



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

**CORRELACIÓN ENTRE EL DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA
METASTÁSICO DE PRIMARIO DESCONOCIDO CON EL
DIAGNÓSTICO DEFINITIVO DEL PRIMARIO ENCONTRADO EN
PACIENTES ESTUDIADOS EN EL SERVICIO DE PATOLOGÍA
DEL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
PEMEX ENTRE LOS AÑOS 2010 A 2012.**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

MÉDICO ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA:

DRA. SUSANA ELIZABETH MARTÍNEZ MORENO

TUTOR DE TESIS:

DRA. MARÍA IRENE RIVERA SALGADO

ASESOR DE TESIS:

DRA. MARÍA IRENE RIVERA SALGADO
DRA. ROSA MARÍA VICUÑA GONZÁLEZ



MÉXICO. D.F. JULIO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. FERNANDO ROGELIO ESPINOSA LÓPEZ
Director

DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA
Jefe del Departamento de Enseñanza e
Investigación

DRA. MARIA IRENE RIVERA SALGADO
Jefe del Departamento de Anatomía Patológica
Profesor Titular del Curso en
Anatomía Patológica

DRA. MARIA IRENE RIVERA SALGADO
Tutor de Tesis

DRA. ROSA MARÍA VICUÑA GONZALEZ
Asesor de Tesis

DR. ANDRÉS LUPIÁN SÁNCHEZ
Asesor Estadístico
Especialista en Medicina Interna y Gastroenterología

ÍNDICE	2
TÍTULO	3
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	4
PREGUNTA CIENTÍFICA	5
MARCO TEÓRICO	6
JUSTIFICACIÓN	11
HIPÓTESIS	12
OBJETIVO GENERAL	13
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
TIPO DE ESTUDIO	14
DISEÑO	14
DEFINICIÓN DEL UNIVERSO	14
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	14
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	15
MÉTODOS DE SELECCIÓN DE LA	
MUESTRA	15
DEFINICIÓN DE VARIABLES	16
MATERIAL Y MÉTODOS	17
PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE	
LA INFORMACIÓN	18
CONSIDERACIONES ÉTICAS	19
RECURSOS HUMANOS Y LOGÍSTICA	21
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN	43
CONCLUSIONES	48
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
ANEXOS	50

I. TÍTULO:

**CORRELACIÓN ENTRE EL DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA
METASTÁSICO DE PRIMARIO DESCONOCIDO CON EL DIAGNÓSTICO
DEFINITIVO DEL PRIMARIO ENCONTRADO EN PACIENTES ESTUDIADOS EN
EL SERVICIO DE PATOLOGÍA DEL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA
ESPECIALIDAD PEMEX ENTRE LOS AÑOS 2010 A 2012.**

II. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.

En los diagnósticos de carcinomas metastásicos emitidos por el servicio de patología, a los pacientes que debutan con carcinoma metastásicos con primary desconocido, se les otorga a los médicos tratantes orientación diagnóstica hacia un probable sitio primary en base a los resultados de las pruebas de inmunohistoquímica que se les realiza al material recibido, sin embargo, estos sitios probables primary no son siempre comprobados clínicamente, aunado a esto las pruebas de inmunohistoquímica no son 100% exactas, de tal forma que no siempre se reconoce el sitio primary neoplásico y esto causa un problema importante para el tratamiento de estos pacientes.

Es importante corroborar la correlación que existe entre los resultados de inmunohistoquímica con el diagnóstico certero final para obtener rutas diagnósticas más específicas y dirigidas en nuestra población, ya que muchos de los tratamientos corresponden a terapias blanco y las decisiones terapéuticas en general definen el pronóstico.

PREGUNTA CIENTÍFICA

¿Cuál es la correlación que existe entre el diagnóstico de carcinomas metastásicos de primario desconocido con el diagnóstico del primario encontrado, basados en la morfología y los resultados de inmunohistoquímica, de los pacientes estudiados en el servicio de patología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad en los años 2010 a 2012?

III. MARCO TEÓRICO

La diseminación metastásica es evento clave en la historia natural del cáncer ya que transforma una enfermedad circunscrita y potencialmente curable por un tratamiento local, en una enfermedad generalizada potencialmente mortal y cuyo tratamiento es sistémico (1). Numerosas publicaciones de centros de derivación oncológica reportan que las metástasis de primario desconocido (MPD) representarían entre el 2,3 al 4,2% de todos los cánceres diagnosticados, y que constituirían el séptimo u octavo cáncer más frecuente, con una incidencia de 7-18 por 100.000 habitantes. La edad media de presentación es de alrededor de 60 años, con una ligera mayor prevalencia en los varones. En los niños corresponden a menos del 1% de los tumores sólidos diagnosticados (2,3).

En general las MPD presentan mal pronóstico y su manejo es controversial, sin embargo existe un grupo pequeño de pacientes que presentan una buena sobrevida. Por tal motivo, en el enfrentamiento de estas neoplasias es más importante el reconocimiento de aquellos casos que potencialmente podrían responder a un tratamiento adecuado que la búsqueda exhaustiva de un tumor primario (3).

En las MPD, el tumor primario puede permanecer diminuto y así escapar a la detección clínica o puede desaparecer después de la siembra de la metástasis. También es posible que se contenga o se elimine por las defensas del organismo. Esto es un desarrollo maligno que se traduce en un aumento de las metástasis o disminución de la supervivencia en relación con el tumor primario (5).

A pesar de que el término MPD se utiliza en ocasiones como intercambiable con los carcinomas de sitio primario desconocido, no todas las neoplasias con primario desconocido tienen origen epitelial, pero estos forman la categoría predominante (90-95%) de los MPD.

La presentación clínica de los MPD depende en un número de factores que incluyen edad, género, sitios involucrados y una línea de diferenciación. Los tumores que se presentan como MPD son aparente, biológica, y clínicamente diferentes de los tumores primarios conocidos que metastatizan muchos años posteriores al diagnóstico. Los pacientes con MPD no muestran síntomas relacionados con el tumor primario y presentan un patrón impredecible de diseminación (7).

La mayor parte de los autores revisados señalan que en los casos con carcinomas metastásicos de origen primario desconocido deben realizarse una anamnesis y una exploración física detalladas, además se debe prestar atención especial a los signos y síntomas que sugieran la existencia de alguna localización. Las pruebas de laboratorio deben incluir hemograma completo, la velocidad de sedimentación globular (VSG) análisis de orina, examen de heces en busca de sangre oculta y bioquímica sérica (incluido análisis de antígenos específicos en algunos casos). La exploración radiológica debe limitarse a una radiografía torácica, la TAC y una mamografía. No debe realizarse tránsito intestinal ni enema opaco de forma rutinaria (6).

Los cánceres de origen primario desconocido se clasifican en cuatro subtipos principales por microscopía óptica de rutina: (i) los adenocarcinomas moderadamente diferenciados, (ii) los adenocarcinomas poco diferenciados, (iii) los carcinomas de células escamosas, y (iv) los tumores indiferenciados (4).

Hay 20 subtipos conocidos de citoqueratina (CK) los cuales son filamentos intermedios, todos ellos tienen diferentes pesos moleculares y niveles de expresión en diferentes tipos de células y carcinomas. Los anticuerpos monoclonales frente a subtipos específicos de CK se han utilizado para ayudar a clasificar los tumores de acuerdo con su sitio de origen; las tinciones de CK más comúnmente utilizados en casos de adenocarcinoma de MPD son CK 7 y 20. CK 7 se expresa en los tumores del tracto gastrointestinal superior, colangiocarcinoma, páncreas, pulmón, ovario, endometrio, y cánceres de mama, mientras que CK 20 se expresa normalmente en el epitelio gastrointestinal inferior, urotelio y células de Merkel. La CK 20 + / CK 7 - fenotipo sugiere un tumor primario de colon, 75 % -95 % de los tumores de colon muestran este patrón de tinción. CK 20-/CK 7+ se encuentra en varios tipos de cáncer, como el de pulmón, de mama, de ovario y cáncer de endometrio. El colangiocarcinoma y el cáncer de páncreas pueden ser CK 20-/CK7+ o CK 7+ con positividad focal para CK 20. El ochenta y cinco por ciento de los cánceres de pulmón son positivos para CK 7 y el Factor de Transcripción Tiroideo - 1 (TTF- 1) y con el uso de la apoproteína surfactante puede ayudar aún más a distinguir tumores primarios de pulmón de otros. Aproximadamente el 68 % de los adenocarcinomas de pulmón y el 25 % de los cánceres de pulmón de células escamosas se tiñen

positivamente para TTF- 1 (6). Sin embargo estos marcadores no son 100% específicos.

Stain	Primary tumor
ER, PR, GCDFP-15, Her-2/neu	Breast cancer
TTF, CK 7, surfactant proteins	Lung cancer
Chromogranin, synaptophysin, neuron-specific enolase	Neuroendocrine tumor
β -Hcg, α -fetoprotein	Germ cell tumor
CK 7, CK 20, uroplakin III	Urothelial malignancy
Calretinin	Mesothelioma
Hep Par-1	Hepatocellular carcinoma
CK 7, CK 20, CDX-2, CEA	Colorectal cancer

Abbreviations: CDX = caudal-related homeobox; CEA = carcinoembryonic antigen; CK = cytokeratin; ER = estrogen receptor; GCDFP = gross cystic disease fluid protein; Hcg = human chorionic gonadotropin; Hep Par = hepatocyte paraffin; PR = progesterone receptor; TTF = thyroid transcription factor.

Tabla 1: Marcadores de inmunohistoquímica usadas en el diagnóstico diferencial de MPD (6).

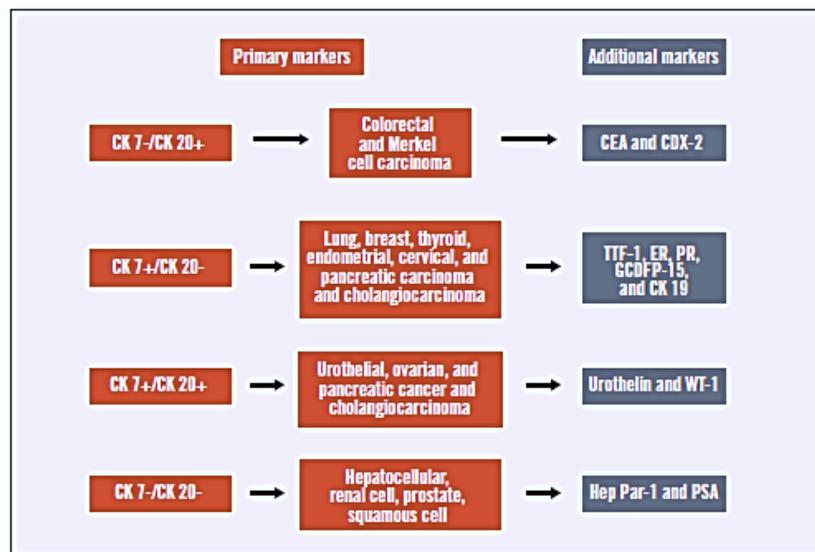


Figura 1: Análisis por inmunohistoquímica de MPD basados en reacciones de citoqueratinas (CK). Abreviaturas: CDX: caudal-related homeobox; CEA: antígeno carcinoembrionario; ER: receptores de estrógenos; GCDFP: proteína líquida de la enfermedad quística; Hep Par: hepatocito parafin; PR: receptores de progesterona; PSA: antígeno prostático, WT: Tumor de Wilms.

La figura 1 muestra un algoritmo simple para el análisis inmunohistoquímico de adenocarcinoma de MPD basada en el estado de CK. Las pruebas adicionales para definir aún más el linaje del tumor se muestran en la Tabla 1. Aunque los marcadores de inmunohistoquímica nos pueden ayudar a seleccionar la terapia apropiada cuando se utiliza junto con los hallazgos clínicos y de imagen, los marcadores no son 100% específicos y por lo tanto se debe evitar la sobreinterpretación de los resultados de las pruebas (6).

Es importante corroborar la correlación que existe entre los resultados de inmunohistoquímica con el diagnóstico finalmente encontrado para obtener rutas diagnósticas más específicas y dirigidas en nuestra población, ya que muchos de los tratamientos corresponden a terapias blanco y las decisiones terapéuticas en general definen el pronóstico.

Los anticuerpos de inmunohistoquímica utilizados en este estudio tienen validación de la FDA y todos ellos están validados para fines diagnósticos. Las laminillas marcadas tienen un corte del tejido a analizar (problema) y un tejido que reacciona al anticuerpo seleccionado (testigo), ambos tejidos son sometidos al proceso del anticuerpo seleccionado, el testigo siempre debe ser positivo ya que es la muestra de que la reacción fue adecuada, en caso de ser el testigo negativo, la prueba se repite ya que no es confiable para valorar el tejido problema. Los tejidos utilizados como testigos son principalmente ganglios linfáticos, apéndice, amígdala, mama, próstata, pulmón, páncreas, entre otros, así como neoplasias que son positivas para marcadores en especial.

IV. JUSTIFICACIÓN.

Actualmente han ido en aumento los casos oncológicos que debutan con enfermedad metastásica sin manifestación aparente del sitio primario a esto se le llama metástasis de primario desconocido y corresponde a un reto diagnóstico tanto para el patólogo como el oncólogo en la búsqueda del primario. Existen protocolos clínicos para la búsqueda de primario desconocido.

Los médicos patólogos correlacionamos la morfología con estudios de inmunohistoquímica y ofrecemos posibilidades de primario para su búsqueda intencionada por el médico tratante. En este estudio se pretende correlacionar la metástasis del primario desconocido con el primario encontrado.

Se ha observado que los pacientes que debutan con carcinomas metastásicos de origen desconocido son un problema clínico y es muy importante conocer el sitio de la lesión primaria para su manejo, sin embargo, los carcinomas metastásicos se observan muy similares histológicamente, de ahí que se requiere del uso de los marcadores de inmunohistoquímica para orientar un origen primario, no obstante, los resultados de los marcadores de inmunohistoquímica no son 100% exactos, por tal motivo, se debe realizar la búsqueda del sitio primario para poder realizar el manejo terapéutico específico.

Al conocer el grado de correlación que existe entre el probable sitio primario emitido por el patólogo con inmunohistoquímica y el sitio primario confirmado por histopatología, se podrán diseñar mejores estrategias para la toma de decisiones ante un paciente con carcinoma metastásicos con tumor primario desconocido.

V. HIPÓTESIS.

a. H.1.

El diagnóstico por inmunohistoquímica de los carcinomas metastásicos tiene un alto índice (0.6-0.8) de correlación con el sitio primario encontrado en los pacientes con carcinoma metastásico con primario desconocido.

b. H.0.

El diagnóstico por inmunohistoquímica de los carcinomas metastásicos no correlaciona (menor o igual a 0.5) con el sitio primario encontrado en los pacientes con carcinoma metastásico con primario desconocido.

VI. OBJETIVO

a. OBJETIVO GENERAL.

- Demostrar una relación entre el diagnóstico del primario desconocido por morfología e inmunohistoquímica con el diagnóstico final del primario encontrado.

b. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Estudiar a la población con carcinomas metastásicos e identificar los diagnósticos primarios más frecuentes.
- Estudiar cual es la correlación más frecuentemente encontrada entre la inmunohistoquímica de los carcinomas metastásicos de primario desconocido y el primario encontrado.
- Estudiar cuales fueron los principales marcadores de inmunohistoquímica que nos ayudaron en el diagnóstico de carcinomas metastásicos de primario desconocido.
- Correlacionar los resultados obtenidos con lo descrito en la literatura.

VII. TIPO DE ESTUDIO.

Descriptivo, retrospectivo, prospectivo, analítico.

VIII. DISEÑO.

Longitudinal, retrolectivo.

a. DEFINICIÓN DEL UNIVERSO.

Biopsias estudiadas en el servicio de patología de pacientes con diagnóstico de carcinoma metastásico en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX en los años del 2010 al 2012.

Sujetos de estudio

Biopsias diagnosticadas con carcinoma metastásico sin primario conocido, de los años 2010, 2011 y 2012 del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX.

b. CRITERIOS.

Criterios de inclusión:

Todas las biopsias con diagnóstico de carcinoma metastásico y se les haya realizado inmunohistoquímica en pacientes derechohabientes del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX, durante los años 2010, 2011 y 2012.

Todos los pacientes con carcinoma metastásico con primario desconocido y que posteriormente tenga primario encontrado.

Criterios de exclusión

Biopsias de pacientes con carcinoma metastásico a los que no se tenga acceso al expediente o que este no cuente con la información adecuada para realizar el estudio.

Diagnósticos histopatológicos que no reporten un probable sitio primario.

Todas las biopsias de carcinoma metastásico donde el tejido no haya sido útil para la realización de inmunohistoquímica.

Pacientes que hayan sido dados de baja del sistema sin el seguimiento del primario.

c. MÉTODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

Se acceso al sistema electrónico del servicio de patología y se seleccionaron los casos diagnosticados como carcinomas metastásicos, se clasificaron y posteriormente se buscaron en las biopsias subsecuentes un primario encontrado que correlacionara con el estudio inicial y también se buscaron las biopsias previas en caso de los carcinomas con sitio conocido, sin excluir los que se hayan encontrado en otros hospitales de petróleos mexicanos.

d. VARIABLES.

Se estudiaron los carcinomas metastásicos con primario desconocido más frecuentes y conforme a eso se analizó la batería de marcadores más utilizados; ejemplo de los marcadores de inmunohistoquímica más frecuentes:

VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD DE MEDICION	EQUIPO
Expresión de Citoqueratina 7	CUALITATIVA	NOMINAL BINARIA	PRESENTE AUSENTE	MICROSCOPIO
Expresión de Citoqueratina 20.	CUALITATIVA	NOMINAL BINARIA	PRESENTE AUSENTE	MICROSCOPIO
Expresión de antígeno carcinoembrionario.	CUALITATIVA	NOMINAL BINARIA	PRESENTE AUSENTE	MICROSCOPIO
Expresión de TTF-1	CUALITATIVA	NOMINAL BINARIA	PRESENTE AUSENTE	MICROSCOPIO
Expresión de CD 10.	CUALITATIVA	NOMINAL BINARIA	PRESENTE AUSENTE	MICROSCOPIO
Expresión de HBME 1.	CUALITATIVA	NOMINAL BINARIA	PRESENTE AUSENTE	MICROSCOPIO
Expresión de receptores de estrógeno.	CUALITATIVA	NOMINAL BINARIA	PRESENTE AUSENTE	MICROSCOPIO
Expresión de antígeno prostático específico.	CUALITATIVA	NOMINAL BINARIA	PRESENTE AUSENTE	MICROSCOPIO
Expresión de Vimentina	CUALITATIVA	NOMINAL BINARIA	PRESENTE AUSENTE	MICROSCOPIO

Variable independiente: Biopsias de carcinoma metastásico con sitio primario desconocido.

Variable dependiente: correlación de la expresión de los marcadores de inmunohistoquímica con el diagnóstico del primario encontrado.

e. MATERIAL Y MÉTODOS.

Se accedió al sistema electrónico del servicio de patología y se seleccionaron los reportes de patología con diagnóstico de carcinoma metastásico durante los años 2010, 2011 y 2012, que presentaron un diagnóstico de probable sitio primario en base a morfología y a resultados de marcaje por inmunohistoquímica.

Se buscó el diagnóstico del sitio primario estudiado por histopatología.

Se categorizaron en grupos de acuerdo al sitio primario en:

- A) Carcinomas metastásico con primario conocido:
 - a. Aquel en donde se conocía la neoplasia primaria y posteriormente desarrolló metástasis.

- B) Carcinoma metastásico con primario desconocido:
 - a. Aquel caso en el que no se confirmó el sitio primario por histopatología después de su búsqueda.

- C) Carcinomas metastásicos con primario encontrado:
 - a. Aquel caso en el que se encontró el sitio primario y se confirmó por histopatología después de su búsqueda.

En todos los casos se correlacionaron los hallazgos morfológicos y de inmunohistoquímica en ambos estudios; en el carcinoma metastásico y en el carcinoma primario.

Posteriormente se hizo la correlación de la expresión de los marcadores de inmunohistoquímica que presentó el carcinoma metastásico y el primario encontrado; se hicieron los reportes en las hojas de recolección de datos.

Al final, los datos encontrados se organizaron según cada categoría, se obtuvieron los siguientes resultados, se analizaron y se hicieron las conclusiones.

IX. PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Las variables categóricas se resumieron por frecuencias y modas, se analizaron los porcentajes y las presentaciones más frecuentes y se llevó a cabo un análisis descriptivo y analítico.

X. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO Y CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El presente trabajo reunió información de los reportes diagnósticos del servicio de patología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX, el cual se organizó y analizó según los fines de la investigación; esta información fue obtenida en forma individual a partir de los resultados histopatológicos registrados de cada estudio realizado y conforme a las características requeridas para este estudio, según los criterios de inclusión. Sin embargo, la ficha de afiliación y el nombre de los pacientes no se utilizó, estos datos fueron reemplazados por un número consecutivo secuencial de acuerdo a como se incluyeron en la investigación y el número de quirúrgico del estudio, de tal forma que se obtuvo una base de datos compuesta de casos organizados en orden ascendente. Por tales motivos, en este estudio, no se requirió consentimiento ético informado para su realización.

La base de datos que se utilizó en la presente investigación fue resguardada por el investigador principal y los tutores durante el desarrollo de la misma, y ellos fueron los únicos autorizados para realizar estudios metodológicos y análisis de datos en base a ella; al final, la base de datos fue entregada a la jefatura del servicio de patología y se guarda como resguardo a la información en la que se basó la presente investigación, bajo el título "Carcinomas metastásicos y reportes de inmunohistquímica encontrados durante 2010, 2011 y 2012". En caso de publicar lo obtenido en esta investigación, nunca se revelarán datos personales de los casos incluidos, únicamente se publicará la información en resultados por promedio, modas, especificidad y sensibilidad de los criterios estudiados.

XI. RECURSOS HUMANOS Y LOGÍSTICA.

Recursos Humanos

- Investigador principal: médico residente.
- Asesores expertos: médicos patólogos y asesor metodológico.

Recursos Materiales

- Reportes de estudios de patología.
- Expedientes clínicos de los pacientes seleccionados.
- Laminillas y bloques de parafina, en caso de que se requiera.
- Hojas de recolección de datos
- Material bibliográfico recopilado
- Papelería, computadora, impresora, paquete para análisis estadístico.

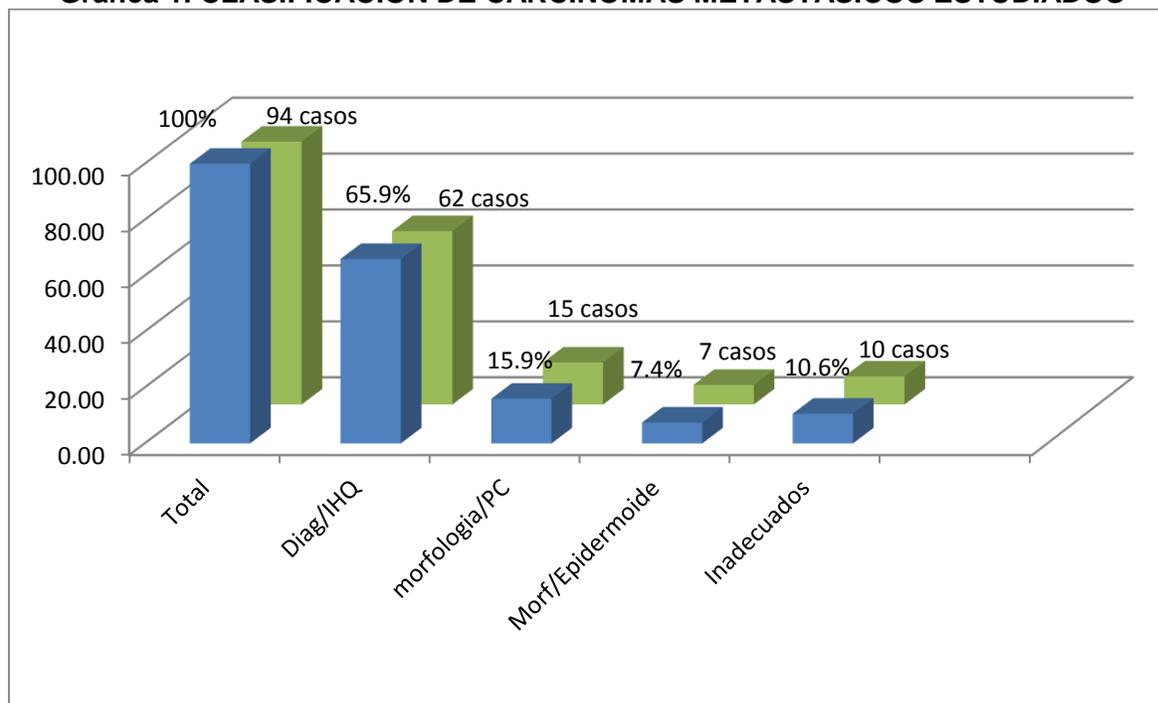
Recursos Financieros

- Recursos propios de los investigadores.
- Recursos del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX.

XII. Resultados:

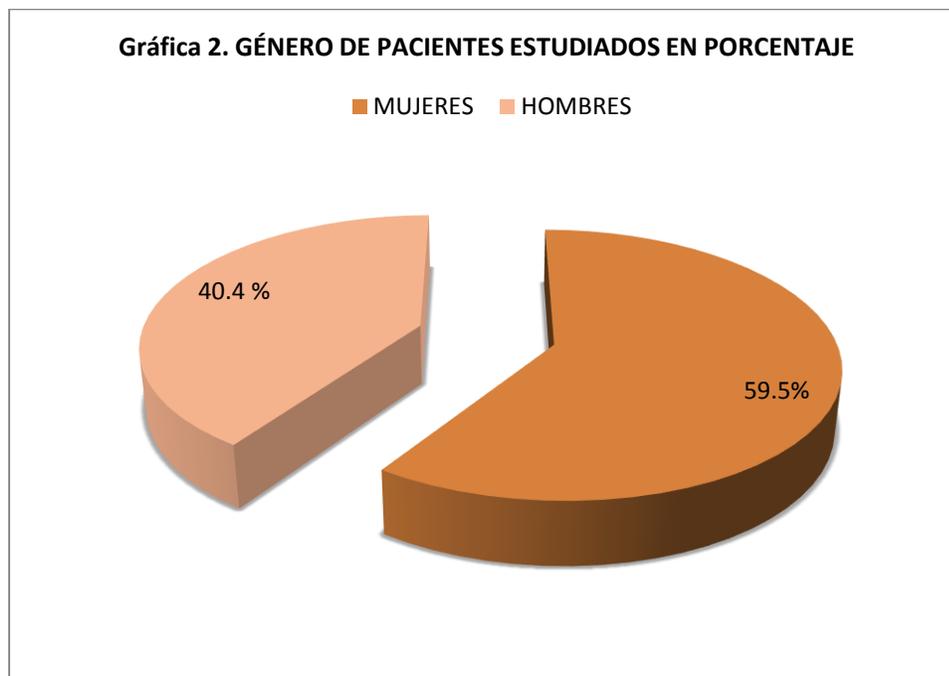
En el periodo comprendido del mes de enero del año 2010 a diciembre de 2012, se capturaron un total de 94 biopsias de pacientes a quienes se les diagnosticó un carcinoma metastásico; estas biopsias se clasificaron, según datos del expediente clínico y estudios quirúrgicos previos. De los 94 estudios encontrados (100%), se excluyeron 10 casos (10.53%) 7 por ser inadecuados para estudio de inmunohistoquímica por mal proceso del tejido y 3 por falta de información en el expediente clínico. Quedando un total de 84 casos (89.3%), de los cuales 62 casos (65.9%) fueron diagnosticados por morfología e inmunohistoquímica, y 22 casos (23.3%) fueron diagnosticados exclusivamente por morfología. (Gráfica 1).

Gráfica 1. CLASIFICACIÓN DE CARCINOMAS METASTÁSICOS ESTUDIADOS



GENERO DE PACIENTES DE LOS CASOS ESTUDIADOS

En los 84 casos estudiados (100%) se observó que 50 correspondieron a mujeres y 34 casos a hombres (Gráfica 2).

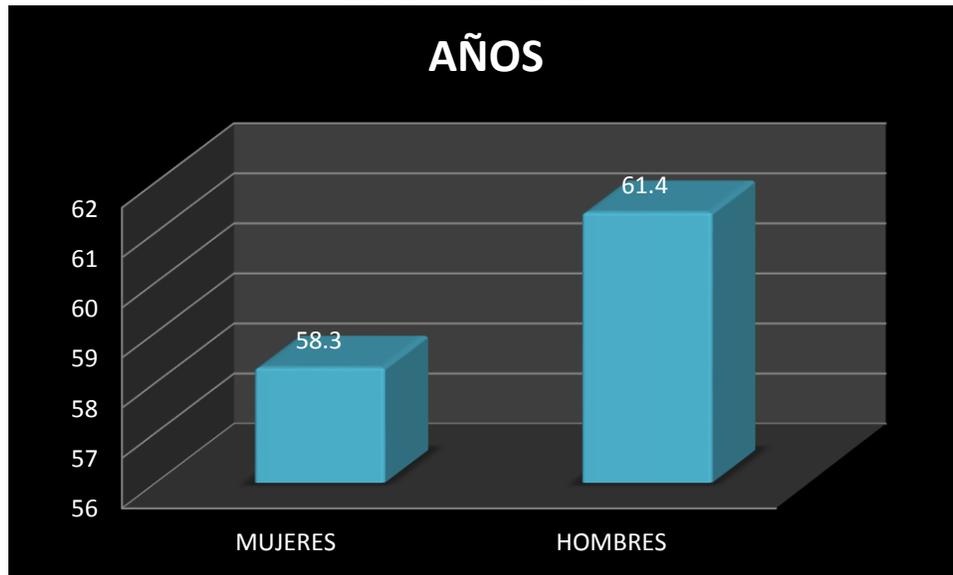


EDAD DE PRESENTACIÓN DEL CARCINOMA METASTÁSICO

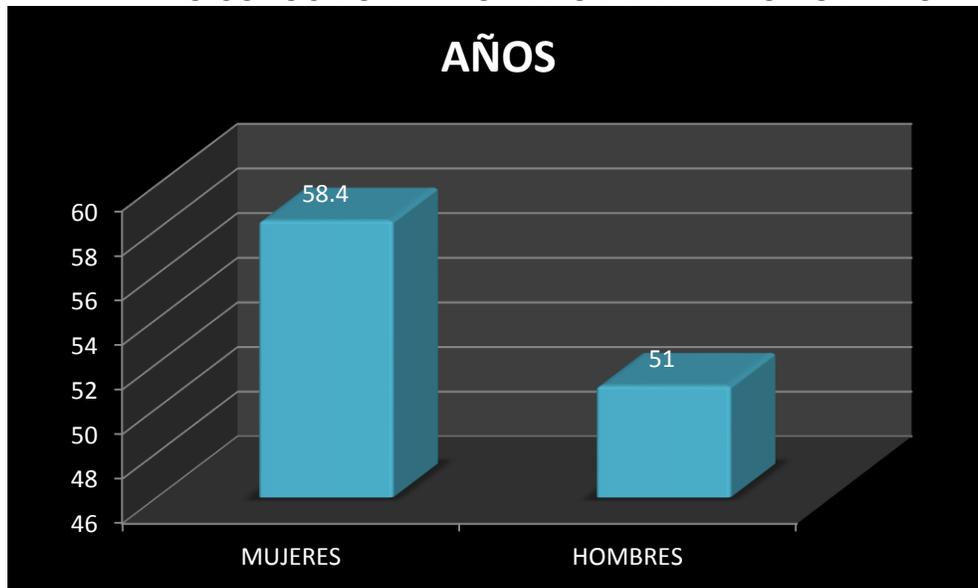
De los 84 casos estudiados, el rango de edad fue entre 30 y 84 años, con una media de 58.54 años, y 4 picos de incidencia a los 47, 51, 58 y 68 años de edad.

El rango de edad en el grupo de mujeres que presentaron carcinoma metastásico fue entre 30 a 83 años, con una media de 58.3 años, la moda y tres picos de edad a los 47, 51 y 67 años; los hombres se encontraron dentro de un rango entre 40 y 92 años con una media de 61.4 años y con un pico a los 58 años (Gráfica 3).

Gráfica 3. PRESENTACIÓN DE CARCINOMAS METASTÁSICOS EN PROMEDIO DE EDAD POR GÉNERO



Gráfica 4. PRESENTACIÓN DE CARCINOMAS METASTÁSICOS CON SITIO PRIMARIO CONOCIDO EN PROMEDIO DE EDAD POR GÉNERO

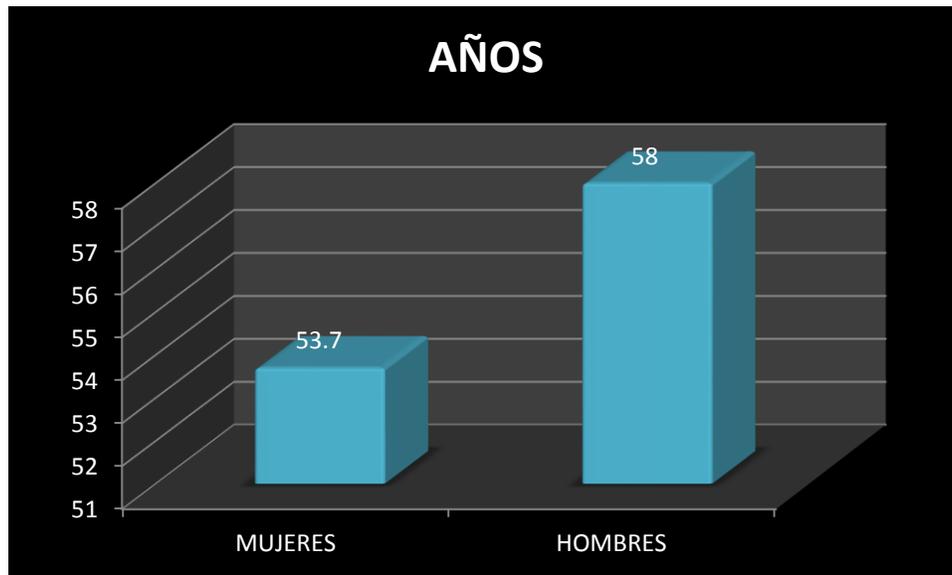


En los 41 carcinomas metastásicos con primario conocido, el rango de edad de las mujeres fue de 38 a 78 años, con una media de 58.4 años y dos picos de edad a los 47

y 68 años; los hombres se encontraron dentro de un rango de 41 a 68 años con una media de 51 años y con un pico a los 48 años (Gráfica 4).

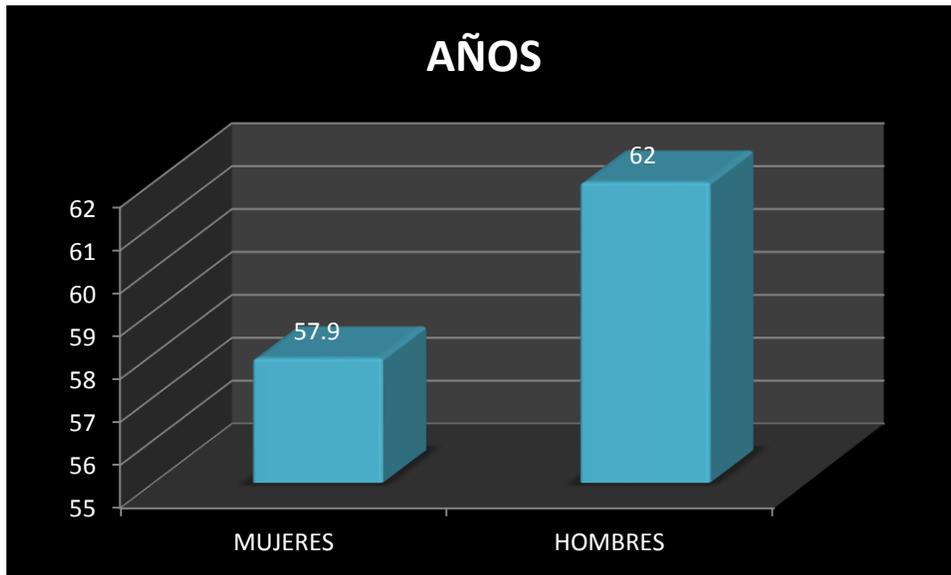
En los 5 casos de carcinomas metastásicos con primario encontrado, el rango de edad de las mujeres fue de 38 a 58 años, con una media de 53.7 años y en el caso de los hombres fue un caso de 58 años de edad (Gráfica 5).

Gráfica 5. PRESENTACIÓN DE CARCINOMAS METASTÁSICOS CON SITIO PRIMARIO DESCONOCIDO EN PROMEDIO DE EDAD POR GÉNERO



En los 38 casos de carcinomas metastásicos con primario desconocido, el rango de edad en las mujeres fue de 33 a 80 años, con una media de 58.4 años y tres picos de edad a los 47, 53 y 55 años; los hombres se encontraron dentro de un rango de 40 a 83 años con una media de 62 años y con un pico a los 61 años (Gráfica 6).

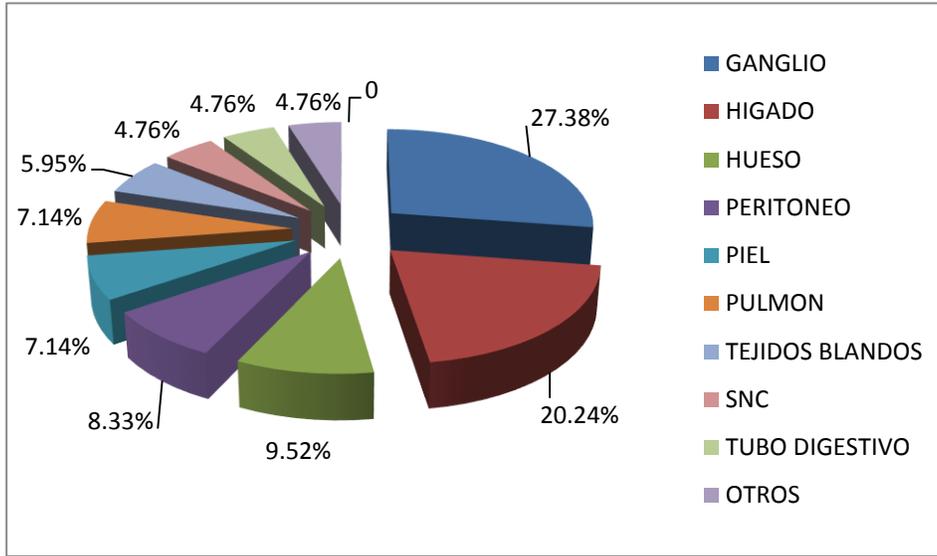
Gráfica 6. PRESENTACIÓN DE CARCINOMAS METASTÁSICOS CON SITIO PRIMARIO DESCONOCIDO EN PROMEDIO DE EDAD POR GÉNERO



Sitios de implante de la metástasis

En los 84 casos (100%) estudiados se analizó el sitio del implante del carcinoma metastásico y se observó que el principal sitio fue en ganglio linfático con 23 casos (27.38%), el segundo sitio fue hígado con 17 casos (20.2%), el tercer sitio fue hueso con 8 casos, (9.5%), el cuarto sitio fue el peritoneo con 7 casos (8.3%), el quinto sitio fue pulmón y piel con 6 casos cada uno (7.14%), el sexto sitio fue tejidos blandos con 5 casos (5.9%), el séptimo sitio fue sistema nervioso central, tubo digestivo y otros (vagina, ovario, intestino delgado y vesícula biliar) con 4 casos (4.7%) cada uno (Gráfica 7).

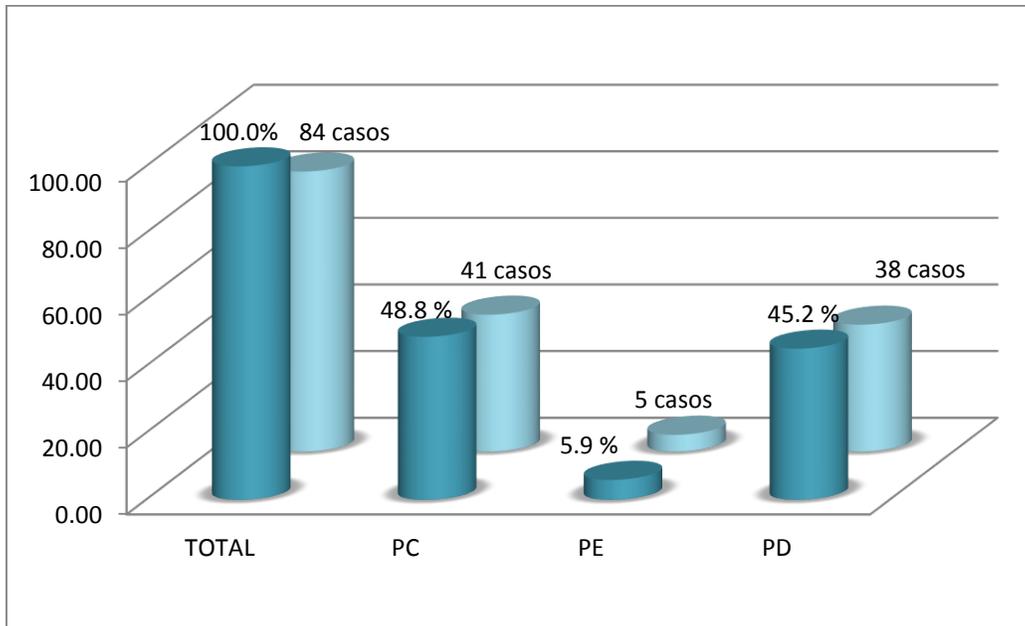
Gráfica 7. TOPOGRAFÍA DE SITIOS DE IMPLANTE DE CARCINOMAS METASTÁSICOS EN PORCENTAJES



Clasificación de carcinomas metastásicos

Los 84 casos estudiados (100%) se dividieron de acuerdo a sus antecedentes en carcinomas metastásicos de sitio primario conocido con 41 casos (48.8%), de sitio primario encontrado con 5 casos (5.9%) y de sitio primario desconocido con 38 casos (45.2%) (Gráfica 8).

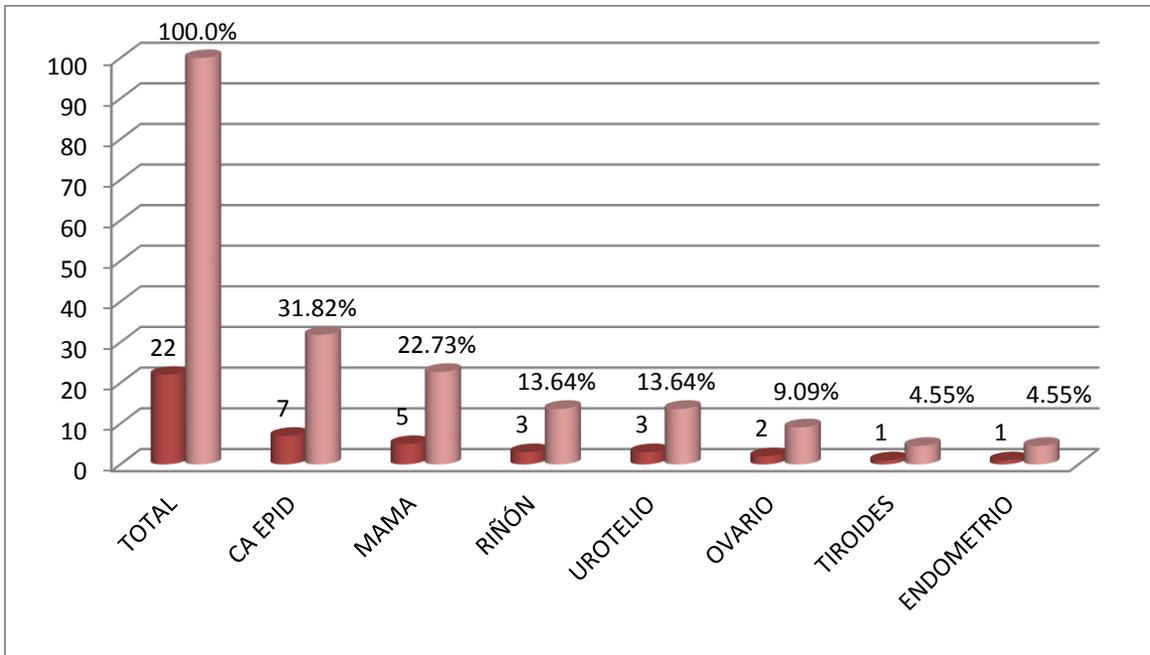
Gráfica8. CLASIFICACIÓN GENERAL DE CARCINOMAS METASTÁSICOS



Diagnóstico de carcinoma metastásico por morfología.

Posterior a la clasificación de los casos estudiados (Gráfica 1). En 22 casos (23.1%) el diagnóstico se estableció por morfología sin necesidad de realizar estudios de inmunohistoquímica; dentro de estos 7 casos (7.4%) tuvieron diagnóstico de carcinoma epidermoide, 2 correspondieron a carcinomas metastásicos con primario conocido (piel y cérvix), y 5 a carcinoma metastásico de primario desconocido; los 15 casos restantes tenían sitio primario conocido en estudio histopatológico previo, que corresponden a mama con 5 casos, riñón y urotelio con tres casos cada uno; ovario con dos casos, tiroides y endometrio con un caso cada uno (Gráfica 9).

Gráfica 9. CARCINOMAS METASTÁSICOS DIAGNOSTICADOS POR MORFOLOGÍA



Carcinomas metastásicos estudiados con reacciones de inmunohistoquímica

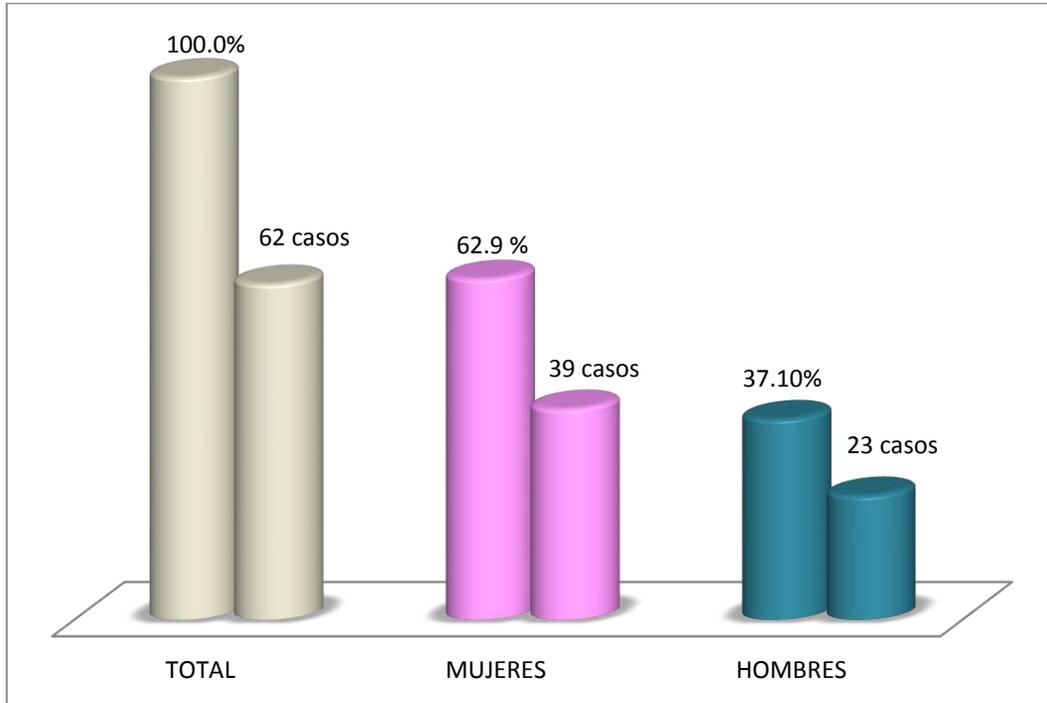
En los 62 casos restantes (66.1%) se estableció un patrón morfológico con el que se seleccionaron marcadores de inmunohistoquímica que apoyaron un probable sitio primario, en otros casos por ejemplo adenocarcinomas, se estableció una batería de inmunohistoquímica que incluía citoqueratina 7 y citoqueratina 20.

Carcinomas metastásicos con estudios de inmunohistoquímica, distribución por edad

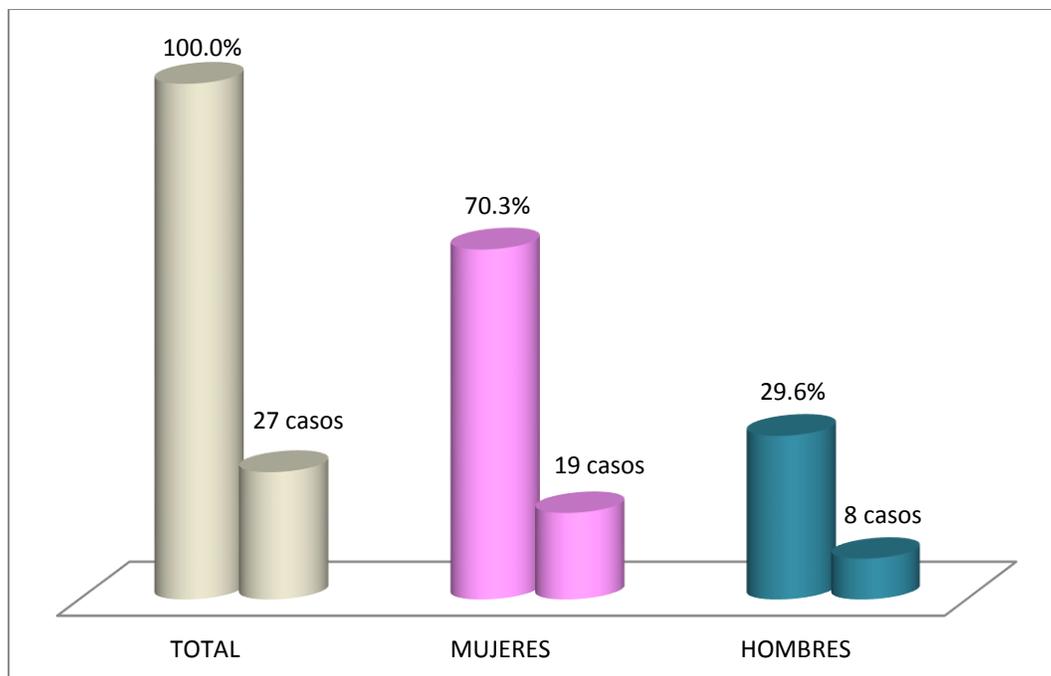
En los 62 (100%) casos en los que realizó inmunohistoquímica se observó que 39 eran mujeres (63.49%) y 23 eran hombres (36.51%) (Gráfica 10), de los cuales 17 mujeres y 8 hombres presentaron metástasis de primario conocido (Gráfica 11), 4 mujeres y 1 hombre debutaron con metástasis de carcinoma primario desconocido y se les encontró sitio

primario confirmado por pieza quirúrgica (Gráfica 12) y 18 mujeres y 14 hombres debutaron con metástasis de primario desconocido (Gráfica 13).

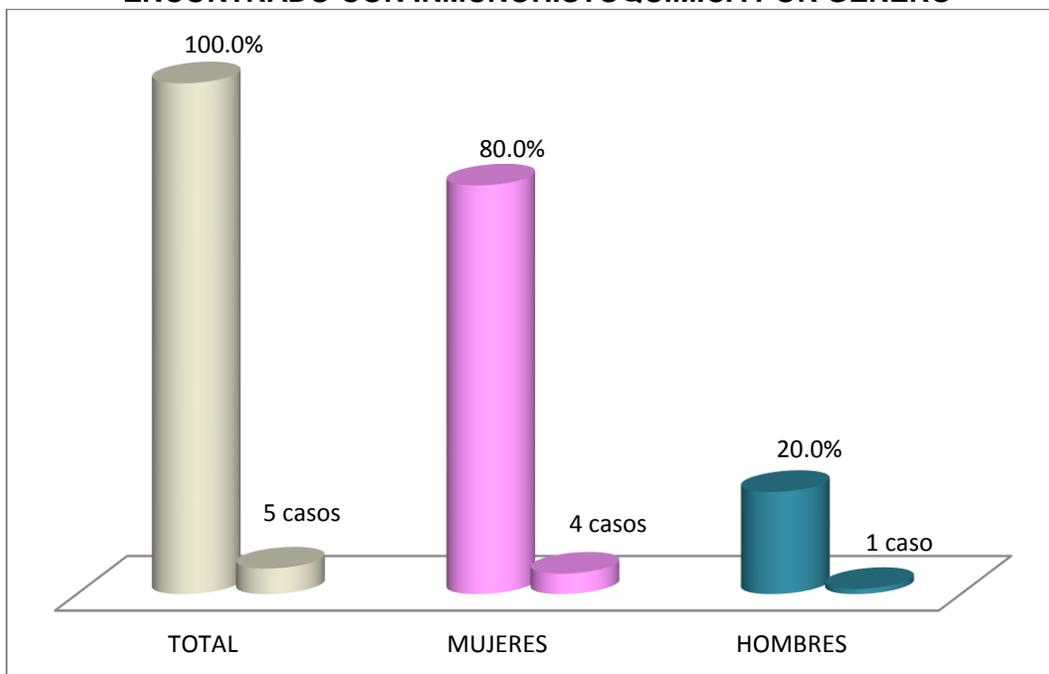
Gráfica 10. DISTRIBUCIÓN DE CARCINOMAS METÁSTASICOS CON INMUNOHISTOQUÍMICA POR GÉNERO



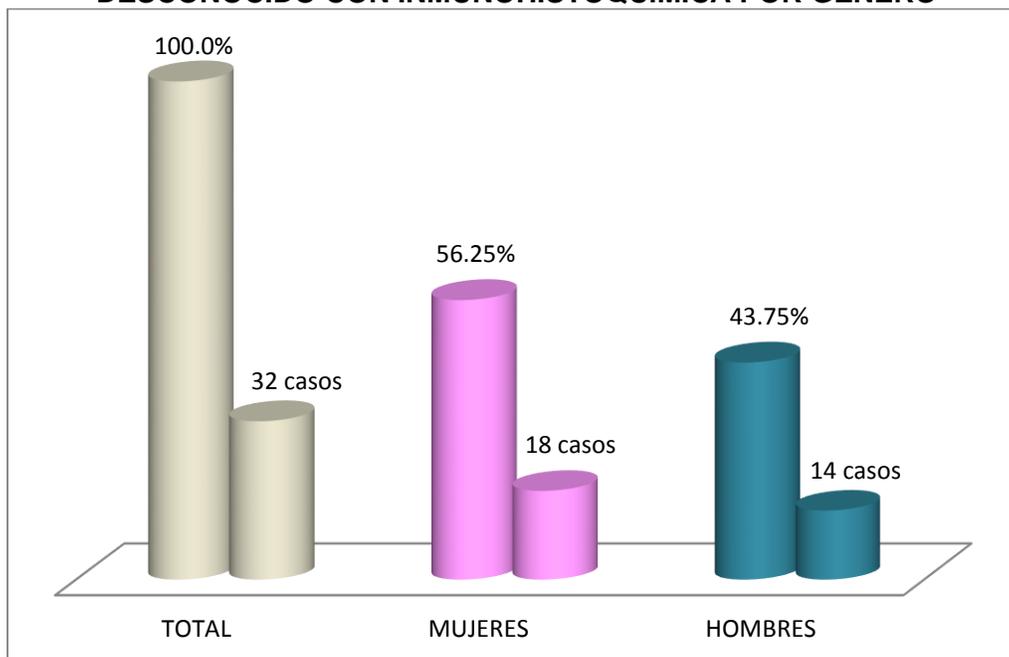
Gráfica 11. DISTRIBUCIÓN DE CARCINOMAS METÁSTASICOS DE PRIMARIO CONOCIDO CON INMUNOHISTOQUÍMICA POR GÉNERO



Gráfica 12. DISTRIBUCIÓN DE CARCINOMAS METÁSTASICOS DE PRIMARIO ENCONTRADO CON INMUNOHISTOQUÍMICA POR GÉNERO



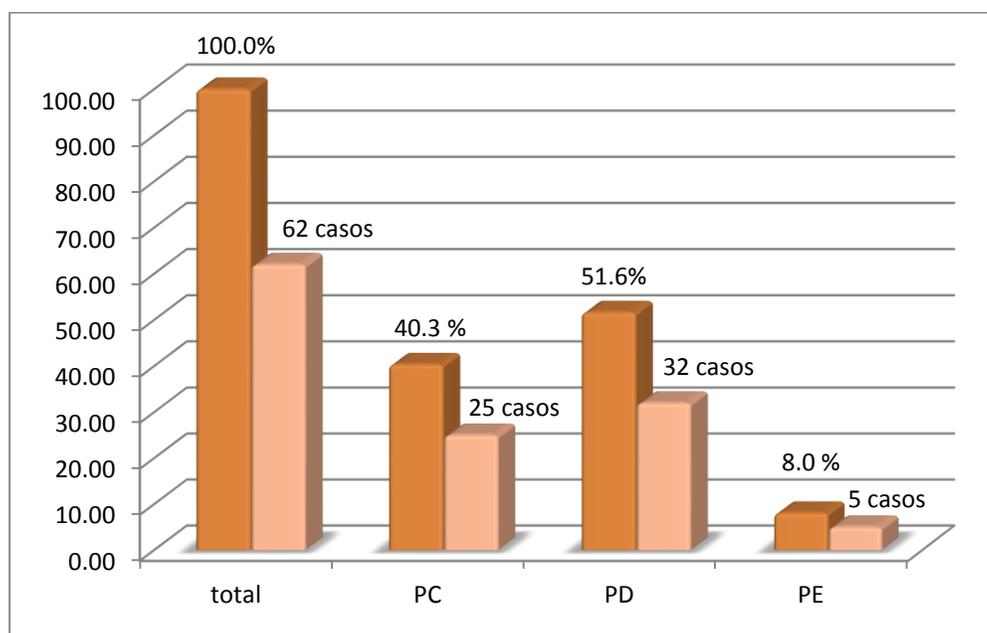
GRÁFICA 13. DISTRIBUCIÓN DE CARCINOMAS METÁSTASICOS DE PRIMARIO DESCONOCIDO CON INMUNOHISTOQUÍMICA POR GÉNERO



Carcinomas metastásicos diagnosticados por morfología y estudios de inmunohistoquímica

Los 62 casos (100%) se clasificaron de la siguiente manera: carcinomas metastásicos con primario conocido 25 casos (40.32%), carcinomas metastásicos con primario desconocidos 32 casos (51.61%) y carcinomas metastásicos con primario encontrado 5 casos (8.06%) (Gráfica 14). En los casos de carcinomas metastásicos con primario conocido (40.32%), se realizó por lo menos un marcador que confirmo que se trataba de una metástasis del sitio primario conocido previamente tanto por morfología como por inmunofenotipo. Por ejemplo en el caso de metástasis de carcinoma ductal de mama que solo fue positivo a receptores de estrógenos el marcador que se repite para confirmar que la metástasis es del primario conocido es nuevamente receptores de estrógenos.

Gráfica 14. CLASIFICACIÓN DE CARCINOMAS METASTÁSICOS EN LOS QUE REALIZÓ INMUNOHISTOQUÍMICA

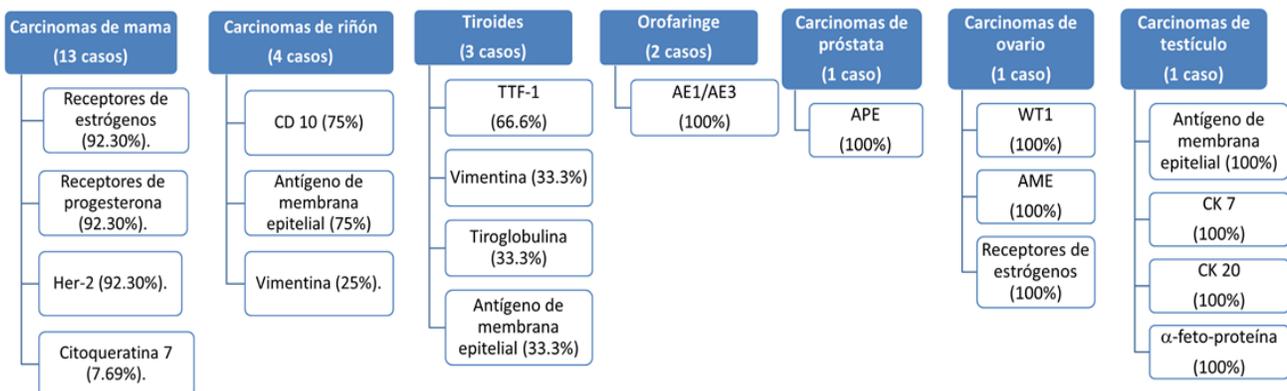


CARCINOMA METASTÁSICO DE SITIO PRIMARIO CONOCIDO

En el caso de los carcinomas metastásicos con sitio primario conocido (41 casos), se estudiaron 25 casos que presentaron estudios de inmunohistoquímica, en estos casos estas reacciones se utilizan para confirmar que la metástasis corresponde al tumor del primario conocido y descartar un segundo primario, así como para establecer nuevas estrategias de tratamiento ante la expresión o negatividad de algún marcador nuevamente realizado.

Los casos diagnosticados con carcinoma metastásicos con sitio primario conocido y estudios de inmunohistoquímica fueron 25 (100%), en los que se observó que el carcinoma de mama fue el más frecuente con 13 casos (52%), le siguió el carcinoma de riñón con 4 casos (16%), el carcinoma de tiroides con 3 casos (12%), el carcinoma de orofaringe con 2 casos (8%) y el carcinoma de próstata, ovario y testículo con un caso cada uno (4% cada uno) (Esquema 1) (Cuadro 1).

Esquema 1. MARCADORES DE INMUNOHISTOQUIMICA UTILIZADOS EN CARCINOMAS METASTÁSICOS CON SITIO PRIMARIO CONOCIDO EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA:



Cuadro 1. BATERIA DE INMUNOHISTOQUÍMICA QUE DA MAYOR CERTEZA DIAGNÓSTICA EN CARCINOMAS METASTÁSICOS CON SITIO PRIMARIO CONOCIDO

CARCINOMAS	MAMA	RIÑÓN	TIROIDES	PRÓSTATA	OVARIO	TESTÍCULO
Inmunohistoquímica mas usada y certera:	RE RP Her-2 Ck 7	CD 10 AME	TTF-1 Tiroglob	APE	WT1 AME RE	AME CK7 CK20 AFP

Carcinoma metastásico con sitio de primario encontrado y corroborado histopatológicamente.

Los resultados y marcadores de inmunohistoquímica utilizados en los casos de carcinoma metastásico con primario desconocido y posteriormente con sitio primario encontrado se resumirán continuación.

El primer caso (caso 8) fue un implante

de peritoneo, en el cual se observó morfológicamente un carcinoma poco diferenciado metastásico, donde los marcadores de inmunohistoquímica utilizados fueron CK7 (positiva), CK20 (negativa), WT1 (positivo), AME (positiva), ACE (negativo), TTF-1 (negativo) y receptores de estrógenos (negativos), lo que por morfología y con los resultados de inmunohistoquímica apoyaron un probable sitio primario en ovario, posteriormente se recibió producto de ooforectomía bilateral que presentó lesión neoplásica en ambos ovarios y el diagnóstico definitivo fue de cistadenocarcinoma papilar seroso de alto grado (grado 3). El segundo caso (caso 27) fue un ganglio linfático que por morfología presentó metástasis de carcinoma ductal de mama, donde los marcadores de inmunohistoquímica utilizados fueron receptores de estrógenos (positivos), receptores de progesterona (positivos) y Her-2 (negativo 1+) con lo que se diagnosticó metástasis de carcinoma ductal de mama, posteriormente se recibió producto de mastectomía radical y modificada derecha que presentó lesión neoplásica de 1.5 cm con carcinoma ductal infiltrante. El tercer caso (caso 29) se trató de una biopsia de piel de sitio no especificado donde por morfología se diagnosticó un carcinoma mucinoso de bajo grado y donde los

marcadores de inmunohistoquímica resultaron como receptores de estrógenos (positivos), receptores de progesterona (negativos), e-cadherina (positivo), PS-100 (positivo); en este caso se presentaron dos posibilidades diagnósticas, tanto el carcinoma mucinoso de mama como el cutáneo ya que expresó marcadores hormonales propios de lesiones de mama, sin embargo al presentar positividad para PS-100 se descartó como sitio primario la mama y se dio el diagnóstico de carcinoma mucinoso de bajo grado de origen cutáneo; posteriormente se recibió piel de región cabelluda que se diagnosticó como carcinoma mucinoso cutáneo con bordes de resección negativos. El cuarto caso (caso 49) se trató de producto de una disección radical de cuello en la cual se observó por morfología un carcinoma epidermoide de tipo basaloide al cual se le realizó citoqueratina coctel (positiva), antígeno carcinoembrionario (positiva), p63 (positiva), cromogranina y Her-2 (negativos), lo que en conjunto apoyaron al diagnóstico de carcinoma metastásico compatible morfológicamente con carcinoma epidermoide de tipo basaloide probablemente primario de orofaringe y como segunda posibilidad de glándula salival, posteriormente se recibió biopsia de orofaringe con diagnóstico de carcinoma epidermoide y glándulas submaxilar derecha e izquierda sin alteraciones, lo que apoyó la ubicación y morfología del carcinoma de orofaringe. Y el quinto caso (caso 50) se trató de una biopsia trucut de hígado en la que por morfología se diagnosticó un adenocarcinoma moderadamente diferenciado y a la cual se le realizaron los siguientes marcadores de inmunohistoquímica: citoqueratina (positivo), hepatocito (negativo) y alfafetoproteína (negativo), lo que apoyó el diagnóstico de adenocarcinoma moderadamente diferenciado con probable sitio primario de vías biliares y páncreas, posteriormente se recibió producto de colecistectomía, una vesícula biliar que se diagnosticó como adenocarcinoma poco diferenciado con extensión hasta la serosa y permeación vascular presente, e incluso, posteriormente se recibió biopsia de píloro la cual presentaba nuevamente adenocarcinoma poco diferenciado metastásico con historia clínica de carcinoma de vesícula biliar (Cuadro 2, cuadro 3 y cuadro 4).

Cuadro 2. CASOS DE CARCINOMA METASTÁSICO CON SITIO PRIMARIO ENCONTRADO CON TOPOGRAFÍA Y DIAGNÓSTICO POR MORFOLOGÍA.

CASO	SITIO DE METÁSTASIS	DIAGNÓSTICO POR MORFOLOGÍA
Caso 1 (caso 8)	Peritoneo	Carcinoma poco diferenciado.
Caso 2 (caso 27)	Ganglio linfático	Carcinoma ductal.
Caso 3 (caso 29)	Piel	Carcinoma mucinoso de bajo grado.
Caso 4 (caso 49)	Disección radical de cuello	Carcinoma epidermoide.
Caso 5 (caso 50)	Biopsia trucut de hígado	Adenocarcinoma moderadamente diferenciado.

Cuadro3. RESULTADOS DE INMUNOHISTOQUIMICA EN CADA CASO DE LOS CARCINOMAS METASTÁSICO CON SITIO PRIMARIO ENCONTRADO.

CASO	CK7	CK20	AE1/ AE3	CK5/6	p63	RE	RP	E-CADH	HER2	TTF1	HEPAR	WTI	CRO MO GRA NINA	PS 100	ACE	APE	AFP	AME
1	+	+				-				-		+			-			+
2						+	+	-										
3						+	-	+						+				
4				+	+				-				-		+			
5			+									-					-	

Cuadro 4. DIAGNÓSTICO CON MORFOLOGÍA Y CON RESULTADOS INMUNOHISTOQUIMICA EN CARCINOMA METASTÁSICO Y EN ESTUDIO DEFINITIVO.

CASO	DIAGNÓSTICO MORFOLÓGICO SIN INMUNOHISTOQUÍMICA	RESULTADOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA		DIAGNÓSTICO MORFOLÓGICO CORROBORADO POR INMUNOHISTOQUÍMICA	DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO DEFINITIVO EN PIEZA QUIRURGICA.	CONCORDANCIA
1	Carcinoma poco diferenciado.	CK7 CK20 WT1 AME ACE TTF-1 RE	+ + + + - - -	Carcinoma poco diferenciado con probable sitio primario en ovario.	Producto de ooforectomía con cistadenocarcinoma papilar seroso de alto grado en ambos ovarios.	100%
2	Carcinoma ductal.	RE RP HER-2	+ + -	Metástasis de carcinoma ductal de mama.	Carcinoma ductal infiltrante en producto de mastectomía radical derecha.	100%
3	Carcinoma mucinoso de bajo grado.	RE RP E-cadh PS-100	+ - + +	Carcinoma mucinoso de bajo grado de origen cutáneo.	Piel de región cabelluda: carcinoma mucinoso con bordes de resección negativos.	100%
4	Carcinoma epidermoide.	AE1/AE3 ACE p63 cromog Her-2	+ + + - -	Carcinoma epidermoide de tipo basaloide probablemente primario de orofaringe.	Biopsia de orofaringe con carcinoma epidermoide.	100%
5	Adenocarcinoma moderadamente diferenciado.	AE1/AE3 Hepar-1 AFP	+ - -	Adenocarcinoma moderadamente diferenciado con probable sitio primario de vías biliares y páncreas.	Producto de colecistectomía con adenocarcinoma poco diferenciado.	100%

Carcinomas metastásicos de sitio primario desconocido y no encontrado.

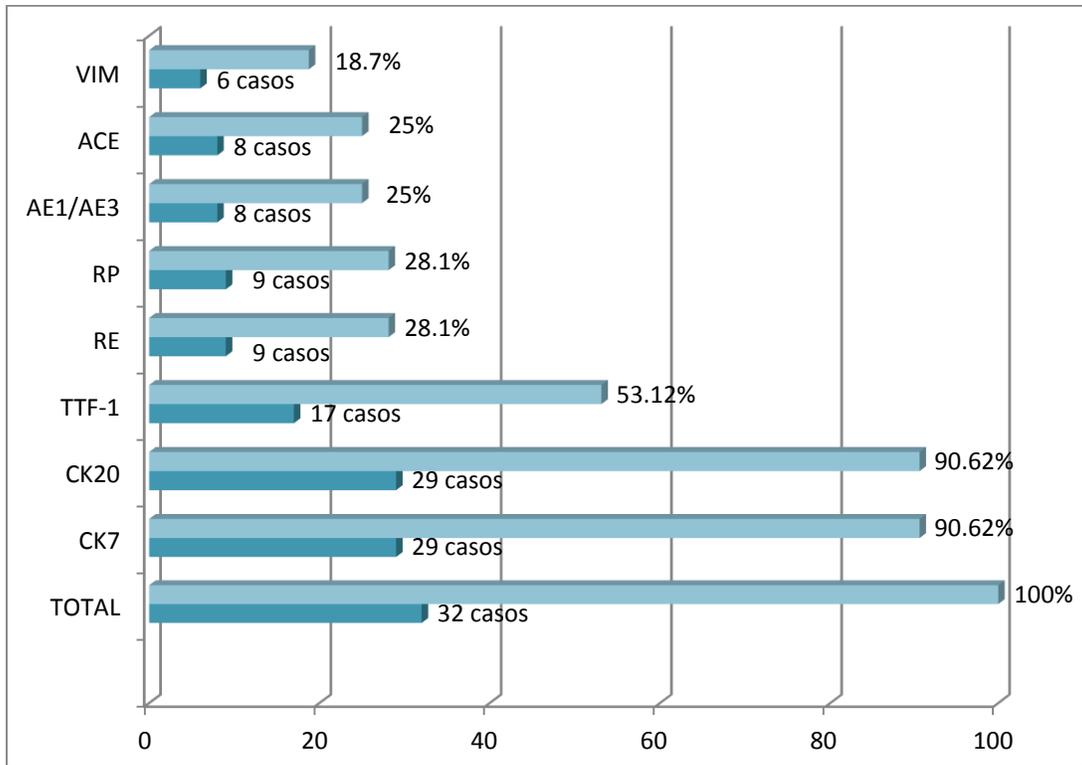
En los casos de pacientes con carcinoma metastásico de sitio primario desconocido y primario no encontrado se estudiaron 32 casos (100%), que morfológicamente correspondieron a adenocarcinomas y carcinomas poco diferenciados en los cuales se analizó la morfología histopatológica y se solicitaron marcadores de inmunohistoquímica (Cuadro 5) dentro de los cuales la batería más utilizada se describe a continuación:

Citoqueratina 7 en 29 casos (90.62%), citoqueratina 20 en 29 casos (90.62%), en base a los resultados de estas dos queratinas (Cuadro 6) se orienta el siguiente paso diagnóstico en donde se utilizan marcadores específicos para el sitio en particular, dentro

de los cuales se utilizaron TTF-1 en 17 casos (53.125%), receptores de estrógenos y receptores de progesterona en 9 casos cada uno (28.12%), citoqueratina coctel AE1/AE3 y antígeno carcinoembrionario en 8 casos cada uno (25%) y vimentina en 6 casos (18.75%) (Gráfica 15).

CK7+ CK20+	CK7- CK20+
Mucinoso de ovario (90%) Células transicionales (65%) Adenocarcinoma de páncreas (65%) Colangiocarcinoma (65%) Adenocarcinoma gástrico (40%) Tumores que se excluyen ($\leq 5\%$) Carcinoide: células germinales, o escamoso de esófago o cabeza y cuello, o hepatocarcinoma, o microcítico y escamoso de pulmón, ovario no mucinoso	Adenocarcinoma colorrectal (80%) Células de Merkel (70%) Adenocarcinoma gástrico (35%) Tumores que se excluyen ($\leq 5\%$) Mama, carcinode de pulmón, colangiocarcinoma, escamoso de esófago, células germinales, todos los tipos de pulmón, hepatocarcinoma, ovario, adenocarcinoma de páncreas, adenocarcinoma renal, células transicionales, útero
CK7+ CK20-	CK7- CK20-
Ovario no mucinoso (100%) Tiroides (los tres tipos) (100%) Mama (90%) Adenocarcinoma de pulmón (90%) Endometroide de útero (85%) Mesotelioma (65%) Células transicionales (35%) Adenocarcinoma de páncreas (30%) Colangiocarcinoma (30%) Tumores que se excluyen ($\leq 5\%$) Adenocarcinoma colorrectal, mucinoso de ovario	Adrenal (100%) Células germinales (95%) Próstata (85%) Hepatocarcinoma (80%) Adenocarcinoma renal (80%) Carcinoide intestinal y pulmonar (80%) Microcítico y escamoso de pulmón (75%) Escamoso de esófago (70%) Escamoso de cabeza y cuello (70%) Mesotelioma (35%) Tumores que se excluyen ($\leq 5\%$) Mama, colangiocarcinoma, adenocarcinoma de pulmón, ovario, adenocarcinoma de páncreas

Cuadro 6. EXPRESIÓN DE CITOQUERATINA 7 Y 20 SOBRE POSIBLE LOCALIZACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO. Chu *et al.* Histopathology 2002; 40: 403



Grafica 15. PORCENTAJE DE MARCADORES DE INMUNOHISTOQUIMICA MÁS UTILIZADA EN CARCINOMAS METASTÁSICOS DE SITIO DESCONOCIDO

Cuadro 5. MARCADORES DE INMUNOHISTOQUÍMICA UTILIZADOS EN CASOS DE CARCINOMA METASTASICO DE SITIO PRIMARIO DESCONOCIDO

CASO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32					
CD10				1																			1														
AME							0											1							1	1									1		
TROGLOBULINA																																					
AFP							1												0				0					1							0		
APE																																				0	
ACE	0	0		1	1														1			1		1											1		
CALPONINA																		1																			
SINAPTOFISINA																				1																	
CALCTONINA																																					
PS 100																																				0	
CROMOGRAMINA								1							0						0						1										
ENOLASA																											1										
WT1																1	1																				
INHIBINA	0																																				
HEPAR													0								0	0														0	
TTF1	0	0		0	0	0	0	0	1		0	0	0	0						0	1		0	1	1	1	1	1									
HER2											1						1																				
E-CADHERINA											1																										
RP	0	0	0	0	0						0		0	0	1																						
RE	0	1	0	0	0						0		0	0	1																						
CALRETININA	0	0																																			
DESMINA																		0						0													
VIMENTINA	1						1					0					1	1					1														
CK5/6																																					
AE1/AE3							1		1					1			1						1			1	1									1	
CK20	0	0	0	1	1	0	0	0	1			0	0	1	0				0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CK7	1	1	1	1	1	1	1	1	1		1	1	1	0	1			1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1

Sobrevida de pacientes con carcinomas metastásicos

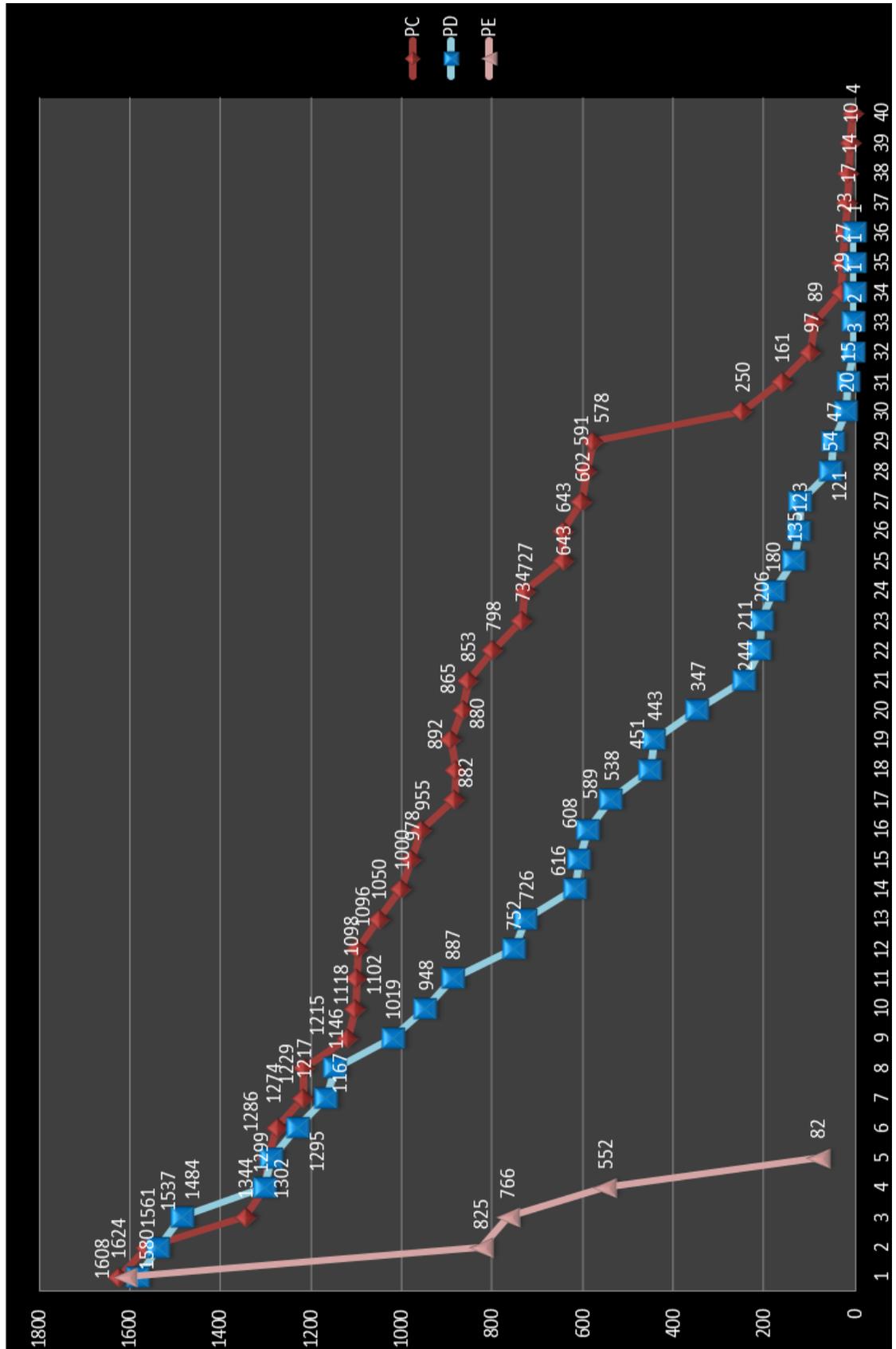
Se estimó la sobrevida de la población estudiada en días, para lo cual se obtuvo la fecha del diagnóstico del carcinoma metastásico y el estado actual hasta el 30 de junio de 2014, sin embargo algunos pacientes probablemente han fallecido sin que esto este registrado en el expediente.

Se agruparon los casos en carcinomas metastásico con sitio primario conocido, sitio primario encontrado y primario desconocido. Los resultados se exponen a continuación:

Se registraron 25 decesos (29.7%) de los 84 casos estudiados (100%), 14 casos correspondientes a pacientes con carcinomas metastásicos de sitio desconocido, 10 a casos de primario conocido y un caso a pacientes con sitio primario encontrado.

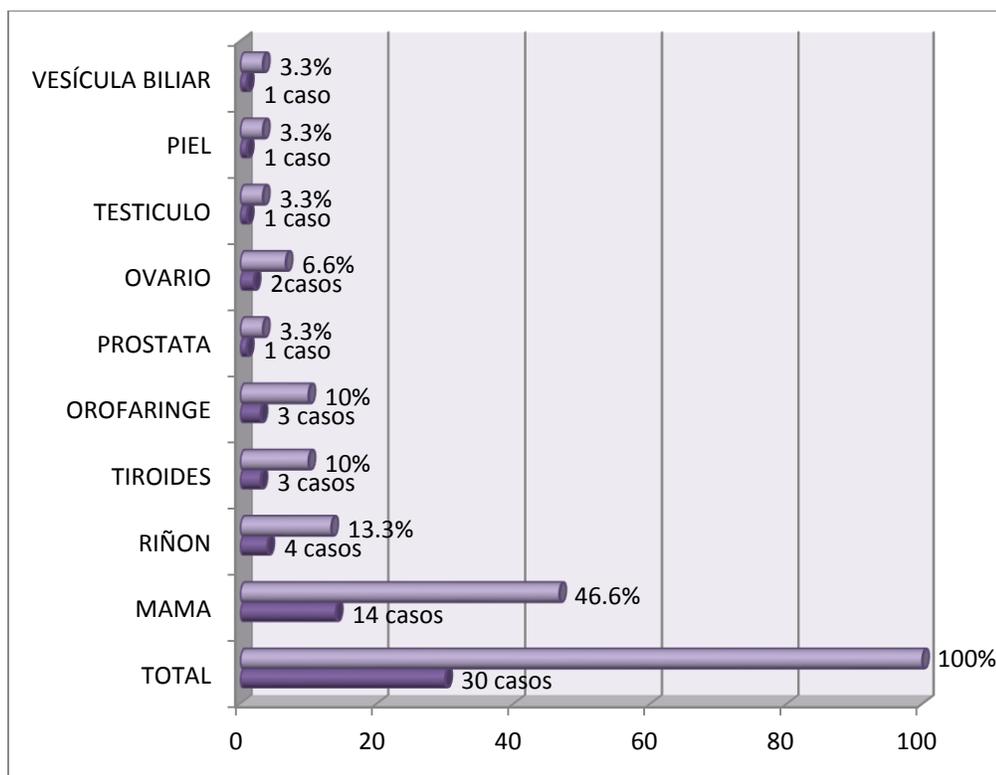
La sobrevida de los pacientes con sitio primario conocido fue dentro de un rango de 4 días (0.13 meses) a 1624 días (54.13 meses), con una media de 740.37 días (24.67 meses). En el caso de los pacientes con carcinoma metastásico de sitio primario encontrado hubo un rango de 82 días (2.7 meses) a 1608 días (53.6 meses), con una media de 766.6 días (25.5 meses) y en los casos de primario desconocido hubo un rango de 1 día (0 meses) a 1580 días (52.66 meses), con una media de 524.42 días (17.4 meses) (Gráfica 16).

Gráfica 16. DIAS DE OBREVIDA DESPUÉS DEL DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA METASTÁSICO



Incidencia de carcinomas con presentación metastásica.

Para observar los carcinomas que presentaron más metástasis, se estudiaron los casos con primario conocido (25 casos) y primario encontrado (5 casos), en los cuales se pudo confirmar el sitio de origen, resultando el carcinoma de mama como el principal carcinoma que presenta metástasis (46.6%), seguido del carcinoma de riñón (13.3%), el carcinoma de tiroides (10%), el carcinoma de orofaringe (10%), el carcinoma de ovario (6.6%) y el carcinoma de próstata, testículo, piel y vesícula biliar (4% cada uno) (Gráfica 17).



Gráfica 17. PORCENTAJE DE CARCINOMAS QUE PRESENTARON METÁSTASIS

XIII. Discusión:

En el presente estudio se analizó a la población derechohabiente de los servicios médicos de Petróleos Mexicanos cuyos casos se enviaron al HCSAE y en un periodo de 36 meses, comprendido del mes de enero del año 2010 al mes de diciembre de 2012, se capturaron un total de 94 biopsias de pacientes a quienes se les diagnosticó un carcinoma metastásico y se excluyeron 10 casos (10.53%), de estos 7 fueron inadecuados para estudio de inmunohistoquímica por mal proceso de tejido y 3 fueron excluidos por falta de la información necesaria en el expediente clínico. De los 84 casos estudiados, el rango de edad fue entre 30 y 84 años con una media de 58.3 ; sin embargo el rango de edad en las mujeres fue entre 30 y 83 años y en los hombres entre 40 y 92 años, lo que deja ver que las mujeres presentan enfermedad metastasica de las neoplasias hasta una decada antes que los hombres, dentro la cuarta decada de vida en las mujeres es una edad productiva y reproductiva y el cancer de mama el de mayor incidencia. La media tanto en hombres como en mujeres fue de 61.4 y 58. 3 respectivamente siendo la sexta y septima decadas de la vida las edades con mayor incidencia.

En cuanto a los sitios de implante del carcinoma metastásico se observó que el principal sitio fue en ganglio linfático con 23 casos (27.38%), esto corrobora que las metástasis linfáticas son más frecuentes que las metástasis hematógenas en la diseminación de carcinomas y el segundo sitio fue hígado con 17 casos (20.2%), que corresponden a la diseminación hematógenas.

Cuando se realiza el diagnóstico histopatológico de los carcinomas metastásicos, una parte de estos se diagnostica únicamente por morfología, en nuestra población esto fue posible en el 23.1% dentro de los cuales el tipo más frecuente fue el carcinoma epidermoide con 7.4%, lo que corresponde a la literatura dentro de un rango del 5 al 10% de carcinomas de células escamosas (9); y en los casos restantes que conformaron el

15.9%, la mayoría presentaba carcinomas primario conocidos en donde la morfología de las neoplasias es muy sugestiva de un probable primario como en los casos de carcinoma ductal infiltrante con formación de conductos, en todos estos casos se comparó la morfología entre la metástasis y la biopsia del carcinoma previamente conocido, para valorar que se trata de la misma neoplasia o estamos ante un potencial segundo primario, por lo que se confirma la metástasis de primario conocido con un marcador de inmunohistoquímica que tenga previamente positivo el sitio primario.

En el presente estudio, se observó que en la mayoría de los carcinomas metastásicos (66.1%), se estudian en base al patrón morfológico que presentan y posteriormente, en base a este patrón, se seleccionan marcadores de inmunohistoquímica para apoyar un probable sitio primario. En el grupo de pacientes estudiados con patrones morfológicos y de inmunohistoquímica predominan las mujeres sobre los hombres con un 63.49 % sobre 36.51%, dentro de los cuales predominan los carcinomas metastásicos de sitio primario desconocido con 57.1 % sobre los carcinomas de primario conocido con un 42.8%, de tal forma que en la población estudiada los pacientes que presentan implantes de carcinomas metastásicos tienen un 57 % de ser de sitio desconocido y esto es más frecuente en las mujeres.

Ante el panorama de un carcinoma metastásico con sitio primario conocido, se deben descartar dos cosas, que el carcinoma metastásico se trate de la misma lesión que el primario conocido o que la lesión corresponda a la presentación de una neoplasia de *novo*, o sea, un segundo primario, ante esta situación, se valora la morfología y posteriormente se confirma con al menos un marcador de inmunohistoquímica. En este estudio a los casos de carcinomas metastásicos con primario conocido (42.8%), se realizó por lo menos un marcador que confirmo que se trataba de una metástasis del sitio primario conocido previamente tanto por morfología como por inmunofenotipo. Por ejemplo en el caso de metástasis de carcinoma ductal de mama que solo fue positivo a receptores de

estrógenos el marcador que se repite para confirmar que la metástasis es del primario conocido es nuevamente receptores de estrógenos, hecho que confirma que la inmunohistoquímica es una herramienta de apoyo en casos de primario conocido, así como para establecer nuevas estrategias de tratamiento ante la expresión o negatividad de algún marcador nuevamente realizado, ya que en nuestra población los marcadores más utilizados fueron los marcadores de carcinoma de mama con el 52%, en los cuales se valora la expresión de estos marcadores como pauta para la conducta terapéutica que ha de seguir el médico oncólogo.

En los casos de carcinomas metastásicos con primario desconocido (59.6%) se valoran varios factores, como son el sitio de la metástasis, el patrón histológico, la edad y el sexo del paciente para establecer un diagnóstico morfológico de trabajo, sobre el diagnóstico de trabajo se seleccionan los marcadores de inmunohistoquímica que confirman las posibilidades diagnósticas. En un grupo de pacientes esto es posible con la selección de algunos marcadores específicos para el sitio probable por morfología, por ejemplo ante un adenocarcinoma moderadamente diferenciado metastásico en ganglio linfático cervical con CK 7 positivo y CK 20 negativo, TTF-1 positivo el sitio primario es casi exclusivamente de pulmón y se emite como primario de pulmón. Sin embargo, en otro grupo de pacientes en la que no se tiene una morfología clara o es un carcinoma poco diferenciado, esto no es posible, de tal forma que se establece una ruta diagnóstica tomando en cuenta la morfología y se realizan CK7 y CK 20 como primer paso en un 90.62%, con la que se descartan algunas posibilidades y se continúa escalando el diagnóstico utilizando otros marcadores que descarten o confirmen las posibilidades diagnósticas restantes, como son TTF-1 en el 53.12%, receptores hormonales de estrógenos y progesterona en 28.12% y antígeno carcinoembrionario en el 25%; de tal manera que cuando se establece el diagnóstico se pueden dar una o varias posibilidades de primario en donde el patrón morfológico y de inmunohistoquímica se comparten.

Con la integración clínica y las posibilidades que emite el patólogo, el médico oncólogo puede realizar un estudio dirigido en la búsqueda del sitio primario. Esta ruta diagnóstica se realizó en 37 de los casos estudiados y en 5 casos (7.9%) se encontró el sitio primario. El sitio primario encontrado fue el mismo sitio que se emitió en el diagnóstico histopatológico y corresponden al 100% de concordancia entre el primario sugerido y el primario encontrado, estos casos fueron de ovario, mama, piel, orofaringe y vías biliares respectivamente, ya que se confirmaron histopatológicamente; esto demuestra que los casos con diagnóstico de carcinoma metastásico con sitio primario desconocido y en los que posteriormente se recibió la pieza quirúrgica del sitio primario probable emitido por el patólogo, que son estudiados en el Servicio de Patología del HCSAE, tienen una concordancia del 100% entre el diagnóstico del probable sitio primario y el diagnóstico histopatológico definitivo en la pieza quirúrgica, esto es debido a que la unión de los patrones morfológicos y los resultados de inmunohistoquímica demostraron ser diagnósticos certeros en los cinco casos confirmados con la pieza quirúrgica.

En la población estudiada, 32 casos correspondieron a carcinomas metastásicos de primario desconocido y no corroborado histológicamente, estos casos corresponden al 38.10%, cifra mayor a un tercio de los carcinomas metastásicos estudiados del servicio de patología del HCSAE PEMEX, en los cuales la batería diagnóstica de inmunohistoquímica inicia generalmente con el uso de CK 7 y CK 20 en un 90.62%, posteriormente se escalona la selección de nuevos marcadores según los resultados basados en estas dos reacciones (cuadro 6) para poder reducir el número de posibilidades diagnósticas entre uno y hasta cuatro posibles sitio primarios siempre poniendo en primer lugar el que concordara en mayor porcentaje.

Ante este panorama de un paciente que debuta con un carcinoma metastásico, se deben considerar tanto la morfología histológica de la lesión como el patrón de inmunohistoquímica que exprese para así poder orientar al médico clínico hacia un probable

sitio primario de la lesión, posteriormente este comenzará una serie de procedimientos para localizar el sitio primario real, sin embargo, en la serie de casos estudiados de pacientes del HCSAE PEMEX, se observó que únicamente en el 5.95 % se consiguió corroborar el sitio primario, y en más de un tercio de los carcinomas metastásicos no se puede completar esta búsqueda debido al estado físico y anímico de cada paciente en general, y a que en muchos casos por considerarse como enfermos terminales ya no es de mucha ayuda esta búsqueda. La edad media de los pacientes en los que no se corrobora el sitio primario del carcinoma metastásico es de 60 años de edad, mismos que debutan con enfermedad neoplásica en estadio avanzado en los cuales ya no es posible la resección quirúrgica, además de que presentaron comorbilidades como cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, aneurisma abdominal previamente tratado con stent, colocación de marcapasos, nefropatía, hipertensión arterial, insuficiencia hepática, síndrome de desgaste, y carcinomatosis, entre otras, así también, en ellos se observó que tienen sobrevida corta de entre 1 día y 1608 días con una media de 766 días y 14 defunciones al momento de realizar esta búsqueda, imposibilitando así la búsqueda clínica y quirúrgica completa del sitio primario de la lesión metastásica, de tal forma que en ellos no se corrobora el sitio primario y los sobrevivientes son tratados de acuerdo al sitio primario sugerido por el patólogo en base a los patrones morfológicos y de inmunohistoquímica que presenta cada lesión metastásica en particular.

Se estudió la sobrevida de los pacientes con carcinoma metastásico y los pacientes con mayor sobrevida son los que tienen sitio primario conocido, quienes presentaron un rango de 4 (0.13 meses) a 1624 días (54.13 meses), con una media de 740 días (24.67 meses) y los pacientes con carcinoma metastásico de primario encontrado quienes tuvieron un rango de 82 días (2.7 meses) a 1608 días (53.6 meses), con una media de 766 días (25.5 meses). Los pacientes con primario conocido sobrevivieron un promedio de 215 días (7.19 meses) y los pacientes con primario encontrado 242 días (8.07) de sobrevida sobre

los carcinomas de primario desconocido y no encontrado quienes tuvieron un rango de 1 día (0 meses) a 1580 días (52.66 meses), con una media de 524 días (17.4 meses). Los datos encontrados muestran que los pacientes con mayor sobrevida son aquellos que presentan carcinoma metastásico de sitio primario conocido y los pacientes en quienes se encuentra el sitio primario. Se observó que los pacientes con carcinoma metastásico de sitio primario desconocido y con tratamiento en base a lo diagnosticado por el patólogo, presentan mayor sobrevida que lo descrito en la literatura a nivel mundial donde se estiman cifras de supervivencia de aproximadamente 3 a 4 meses con menos del 25 y 10% de los pacientes vivos a 1 y 5 años (10), sin embargo, esta supervivencia es pobre ya que es de 1 día en algunos pacientes, lo que demuestra que el pronóstico de los pacientes que debutan con carcinoma metastásico es incierto y pobre pero que con el diagnóstico del patólogo hacia un probable sitio primario y con tratamiento en base a este, se puede tener una sobrevida de hasta 17.4 meses.

XIV. Conclusiones:

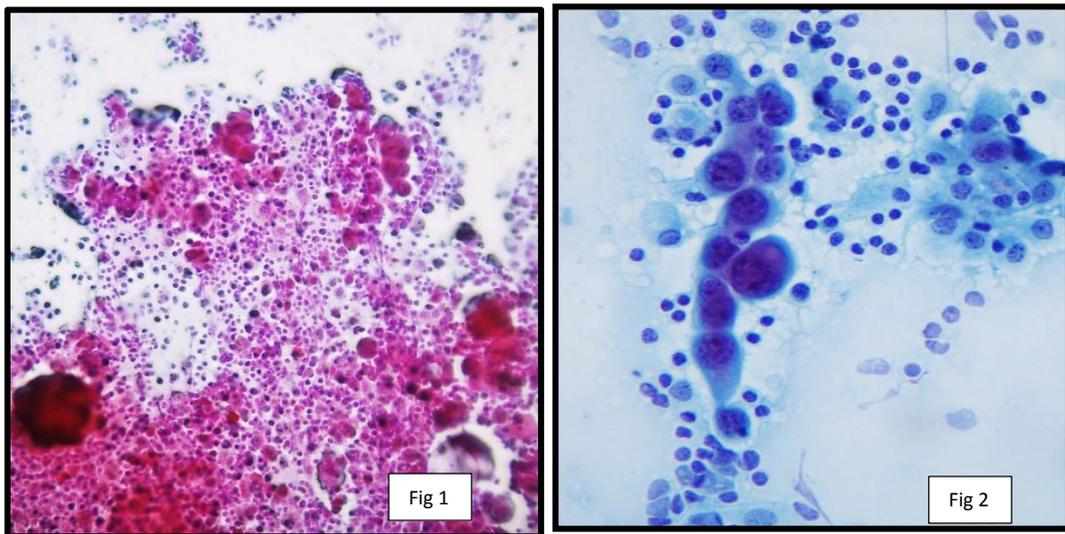
1. En el HCSAE PEMEX en un lapso de 36 meses, se estudiaron un total de 84 casos, con diagnóstico de carcinoma metastásico, el carcinoma primario se encontró en el 6% de los carcinomas metastásicos de primario desconocido.
2. En este estudio se encontró una concordancia del 100 % entre el diagnóstico histopatológico con inmunohistoquímica del sitio primario sugerido con el primario encontrado en pacientes con carcinoma metastásico de primario desconocido.
3. En el 49% de los carcinomas metastásicos se encontró que tenían un carcinoma conocido histológicamente y se corroboró tanto por morfología como por inmunohistoquímica que se tratara de metástasis del primario conocido y no de un segundo primario.
4. El 45% de los carcinomas metastásicos se quedaron como primario desconocido para fines terapéuticos, debido a que los pacientes debutaron en un estadio clínico avanzado, síndrome de desgaste o con enfermedad crónica degenerativa concomitante, imposibilitando así un estudio integral para poder concretar la búsqueda del sitio primario.
5. Los sitios de carcinoma primario que presentaron metástasis más frecuentes fueron mama, riñón y tiroides.
6. Las metástasis hematológicas fueron las más frecuentes con 46 casos (54.7%) a hígado, hueso, pulmón, piel, SNC y tejidos blandos, en segundo lugar las metástasis linfáticas con 23 casos (27.8%) y en tercer lugar el peritoneo que corresponde a diseminación transcelómica.

7. Los marcadores de inmunohistoquímica más utilizados en este estudio fueron: Receptores de estrógeno y progesterona, CK 7 y CK 20, para los carcinomas metastásicos con sitio primario encontrado; CK7, CK20 y TTF-1 para los carcinomas metastásicos de sitio primario desconocido, y Receptores de Estrógenos y Progesterona, Her-2, CD 10, AME, AE1/AE3, APE y WT1 para los carcinomas metastásicos con sitio conocido.
8. El grupo de reacciones de inmunohistoquímica que señalan primarios con mayor certeza diagnóstica en la población estudiada son receptores de estrógenos y progesterona, Her-2 y CK7 para los carcinomas de mama; CD 10 y AME en carcinomas de riñón, TTF-1 y tiroglobulina para carcinomas de tiroides, APE para carcinomas de próstata, WT1, AME y receptores de estrógenos para carcinomas de ovario, y AME, CK7, CK20 y AFP para carcinomas de testículo.
9. El rango de edad fue entre 30 y 84 años con una media de 58.3 años; en las mujeres fue entre 30 y 83 años y en los hombres entre 40 y 92 años, por lo que las mujeres presentan enfermedad metastásica una década antes que los hombres.
10. La sexta y séptima décadas de la vida fueron las edades con mayor incidencia en general para el carcinoma metastásico.
11. Los pacientes con carcinoma metastásico de sitio primario desconocido y tratamiento en base al sitio sugerido por el patólogo, presentaron una supervivencia de hasta 17.4 meses, cifra mayor a lo descrito en la literatura.

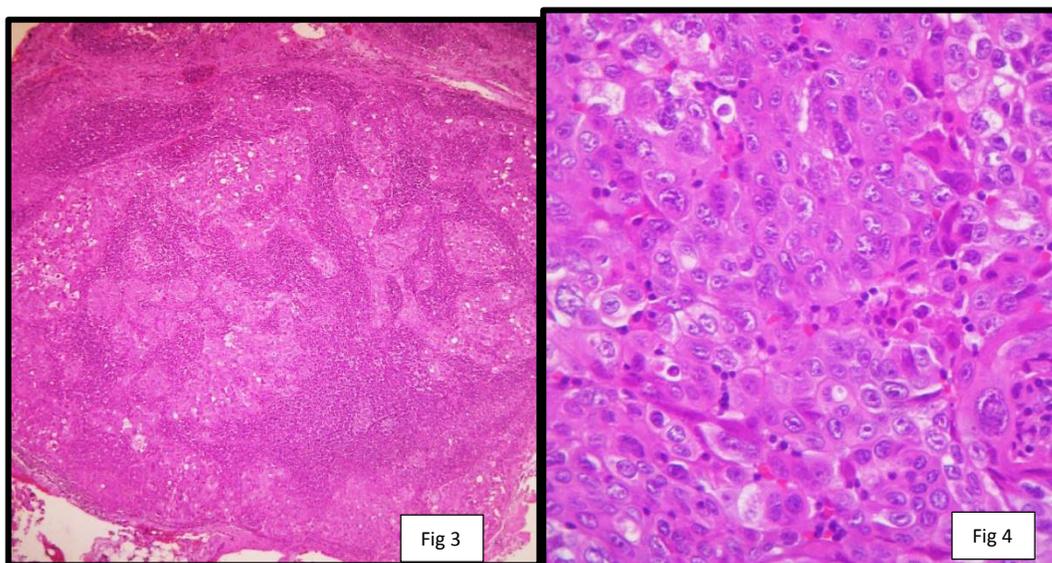
XV. Anexos

Ejemplos de implantes de carcinomas metastásicos:

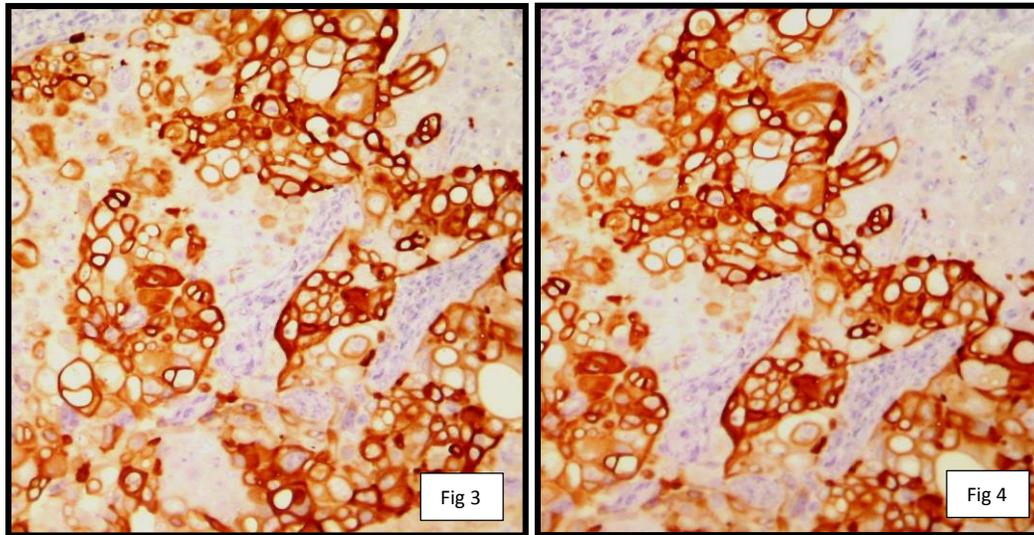
Ejemplo 1: Biopsia excisional de ganglio retroperitoneal de una paciente mujer de 64 años, con pérdida de peso de 8 kilogramos en un mes y síndrome de desgaste.



Improntas realizadas al ganglio retroperitoneal en un estudio transoperatorio, Tinción de Papanicolaou; que muestra sobre un fondo sucio células neoplásicas cohesivas dispuestas en láminas y grupos (10x, **Fig 1**), a mayor aumento se identifican núcleos pleomórficos con cromatina granular e irregular con algunos nucléolos y citoplasma moderado (40x, **Fig 2**).



Corte histológico de ganglio con tinción de Hematoxilina y Eosina que muestra en la imagen panorámica pérdida de la arquitectura ganglionar e infiltración por un carcinoma poco diferenciado (5 x, **Fig 3**), a mayor aumento se observan células pleomórficas con núcleos irregulares con cromatina granular y nucléolo evidente con moderados citoplasma (40 x, **Fig 4**). Se realizaron marcadores de inmunohistoquímica en las que resultaron citoqueratina 7 (10x, **Fig 5**) y citoqueratina 20 positivas (10 x, **Fig 6**).



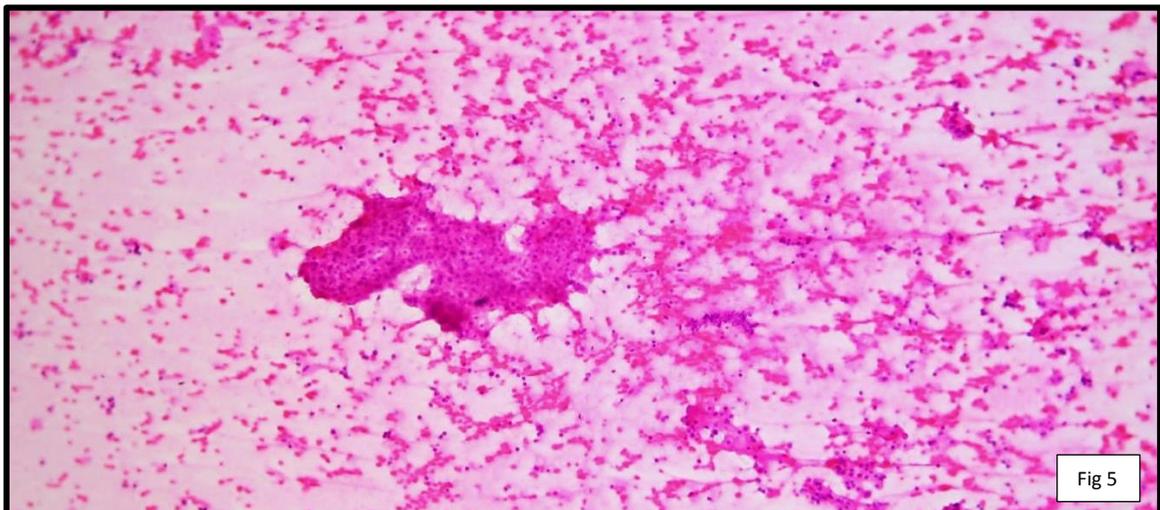
El resto de los marcadores resultaron negativos: p63, ACE, WT1 y TTF-1, con lo que se descartó origen en ovario, pulmón y se emitió el diagnóstico de “Adenocarcinoma poco diferenciado metastásico con probable sitio primarios a vejiga, páncreas y vías biliares”.

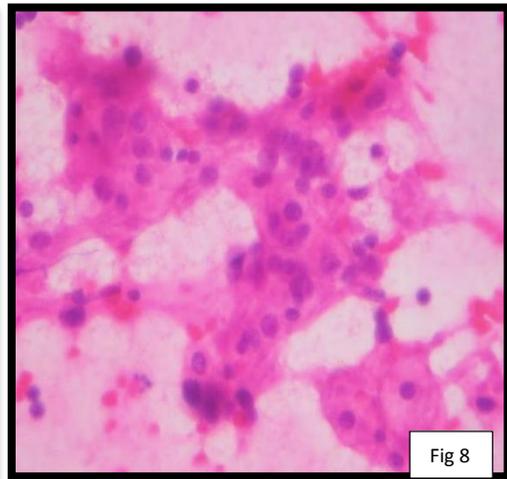
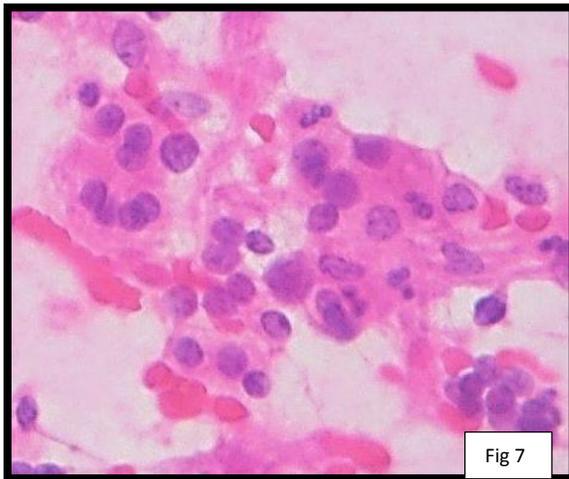
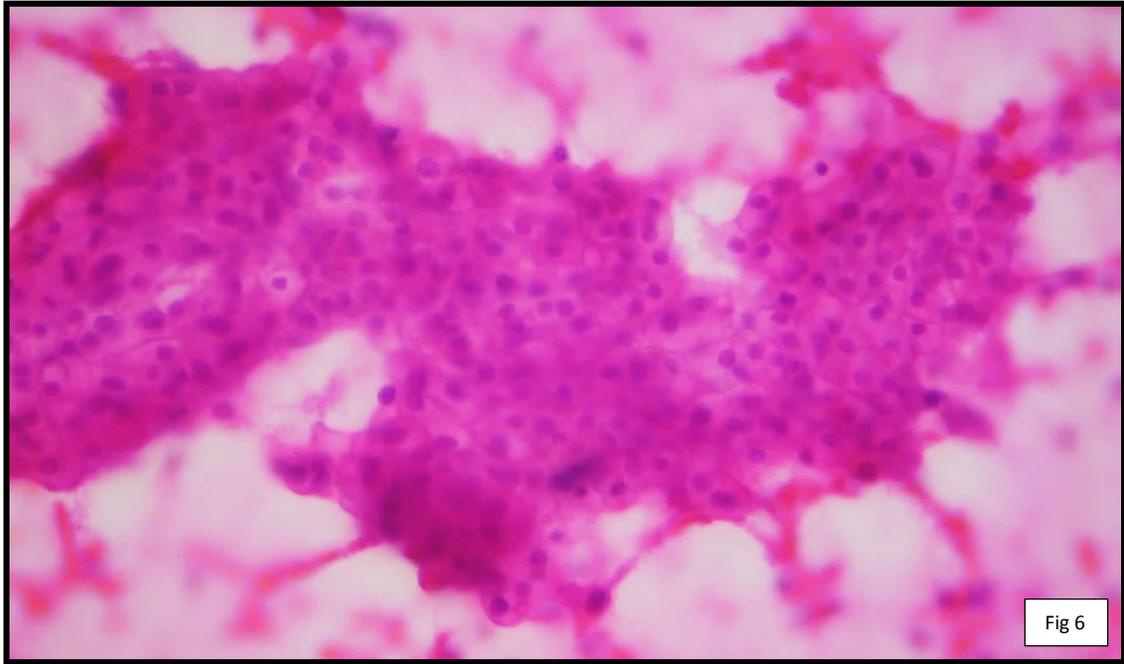
Ejemplo 2: Biopsia excisional de ganglio mediastinal de un paciente masculino de 68 años, con padecimiento actual con hemoptisis en 3 ocasiones, pérdida de peso de 12 kilogramos en tres meses y antecedente de tumor renal.



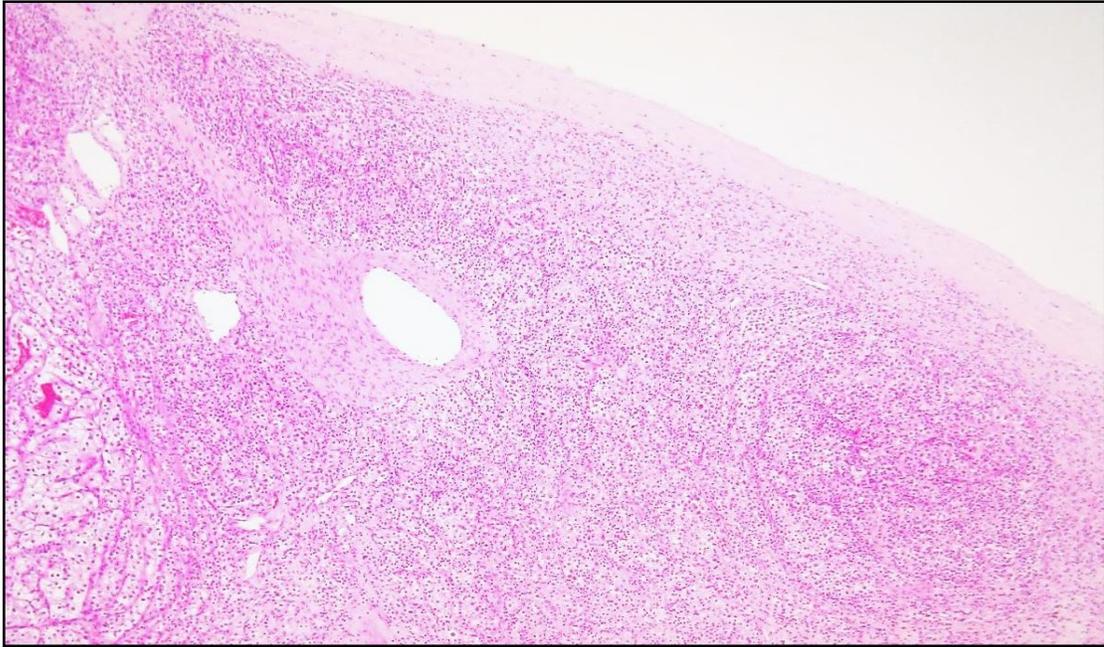
Especimen referido como "Ganglio Mediastinal" de 3.5 x 3 x 2.5 cm, ovoide, de superficie externa multinodular lisa y brillante (**Fig 3**), al corte se observa superficie heterogénea con áreas café claro, otras color ocre y otras hemorrágicas, así como una zona quística de 5 x 5 mm (**Fig 4**).

Improntas realizadas al ganglio mediastinal en un estudio transoperatorio, Tinción de Hematoxilina y Eosina; que muestra sobre un fondo sucio células neoplásicas cohesivas dispuestas en láminas y grupos (10x, **Fig 5**), a mayor aumento se observa que estas láminas están compuestas por células con núcleos redondos a ovals con amplio citoplasma claro (10x, **Fig 6**) y que a mayor aumento muestran nucléolo evidente y cromatina granular (40 x, **Fig 7 y Fig 8**).

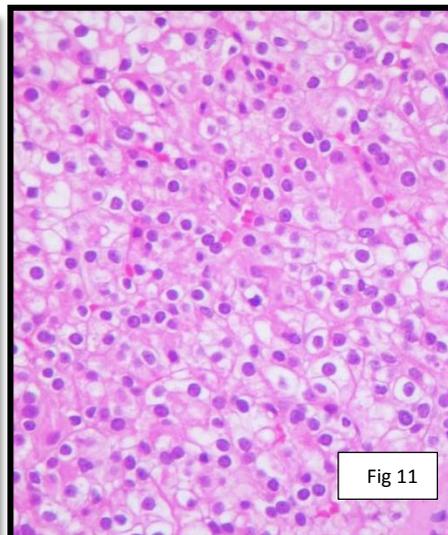
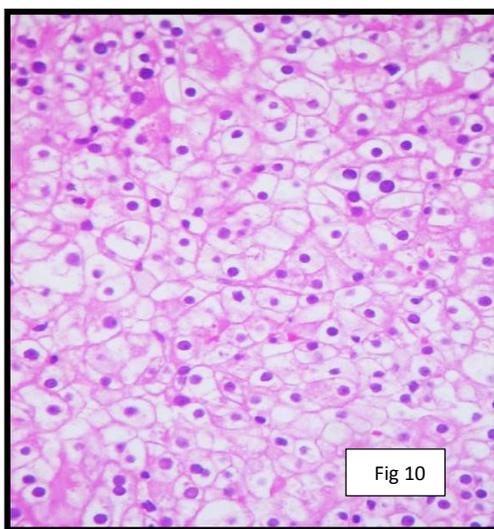




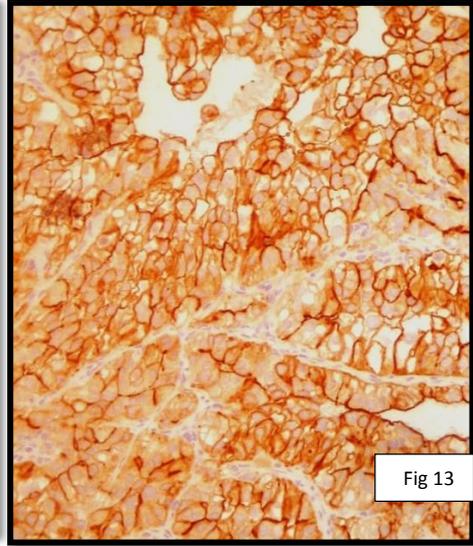
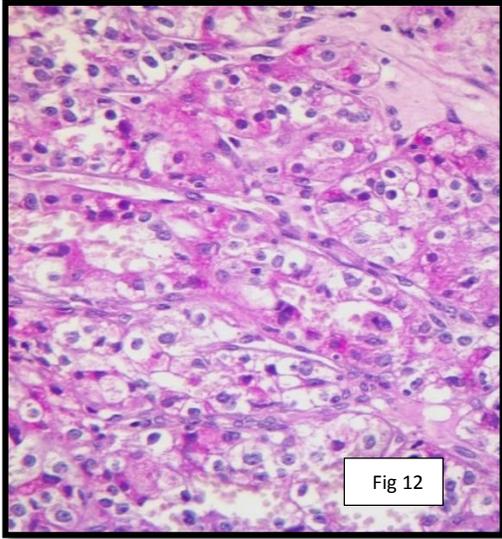
En los cortes de parafina, teñidos con Hematoxilina y Eosina, se observa pérdida de la arquitectura normal del ganglio linfático con infiltración por células neoplásicas monótonas muy vascularizado (10 x, **Fig 9**).



A mayor aumento se observa la infiltración neoplásica compuesta por células redondas a ovales con núcleos redondos, hiper cromáticos, algunos con nucléolo evidente y con citoplasma amplio y claro (40x, **Fig 10 y Fig 11**) con la tinción de PAS, se observan citoplasmas PAS positivos (40 x, **Fig 12**).



Se realizó marcador de inmunohistoquímica CD 10, el cual resultó positivo en contornos de membrana (40 x, **Fig 13**) con lo que se emitió el diagnóstico de carcinoma de células claras metastásico en ganglio linfático referido como mediastinal.



Logística.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES												
ACTIVIDAD	2013					2014						
	SEP-OCT	NOV	DIC	ENERO	FEBRERO	MARZO-ABRIL	MAYO	JUNIO				
RECOPIACIÓN BIBLIOGRÁFICA												
ELABORACIÓN DEL ANTEPROYECTO												
SELECCIÓN DE PACIENTES												
CAPTURA DE RESULTADO DE INMUNOHISTOQUÍMICA												
LLENADO DE HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS												
CAPTURA DE DATOS												
ANÁLISIS DE DATOS												
ANÁLISIS ESTADÍSTICO												
ELABORACIÓN DE CONCLUSIONES												
REDACCIÓN DEL DOCUMENTO												

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE PACIENTES CON
CARCINOMA METASTÁSICO SIN PRIMARIO CONOCIDO**

Caso	Ficha	edad	sex o	1r estudio Sitio del ca metastásico	Inmunohistoquímica							Pb sitios primarios	2º estudio Sitio anatómico	No Qx	Dx final
					No Qx	CK 7	CK 20	ACE	TTF -1	HMBE -1	RE				
1															
2															
3															
4															
5															
6															
7															
8															
9															
10															
11															
12															
13															

XVI. **Referencias bibliográficas.**

1. Contreras N., Sosa R., Metástasis óseas de primario desconocido. Reporte de un caso. *Medica Sur Soc de Médicos, A. C.*; Vol. 12, núm. 2, Abril-Junio 2005.
2. Almeda-Valdés P y col. Cáncer de primario desconocido. Revisión basada en evidencias. *Médica Sur, México*. Vol. 10, núm. 3, Julio-Septiembre 2003.
3. Pérez J A, et al. Metástasis de primario desconocido. *Cuad. Cir.* 2005; 19: 83-90.
4. Pavlidis N. *Annals of Oncology* 14 (Supplement 3): iii11–iii18, 2003Gauri R.
5. Varadhachary. *Gastrointest Cancer Res* 1:229–235. ©2007
6. Serra-Valdés M, Delgado-Almanza R. Carcinoma escamoso metastásico primario de origen desconocido. Presentación de un caso. *Revista Finlay [revista en Internet]*. 2012
7. Dabbs D. *Carcinoma of unknown primary. Diagnostic Immunohistochemistry*. P907. Elsevier Inc. 2010.
8. Chu *et al.* *Histopathology* 2002; 40: 403.
9. LANFANG YU1, XIAOXIAO GE1, SUI HUANG1, molecular and clinical oncology 1: 503-506, 2013.
10. Carcinoma de tumor primario desconocido; Instituto Nacional del Cancer. EE. UU., ABRIL 2014.
- 11.- Samir K. Zhang, Davila RM. Histologic Identification of Human Papillomavirus (HPV)-Related Squamous Cell Carcinoma in Cervical Lymph Nodes: A Reliable Predictor of the Site of an Occult Head and Neck Primary Carcinoma. *Head Neck Pathol.* Sep 2008; 2(3): 163–168
- 12.- Pittman KB, Olver IN, Koczwara B, Kotasek D, Patterson WD, Keefe, Gemcitabine and carboplatin in carcinoma of unknown primary site: a phase 2 Adelaide Cancer Trials and Education Collaborative study. *Br J Cancer*. Nov 20, 2006; 95(10): 1309–1313
- 13.- Lee J, S Hahn S, Kim D-W, Kim J, Kang S N, Rha Y, and Park B-J, Evaluation of survival benefits by platinum and taxanes for an unfavourable subset of carcinoma of unknown primary: a systematic review and meta-analysis *Br J Cancer*. Jan 15, 2013; 108(1): 39–48.

14.- Pentheroudakis G, Pavlidis N, Novel microRNA-based assay demonstrates 92% agreement with diagnosis based on clinicopathologic and management data in a cohort of patients with carcinoma of unknown primary. *Mol Cancer*. 2013 Jun (10): 1476-4598-12-57

15.- Greco A F, Lenington W J, Spigel D R and Hainsworth J D. Molecular Profiling Diagnosis in Unknown Primary Cancer: Accuracy and Ability to Complement Standard Pathology. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2013,105 (11):782-790