de tratarse de una neoplasia del área otorrinolaringológica resulta muy elevada, y por tanto debe realizarse una panendoscopia y una TAC cérvico-torácica.

En definitiva, el criterio para definir qué exploraciones son recomendables en primer lugar, y por tanto ligadas a la propia definición de CMOD, debe ser cuando se considera que con ellas se han descartado todos aquellos tumores primarios con posibilidades de un tratamiento específico y eficaz. En este sentido, la exhaustividad y el número de exploraciones podrán ir cambiando en función de los avances en materia de diagnóstico y tratamiento.

A partir de aquí, y una vez identificado el paciente como afecto de un CMOD, no parece apropiado seguir realizando baterías amplias de exploraciones complementarias con el objeto de conseguir por todos los medios la identificación del tumor primario. Las mayores series en las que se realizaron estudios diagnósticos exhaustivos demuestran que únicamente en un 8-15% de los casos será posible alcanzar el diagnóstico, y solamente en un número muy reducido de pacientes existirá un tratamiento específico con un impacto significativo en la supervivencia<sup>(2-4,9-11)</sup>. En conjunto estamos ante un cáncer metastásico, cuyo pronóstico es generalmente malo, con una mediana de supervivencia de 3-4 meses, y una supervivencia al año y a los 5 años del 20% y 5% respectivamente<sup>(4,12,13)</sup>.

Los esfuerzos actuales se centran en la identificación de subgrupos de pacientes cuya localización metastásica, tipo histológico o parámetros pronósticos se relacionan con aceptables niveles de respuesta y supervivencia cuando son identificados y tratados adecuadamente y por otro, en la aplicación de los nuevos conocimientos sobre biología molecular e inmunohistoquímica que facilitarán una orientación cada vez más dirigida hacia la estirpe celular del tumor primario oculto que se trate<sup>(5,12,14-21)</sup>.

Reconocer algunas situaciones, en las que la combinación de factores clínicos, histológicos o moleculares puedan orientar de forma directa hacia un posible tumor primario tratable, resulta de enorme interés. La afectación ganglionar laterocervical por carcinoma escamoso especialmente en fumadores<sup>(22,23)</sup>, la afectación ganglionar axilar por adenocarcinoma en mujeres<sup>(16,24,25)</sup> o la carcinomatosis peritoneal por adenocarcinoma también en mujeres<sup>(15,26,27)</sup> responden a esta situación. En estos casos, aunque el origen no sea identificado, el planteamiento terapéutico será superponible al establecido para el cáncer de cabeza y cuello, de mama o de ovario respectivamente. Asimismo, existen determinados diagnósticos anatomopatológicos como el carcinoma o adenocarcinoma indiferenciado, especialmente en pacientes jóvenes con afectación fundamentalmente de la línea media y ciertos tipos histológicos como el carcinoma de célula pequeña o el tumor neuroectodérmico, que merecen una consideración aparte por su elevada sensibilidad a los tratamientos con quimioterapia<sup>(3,12,18,28-32)</sup>.

Con respecto a la aplicación de las técnicas inmunohistoquímicas en el diagnóstico anatomopatológico de cualquier neoplasia, supone una práctica cada vez más extendida. Actualmente representa un campo de estudio fundamental, sobre todo tras el descubrimiento de diferentes tipos de citoqueratinas y a su vez su relación con ciertos tumores primarios. Los estudios más avanzados se basan en la relación entre las citoqueratinas 7 y 20, con o sin vimentina, y las neoplasias de pulmón no célula pequeña, ovario y colon<sup>(33-38)</sup>. Estudios similares incluyen las citoqueratinas 7 y 20, CEA, CA199 y AFP para estudiar el hepatocarcinoma, colangiocarcinoma o las metástasis hepáticas de cáncer de colon, o para este mismo diagnóstico diferencial pero utilizando la AFP, citoqueratinas (AE1/AE3 y CAM 5.2), Leu M1, HMGP-2, B72.3, Ber EPA, BCA-225 y CEA<sup>(39,40)</sup>.

Destaca también la determinación del PSA en los pacientes varones para confirmar el diagnóstico de un tumor primario de próstata, o los estudios con anticuerpos contra la proteína del receptor estrogénico, para distinguir un tumor primario de mama, de un cáncer de pulmón no célula pequeña, un carcinoide bronquial o cualquier tumor de diferenciación mülleriana. Todos ellos pueden expresar positividad para este receptor, y por tanto la utilización conjunta de otros marcadores como el CEA, S-100 o el GCDPF-15, pueden ayudar al diagnóstico<sup>(41-44)</sup>.

Durante los últimos años han surgido algunos intentos de confeccionar paneles de anticuerpos que faciliten una primera orientación ante un paciente con CMOD. DeYoung publicó los resultados de un estudio interesante basado en el valor predictivo de 14 marcadores inmunohistoquímicos para la detección del tumor primario

subyacente<sup>(45)</sup>. El algoritmo propuesto obtenía una tasa de fiabilidad en la detección del tumor primario del 67%, confirmándose estos mismos resultados con otras baterías similares de marcadores inmunohistoquímicos como las realizadas por Brown y Gamble algunos años antes<sup>(46,47)</sup>. El propio Netto, ponente de la sesión educativa sobre CMOD del último congreso de la American Society Clinical Oncology, al tratar sobre este tema recomendaba, al igual que estos otros autores, un estudio inmunohistoquímico progresivo en función de los resultados obtenidos con los marcadores precedentes<sup>(48)</sup>. Todos ellos recomiendan como punto de partida una inmunotinción con una mezcla de anticuerpos monoclonales contra diversas citoqueratinas, que incluyen AE1/AE3, CAM 5.2, MAK-6, Ker-20 y CK20, y como consecuencia de la elevada sensibilidad demostrada por la mayoría de tumores primarios, dirigir el resto de marcadores inmunohistoquímicos a partir de aquí.

Por último, aunque todavía son pocos, disponemos actualmente de algunos marcadores inmunohistoquímicos realmente específicos y claramente relacionados con un tumor primario tratable como el PSA, TGB, PLAP, y los RE ó RP<sup>(33,46)</sup>, y con el tiempo se irán incorporando nuevos agentes como el CD30 para tumores germinales, el CD117 ó c-kit en el GIST o la TTF-1 en el carcinoma de tiroides<sup>(49-52)</sup>.

Finalmente, con la aplicación de los nuevos conocimientos sobre genética y biología molecular, y especialmente con el desarrollo de los micro-arrays, podemos estar a las puertas de una nueva revolución en materia de diagnóstico, y especialmente en aquellos tumores de diagnóstico difícil como es precisamente el CMOD.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Diggs CH. Cancer of unknown primary site. Deciding how far to carry evaluation. *Postgrad Med* 1989; 86:186.
2. Mayordomo-Camara JI, Guerra-Vales JM. Toward an evaluation of patients with cancer of unknown origin based on the histological diagnosis. A proposed algorithm. *Med Clin Barc.* 1994; 102: 423.
3. Greco FA, Hainsworth JD. Cancer of unknown primary site. In: De Vita V.T, Hellman S, Rosenberg S.A (eds.): *Cancer: Principles and practice of oncology*. Philadelphia, PA. J.B. Lippincott, 6th Edition, 2001, pp 2537-60.
4. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess-KR, et al. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1994; 12:1272.
5. Altman E, Cadman E. An analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site. *Cancer* 1986; 57:120.
6. McCredie M, Coates M, Churches T, et al. Cancer incidence in New South Wales, Australia. *European Journal of Cancer* 1991; 27: 928.
7. NCCN. Practice guidelines in oncology. Occult primary. Version 1, 2001. National Comprehensive Cancer Network. In
8. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of. *Ann Oncol* 2001; 12:1057-8.
9. Muir C. Cancer of unknown primary site. *Cancer* 1995; 75:353-6.
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; 13:2094-103.
11. Nystrom JS, Weiner JM, Wolf RM, et al. Identifying the primary site in metastatic cancer of unknown primary site at presentation. Inadequacy of roentgenographic procedures. *JAMA* 1979; 241:381-3.
12. Greco FA, Vaughan WK, Hainsworth JD. Advanced poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: recognition of a treatable syndrome. *Ann Intern Med* 1986; 104:547.
13. Maiche AG. Cancer of unknown primary. A retrospective study based on 109 patients. *Am J Clin Oncol* 1993; 16:26.
14. Hainsworth JD, Dial TW, Greco FA. Curative combination chemotherapy for patients with advanced poorly differentiated carcinoma of unknown primary site. *Am J Clin Oncol* 1988; 11:138.
15. Strnad CM, Grosh WW, Baxter J, et al. Peritoneal carcinomatosis of unknown primary site in women: a distinctive subset of adenocarcinoma. *Ann Intern Med* 1989; 111:213.
16. Patel J, Nemoto T, Rosner D, et al. Axillary lymph node metastasis from an occult breast cancer. *Cancer* 1981; 47:2923.
17. Hainsworth JD, Wright EP, Johnson DH, et al. Poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: clinical usefulness of immunoperoxidase staining. *J Clin Oncol* 1991; 9:1931.
18. Van der Gaast A, Verweij J, Henzen-Logmans SC et al. Carcinoma of unknown primary: identification of a treatable subset?. *Ann Oncol* 1990; 1:119.

19. Greco FA, Hainsworth JD. Carcinoma of unknown primary site. *Ann Oncol* 1990; 1:98.
20. Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA et al. The role of etoposide in the treatment of poorly differentiated carcinoma of unknown primary site. *Cancer* 1991; 67:310.
21. Sporn JR, Greenberg BR. Empirical chemotherapy in patients with carcinoma of unknown primary. *Am J Med* 1990; 88:49.
22. Jesse RH, Perez CA, Fletcher GH. Cervical lymph node metastases: Unknown primary cancer. *Cancer* 1973; 31:854-9.
23. Nordstrom DG, Tewfik HH, Latourette HB. Cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5:73-6.
24. Rosen PP. Axillary lymph node metastases in patients with occult noninvasive breast carcinoma. *Cancer*. 1980; 46:1298.
25. Copeland EM, McBride CM. Axillary metastases from unknown primary sites. *Ann Surg* 1973; 178: 25.
26. Ransom DT, Patel SR, Keeney GL, et al. Papillary serous carcinoma of the peritoneum. A review of 33 cases treated with platin-based chemotherapy. *Cancer* 1990; 66:1091.
27. Dalrymple JC, Bannatyne P, Russell P, et al. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: a clinicopathologic study of 31 cases. *Cancer* 1989; 64:110.
28. Hainsworth JD, Wright EP, Gray GF, et al. Poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: correlation of light microscopic findings with response to cisplatin-based combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 1987; 5:1275-80.
29. Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA. Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary site: a newly recognized clinicopathologic entity. *Ann Intern Med* 1988; 109:364-71.
30. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin: Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991; 68:227-32.
31. Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA. Cisplatin-based combination chemotherapy in the treatment of poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown primary site. *J Clin Oncol* 1992; 10:912-22.
32. Richardson RL, Shoumacker RA, Fer MF, et al. The unrecognized extragonadal germ cell cancer syndrome. *Ann Intern Med* 1981; 94:181.
33. Hammar SP. Metastatic adenocarcinoma of unknown primary origin. *Hum Pathol* 1998; 29:1393-402.
34. Loy TS, Calaluce RD. Utility of cytokeratin immunostaining in separating pulmonary adenocarcinomas from colonic adenocarcinomas. *Am J Clin Pathol* 1994; 102:764-7.
35. Wang NP, Zee S, Zarbo RJ, et al. Coordinate expression of cytokeratins 7 and 20 defines unique subsets of carcinomas. *Appl Immunohist* 1995; 3:99-107.
36. Savera AT, Torres FX, Linden MD, et al. Primary versus metastatic pulmonary adenocarcinoma: an immunohistochemical study using villin and cytokeratins 7 and 20. *Appl Immunohist* 1996; 4:86-94.
37. Berezowski K, Stastny JR, Karnstein MJ. Cytokeratins 7 and 20 and carcinoembryonic antigen in ovarian and colonic carcinoma. *Mod Pathol* 1996; 9:426-9.
38. Tot T. Adenocarcinomas metastatic to the liver: the value of cytokeratins 20 and 7 in the search for unknown primary tumors. *Eur J Cancer* 2002; 38:758-63.
39. Maeda T, Kajiyama K, Adachi E, et al. The expression of cytokeratins 7, 19 and 20 in primary and metastatic carcinomas of the liver. *Mod Pathol* 1996; 9:901-9.
40. Ma CK, Zarbo RJ, Frierson HF, et al. Comparative immunohistochemical study of primary and metastatic carcinomas of the liver. *Am J Clin Pathol* 1993; 99:551-7.
41. Raab SS, Berg LC, Swanson PE, et al. Adenocarcinoma in the lung in patients with breast cancer; a prospective analysis of the discriminatory value of immunohistology. *Am J Clin Pathol* 1993; 100:27-35.
42. Ollayos CW, Riordan P, Rushin JM, et al. Estrogen receptor detection in paraffin sections of adenocarcinoma of the colon, pancreas and lung. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118:630-2.
43. Canver CC, Memoli VA, Vanderveer PL, et al. hormones in non-small cell lung cancer in human beings. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108:153-7.
44. Bacchi CE, Garcia RL, Gown AM: Immunolocalization of estrogen and progesterone receptors in neuroendocrine tumors of lung, skin, gastrointestinal and female genital tracts. *Appl Immunohist* 1997; 5:17-22.
45. DeYoung BR, Wick MR. Immunohistologic evaluation of metastatic carcinomas of unknown origin: an algorithmic approach. *Semin Diagn Pathol* 2000; 17:184-93.
46. Brown RW, Campagna LB, Dunn JK, et al. Immunohistochemical identification of tumor markers in metastatic adenocarcinoma: A diagnostic adjunct in the determination of primary site. *Am J Clin Pathol* 1997; 107:12-9.

47. Gamble AR, Bell JA, Pearson D, et al. Use of tumor marker immunohistochemistry to identify primary site of metastatic tumor. *Br Med J* 1993; 306:295-8.
48. Netto GJ. Logical approach to the Unknown Primary Cancer. Tumor panel sessions. *Am Soc Clin Oncol* 2002.
49. Suster S, Moran CA, Dominguez-Malagon H, et al. Germ cell tumors of the mediastinum and testis: A comparative immunohistochemical study of 120 cases. *Hum Pathol* 1998; 29:737-42.
50. Arber D, Tamayo R, Weiss LM. Paraffin section detection of the c-kit gene product (CD117) in human tissues: Value in the diagnosis of mast cell disorders. *Hum Pathol* 1998; 29:498-504.
51. Bohinski RJ, Bejarano PA, Balko G, et al. Determination of lung as the primary site of cerebral metastatic adenocarcinomas using monoclonal antibody to thyroid transcription factor-1. *J Neurooncol* 1998; 40:227-31.
52. Bejarano PA, Baughman RP, Biddinger PW, et al. Surfactant proteins and thyroid transcription factor-1 in pulmonary and breast carcinomas. *Mod Pathol* 1996; 9:445-52.