

PAAF de metástasis ganglionares de primario desconocido

Dra. Maria C. Robledo Arribas

Pontificia Universidad Católica "Madre y Maestra"
Santiago de los Caballeros
República Dominicana

El ganglio linfático es con diferencia el órgano mas metastatizado y la punción aspiración con aguja fina (PAAF) es generalmente el primer método de abordaje diagnóstico en estos pacientes. Además de establecer el diagnóstico definitivo de metástasis, el Patólogo debe intentar determinar el origen del tumor primario.

Las metástasis de tumor primario desconocido son relativamente frecuentes y representan del 5% al 10 % de todos los tumores no cutáneos. El 75% de estas corresponden a adenocarcinomas y a carcinomas indiferenciados, mientras que el resto corresponden a carcinomas de células pequeñas, carcinomas epidermoides y a melanomas¹.

El diagnóstico de estas lesiones requiere un *abordaje clínico-patológico reglado*. En primer lugar, el patólogo debe intentar extraer de manera objetiva la máxima información posible del material que está observando. Para ello, se debe tratar de identificar la estirpe celular del tumor e intentar una clasificación citomorfológica en base a patrones. Si este primer abordaje no es suficiente utilizará técnicas complementarias como la inmunohistoquímica. El conocimiento de los patrones clínicos de metástasis será también de notable ayuda en el diagnóstico diferencial.

Como ya hemos mencionado, el abordaje debe comenzar por un intento de determinar la *estirpe celular*, el *patrón morfológico* y las *características o claves citológicas* específicas^{2,3}.

Las principales estirpes son obviamente, adenocarcinoma, carcinoma epidermoide, sarcoma, melanoma y linfoma. La presencia de queratina es diagnóstica de carcinoma epidermoide aunque otros carcinomas como el mucoepidermoide, el adenoescamoso y el adenocarcinoma endometriode muestran tanto componente glandular como escamoso y pueden presentar queratina. La localización de la metástasis en el carcinoma epidermoide se relaciona muy estrechamente con el origen del tumor primario.

El 60% de las metástasis de carcinomas de origen desconocido corresponden a adenocarcinomas. El adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado

metastásico tiene mal pronóstico con 3 a 6 meses de supervivencia media. El pulmón y el páncreas son las localizaciones mas frecuentes del primario seguidas por el tracto gastrointestinal e hígado. Morfológicamente los adenocarcinomas pueden mostrar cuatro *patrones citológicos* principales que ayudan a determinar el origen: Columnar/ductal, mucinoso, papilar y microacinar.

El adenocarcinoma de patrón columnar/ductal se caracteriza por presentar grupos cohesivos o monocapa, de aspecto geográfico, con núcleos redondeados o elongados, citoplasmas moderados y núcleos centrales o excéntricos con características de alto o de bajo grado.

Los adenocarcinomas columnares/ductales de bajo grado tienen una morfología "blanda" y los mas frecuentes son de páncreas, mama, vías biliares y colon.

Los de alto grado muestran marcado pleomorfismo y superposición nuclear. Estos se pueden subclasificar en hipocromáticos, cuando tienen núcleos vesiculosos con nucleolo prominente, o hipercromáticos, cuando muestran núcleos elongados con cromatina granular y varios nucleolos. Los primarios que mas se asocian al subtipo hipocrómico son pulmón, páncreas, vía biliar, próstata y estómago. El adenocarcinoma de colon es el que mas frecuentemente muestra un patrón columnar de alto grado e hipercromático seguido por el carcinoma endometrioide y el de vías biliares.

Los adenocarcinomas mucinosos mas frecuentes son de tracto gastrointestinal, mama, ovario y pancreas.

Los tumores papilares generalmente se originan en ovario, tracto gastrointestinal, páncreas, pulmón, tiroides y riñón.

Los tumores con patrón microacinar incluyen próstata, tiroides y sistema neuroendocrino (carcinoides y tumores insulares)⁴.

Cuando no es posible identificar la estirpe celular clasificamos a las metástasis en seis *categorías en base al tamaño de las células y a diferentes características citoplasmáticas*^{2,3,5}.

1. Tumores de células pequeñas redondas y azules
2. Tumores de células grandes/poligonales
3. Tumores de células fusiformes
4. Tumores de células gigantes/pleomórficas
5. Tumores de células granulares
6. Tumores de células claras

Los *tumores de células pequeñas redondas y azules* incluyen: Tumores neuroendocrinos: carcinoides, carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados y carcinomas de células pequeñas; Adenocarcinomas y carcinomas epidermoides poco diferenciados de células pequeñas; Linfomas y otros tumores hematológicos; Variantes de células pequeñas de algunos sarcomas, incluyendo los tumores de células pequeñas redondas y azules de la infancia; y la variante de células pequeñas del melanoma. Otros tumores que pueden entrar en esta categoría son el carcinoma lobulillar de mama, el plasmocitoma, y el tumor de células de la granulosa.

Los *tumores de células grandes y poligonales* incluyen carcinomas, linfomas y melanomas. Los *tumores con células de citoplasma amplio eosinófilo y granular* incluyen adenomas y carcinomas de hígado, riñón, glándula salivar y cérvix; tumores oncocíticos y de células de Hurtle; tumores apocrinos de origen mamario, glándula salivar y piel; tumores neuroendocrinos (carcinoides y paragangliomas); tumores de partes blandas como el tumor de células granulares y el sarcoma alveolar; el melanoma, y el tumor de células de Leydig.

En la categoría de *tumores de células claras* se incluye al carcinoma de células renales, seguido por las variantes de células claras de los carcinomas de ovario, hígado, suprarrenal, glándula salivar, pulmón, etc. Otros tumores en esta categoría son los tumores oncocíticos de células claras, los tumores acinares, tumores neuroendocrinos, tumores de partes blandas como el sarcoma de células claras y algunos tumores de células germinales. Rara vez los linfomas y melanomas muestran este fenotipo. El aspecto de las células claras se debe a la presencia de glucógeno intracitoplasmático o de vacuolas lipídicas, a la escasez de organelas o a artefacto de fijación. En los tumores de células claras, otras claves morfológicas como el patrón arquitectural y el estroma ayudan a determinar el primario.

En la categoría de *tumores de células fusiformes* se deben considerar carcinomas sarcomatoides como el carcinoma escamoso y el carcinoma de células renales, tumores neuroendocrinos como los paragangliomas, y el melanoma.

Los *tumores de células pleomórficas o gigantes* incluyen: carcinomas de células gigantes del pulmón, páncreas e hígado; Tumores germinales como el coriocarcinoma; tumores neuroendocrinos como el feocromocitoma; linfoma de Hodgkin o linfoma anaplásico de células grandes; y melanoma.

Además de estas categorías que hemos mencionado, hay *características o claves citológicas* que pueden sugerir un diagnóstico correcto como son la presencia de

mucina intracitoplasmática o extracelular, de glóbulos hialinos intracitoplasmáticos, cuerpos de psamoma y cuerpos de inclusión intranucleares

Como decíamos al principio, si la estirpe celular no está clara y no identificamos un patrón citomorfológico concreto o claves citológicas concretas necesitaremos recurrir a técnicas complementarias como la inmunohistoquímica. Este es el metodo auxiliar mas utilizado para determinar el primario desconocido.

Los anticuerpos utilizados deben seleccionarse en base a las características clínico-patológicas y/o morfológicas de las lesiones. De Young y Wick⁶ favorecen el uso de un algoritmo diagnóstico, iniciando con pruebas de mayor valor predictivo terminando con marcadores de menor valor predictivo. Estos algoritmos intentan determinar primero las líneas de diferenciación primarias (carcinoma, melanoma, linfoma, sarcoma o tumor de células germinales). A partir de aqui se pueden utilizar queratinas de diferentes pesos moleculares, coexpresión de vimentina, detección de productos celulares específicos o de producción de hormonas.

Por último, en cualquier caso, la correlación clínico-patológica es muy importante para lograr establecer o confirmar el origen. Es importante conocer la localización exacta del ganglio afectado ya que orienta mucho en la localización del primario.

La cadena cervical es la mas afectada. En el 60% de los casos el primario es supraclavicular y en ese caso, si es epidermoide, el origen mas probable es nasofaringe, faringe, o cavidad oral y si es adenocarcinoma, de tiroides o glándula salivar. En el 40% de los casos el primario es infraclavicular, en cuyo caso pensaremos principalmente en adenocarcinomas de pulmón, tracto gastrointestinal, páncreas, próstata, y mama.

En la cadena axilar el primario mas frecuente es mama y de la cadena inguinal son tumores de tracto genital femenino y masculino, de extremidades inferiores, de recto, ano y vejiga⁵.

REFERENCIAS

1. ElSheikh TM y Silverman JF. Fine needle aspiration and effusion cytology of metastatic malignancies of unknown primary site. Short course #17. USCAP, 2005.
2. Cerilli LA, Wick MR. Metastatic malignancies of unknown origin: a histologic and cytologic approach to diagnosis. Pathology Case Reviews 2001;6,4:137-145.
3. Sidawy MK, Bosman FT, Orenstein JN, Silverberg SG. Differential diagnosis of metastatic tumors. En Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology, 3^a ed. Churchill Livingstone, NY, 1997, 303-326.
4. Bernacki EG. The cytologic faces of adenocarcinoma ASC cytoteleconference, Febrero 1990.
5. DeMay RM. The art and science of cytopathology. ASCP Press 1996. Chicago Illinois.
6. DeYoung BR, Wick MR. Immunohistologic evaluation of metastatic carcinomas of unknown origin: an algorithmic approach. Semin Diag Pathol 2000;17,3:184-193.