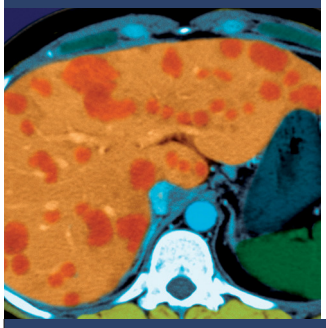

Metástasis hepáticas

DE TUMORES NEUROENDOCRINOS *pág.* 212 DE CARC. COLORRECTAL T. QUIR *pág.* 217 DE CARC. COLORRECTAL T. REG *pág.* 223

Puntos clave

- El estudio diagnóstico del cáncer metastásico de origen desconocido (CMOD) debe consistir en la realización de las exploraciones diagnósticas que aseguren la detección de todos los tumores primarios para los cuales se disponga de tratamientos beneficiosos, aun en una fase avanzada.
- Los tumores primarios más frecuentes que se presentan con metástasis hepáticas son los tumores del área biliodigestiva, seguidos del cáncer de pulmón, de mama y los cánceres neuroendocrinos.
- El esfuerzo diagnóstico debe partir siempre del estudio histopatológico. La inmunohistoquímica puede ayudar a orientar hacia diagnósticos más concretos.
- La tomografía axial computarizada (TAC) helicoidal es la exploración de imagen más utilizada y facilita, por sí sola, el diagnóstico del tumor primario en el 30% de los casos. La tomografía por emisión de positrones (PET) y, sobre todo, la PET-TAC, puede aumentar, en un 20% más, la eficacia diagnóstica.
- Los marcadores tumorales aportan fundamentalmente confusión, debido al gran número de falsos positivos y negativos que presentan. Únicamente el antígeno prostático específico, la alfafetoproteína y la gonadotropina coriónica beta humana pueden ser útiles.

Metástasis hepáticas de carcinoma de origen desconocido: orientación diagnóstica

FERRAN LOSA GASPÀ
Servicio de Oncología Médica. Hospital General de L'Hospitalet. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

El cáncer metastásico de origen desconocido (CMOD) se define como un grupo heterogéneo de tumores que se presentan inicialmente con metástasis, y en los que, tras un proceso diagnóstico mas o menos exhaustivo, no es posible la identificación del tumor primario[1].
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. Supone, en números absolutos, el octavo diagnóstico de cáncer en cuanto a incidencia[1-3].
Las metástasis hepáticas representan un 25% de todas las formas de presentación de CMOD. De este 25%, en la mitad de los casos el hígado es la única localización metastásica[3,4]. Entre los tumores primarios más frecuentes detectados con esta forma de presentación, los tumores del área biliodigestiva son los más frecuentes, presumiblemente debido al drenaje venoso a través del sistema venoso portal hacia el hígado. Otros orígenes de las metástasis hepáticas que hay que tener en cuenta, por representar casi un tercio de los diagnósticos, son el cáncer de pulmón, el de mama y los tumores neuroendocrinos[5]. Por último, aproximadamente en un 30-35% de pacientes no se llega a conocer la localización del tumor primario, incluso tras amplios estudios exhaustivos y en series autópsicas[4-7].
El pronóstico es generalmente malo, con una mediana de supervivencia de 3-4 meses y una supervivencia al año inferior al 20%[1,3,8]. Sin embargo, la localización del tumor primario subyacente, y otros factores como el tipo histológico, la extensión de la enfermedad intrahepática, la afectación de otros órganos o ciertos rasgos individuales como la edad, el estado general o los valores séricos de albúmina, bilirrubina, fosfatasa alcalina o lactatodeshidrogenasa, pueden resultar de enorme interés de cara al pronóstico[9]. Así, por ejemplo, el cáncer colorrectal con afectación metastásica única en el hígado se asocia a una tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años superior al 30%, gracias a los nuevos enfoques terapéuticos que combinan cirugía y quimioterapia[10-11]; y lo mismo pasa con los tumores neuroendocrinos con la utilización de somatostatina y/o quimioterapia asociada o no a cirugía[12].

Estudio diagnóstico en el cáncer de origen desconocido

En los últimos años, se ha definido con mayor claridad cuál debe ser el estudio diagnóstico antes de considerar que un paciente presenta CMOD. 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 presente inicialmente una metástasis requiere haber realizado un determinado número de exploraciones debidamente protocolizadas[13-15].
El estudio diagnóstico establece, como requisito indispensable, la evaluación histológica de las metástasis. Este planteamiento permite, por un lado, una aproximación diagnóstica hacia ciertos tumores concretos como linfomas, melanomas, sarcomas, tiroides o tumores germinales, y por otro lado, la agrupación del resto de pacientes en 5 grandes categorías

Lectura rápida

El cáncer metastásico de origen desconocido (CMOD) se define como un grupo heterogéneo de tumores que se presentan inicialmente con metástasis y en los que, tras un proceso diagnóstico más o menos exhaustivo, no es posible la identificación del tumor primario.

Las metástasis hepáticas representan un 25% de todas las formas de presentación de CMOD. De este 25%, en la mitad de los casos el hígado es la única localización metastásica. Entre los tumores primarios más frecuentes están los tumores del área biliodigestiva, presumiblemente debido al drenaje venoso a través del sistema venoso portal hacia el hígado.

El estudio diagnóstico debe incluir, como requisito indispensable, la evaluación histológica de las metástasis. Junto con el estudio diagnóstico anatomopatológico es necesaria la realización de un conjunto de exploraciones complementarias, que se consideran básicas, entre las que cabe destacar una tomografía axial computarizada (TAC) abdominopélvica y una mamografía en mujeres.

histopatológicas inespecíficas que serán el punto de partida para el desarrollo diagnóstico posterior. Estas 5 grandes categorías son el adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado, el carcinoma indiferenciado y el adenocarcinoma mal diferenciado, el carcinoma escamoso, el carcinoma de célula pequeña y neuroendocrino, y las llamadas neoplasias mal diferenciadas[1,15].

Junto con el estudio diagnóstico anatomopatológico, es necesaria la realización de un conjunto de pruebas complementarias, consideradas básicas. Estas pruebas son una exploración física completa, unos análisis de sangre y orina convencionales, un test de sangre oculta en heces (TSOH) y una radiografía de tórax, además de la determinación sérica de la alfafetoproteína (αFP) y la gonadotropina coriónica beta humana (βHCG) en los varones para descartar tumores de células germinales extragonadales, y el antígeno prostático específico (PSA) en todos los pacientes varones, mayores de 40 años. Tanto la tomografía axial computarizada (TAC) abdominopélvica como la mamografía en mujeres son igualmente necesarias en esta fase. Estas exploraciones pueden ayudar a identificar algunos tumores primarios que gozan de tratamiento específico aun en fases avanzadas de la enfermedad, como el cáncer de ovario o el de mama[1,14,15].

A partir de aquí, y una vez identificado en el paciente un CMOD, no parece apropiado seguir realizando series 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 fue posible alcanzar el diagnóstico y solamente en un número muy reducido de pacientes existía un tratamiento específico con un impacto significativo en la supervivencia[1-3,6,16,17] (tabla 1).

Diagnóstico anatomopatológico

Los esfuerzos actuales se centran en la identificación de subgrupos de pacientes cuya localización metastásica, tipo histológico o parámetros pronósticos se relacionan con niveles aceptables de respuesta a los tratamientos y en la aplicación de los nuevos conocimientos so-

Tabla 1. *Exploraciones complementarias según categorías clinicopatológicas**

	Exploraciones complementarias	Subgrupos especiales con tratamiento específico
Adenoca B-M	TAC abdomen Mamografía (mujeres) Marc. Tum: CA15.3 (mujeres) CA125 (mujeres) PSA (varones > 40 años) IHQ: RH (mujeres) PSA (varones > 40 años) Tiroglobulina	Adenopatías axilares (mujeres) Carcinomatosis peritoneal (mujeres)
CPD o APD NMD	TAC abdomen Mamografía (mujeres) Marc. Tum: αFP y βHCG IHQ: RH (mujeres) PSA (varones > 40 años) αFP y βHCG (varones < 65 años) Antígeno leucocitario común (CD45)	Tumor extragonadal Tumores neuroendocrinos
Escamoso Adenopatías cervicales	Panendoscopia	Adenopatías laterocervicales únicas Adenopatías inguinales únicas
Adenopatía supraclavicular	TAC abdomen Broncoscopia Esputo inducido	Adenopatía supraclavicular única
Adenopatía inguinal	TAC abdomen	

*Recomendaciones del National Cancer Institute, del National Comprehensive Cancer Network y de la European Society for Medical Oncology.
Adenoca B-M: adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado; αFP: alfafetoproteína; APD: adenocarcinoma pobremente diferenciado; βHCG: gonadotropina coriónica beta humana; CA: marcador tumoral; CPD: carcinoma pobremente diferenciado, IHQ: inmunohistoquímica; Marc. Tum: marcadores tumorales; NMD: neoplasia mal diferenciada; TAC: tomografía axial computarizada; RH: receptores hormonales; PSA: antígeno prostático específico.

bre biología molecular e inmunohistoquímica, que facilitarán una orientación cada vez más dirigida hacia la estirpe celular del tumor primario oculto que se trate.

El examen histológico basado en las técnicas tinciones convencionales, tipo hematoxilina-eosina y otras, es fundamental, ya que permite agrupar los diagnósticos anatomopatológicos en "específicos" e "inespecíficos", según su grado de proximidad a un diagnóstico concreto. Entre los diagnósticos "específicos" figuran las histologías claramente definidas como los linfomas, los sarcomas, los melanomas, etc.; sin embargo, la mayor parte de los diagnósticos pertenecen a la categoría de "inespecíficos", fundamentalmente adenocarcinomas o tumores indiferenciados[1,13,18].

A partir de aquí, se precisa la ayuda de técnicas anatomopatológicas especiales, como la inmunohistoquímica, la microscopia electrónica o la biología molecular, en particular, para su utilización en el grupo de diagnóstico "inespecífico". Entre estas técnicas, destaca la inmunohistoquímica, que reconoce los filamentos intermedios y otros péptidos estructurales producidos a gran escala por las células neoplásicas, que permite relacionar diferentes componentes celulares con estirpes tumorales determinadas y, en algunos casos, puede ser suficiente para establecer un diagnóstico[19,20].

Durante los últimos años, se han intentado confeccionar paneles inmunohistoquímicos que facilitaran una primera orientación ante un paciente con CMOD. Se recomienda realizar un panel inmunohistoquímico básico que ayude a diferenciar las grandes estirpes celulares como tumores epiteliales, mesenquimales o linfoides y, posteriormente, efectuar estudios más dirigidos[21-23] (tabla 2). En este sentido, la relación entre las citoqueratinas 7 y 20, con o sin vimentina, con las neoplasias de pulmón, ovario y colon puede ser de utilidad[24-28]. Otros planteamientos incluyen las citoqueratinas 7 y 20, el antígeno carcinoembrionario (CEA), CA199 y αFP para estudiar el hepatocarcinoma, colangiocarcinoma o las metástasis hepáticas de cáncer de colon, o para este mismo diagnóstico diferencial, pero utilizando la αFP, citoqueratinas (AE1/AE3 y CAM 5.2), Leu M1, HMGP-2, B72.3, Ber EPA, BCA-225 y CEA[29,30]. 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 mulleriana. Todos ellos pueden expresar positividad para este receptor y, por tanto, la utilización conjunta de otros marcadores como el CEA, el S-100 o el *gross cystic disease fluid protein-15* (GCDFP-15) pueden ayudar al diagnóstico[31,32] (tabla 3).

Por último, estos paneles se someten a revisiones continuas debido a la incorporación de nuevos marcadores, cada vez más específicos y claramente relacionados con tumores prima-

Lectura rápida

A partir de aquí, no parece apropiado seguir realizando series de exploraciones complementarias con el objeto de conseguir, por todos los medios, la identificación del tumor primario, ya que esto sólo se logra en un 8-15% de los casos y no tiene un impacto significativo en la supervivencia.

Han surgido intentos de confeccionar paneles inmunohistoquímicos que facilitaran una primera orientación diagnóstica ante un paciente con CMOD. Se recomienda realizar un panel inmunohistoquímico básico que ayude a diferenciar las grandes estirpes celulares como tumores epiteliales, mesenquimales o linfoides, y posteriormente efectuar estudios más dirigidos, como la relación entre las citoqueratinas 7 y 20, con o sin vimentina, con las neoplasias de pulmón, ovario y colon.

Tabla 2. *Panel inmunohistoquímico en ADC/PDA/PDC/PDMN/SC/NET*

Serie básica	Series especiales según el diagnóstico anatomopatológico previo		
	PDC/PDA/PDMN/SC	NET	ADC
Panel CK	Panel T y panel B	Panel T y panel B	Tiroglobulina
Vimentina	Cromogranina A	Cromogranina A	PSA
LCA (CD 45)	Actina	Neurofilamentos	Calcitonina
HMB-45	αFP y βHCG	ENE	RH estrógenos
	CEA	Actina	RH progesterona
	Calcitonina	Desmina	
	CD30		
	CK 8 y CK 1/10*		

ADC: adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado, CK: citoqueratinas; CEA: antígeno carcinoembrionario; ENE: enolasa neuronal específica; αFP: alfafetoproteína, βHCG: gonadotropina coriónica beta humana; HMB-45: antígeno neuroectodérmico asociado a melanoma; LCA: antígeno leucocitario común; NET: tumor neuroendocrino; PDA: adenocarcinoma pobremente diferenciado; PSA: antígeno prostático específico; PDC: carcinoma pobremente diferenciado; PDMN: neoplasia maligna pobremente diferenciada; RH: receptores hormonales; SC: carcinoma escamoso.
*Puede individualizar los verdaderos adenocarcinomas de los otros subgrupos que tienen tratamiento específico (carcinoma escamoso, carcinomas neuroendocrinos, tumores germinales simuladores de adenocarcinoma), atendiendo al esquema de Gown sobre la expresión de CK de los carcinomas de diferentes orígenes. La coexpresión de CK 8 y CK 1/10 puede darse en algunos carcinomas escamosos y en ciertos adenocarcinomas (relacionados con epitelios complejos o mixtos).

Lectura rápida

La TAC, fundamentalmente la TAC helicoidal, es la exploración de imagen más utilizada habitualmente para evaluar pacientes con posibles metástasis hepáticas y facilita, por sí sola, el diagnóstico del tumor primario en el 30% de los casos.

La utilidad de la tomografía por emisión de positrones (PET) en esta situación clínica es controvertida, debido a su baja especificidad. La introducción de la imagen PET-TAC podría suponer una mejora. Los primeros resultados en el diagnóstico del tumor primario de origen desconocido con PET-TAC demuestran una eficacia diagnóstica del 33-57 frente al 24% de la PET y al 18% de la TAC; sin embargo, se necesitan series más amplias que confirmen si mejora en el rendimiento diagnóstico y, sobre todo, si incrementa la detección de pacientes candidatos a un tratamiento específico y potencialmente beneficioso.

rios tratables como la TGB, la fosfatasa alcalina placentaria (PLAP), y los RE o RP[20,23], a los cuales hay que añadir el CD30 para tumores germinales, el CD117 o el c-kit en el *gastrointestinal stromal tumors* (GIST) o la TTF-1 en el carcinoma de pulmón y de tiroides[33,34].

Diagnóstico por la imagen

Actualmente, disponemos de varias exploraciones de imagen para estudiar las metástasis hepáticas. Se han producido unos avances tecnológicos considerables en esta materia y, en la actualidad, es posible detectar con precisión el tamaño, número y distribución de las lesiones hepáticas, así como distinguir si son lesiones primarias benignas, malignas o metástasis.

La exploraciones de imagen más comunes son la TAC, la resonancia magnética (RM), la ecografía y, más recientemente, la tomografía por emisión de positrones (PET), que utiliza el análogo de glucosa F^{18}-fluorodeoxiglucosa (FDG).

La TAC, fundamentalmente la TAC helicoidal, es la exploración de imagen más idónea para evaluar pacientes con posibles metástasis hepáticas. Las ventajas que ofrece son su fácil disponibilidad, la posibilidad de estudiar conjuntamente el tórax, el abdomen y la pelvis, y su alta sensibilidad y especificidad para detectar lesiones hepáticas malignas.

Los tumores hepáticos tienen un grado de vascularización variable y dependiente de la perfusión del árbol arterial. Este hecho ha facilitado mejorar la sensibilidad de la exploración mediante la adición de contraste intravenoso, con la captura de imágenes en la fase arterial y en la fase portal de la perfusión hepática. Así, durante la fase arterial, será fácil la detección de lesiones hipervascularizadas (tumores carcinoides o carcinoma de células renales), todo lo contrario que sucede para la detección de lesiones hipovascularizadas durante la fase portal (metástasis hepáticas de cáncer colorrectal). La tasa global de detección de metástasis hepáticas de cáncer de colon se sitúa en un 85%, con un valor predictivo positivo del 96%[35].

Los datos de eficacia de la TAC respecto a la detección del tumor primario concuerdan con los estudios efectuados en los años ochenta tras la incorporación de la TAC a la clínica. Entonces, se consideraba que los pacientes presentaban CMOD solamente tras realizar una exploración física, unas pruebas de laboratorio y la radiología simple, y tras la aplicación del TAC abdominal aumentó en un 30% el número de pacientes diagnosticados[36,37].

La ecografía o la RM no suelen utilizarse en el estudio diagnóstico de los tumores primarios que comienzan en forma de metástasis, fundamentalmente porque no ofrecen ninguna ventaja respecto de la TAC. La ecografía cada vez se utiliza menos en el paciente metastásico como prueba diagnóstica, debido a

Tabla 3. *Adenocarcinomas con tratamiento específico*

Origen	Inmunohistoquímica	Sensibilidad	Especificidad
Mama	Receptores hormonales	++	+
	GCDFP-15	–	+
Próstata	PSA	+++	+++
	PLAP	+++	++
Ovario (carcinoma seroso)	Mesotelina	+++	++
	CA125	+++	+
	CK 7 +/CK 20 –*	++	+
Ovario (carcinoma mucoso)	CA19.9	++	–
	CK 7 +/CK 20 +*	++	+
Colorrectal	CEA	+++	+
	CK 7 –/CK 20 +*	++	+
Tiroides	Tiroglobulina	++	+++
	TTF-1	++	++

Modificada de Gown y Vogel[20].
CK: citoqueratinas; GCDFP-15: *gross cystic disease fluid protein-15*; PLAP: fosfatasa alcalina placentaria; PSA: antígeno prostático específico; TTF-1: *thyroid transcription factor-1*.
*La diferente expresión de CK 7/CK 20 permite orientar sobre el probable origen de algunos carcinomas, según el siguiente esquema: 7 +/20 +: carcinoma transicional, pancreático y mucinoso ovárico; 7 +/20 –: carcinoma mamario, pulmonar no célula pequeña, seroso ovárico, endometrial, mesotelioma epitelial y timoma; 7 –/20 +: carcinoma colorrectal; 7 –/20 –: carcinoma hepático, renal, prostático, escamoso y célula pequeña neuroendocrina.

la subjetividad individual y ha quedado relegada, fundamentalmente, para el cribado. Sin embargo, en los últimos años ha surgido una nueva indicación para la ecografía. Se trata de la ecografía intraoperatoria como herramienta indispensable en cualquier planteamiento quirúrgico radical de las metástasis hepáticas. En general, la ecografía intraoperatoria identifica un 20% más de lesiones ocultas en el hígado, no identificables por ninguna otra técnica[38].

La RM también se utiliza en el análisis de las metástasis hepáticas, aunque aporta pocas ventajas respecto a la TAC. Únicamente lesiones dudosas por TAC, debido a su tamaño o localización o por plantear dudas entre lesiones benignas como quistes o hemangiomas frente a lesiones malignas, pueden ser distinguidas mediante RM. Las señales T1 muestran las metástasis como lesiones de baja densidad, mientras las señales T2 son superiores para detectar y caracterizar las lesiones hepáticas. Los quistes y los hemangiomas tienen un aspecto bastante brillante, mientras las lesiones malignas tienen límites confusos y son menos brillantes. El uso del gadolinio puede mejorar la sensibilidad de la detección[39]. En relación con la PET, su utilización está orientada a la identificación del tumor primario de origen desconocido en pacientes con metástasis sin evidencia de tumor una vez utilizadas las técnicas diagnósticas convencionales y siempre que el paciente sea susceptible de tratamiento radical[40,41].

Hay una abundante bibliografía sobre la utilidad de la PET en esta situación clínica, sin embargo, en la mayoría de los artículos se hace referencia a su baja especificidad por la existencia de falsos positivos, secundarios a la falta de referencias anatómicas propias de una exploración puramente metabólica como es la PET[42]. En este sentido, la introducción de la imagen PET-TAC podría suponer una mejora en esos resultados al disminuir la incertidumbre diagnóstica. La imagen PET-TAC permite fusionar 2 técnicas diagnósticas, permitiendo aumentar la eficacia de la PET al disminuir, en un porcentaje que oscila entre un 20-30%, los falsos negativos y positivos que tradicionalmente se observan en la literatura médica sobre la PET[43].

Los primeros resultados en el diagnóstico del tumor primario de origen desconocido con PET-TAC demuestran una eficacia diagnóstica del 33-57 frente al 24% de la PET y al 18% de la TAC[44,45]. Sin embargo, aunque a primera vista los resultados son muy interesantes, se necesitan series más amplias que confirmen la mejoría en el rendimiento diagnóstico de estos pacientes y, sobre todo, si la utilización de esta técnica obtiene una mejoría significativa en el número de pacientes candidatos a un tratamiento específico y potencialmente beneficioso. Hasta el momento, a excepción de los pacientes que comienzan con metástasis ganglionares laterocervicales, adenopatías axilares únicas o en los casos de metástasis únicas candidatas a tratamiento local, la utilización del PET o el PET-TAC no parece que vaya a tener un impacto en el pronóstico de estos pacientes[46].

Por último, en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, la PET tiene una relevancia particular. Identifica lesiones adicionales, tanto en hígado como en otras localizaciones en el 20% de los casos. Este hecho motiva un cambio de planteamiento terapéutico para estos pacientes, lo que implica la necesidad de realizar siempre una PET preoperatoriamente a todos los pacientes antes de una resección radical hepática[47,48].

Otras exploraciones complementarias

Respecto a los marcadores tumorales, el PSA es el único que demuestra una sensibilidad y una especificidad diagnósticas suficientes, ambas por encima del 90%, con un valor predictivo positivo del 92%, lo que lo hace imprescindible en cualquier estudio diagnóstico de este tipo[49]. Otros marcadores de gran importancia son la αFP y la βHCG que, aunque no son tan sensibles, sí son muy específicos en la detección de tumores germinales extragonadales y hepatocarcinoma, lo que los convierte en referentes ante cualquier proceso diagnóstico que obligue a descartar estos posibles tumores primarios[50].

Los demás marcadores tumorales aportan fundamentalmente confusión, debido al gran número de falsos positivos y negativos que presentan. Además, a excepción de los ya referidos PSA en varones, αFP y βHCG en carcinomas indiferenciados y adenocarcinomas mal diferenciados, y aparte del CA125 en mujeres con carcinomatosis peritoneal, los tumores primarios subyacentes encontrados son tumores con pocas posibilidades de tratamiento en estadios avanzados de la enfermedad, como así se recoge en diferentes estudios[4,51,52].

Varios estudios han analizado por separado el CEA, CA 125 y CA 199, tratando de determinar su grado de correspondencia con los diferentes tumores primarios y no han encontrado ninguna relación entre estos marcadores y un determinado tumor primario. Ni siquiera pudieron agruparse dentro de un

Lectura rápida

El PSA es el único marcador tumoral que muestra sensibilidad y una especificidad diagnósticas notables, con un valor predictivo positivo del 92%. Otros marcadores importantes son la alfafetoproteína y la gonadotropina coriónica beta humana que, aunque no tan sensibles, sí son muy específicos en la detección de tumores germinales extragonadales y hepatocarcinoma. Los demás marcadores tumorales aportan, fundamentalmente, confusión, debido al gran número de falsos positivos y negativos que presentan.

La colonoscopia también es una exploración discutible en el estudio diagnóstico de las metástasis hepáticas de CMOD. Sólo cuando hay síntomas claramente sugestivos de neoplasia colorrectal está demostrada su rentabilidad diagnóstica, de forma que no está justificada su utilización en los pacientes asintomáticos o con síntomas inespecíficos.

Bibliografía recomendada

Greco FA, Hainsworth JD. Cancer of unknown primary site. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. Cancer: principles and practice of oncology. 7th ed. Filadelfia: Lippincott; 2005. p. 2213-36.

Este artículo podría considerarse el referente más importante ante cualquier planteamiento sobre el cáncer metastásico de origen desconocido. Establece, con claridad, cuál debe ser el enfoque diagnóstico y subraya que el punto de partida más importante ante un paciente de estas características es el análisis histopatológico de las metástasis.

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.

Este artículo ilustra claramente cuáles son los tumores ocultos más frecuentes con esta forma de presentación. Determina cuál es la rentabilidad de cada una de las pruebas diagnósticas, no sólo de cara a la obtención del tumor primario, sino también para diagnosticar tumores primarios tratables. Establece una lista de factores pronósticos que pueden facilitar la toma de decisiones de cara al tratamiento que debe seguirse.

grupo amplio de tumores digestivos o ginecológicos[52,53].

La utilización del TSOH y la colonoscopia merece también una consideración aparte. A diferencia de los protocolos americanos y de las nuevas recomendaciones de las guías clínicas europeas, puede discutirse la necesidad de realizar el TSOH como una prueba útil en el procedimiento diagnóstico de un cáncer de presentación metastásica. En primer lugar, porque, si bien como test de cribado está demostrado que consigue una disminución de la mortalidad global por cáncer colorrectal, esta disminución se debe precisamente a la detección de pacientes en estadios tempranos de la enfermedad[54]. En el caso del cáncer colorrectal avanzado, la detección del tumor primario asintomático no tiene tal impacto en la supervivencia y tampoco cambiaría de forma radical el tratamiento, que será fundamentalmente paliativo, mediante la administración de quimioterapia y/o la exéresis de las metástasis cuando éstas fueran únicas o restringidas a un solo órgano.

En segundo lugar, porque el TSOH, incluso cuando lo realiza personal experto, genera un número importante de falsos positivos, que puede llegar a ser del 70-80%[55-57]. La sensibilidad del test está entre un 37 y un 79%, según se utilice un método cuantitativo sencillo o métodos inmunohistoquímicos más sofisticados que detectan la presencia de hemoglobina humana en la muestra, aunque estos últimos sólo han estado disponibles muy recientemente[58,59].

La colonoscopia también es una exploración discutible en el estudio diagnóstico de las metástasis hepáticas de CMOD. En este sentido, resulta interesante comentar los resultados del estudio de Lieberman et al[57] que, sobre una serie de más de 20.000 colonoscopias, separó las realizadas en pacientes con síntomas abdominales inespecíficos (dolor abdominal difuso, estreñimiento, diarrea) de las realizadas en pacientes completamente asintomáticos. Fue interesante observar que, en el grupo de pacientes con síntomas inespecíficos, no se detectó una mayor enfermedad colorrectal que entre los asintomáticos, y sí respecto del grupo de pacientes con síntomas claramente sugestivos de neoplasia colorrectal. Esta observación y otras similares, unidas a las limitadas opciones terapéuticas realmente beneficiosas para el paciente con un cáncer colorrectal avanzado, no justifican la realización de una colonoscopia, a no ser que los síntomas del paciente así lo indiquen, mostrando una clínica realmente compatible con un cáncer colorrectal como la rectorragia o la oclusión intestinal.

Bibliografía

GH www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante
Ensayo clínico controlado
Epidemiología

1. ●● **Greco FA, Hainsworth JD. Cancer of unknown primary site. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology. 7th ed. Filadelfia: Lippincott; 2005. p. 2213-36.**
2. Altman E, Cadman E. An analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site. Cancer. 1986;57:120.
3. ●● **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.**
4. Losa F, Germá JR, Albareda JM, et al. Validation of a diagnostic algorithm in metastatic cancer presentation. A study of 226 consecutive patients. Revista Clínica Española. 2002;202:313-9.
5. ● **Alexander HR, Kemeny NE, Lawrence TS. Metastatic cancer to the liver. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. Cancer: Principles and practice of oncology. 7th ed. Filadelfia: Lippincott; 2005. p. 2352-68.**
6. Van de Wouw AJ, Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW, et al. Epidemiology of unknown primary tumours; incidence and population-based survival of 1285 patients in Southeast Netherlands, 1984-1992. Eur J Cancer. 2002;38:409-13.
7. Le Chevalier T, Cvitkovic E, Caille P, et al. Early metastatic cancer of unknown primary site at presentation. A clinical study of 302 consecutive autopsied patients. Arch Intern Med. 1988;148:2035-9.
8. ● **Ayoub JP, Hess KR, Abbruzzese MC, et al. Unknown primary tumors metastatic to liver. J Clin Oncol. 1998;16: 2105-12.**
9. Rougier P, Milan C, Lazorthes F, et al. Prospective study of prognostic factors in patients with unresected hepatic metasases from colorectal cancer. Br J Surg. 1995;82:1397.
10. Fong Y, Salo J. Surgical therapy of hepatic colorectal metasases. Semin Oncol. 1999;26:314.
11. Yoon SS, Tanabe KK. Surgical treatment and other regional treatments for colorectal cancer liver metastases. Oncologist. 1999;4:197.
12. Yao KA, Talamonti MS, Nemcek A, et al. Indications and results of liver resection and hepatic chemoembolization for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. Surgery. 2001;130:677.
13. Ayoub JP, Hubbard KP, Lenzi R. Unknown primary carcinomas: diagnosis and management. En: Pazdur R, editor. Medical oncology. A comprehensive review. 2nd ed. Nueva York: PRR; 1996. p. 559-66.
14. ●● **ESMO. Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of. Ann Oncol. 2001;12:1057-8.**
15. NCCN. Practice guidelines in oncology. Occult primary. Version 1, 2001. National Comprehensive Cancer Network. Inc.
16. 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.
17. 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.
18. Hainsworth JD, Greco FA. Management of patients with cancer of unknown primary site. Oncology. 2000;14:574-6.
19. Mackay B, Ordonez NG. Pathological evaluation of neoplasms with unknown primary tumor site. Semin Oncol. 1993;20:206-28.
20. Gown AM, Vogel AM. Monoclonal antibodies to human intermediate filament proteins. Analysis of tumors. Am J Clin Pathol. 1985;84:413-24.
21. ● **DeYoung BR, Wick MR. Immunohistologic evaluation of metastatic carcinomas of unknown origin: an algorithmic approach. Semin Diagn Pathol. 2000;17:184-93.**
22. 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.
23. Gamble AR, Bell JA, Pearson D, et al. Use of tumor marker immunohistochemistry to identify primary site of metastatic tumor. BMJ. 1993;306:295-8.

24. Hammar SP. Metastatic adenocarcinoma of unknown primary origin. Hum Pathol. 1998;29:1393-402.
25. ● **Tot 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.**
26. Loy TS, Calaluce RD. Utility of cytokeratin immunostaining in separating pulmonary adenocarcinomas from colonic adenocarcinomas. Am J Clin Pathol. 1994;102:764-7.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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;29:498-50.
34. 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.
35. Valls C, Andia E, Sanchez A, et al. Hepatic metastases from colorectal cancer: preoperative detection and assessment of respectability with helical CT. Radiology. 2001;218:55.
36. Steckel RJ, Kagan AR. Diagnostic persistence in working up metastatic cancer with an unknown primary site. Radiology. 1980;134:367-9.
37. McMillan JH, Levine E, Stephens RL Computed tomography in the evaluation of metastatic adenocarcinoma from unknown primary site. Radiology. 1982;143:143-6.
38. Jarnagin WR, Bach AM, Winston CB, et al. What is de yield of intraoperative ultrasonography during partial hepatectomy for malignant disease? Am J Coll Surg. 2001;192:577.
39. Awaya H, Ito K, Jonjo, et al. Differential diagnosis of hepatic tumors with delayed enhancement at gadolinium-enhanced MRI: a pictorial essay. Clin Imaging. 1998;22:180.
40. Rodríguez M, Asensio C, Maldonado A, et al. PET-TAC: indicaciones, revisión sistemática y metaanálisis. Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Salud Carlos III. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Madrid, junio de 2004. ISBN: 84-95463-25-3.
41. Maldonado A, González Alenda J. La imagen anatomo-metabólica PET-CT en el carcinoma de origen desconocido. Oncología. 2006;29:3.
42. Cantos B, Sánchez A, Maximiano C, Hurtado A, Sánchez MR. Carcinoma de origen desconocido: diagnóstico y manejo terapéutico. Oncología. 2006;29:95-106.
43. Juweid ME, Cheson BD. PET and assessment of cancer therapy. N Eng J Med. 2006;354:496-507.
44. Gutzeit A, Antoch G, Kuhl H, et al. Unknown primary tumors: detection with dual-modality PET/CT-initial experience. Radiology. 2005;234:227-34.
45. Nanni C, Rubello D, Castellucci P, et al. Role of (18)F-FDG PET-CT imaging for the detection of an unknown primary tumour: preliminary results in 21 patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005;22:589-92.
46. Lassen U, Daugaard G, Eigtved A, Damgaard K, Friberg L. 18F-FDG whole body positron emission tomography (PET) in patients with unknown primary tumours (UPT). Eur J Cancer. 1999;35:1076-82.
47. Ruers TJ, Langenholff BS, Neeleman N, et al. Value of positron emission tomography with (F18) fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. J Clin Oncol. 2002;20:388.
48. Strasberg SM, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Survival of patients evaluated by FDG-PET before hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma: a prospective database study. Ann Surg. 2001:233:293.
49. Starney TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med. 1987;317:909-16.
50. Ruddon RW, Norton SE. Use of biological markers in the diagnosis of cancers of unknown primary tumor. Semin Oncol. 1993;20:251-60.
51. Milovic M, Popov I, Jelic S. Tumor markers in metastatic disease from cancer of unknown primary origin. Med Sci Monit. 2002;8:25-30.
52. Pavlidis N, Kalef-Ezra J, Briassoulis E, et al. Evaluation of six tumor markers in patients with carcinoma of unknown primary. Med Pediatr Oncol. 1994;22:162-7.
53. Koch M, McPherson TA. Carcinoembryonic antigen levels as an indicator of the primary site in metastatic disease of unknown origin. Cancer. 1981:48:1242-4.
54. Letsou G, Ballantyne GH, Zdon MJ, et al. Screening for colorectal neoplasms. A comparison of the fecal occult blood test and endoscopic examination. Dis Colon Rectum. 1987; 30:839-43.
55. Niv Y. Fecal occult blood test: the importance of proper evaluation. J Clin Gastroenterol. 1990;12:393-5.
56. Lang CA, Ransohoff DF. What can we conclude from the randomized controlled trials of fecal occult blood test screening? Eur J Gastroenterol Hepatol. 1998;10:199-204.
57. ● **Lieberman DA, De Garmo PL, Fleischer DE, et al. Colonic neoplasia in patients with nonspecific GI syntoms. Gastrointest Endosc. 2000;51:647-51.**
58. Allison JE, Tekawa IS, Ramson LJ, et al. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. N Engl J Med. 1996;334:155-9.
59. Church TR, Ederer F, Mandel JS. Fecal occult blood screening in the Minnesota study: sensitivity of the screening test. J Natl Cancer Inst. 1997;89:1440-8.

Bibliografía recomendada

ESMO. Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of. Ann Oncol. 2001;12:1057-8.

Este breve artículo es la definición de la entidad "cáncer de origen desconocido" y establece cuál debe ser el mínimo de pruebas diagnósticas que deben realizarse para considerar que un paciente la presenta.

DeYoung BR, Wick MR. Immunohistologic evaluation of metastatic carcinomas of unknown origin: an algorithmic approach. Semin Diagn Pathol. 2000;17:184-93.

En este artículo se establece un modelo inmunohistoquímico realmente útil para el diagnóstico anatomopatológico del cáncer metastásico de origen desconocido.

Pavlidis N, Kalef-Ezra J, Briassoulis E, et al. Evaluation of six tumor markers in patients with carcinoma of unknown primary. Med Pediatr Oncol. 1994;22:162-7.

La conclusión de este artículo es muy clarificadora. Se determina, realmente, la utilidad de cada marcador tumoral como instrumento diagnóstico frente a un cáncer metastásico de origen desconocido.

Lieberman DA, De Garmo PL, Fleischer DE, et al. Colonic neoplasia in patients with nonspecific GI syntoms. Gastrointest Endosc. 2000;51:647-51.

Este artículo avala por qué no está justificada la realización de colonoscopias en pacientes con cáncer metastásico de origen desconocido que no tengan claros síntomas de un tumor primario colorrectal.