

Carta al Editor

Letter to the editor

Rafael Leonardo Baracaldo A., MD,¹ Mario Alexander Melo-Urbe, MD²

¹ Médico especialista en Patología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS). Bogotá, Colombia.

² Médico especialista en Patología. Instituto Nacional de Cancerología y Hospital San José. Bogotá, Colombia

Fecha recibido: 31-07-18
Fecha aceptado: 06-08-18

Bogotá, julio 31 de 2018

Sres.

Revista Colombiana de Gastroenterología
Carta al editor

Estimado editor:

Para empezar, queremos comentarle que ha sido un gusto para nosotros leer el artículo llamado *Cáncer metastásico con primario desconocido. Una revisión*, publicado en su último número, en el cual se realiza un excelente acercamiento a las neoplasias de origen indeterminado tanto clínica como paraclínicamente, situación que nos ha motivado a realizar ciertas anotaciones complementarias de manera respetuosa, sobre todo en lo que corresponde a inmunohistoquímica.

Como primer punto, nos gustaría resaltar que, antes de realizar el panel de inmunohistoquímica, el patólogo lleva a cabo la revisión del caso y de sus características morfológicas en coloraciones básicas de histoquímica para acercarse al posible origen de la neoplasia (se ha informado que, desde esta perspectiva, se logra identificar el origen del tumor en un 50 %-55 %). En este porcentaje es posible realizar un panel de inmunohistoquímica adecuado y mejor dirigido (1).

En caso tal de que la morfología inicial sea de difícil orientación, el acercamiento se lleva a cabo con tinciones de inmunohistoquímica. Si en este punto se demuestra reactividad con el coctel de citoqueratinas (CK AE1/AE3), como paso a seguir es prudente la realización de citoqueratinas 7 y 20 (CK7, Ck20), con el fin de reconocer algunos probables órganos primarios según el complemento de marcación de estos anticuerpos, como bien resaltan ustedes en la **Tabla 5** del artículo. En este punto, nos gustaría complementar dicha tabla y los probables órganos de acuerdo con la variedad de marcaciones, de la siguiente manera (1):

- Si la marcación es CK7+/CK20, además del pulmón y de la mama se tienen como otros posibles orígenes el ginecológico, la glándula salival, la tiroides y el mesotelioma.
- Si es CK7-/CK20+, se tienen como posibles orígenes el colon, el asa intestinal delgada, la vejiga, el apéndice y el carcinoma de células de Merkel.

- Si es CK7-/CK20-, además de la próstata se puede derivar de un origen renal, hepatocelular, de un carcinoma escamocelular, de carcinomas neuroendocrinos y de tumores de células germinales.
- Si la marcación es CK7+/Ck20+, se tiene adenocarcinoma de páncreas, de estómago, de esófago, carcinoma mucinoso de ovario, carcinoma urotelial, adenocarcinoma de asa intestinal delgada y adenocarcinoma mucinoso de pulmón como posibles orígenes primarios (1).

Ahora bien, ya a este punto y con algunos de los perfiles de inmunomarcación previamente mencionados, se procede a realizar un panel adicional de anticuerpos, ya mas enfocado hacia el órgano que según la evaluación de la morfología inicial, sumado al primer panel de inmunohistoquímica dejan como primera opción. Frente a este punto del abordaje diagnóstico, nos gustaría complementar algunas situaciones puntuales.

Por ejemplo, ante un probable origen tiroideo, son importantes, como muy bien mencionan ustedes, los marcadores TTF-1 y la tiroglobulina; sin embargo, ha crecido el uso de un factor de transcripción llamado PAX8, el cual es útil también para diferenciar el origen renal, tímico y de tracto ginecológico, así como tiroideo. Este último tiene una característica importante y es que es el único inmunomarcador que muestra reactividad en el carcinoma anaplásico tiroideo, ya que este pierde marcación para la tiroglobulina y TTF-1 en la gran mayoría de casos (1, 2).

En cuanto a los tumores germinales, además de los marcadores mencionados en el artículo, actualmente es de gran uso un regulador transcripcional de células pluripotenciales conocido como SALL4. Es un excelente marcador de *screening* para tumores germinales, incluidos seminomas, carcinomas embrionarios, tumores de *yolk sac* (o del saco vitelino) (con una sensibilidad para estos tres cercana al 100 %) y coriocarcinomas, independientemente de si se ha originado de testículo, ovario, mediastino, sistema nervioso central o de si su origen es metastásico. A diferencia del OCT4, este último es negativo en tumores de *yolk sac*. El

SALL4 ha sido descrito adicionalmente con una marcación rara (<5 %) en carcinomas mamaros, prostáticos, colorrectales y escamocelulares (3).

Ya para finalizar, queremos puntualizar en un marcador de diferenciación escamosa muy usado últimamente en la práctica diaria por el patólogo, principalmente para el diagnóstico de carcinoma escamocelular: hablamos del P40, que reconoce isoformas del P63 y tiene una leve mayor sensibilidad y especificidad que este último marcador (4). Por tanto, resulta de gran utilidad la conjunción de las citoqueratinas de alto peso molecular, como la CK5/6, el P63 y el P40, que son muy sensibles y específicas para el diagnóstico de carcinoma escamocelular o carcinomas con diferenciación escamosa.

Esperamos que estas anotaciones sean de gran aporte para colegas y otros profesionales de la comunidad científica.

Muchas gracias por su atención.

Rafael Leonardo Baracaldo A.
Mario Alexander Melo-Uribe

REFERENCIAS

1. Ordóñez NG. Value of PAX 8 immunostaining in tumor diagnosis: a review and update. *Adv Anat Pathol*. 2012;19(3):140-51. doi: 10.1097/PAP.0b013e318253465d.
2. Miettinen M, Wang Z, McCue PA, Sarlomo-Rikala M, Rys J, Biernat W, et al. SALL4 expression in germ cell and non-germ cell tumors: a systematic immunohistochemical study of 3215 cases. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(3):410-20. doi:10.1097/PAS.000000000000116.
3. Alomari AK, Glusac EJ, McNiff JM. p40 is a more specific marker than p63 for cutaneous poorly differentiated squamous cell carcinoma. *J Cutan Pathol*. 2014;41(11):839-45. doi:10.1111/cup.12388.
4. Lin F, Liu H. Immunohistochemistry in undifferentiated neoplasm/tumor of uncertain origin. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;38(12):1583-610. doi: 10.5858/arpa.2014-0061-RA.

Respuesta a la carta al Editor

Response to letter to the Editor

Laura Rodríguez, MD,¹ William Otero, MD,² Fabio Grosso, MD,³

¹ Médica, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

² Profesor Titular de Medicina, Unidad de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

³ Internista, Oncólogo Clínico, Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Fecha recibido: 05-09-18
Fecha aceptado: 06-09-18

Bogotá, septiembre 5 de 2018

Apreciado señor editor:

Agradecemos mucho el interés de los doctores Baracaldo y Melo sobre nuestro artículo de revisión, *Cáncer metastásico con primario desconocido. Una revisión*, publicado en la Revista (1).

Estamos de acuerdo con las anotaciones realizadas por ellos con respecto a complementar la **Tabla 5**, en la cual se incluyen probables tumores primarios según la positividad o negatividad de CK7 y CK20. Sin embargo, es necesario hacer las siguientes precisiones: 1. En caso de marcación CK7+/CK20-, debe tenerse en cuenta la posibilidad de primarios ginecológicos (2). 2. Si es CK7-/CK20+, debe tenerse en cuenta la posibilidad de carcinoma de células de Merkel; si bien es una enfermedad poco frecuente, puede debutar en un 10 % a un 20 % de los casos como cáncer de primario desconocido (3). 3. Por tratarse de CK7-/CK20-, deben considerarse dentro de las opciones cáncer renal, carcinoma hepatocelular, carcinoma escamocelular, carcinomas neuroendocrinos y tumor de células germinales (2). 4. Si la marcación es CK7+/CK20+, se debe tener en cuenta la posibilidad de cáncer de estómago (4), aunque no es una causa usual de primario desconocido. Sobre decir que, en Colombia, la dispepsia en un paciente mayor de 35 años amerita una endoscopia de vías digestivas altas.

Si bien el cáncer de intestino delgado (5), vejiga (6), apéndice (7), tiroides (8), mesotelioma (9), glándula salival, esófago y carcinoma mucinoso de pulmón (10) pueden tener perfiles de CK7 y 20 que pudieran incluirse en la **Tabla 5**, son una causa poco frecuente de cáncer metastásico con primario desconocido (en los que la lesión primaria no es identificada a pesar de un enfoque diagnóstico estandarizado), que es el tema de nuestra revisión.

Adicionalmente de acuerdo con los hallazgos de cada caso, podrán solicitarse marcadores de inmunohistoquímica no incluidos en esta revisión (calretinina, EMA, queratina 34 Beta E12, E-cadherina, CD117, inhibina, caldesmon, calponina, osteocalcina, CD99, entre otros). El propósito de nuestra revisión es describir los aspectos generales de la inmunohistoquímica en el abordaje de los tumores metastásicos con primario desconocido. La profundización sobre la inmunohistoquímica es un tema absolutamente extenso, sobre el cual existen tratados (11, 12).

Nuevamente agradecemos los pertinentes comentarios de los doctores Baracaldo y Melo, destacando, adicionalmente, que el enfoque y el manejo de los tumores con primario desconocido es complejo e implica la participación de varios especialistas; entre estos, el patólogo es fundamental. Nos complace el interés de estos jóvenes patólogos en este escenario porque han destacado que un buen patólogo es fundamental y decisivo en estos casos. Para nuestro medio sería deseable y relevante tener disponibilidad de los diferentes inmunomarcadores en laboratorios de referencia.

REFERENCIAS

1. Rodríguez L, Otero W, Grosso F. Cáncer metastásico con primario desconocido. *Rev Col Gastroenterol*. 2018;33(2):134-44. doi: 10.22516/25007440.254.
2. Tomuleasa C, Zaharie F, Muresan MS, Pop L, Fekete Z, Dima D, et al. How to Diagnose and Treat a Cancer of Unknown Primary Site. *J Gastrointest Liver Dis*. 2017;26(1):69-79. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.261.haz.
3. Schmerling RA, Casas JG, Cinat G, Ospina FEG, Kassuga LEBP, TlahuelJLM, et al. Burden of Disease, Early Diagnosis, and Treatment of Merkel Cell Carcinoma in Latin America. *J Glob Oncol*. 2018;(4):1-11. doi: 10.1200/JGO.18.00041.
4. Kubeček O, Laco J, Špaček J, Petera J, Kopecný J, Kubečková A, et al. The pathogenesis, diagnosis, and management of metastatic tumors to the ovary: a comprehensive review. *Clin Exp Metastasis*. 2017;34(5):295-307. doi: 10.1007/s10585-017-9856-8.
5. Halfdanarson TR, McWilliams RR, Donohue JH, Quevedo JF. A single-institution experience with 491 cases of small bowel adenocarcinoma. *Am J Surg*. 2010;199(6):797-803. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.05.037.
6. Warda E, Mazurkiewicz T, Gronowska S. [Characteristics and diagnosis of neoplastic metastasis to bones]. *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol*. 1990;55(3):231-6.
7. Cortina R, McCormick J, Kolm P, Perry RR. Management and prognosis of adenocarcinoma of the appendix. *Dis Colon Rectum*. 1995;38(8):848-52.
8. Xu B, Scognamiglio T, Cohen PR, Prasad ML, Hasanovic A, Tuttle RM, et al. Metastatic thyroid carcinoma without identifiable primary tumor within the thyroid gland: a retrospective study of a rare phenomenon. *Hum Pathol*. 2017;65:133-9. doi: 10.1016/j.humpath.2017.05.013.
9. Yamaki M, Noriyuki T, Takei D, Takemoto Y, Saito R, Yonehara S. [Mesothelioma of Unknown Primary Site with Resection of Mediastinal Lymph Node Metastasis]. *Kyobu Geka*. 2015;68(11):941-3.
10. Chu PG, Chung L, Weiss LM, Lau SK. Determining the site of origin of mucinous adenocarcinoma: an immunohistochemical study of 175 cases. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(12):1830-6. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182299c25.
11. Martín-Lacave I, García-Caballero T. Atlas de inmunohistoquímica: caracterización de células, tejidos y órganos normales. Madrid, España: Ediciones Díaz de Santos; 2012. p. 1-448.
12. Dabbs DJ. *Diagnostic Immunohistochemistry*. 5.ª edición. Pittsburg: Elsevier; 2019. p. 1-944.