



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA
DR ERNESTO RAMOS BOURS

T E S I S

**INMUNOHISTOQUÍMICA EN CÁNCER METASTÁSICO DE PRIMARIO
DESCONOCIDO: REVISIÓN DE LOS ANTICUERPOS UTILIZADOS CON MAYOR
FRECUENCIA**

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA:

MANUEL AZUARA FIGUEROA

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: DR. MINOR RAÚL CORDERO BAUTISTA

Médico adscrito del departamento de Patología del Hospital General del Estado de Sonora.

CODIRECTOR DE TESIS: M. C. NOHELIA G. PACHECO HOYOS

Universidad de Sonora; Hospital General del Estado de Sonora.

DR. JORGE PLATT GARCÍA

Médico adscrito del departamento de Patología del Hospital General del Estado de Sonora.

DRA. CARMEN AMALIA ZAMUDIO REYES

Médico adscrito del departamento de Patología del Hospital General del Estado de Sonora.

Hermosillo Sonora; julio 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

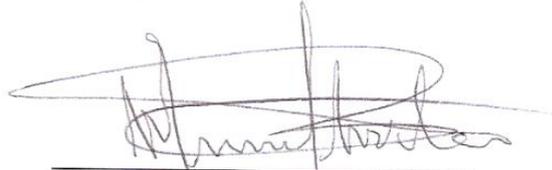
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DIRECTIVO DE TESIS

Los presentes hemos revisado el trabajo del médico residente de tercer año Manuel Azuara Figueroa y lo encuentran adecuado para continuar con su proceso de titulación para obtener su grado de médico especialista en Anatomía Patológica.



Dr. Minor Raúl Cordero Bautista

Tutor principal

Médico adscrito del departamento de Patología del Hospital General del Estado de Sonora



Nohelia G. Pacheco Hoyos

Codirector

Departamento de Investigaciones Científicas y Tecnológicas, Universidad de Sonora

Hospital General del Estado de Sonora



Dr. Jorge Platt García

Médico adscrito del departamento de Patología del Hospital General del Estado de Sonora.



Dra. Carmen Amalia Zamudio Reyes

Miembro del comité tutorial

Médico adscrito del departamento de Patología del Hospital General del Estado de Sonora.

LIBERACIÓN DE TESIS

La División de Enseñanza e Investigación del Hospital General del Estado de Sonora hace constar que realizó la revisión del trabajo de tesis del médico residente **MANUEL AZUARA FIGUEROA** cuyo título es: "INMUNOHISTOQUÍMICA EN CÁNCER METASTÁSICO DE PRIMARIO DESCONOCIDO: REVISIÓN DE LOS ANTICUERPOS UTILIZADOS CON MAYOR FRECUENCIA" Con base en los lineamientos metodológicos establecidos por el Hospital General del Estado "Dr. Ernesto Ramos Bours," se considera que la tesis reúne los requisitos necesarios para un trabajo de investigación científica y cumple con los requerimientos solicitados por la Universidad Nacional Autónoma de México. Por lo tanto, la División de Enseñanza e Investigación acepta el trabajo de tesis para ser sustentado en el examen de grado de especialidad médica; aclarando que el contenido e información presentados en dicho documento son responsabilidad del autor de la tesis.

ATENTAMENTE



DR. JUAN PABLO CONTRERAS FÉLIX
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO



M en C. NOHELIA G. PACHECO
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO



C.c.p. Archivo
NGPH

- **AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer a la Universidad Nacional Autónoma de México por sus programas de posgrado y el apoyo nos otorga como sus alumnos; por darme la oportunidad de ser parte de ella y permitirme concluir mi especialidad con la capacidad de enfrentar la competencia laboral actual.

A la Secretaría de Salud, por su apoyo económico y permitirme desarrollarme en sus instalaciones, mediante las cuales y con el equipo laboral humano nos dio la oportunidad de seguir luchando por el bienestar de nuestros pacientes.

Al Hospital General del Estado de Sonora, quien fue mi segunda casa durante toda mi estancia como médico residente y que forma parte de mi ser, al igual que las personas valiosas que en el trabajan.

Al Dr. Minor Cordero, quien durante estos tres años ha sido mi maestro y compañero, aconsejándome, guiándome y dándome las herramientas para lograr mi desarrollo profesional y mental.

A la maestra Nohelia, por ayudarme en mí proyecto final, y sobre todo por su dedicación a cada uno de los residentes que necesitamos de ella y sus palabras de aliento para seguir siempre adelante.

Al Dr. Jorge Platt y Dra. Carmen Zamudio, que aportaron con su experiencia y tiempo en el proceso de desarrollo de este trabajo; son una familia que me han escuchado y aconsejado, siempre me tendieron la mano y brindaron su apoyo incondicional.

ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
JUSTIFICACIÓN.....	7
MARCO TEÓRICO.....	10
1.1.- Cáncer metastásico de primario desconocido.....	10
1.2.- Marcadores inmunohistoquímicos utilizados en tumores metastásico de primario desconocido.	13
RESULTADOS	34
DISCUSIÓN	40
CONCLUSIONES	47
LITERATURA CITADA.....	48

RESUMEN

En la actualidad el cáncer metastásico de primario desconocido es una entidad frecuente que continúa siendo un reto diagnóstico para el patólogo y los médicos tratantes. La toma de biopsia es una de las herramientas fundamentales en el estudio del paciente, la cual además de confirmar el proceso neoproliferativo maligno también intenta determinar, por medio de estudios inmunohistoquímicos, la estirpe histológica y el origen primario de la lesión. En estos casos la conducta a seguir y el tratamiento dependerá del diagnóstico emitido por el laboratorio de patología.

En este trabajo analizamos los casos que se les realizó estudio de inmunohistoquímica en metástasis de neoplasias con histogenesis y origen primario desconocido, en el periodo del 2013 al 2017 en el Hospital General del Estado de Sonora.

De un total de 1,540 biopsias que requirieron estudios de inmunohistoquímica se identificaron 115 casos con diagnóstico de cáncer metastásico de primario desconocido, lo que corresponden al 7.4% del total de muestras. Los pacientes masculinos de la 6ta y 7ma década de la vida son los afectados con mayor frecuencia. Las neoplasias de estirpe epitelial son las que metastatizan con mayor frecuencia y los órganos mayormente afectados son ganglio linfático seguido de hígado y hueso. El sitio primario se identificó en el 20% de los casos, siendo pulmón el de mayor frecuencia seguido de próstata y riñón. Esto es por el apoyo de marcadores con alta sensibilidad y especificidad de estos marcadores.

Se requiere ampliar el panel de inmunohistoquímica para identificar con mayor precisión el origen primario de estas lesiones, lo que se reflejara en tratamientos más efectivos y menos estudios invasivos y costosos para el paciente.

INTRODUCCIÓN

La inmunohistoquímica (IHQ) constituye en la actualidad una herramienta diagnóstica fundamental en el diagnóstico histopatológico. Consiste en técnicas de inmunotinción que permiten demostrar una variedad de antígenos presentes en las células y tejidos utilizando anticuerpos marcados, que se basan en la capacidad de los anticuerpos para unirse específicamente a los correspondientes antígenos y la reacción se hace visible sólo si el anticuerpo está marcado con una sustancia (fluorocromo o enzima) que absorbe luz y produce coloración ¹.

Esta técnica tiene una larga historia que data desde hace más de 70 años cuando "Coon"¹ desarrollo la primera técnica de inmunofluorescencia para detectar antígenos en tejidos procesados por congelación. En dicha técnica se utilizan como marcadores compuestos de fluoresceína que bajo luz ultravioleta emiten luz de longitud de onda visible, la cual dependerá de la naturaleza del compuesto. En la actualidad se utiliza con indicaciones precisas, ya que pese a ser más sensible que la IHQ, la inmunofluorescencia presenta algunos inconvenientes, como son la pérdida de la fluorescencia con el tiempo (lo que requiere fotografiar la reacción), la necesidad de microscopía con luz especializada y la pobreza del detalle morfológico.

Desde 1990 la incorporación de la IHQ en el proceso de diagnóstico histopatológico incrementa progresivamente y se ha consolidado como una técnica fundamental en la práctica de la patología cotidiana e investigación. En general, y especialmente en patología oncológica, cada vez son más las neoplasias cuyo diagnóstico y clasificación requieren

técnicas de IHQ, así como en aquellas metastásicas sin un origen primario conocido, donde se requiere determinar la estirpe histológica e identificar el origen de la lesión.

De una manera resumida, se puede decir que la utilización de técnicas inmunohistoquímicas van dirigidas a:

1. Determinar la estirpe o diferenciación de una neoplasia
2. Determinar el pronóstico de la neoplasia
3. Diferenciar procesos neoplásicos benignos de malignos
4. Determinar la arquitectura molecular de un tejido
5. Detectar agentes infecciosos en las células o tejidos

Las neoplásicas malignas suelen presentar diversos grados de diferenciación que, desde el punto de vista de microscopia óptica, perderán la arquitectura histológica que recuerda al tejido del cual se originó; el grado de diferenciación varía en cada caso particular, siendo desde bien diferenciado hasta pobremente diferenciado y en los casos extremos una lesión indiferenciada².

Cuando se estudian las metástasis de neoplasias indiferenciadas, es difícil identificar la estirpe celular de la cual se origina y se requiere realizar estudios de inmunohistoquímica para poder definirla; todo esto juega un papel importante en el manejo del paciente ya que normara la conducta a seguir por parte de los médicos tratantes².

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad el cáncer metastásico de primario desconocido es una entidad frecuente que continúa siendo un reto diagnóstico para el patólogo y los médicos tratantes.

En México constituye aproximadamente el 3% de todos los pacientes con cáncer. La incidencia anual es de 7 a 12 casos por 100,000 habitantes y representa la cuarta causa de muerte entre los pacientes con cáncer³.

En estos casos el pronóstico es muy precario, con una supervivencia media de 3 a 4 meses, solo el 25% de los casos están vivos al año y el 10% a los 5 años⁴. Aunque la mayoría de las enfermedades son refractarias al tratamiento, existe una serie de presentaciones clínicas con un pronóstico favorable.

Uno de los problemas principales en las instituciones públicas como el Hospital General de Sonora es la falta de recursos e insumos para el estudio del paciente, por ende debido a la relación costo-beneficio se debe emplear la metodología más adecuada para su estudio, donde los marcadores de inmunohistoquímica tienen un papel muy importante.

¿Cuáles son los marcadores de inmunohistoquímica con mayor eficacia para la identificación del origen primario en la metástasis de carcinoma en biopsias revisadas en el Hospital General del Estado de Sonora en un rango de tiempo de enero del 2013 a diciembre del 2017?

JUSTIFICACIÓN

El cáncer metastásico con primario desconocido puede ser definido como un grupo de tumores caracterizados por diseminación temprana, ausencia clínica de tumor primario, patrón metastásico impredecible y comportamiento agresivo³. Representa hasta el 4% de todos los cánceres diagnosticados, con una edad media de 60 años² y su incidencia ha ido aumentando reportándose hasta más de 10, 000 casos por año en países europeos como en el Reino Unido⁵. En México la incidencia es hasta de 12 casos por 100,000 habitantes³.

Desde la introducción de la inmunohistoquímica en la década de 1990, ha sido una herramienta fundamental en el estudio del paciente con cáncer metastásico. Esto continúa evolucionando con el desarrollo de nuevos anticuerpos, así como en la implementación de algoritmos diagnósticos propuestos por diversas organizaciones⁵.

Uno de los problemas en el Hospital General del Estado de Sonora, es la falta de recurso para poder realizar estudios diagnósticos en pacientes con cáncer metastásico y es claro que el costo-beneficio de la realización de un panel de inmunohistoquímica completo es mejor comparado con el costo de otros estudios como la broncoscopia, endoscopia, estudios intestinales contrastados con bario, urografía excretora, gammagrama óseo, resonancia magnética, tomografía computarizada, etcétera³.

A pesar de contar con esta herramienta diagnóstica por más de diez años en nuestro medio, no se han realizado estudios que evalúen su eficacia en los casos de cáncer metastásico con primario desconocido en el Hospital General del Estado de Sonora y de esta manera poder establecer qué marcadores de inmunohistoquímica son los de mayor utilidad.

- **OBJETIVOS**

OBJETIVO GENERAL:

Identificar, dentro de la amplia batería de marcadores inmunohistoquímicos disponibles en el laboratorio de Anatomía Patológica en el hospital general del estado de Sonora, un grupo reducido de anticuerpos que por su uso pueden considerarse más eficientes en el estudio de las biopsias con diagnóstico de cáncer metastásico con primario desconocido.

OBJETIVOS PARTICULARES:

1.- Determinar el número de biopsias con cáncer de tumor primario desconocido que requirieron estudio de inmunohistoquímica en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital General del Estado de Hermosillo, Sonora, en el periodo de tiempo del 2013 al 2017.

2.- Establecer cuántos casos de Tumor primario desconocido corresponden a metástasis de carcinoma.

3.- Determinar el porcentaje de casos en los que se pudo definir la estirpe histológica.

4.- En que sitios anatómicos se desarrollan con mayor frecuencia las metástasis.

5.- Determinar el porcentaje de casos que se pudo definir el origen primario.

6.- Recomendar según su eficacia y utilidad, nuevos marcadores de inmunohistoquímica para el estudio de los pacientes con metástasis de carcinoma con primario desconocido.

HIPÓTESIS

Asumiendo que el fenómeno metastásico es un proceso multietapa, al igual que la carcinogénesis en el tejido de origen, el conocimiento de los marcadores inmunohistoquímicos implicados con mayor frecuencia en cada una de las biopsias con cancer metastásico de primario desconocido nos permitirá identificar anticuerpos que indicasen mayor sensibilidad y especificidad de su probable origen primario. Esto permitirá una selección más adecuada de los pacientes, para realizarle las pruebas complementarias y adaptar el tratamiento de modo individualizado, evitando intervenciones y gastos de insumos innecesarios.

MARCO TEÓRICO

1.1.- Cáncer metastásico de primario desconocido.

El Cáncer metastásico de primario desconocido (CMPD) corresponde a una neoplasia maligna secundaria confirmada histológicamente, en ausencia de un sitio primario identificable después de haber realizado una evaluación clínica completa y de exámenes complementarios básicos ².

Puede ser considerado como un síndrome caracterizado por debilidad y metástasis generalizadas que involucran múltiples órganos (frecuentemente pulmón, hígado y huesos), con mala respuesta al tratamiento con quimioterapia y una supervivencia en promedio de tres a cuatro meses³.

En México constituye aproximadamente un 3% de todos los pacientes con cáncer. La incidencia es similar a la reportada en otras partes del mundo y varía de 0.5 a 10%. La incidencia anual es de 7 a 12 casos por 100,000 habitantes. Representa la cuarta causa de muerte entre los pacientes con cáncer. La edad media al momento del diagnóstico es de 59 años y tiene ligeramente mayor incidencia en hombres ³.

En el estudio de dichos casos es esencial la comunicación entre el médico tratante y el patólogo para revisar el tejido de manera orientada. Otro punto fundamental es que el patólogo disponga de material suficiente para realizar los distintos estudios que sean necesarios. Los diagnósticos que se llevan a cabo basados en citología (PAAF) normalmente no dispondrán de suficiente material para realizar las distintas técnicas de inmunohistoquímica.

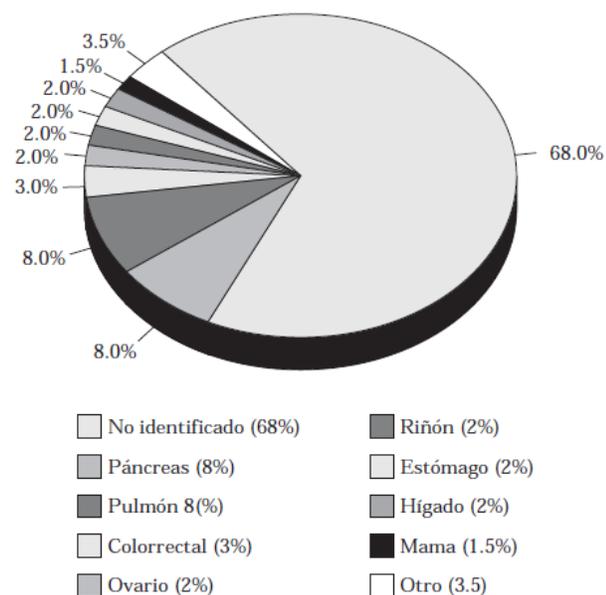
De acuerdo a la literatura el patólogo podrá establecer el diagnóstico hasta en un 20% de los casos. Las técnicas de inmunohistoquímica permiten clasificar en subgrupos a los pacientes con el fin de administrar el tratamiento que les proporcione mayor beneficio. El CMPD puede dividirse en cuatro grupos (Tabla I) ⁴.

Tabla I. Clasificación histológica de los CMPD.
Cantos, Sánchez, R. A., Maximiano, A. C., & Hurtado, N. A., 2006⁴.

Histología	Incidencia (%)
Adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado	50
Adenocarcinoma o carcinoma mal diferenciado o indiferenciado	30
Carcinoma de células escamosas	15
Neoplasias indiferenciadas: Tumores neuroendocrinos, Linfomas, Tumor de células germinales, Melanoma, Sarcoma, Tumores embrionarios.	5

La mayoría de los pacientes presentan una neoplasia maligna originada de células epiteliales, que en estos casos se denominan carcinoma de primario desconocido (CPD). Los pacientes con neoplasias de estirpe no epitelial constituyen una minoría e importante ya que la gestión posterior a menudo puede llevarse a cabo satisfactoriamente incluso en ausencia de una fuente primaria identificable⁵.

Los lugares más frecuentes de presentación son el hígado (25%), ganglios linfáticos (19%), peritoneo (7%), tejidos blandos (6%), hueso (5%), cerebro (5%), piel (4%) y pleura (3%). Al momento de la presentación 60% de los pacientes tienen metástasis al menos en 2 órganos y 30% en más de tres⁶. En la mayoría de los casos el primario no se logra identificar (68%) y entre los casos en



Gráfica 1.- Distribución de primario identificado reportado en 2,114 casos de CMPD.
Almeda & Pichardo, 2003³.

los que sea identificado los tumores de pulmón (8%) y páncreas (8%) constituyen la mayoría (Gráfica 1).

Considerando todos los pacientes con TMPD, la enfermedad es altamente agresiva, observándose en las mejores series una sobrevida media de 10 a 12 meses. Es indispensable reconocer la heterogeneidad extrema de estos enfermos ya que se ha visto que existen algunos grupos que presentan una mejor sobrevida media como por ejemplo las metástasis a ganglios axilares por adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado en comparación con las metástasis por carcinoma escamoso en ganglios cervicales, los cuales presentan una sobrevida a cinco años de 60 y 30% respectivamente.

1.2.- Marcadores inmunohistoquímicos utilizados en tumores metastásico de primario desconocido.

El panel de inmunohistoquímica que se requiere para el estudio del TMPD es amplio y la elección de estos marcadores dependerá de los hallazgos histológicos, así como los datos clínicos (sexo, edad, síntomas, antecedentes patológicos, estudios de imagen, marcadores séricos, etc.); sin embargo, existen otros factores importantes tales como los epidemiológicos y recursos de la institución. En el departamento de patología del Hospital General del Estado disponemos de anticuerpos que tienen más de una utilidad y los podemos clasificar de acuerdo a su función primaria.

Diferenciación epitelial

- Citoqueratinas: CKC, CK7, CK20, CK5/6 y CK34
- Antígeno epitelial de membrana (EMA/MUC1)
- Antígeno carcinoembrionario (CEA)

Diferenciación mesenquimal:

- Pan-mesenquimal: Vimentina
- Muscular:
 - Actina de músculo liso
 - Desmina
- Endotelial:
 - CD31
 - CD34

○

Diferenciación neuroectodérmica:

- S-100
- HMB45
- Sinaptofisina

Diferenciación germinal:

- Hormona gonadotropina coriónica humana (hGC)
- Fosfatasa alcalina placentario (PLAP)

Diferenciación hematopoyética:

- Marcadores de estirpe: CD45
- Linaje B: CD20
 - Diferenciación de células plasmáticas: CD138
- Linaje T: CD3
- Linaje histiocítica: CD68
- Marcadores de clonalidad: Cadenas ligeras kappa y lambda
- Pérdida de antígenos: CD5
- Coexpresión antigénica:
 - CD20+CD5
 - CD20+CD43
- Marcadores de activación: CD30
- Marcadores de origen:CD10

Genéticos:

- Marcadores de translocación:
 - Bcl-2
 - Ciclina D1
- Supresor
 - P63
 - P53
- Transcripción:
 - WT1
 - TTF-1

De unión

- Proteína:
 - Villin
 - Alfafetoproteína
 - CD99 (MIC2)
- Calcio: Calretinina
- Receptores
 - Hormonal: RE y RP
 - Crecimiento epidérmico: Her-2-Neu
- Enzimática:
 - Tirosina quinasa (CD117)

- Racemasa

Esta lista contiene anticuerpos ya sean generales y específicos, es importante señalar que no todos ellos son utilizados de manera rutinaria. A continuación, se mencionarán los conceptos generales de los anticuerpos utilizados con mayor frecuencia.

Marcadores con diferenciación epitelial

Las citoqueratinas (CKs) constituyen el mayor grupo de filamentos intermedios y son proteínas que, junto con otros filamentos, forman el citoesqueleto de las células epiteliales. Se clasifican numéricamente del 1 al 20 según su peso molecular (PM) y su punto isoeléctrico. Se distinguen dos grandes grupos de CKs:

- a) CKs de epitelios simples (CK7, CK8, CK18, CK19, CK20).
 - a. Ejemplo: Tracto gastrointestinal, Hepatocitos, etc.
- b) CKs de epitelios complejos (CK5/6, CK10, CK14).
 - a. Ejemplo: piel, urotelio, etc.

Otro sistema de clasificación distingue entre CKs ácidas o tipo I, que generalmente corresponden a CKs de bajo PM y CKs básicas o tipo II, que generalmente son CKs de alto PM. Se han desarrollado anticuerpos monoclonales para las distintas CKs con diversa especificidad⁷, la tinción positiva es citoplasmática (figura 1).

El antígeno epitelial de membrana (EMA) es una proteína glicosilada que se expresa en la superficie de varios epitelios

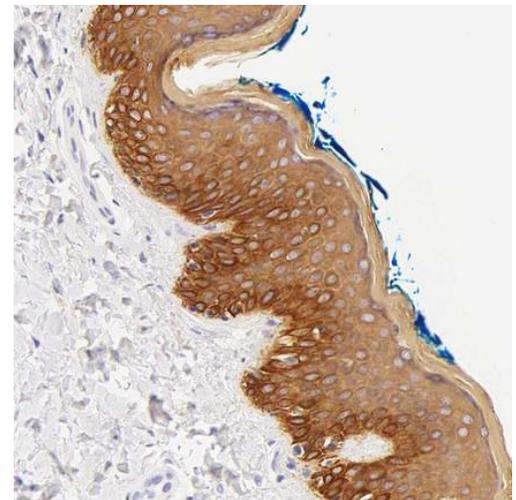


Fig. 1.- Tinción de inmunohistoquímica con CKC en piel. Torben, Uhlén, M., & Trautner, E. B., 2018²⁸.

glandulares y sus neoplasias, con tinción citoplasmática. Sin embargo, este antígeno se ha demostrado en células neoplásicas de proliferaciones de estirpe tan variada como meningiomas, mesoteliomas, muchos tumores mesenquimales e incluso algunos linfomas, como el linfoma anaplásico de células grandes CD30 positivo⁸.

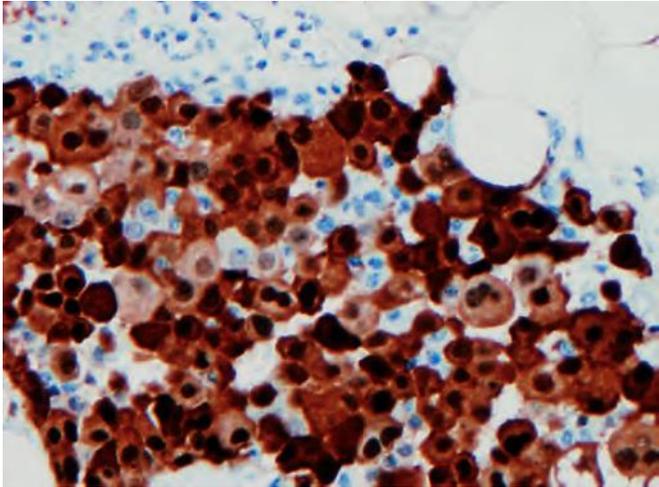


Fig. 2.- Tinción nuclear y citoplasmática de calretinina en mesotelioma. Nielsen, 2012²⁹.

distintas fases del ciclo celular en una amplia variedad de tejidos normales y neoplásicos con expresión nuclear y citoplasmática (figura 2). Es un marcador muy sensible para el mesotelioma, suele utilizarse junto con otros marcadores para diferenciarlo del adenocarcinoma⁸.

Villin es una proteína de unión a actina, que se encuentra preferentemente en microvellosidades, cuya expresión es en gran parte restringido al epitelio glandular del tracto gastrointestinal (TGI) y el

La calretinina es una proteína fijadora de calcio que pertenece a la familia de proteínas EF, que son proteínas cuya secuencia de aminoácidos se pliega para formar una estructura helicoidal en lazo. Su principal función es la de actuar como tampón, previniendo la excesiva acumulación de calcio intracelular. La expresión de calretinina se ha demostrado en

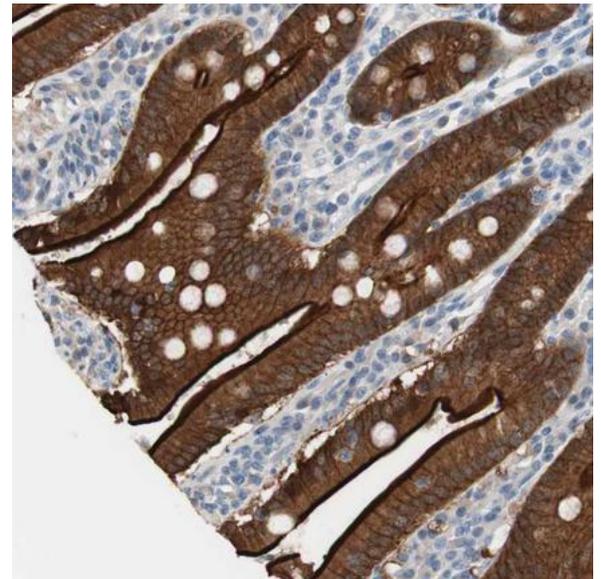


Fig. 3.- Villin con tinción fuerte en la región apical (en borde de cepillo) del epitelio colónico. Torben, Uhlén, M., & Trautner, E. B., 2018²⁸.

correspondiente adenocarcinoma del TGI, expresando una señal membranosa apical puntual o en borde de cepillo (figura 3). Se pueden encontrar niveles de expresión más bajos en adenocarcinomas primarios del tracto pancreatobiliar y estómago⁷.

Marcadores de diferenciación mesenquimal

La vimentina está presente prácticamente en todas las células embrionarias y en la mayoría de células adultas, sea cual sea su estirpe. Durante la embriogénesis, este filamento es reemplazado progresivamente por filamentos intermedios específicos para cada línea celular, pero se mantiene en las células mesenquimales (figura 4).

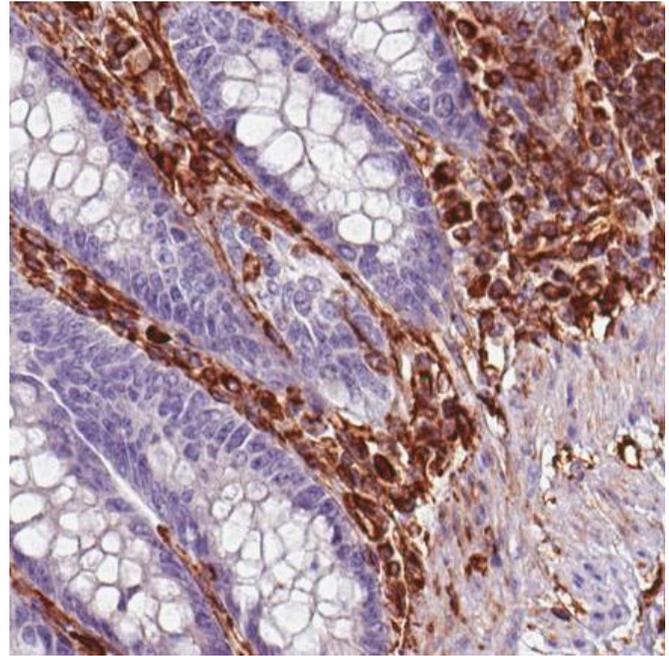


Fig. 4.- Vimentina con tinción positiva en el componente mesenquimal.
Torben, Uhlén, M., & Trautner, E. B., 2018²⁸.

En oncología, la expresión de vimentina se ha demostrado en todo tipo de sarcomas, melanomas, carcinomas fusocelulares y algunos no fusocelulares. Además, también son positivos para la vimentina la mayoría de mesoteliomas y gliomas.

Esta expresión tan ubicua de la vimentina hace que cada vez tenga menos valor diagnóstico por su escasa especificidad. Sin embargo, teniendo en cuenta su alta sensibilidad, algunos autores defienden la utilidad de la vimentina para establecer la idoneidad de un determinado tejido para su estudio con otros marcadores inmunohistoquímicos, ya que la positividad para la vimentina indica que los antígenos presentes en el tejido a estudiar están bien conservados.

Marcadores de diferenciación muscular

La actina de músculo liso, como marcador individual, resulta el tipo de actina más útil en el diagnóstico histopatológico comparado con otro tipo de actinas. Se expresa en las células de músculo liso (figura 5), así como los miofibroblastos, los pericitos, las células glómicas y las células mioepiteliales y es por tanto un marcador muy sensible para detectar diferenciación hacia músculo liso y miofibroblástica. Sin embargo, como sucede con otros marcadores, la actina de músculo liso también está presente en otros muchos tumores no musculares de partes blandas¹.

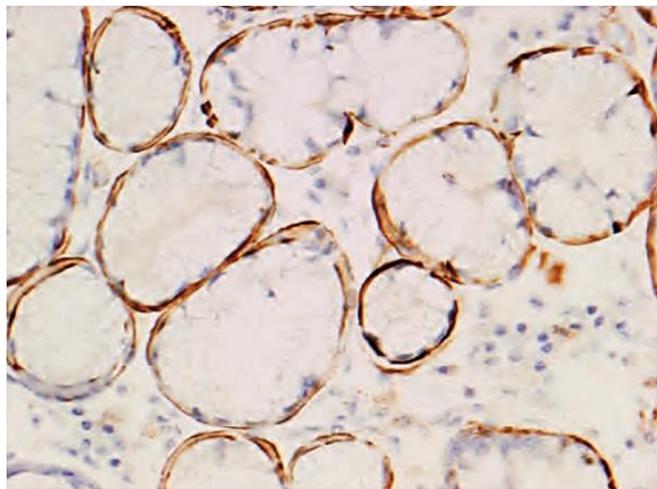


Fig. 5.- SMA en células mioepiteliales de glándula salival. Nielsen, 2012²⁹.

La desmina es un filamento intermedio que se encuentra en las células de origen muscular, ya sea músculo esquelético, cardíaco o liso, así como en fibroblastos submesoteliales, en algunas células dendríticas ganglionares y en las células del estroma endometrial. Puede considerarse específica de diferenciación muscular, especialmente hacia músculo esquelético o estriado e identifica tanto tumores benignos (leiomiomas, etc.) como malignos (leiomiosarcomas, rhabdomiosarcomas, etc.). La intensidad de expresión de desmina también varía de unos tejidos musculares a otros, siendo por ejemplo mucho más intensa en el músculo uterino. Puede observarse también una tinción débil y focal para desmina en proliferaciones con diferenciación miofibroblástica, como el dermatofibrosarcoma protuberans y algunos ejemplos de fibrohistiocitoma maligno. Por lo tanto, puede resultar

útil para diferenciar tumores de músculo liso y tumores de origen miofibroblástico, ya que generalmente en estos últimos la tinción con desmina suele ser muy débil o negativa⁹.

Marcadores de diferenciación endotelial

El CD31 es una glicoproteína transmembrana que se expresa en todos los endotelios continuos (arterias, arteriolas, vénulas, venas y capilares no sinusoidales), así como en las células endoteliales discontinuas de los vasos linfáticos.

Resulta el marcador más sensible y específico para establecer diferenciación endotelial (figura 6). En la práctica, identifica las células neoplásicas de la gran mayoría de tumores vasculares benignos, así como más del 90% de los hemangioendoteliomas y angiosarcomas⁹.

El CD34 se encuentra en las células endoteliales, en células precursoras del sistema hematopoyético y en fibroblastos dendríticos. Se emplea principalmente como marcador endotelial y en el diagnóstico diferencial de tumores de partes blandas. Se expresa en el 90% de las neoplasias endoteliales benignas o malignas. Sin embargo, la expresión de CD34 no es exclusiva de proliferaciones de células endoteliales, ya que también se observa positividad en las células neoplásicas del sarcoma epitelioides, el dermatofibrosarcoma protuberans, así como el leiomioma y el lipoma de células fusiformes, entre otros.

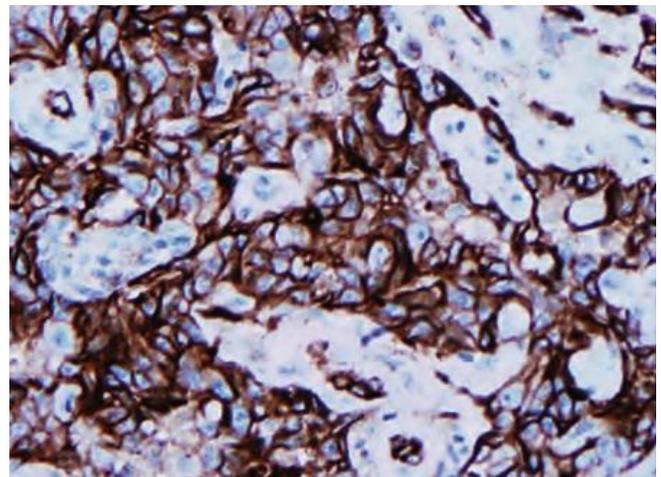


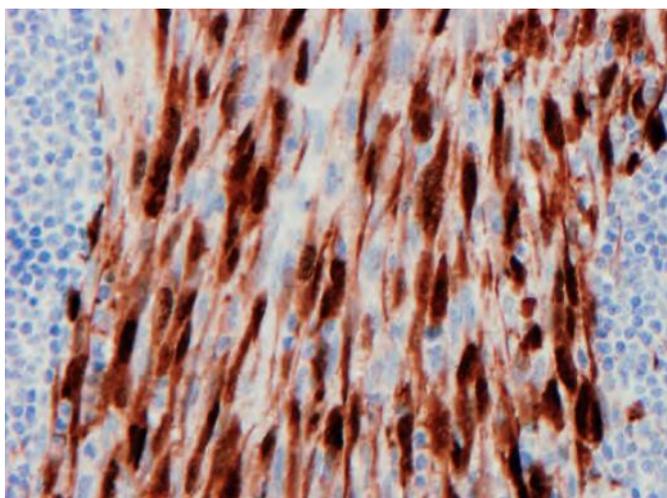
Fig. 6.- CD31 positivo en células tumorales del angiosarcoma. Nielsen, 2012²⁹.

Marcadores neuroectodérmicos

La proteína S-100 es una proteína ácida que debe su nombre a su solubilidad en sulfato de amonio al 100%. Está constituida por 2 subunidades (α y β) con 3 isotipos con:

- 1) Proteína S-100 $\alpha\alpha$: Células musculares
- 2) Proteína S-100 $\alpha\beta$: Melanocitos, células de la glía y condrocitos
- 3) Proteína S-100 $\beta\beta$: Células de Langerhans y de Schwann.

La proteína S-100 está distribuida ampliamente en el sistema nervioso central y periférico y también está presente en algunos tejidos no neurales. En la piel normal se expresa en las células de Schwann, células de Langerhans, en los melanocitos, en las células mioepiteliales y en los adipocitos. Se expresa



en el 98% de los melanomas, lo que confiere a esta proteína el papel de marcador muy sensible de

proliferaciones melanocíticas¹⁰. Pero resulta también positiva en otras neoplasias, como los tumores de la vaina nerviosa de los nervios periféricos¹¹, algunos de estos pueden se presentan en su variante epitelioides donde el diagnóstico diferencial suele ser con el melanoma, este último expresa otros marcadores específicos como el HMB45 y Melan A¹²(figura 7). También se expresa en el citoplasma de los histiocitos de algunas proliferaciones monocito-macrofágicas, como la enfermedad de Rosai-Dorfman.

Fig. 7.- S-100 en melanoma.
Nielsen, 2012²⁹.

El HMB45 es un anticuerpo monoclonal dirigido contra una glicoproteína componente del premelanosoma, la gp100. Identifica melanocitos activados, melanocitos inmaduros y melanocitos intraepidérmicos, pero resulta negativo en melanocitos adultos (melanocitos quiescentes). Tiene una sensibilidad del 78% al 93% en el diagnóstico de melanoma¹⁰, lo que convierte a este anticuerpo en uno de los marcadores más útiles en la confirmación del diagnóstico histopatológico de melanoma en casos de tumores malignos de histogénesis dudosa. Suele ser positivo, aunque sea de manera focal, en las metástasis de melanoma. No debemos olvidar, sin embargo, que el HMB45 puede ser también positivo en lesiones no melanocíticas que contengan premelanosomas fagocitados, como en el caso de melanófagos.

La sinaptofisina es una glicoproteína transmembrana que se expresa en la mayoría de células neuronales, neuroendocrinas y sus neoplasias. Constituye, junto con la cromogranina y la enolasa neuronal específica (figura 8), otro de los componentes del panel inmunohistoquímico habitual para el estudio de tumores metastásicos con sospecha de histogénesis neuroendocrina¹³.

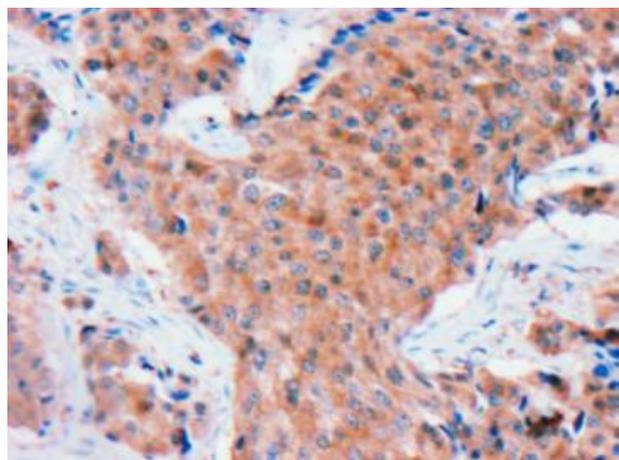


Fig. 8.- Enolasa neuronal específica. Nielsen, 2012²⁹.

Marcadores utilizados en procesos linfoproliferativos

El CD45 es una glicoproteína transmembrana con actividad tirosinfosfatasa. Es también conocido como antígeno común leucocitario y se expresa tanto en células leucocitarias de la serie mieloide, como en células de la serie linfoide, así como en neoplasias hematológicas¹⁴

e incluso en neoplasias no hematológicas, como el sarcoma histiocítico. Las dos isoformas de CD45 de mayor importancia son CD45RO y CD45RA. La isoforma CD45RA es la isoforma de mayor peso molecular y se expresa en los linfocitos T *naive* circulantes, que son reconocidos por anticuerpos monoclonales anti-CD45RA. La isoforma CD45RO es la forma de menor peso molecular, se expresa en los linfocitos T circulantes tras su activación y se asocia con la adquisición de memoria inmunológica (células T de memoria).

Linfocitos B

El CD20 es un marcador específico de células B (Figura 9). Se expresa aproximadamente en el 98% de los linfomas de células B y de la leucemia linfática crónica B, en el 50% de las leucemias B agudas linfoblásticas y sólo en el 10% de los linfomas plasmablásticos, mielomas y plasmocitomas ^{14, 15}. Es importante recordar que los linfomas B tratados con el anticuerpo monoclonal anti-CD20 (Rituximab) pueden perder la expresión de CD20.

El CD38 y el CD138 son marcadores que se expresan en las células plasmáticas normales, además del 60-100% de los mielomas múltiples y los linfomas plasmablásticos, pero en menos del 5% de otros linfomas de célula grande con diferenciación plasmocitoide¹⁶.

El estudio de la restricción de cadenas ligeras kappa y lambda (κ y λ) resulta muy útil en la demostración de monoclonalidad de las proliferaciones de linfocitos B y células plasmáticas. Con las técnicas inmunohistoquímicas habituales, a menudo, los resultados son difíciles de interpretar debido a la frecuente e intensa tinción de fondo, pero las técnicas de hibridación *in situ* son mucho más específicas que las tinciones inmunohistoquímicas para este propósito. Una restricción de estas cadenas, con expresión de sólo una de ellas, kappa o

lambda, indica monoclonalidad¹⁶. En contraste, la expresión de ambas cadenas en un infiltrado linfoide indica policlonalidad B y habitualmente se trata de un proceso reactivo.

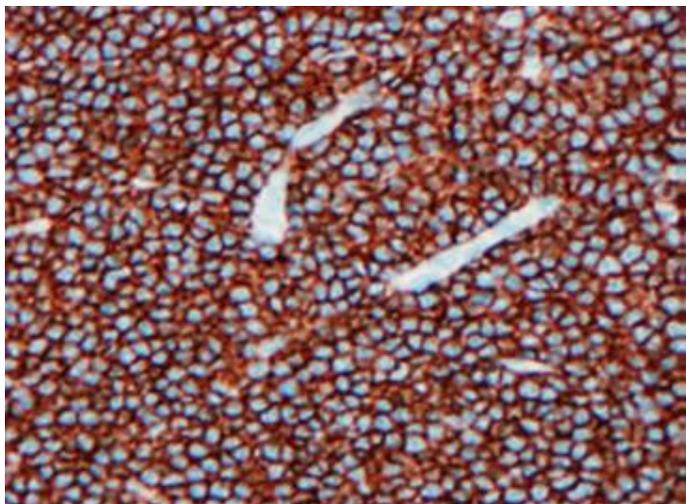
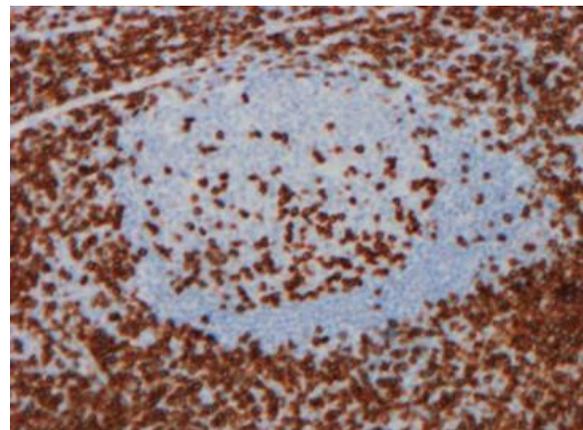


Fig. 9.- Linfoma del manto con CD20.
Nielsen, 2012²⁹.

Linfocitos T

Los anticuerpos monoclonales anti CD3 (figura 10), CD4, CD5 y CD8 son los marcadores más frecuentemente utilizados en el estudio de infiltrados de linfocitos T. El CD4 es un marcador de células T colaboradoras y se expresa en la mayoría de linfomas T periféricos. La pérdida de expresión de algunos de estos marcadores T, como CD5 generalmente indica malignidad y orienta el diagnóstico de linfoma periférico de células T¹⁷.

Fig. 10.- Ganglio linfático con CD3 positivo en linfocitos T de la zona marginal e interfolicular.
Nielsen, 2012²⁹.



El CD43 es un anticuerpo dirigido frente a sialoforina que marca células T normales y neoplásicas. Se expresa en casi todos los casos de leucemia mieloide aguda, en la mayoría de los linfomas T y, como expresión aberrante, en algunos casos de linfoma B de la zona marginal y en leucemias linfáticas crónicas de células B¹⁵.

Monocitos

El anticuerpo anti-CD68 detecta una glicoproteína de 110 kD de peso molecular, localizada en el citoplasma celular y concretamente en los lisosomas. Se observa positividad para este marcador en células de distinta diferenciación, incluyendo células de estirpe mieloide, monocítica e histiocítica y sus tumores. Son positivos los macrófagos de tipo monocitario y las células precursoras mieloides de la médula ósea, los histiocitos del tejido linfoide normal y las células de Kupffer hepáticas, aunque también se expresa en los mastocitos y en las células de la microglia. El CD68 se expresa en proliferaciones histiocitarias como la histiocitosis de células de Langerhans y en ciertos subtipos de leucemias mieloides (según sea el clon del anticuerpo utilizado), pero también en varios tumores epiteliales y en las células epitelioides de algunos melanomas¹⁰. Este marcador se expresa además en otras neoplasias cutáneas, como angiosarcomas, fibroxantomas atípicos, carcinomas espinocelulares y leiomiomas. De los dos clones comercializados de este anticuerpo, PGM1 y Kp1, el primero tiene mayor especificidad que el segundo en el reconocimiento de células de estirpe histiocitaria.

Otros marcadores utilizados

El CD30 presenta expresión tanto en células T como en B activadas¹⁵⁻¹⁷. Identifica el linfoma anaplásico de células grandes. en transformación a linfoma de células grandes y la enfermedad de Hodgkin. Sin embargo, el CD30 lo podemos encontrar en tumor de otra estirpe como el carcinoma embrionario.

El CD10 es una glicoproteína, también denominada neprilisina o endopeptidasa neutra, que se expresa en la superficie celular. Se ha observado expresión de CD10 en una gran

variedad de tejidos normales, como en el borde en cepillo de los enterocitos de la parte superior del tracto gastrointestinal, en los conductillos biliares, en el epitelio glomerular del riñón y en el borde en cepillo de las células de los túbulos proximales, en células mioepiteliales mamarias, salivales y sudoríparas, en células glandulares prostáticas y en células estromales endometriales. En la médula ósea se expresa en la superficie de las *stem cells* y en células mielopoyéticas (incluidos los neutrófilos). En los tejidos linfoides no neoplásicos, el CD10 se expresa intensamente en las células de los centros foliculares (foliculos secundarios). Puede encontrarse también en algunos linfocitos B maduros y en una subpoblación de linfocitos T parafoliculares. Marca centros germinales normales y aproximadamente el 90% de las leucemias linfáticas agudas pre-B y de las crisis blásticas en las leucemias mieloides crónicas. Resulta igualmente positivo en el linfoma de Burkitt y en la mayoría de linfomas del centro folicular¹⁵, en algunos casos de linfoma difuso de célula grande y algunos linfomas del manto. Sin embargo, es negativo en el linfoma B de la zona marginal. Además, también se expresa en otras neoplasias como el carcinoma de células renales, el carcinoma de endometrio o el hepatocarcinoma¹⁸.

El Bcl2 es una proteína inhibidora de la apoptosis. El proto-oncogén *Bcl-2* se expresa en la mayoría de células T, pero no se expresa en los linfocitos B normales activados (figura 11). Identifica los LCCB de la zona marginal, la mayoría de los LCCB de células grande de tipo piernas y es negativo en la mayoría de los LCCB foliculares¹⁵.

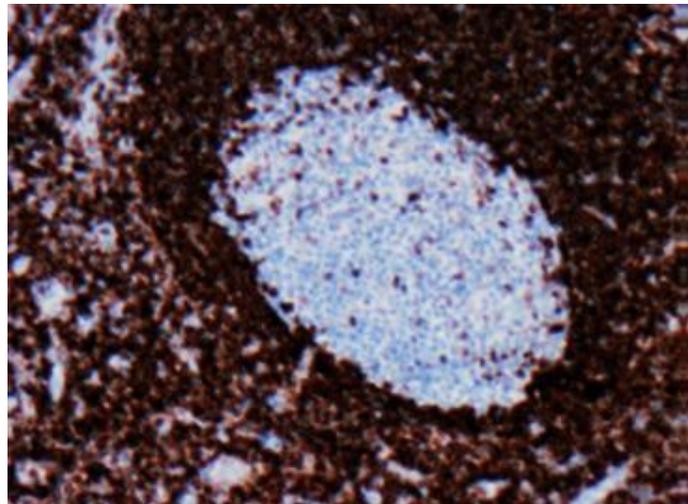


Fig. 11.- Ganglio linfático con BCL2 positivo en la zona interfollicular y negativo en el centrofollicular. Nielsen, 2012²⁹.

La expresión de Bcl1/ciclina D1 es relativamente sensible (50%-70%) y específica de linfomas B de células del manto¹⁵.

Thyroid Transcription Factor 1

El factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1) es un factor de 38 kDa miembro de la familia NKX2 de transcripción de unión a ADN; TTF-1 se expresa selectivamente durante la embriogénesis en la tiroides, el diencéfalo y en el epitelio de las vías respiratorias. Aunque TTF-1 es expresado por ambos carcinomas neuroendocrinos y no neuroendocrinos de pulmón, su frecuencia de expresión varía notablemente entre diferentes subtipos histológicos.

La sensibilidad de TTF-1 es mayor entre adenocarcinomas en el que excede el 90%, y es el más bajo en carcinomas de células escamosas, en que la frecuencia de expresión es extremadamente baja. En el contexto de carcinomas de pulmón que se presentan en sitios metastásicos, TTF-1 conserva una sensibilidad similar¹⁹.

Además, la expresión de TTF-1 se ha demostrado en un pequeño subconjunto de neoplasias en ovario, endometrio²⁰ y carcinomas colorrectales ²¹, aunque el grado de positividad suele ser focal, en grupos aislados de células.

Wilms' tumor 1 protein

El anticuerpo monoclonal WT-1 identifica un factor de transcripción codificado por un gen localizado en el cromosoma 11p13, que participa en la regulación de la transcripción de otros genes y puede funcionar como activador y como represor de la transcripción. Se detecta por inmunohistoquímica en el núcleo de células normales de estirpe muy variada, como el epitelio glomerular, las células gonadales en desarrollo, las células de Sertoli, las células

epiteliales y las células de la granulosa del ovario.

Varios estudios han documentado la especificidad de WT1 como marcador de carcinomas ováricos en el contexto de adenocarcinomas. Además, WT1 tiene aplicaciones importantes como marcador de mesotelioma, distinguiéndolo de los adenocarcinomas y como un marcador de células desmoplásicas, pequeñas y redondas tumores. La principal aplicación de anticuerpos contra WT1 en el contexto de CMPD es su identificación de serosas ováricas carcinomas, adenocarcinomas peritoneales primarios y trompas de Falopio carcinomas serosos, con muy alta sensibilidad y especificidad²³. En un carcinoma de ovario poco diferenciado, la positividad nuclear de WT1 favorece una neoplasia serosa ya que el endometrioide, de células claras, y los carcinomas mucinosos son negativos. La mayoría de los carcinomas uterinos serosos son negativos o focalmente positivos, aunque la literatura es algo contradictoria.

Además, se ha estudiado la expresión de este marcador en proliferaciones melanocíticas y en estudios recientes se ha observado que el WT-1 se expresa en el citoplasma de los melanocitos proliferantes tanto de nevos melanocíticos como de melanomas, pero la tinción es más intensa en el citoplasma de las células neoplásicas de melanomas en estadios más avanzados, confirmando por tanto a los tumores melanocíticos positivos para el WT-1 un peor pronóstico²².

Receptor de estrógenos.

El receptor de estrógeno (RE) tiene un papel limitado en la identificación del sitio primario de carcinomas que se presentan en un sitio metastásico, dado que RE es expresado en solo dos tercios a tres cuartos de cánceres de mama primario (figura 12) y una fracción más baja de cánceres de mama en un sitio metastásico⁷. Además, ER se expresa en un amplio subconjunto de carcinomas, incluidos los primarios del endometrio y ovario, pero también en sitios "inesperados", como el caso del carcinoma papilar de tiroides. Lo más importante desde el punto de vista del diagnóstico, un número significativo de adenocarcinomas pulmonares primarios (aproximadamente 10% -20%) también puede mostrar inmunotinción positiva, aunque en general estos tumores muestran solo expresión focal de ER. Por el contrario, la expresión ER es extremadamente rara en adenocarcinomas del tracto GI, especialmente adenocarcinoma colorrectal²³.

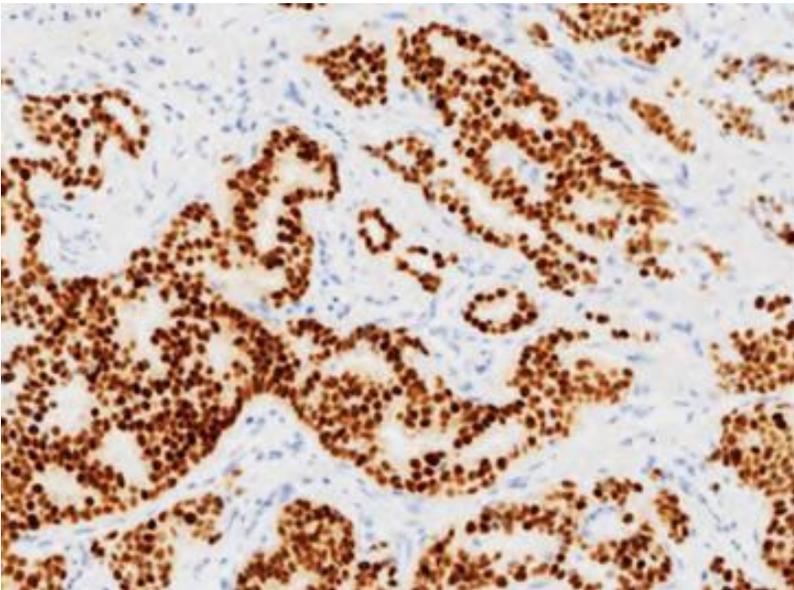


Fig. 12.- Positividad nuclear para RE.
Nielsen, 2012²⁹.

MATERIALES Y MÉTODO

Diseño del estudio

Retrospectivo

Descriptivo

No probabilístico

Analítico descriptivo

Población y periodo de estudio

Pacientes mayores de edad a los que se les realizó estudio de inmunohistoquímica en neoplasias con histogenesis y origen desconocido, en el periodo enero del 2013 a diciembre del 2017 en el Hospital General del Estado de Sonora, con un total de 1540 muestras

Criterios de muestreo y elección del tamaño de muestra

Para la selección de la muestra se realizó un muestreo por conveniencia, conocido en estadística como muestreo no probabilístico. Para ello, se seleccionaron todos los casos de pacientes con diagnóstico de cáncer metastásico de primario desconocido que cumplieron con los criterios de inclusión en el periodo determinado que comprendía de enero 2013 diciembre 2017, con un total de 115 casos.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de edad.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer con primario desconocido
- Casos en los que se realizó el estudio de inmunohistoquímica

Criterios de exclusión

- Menores de edad
- Diagnóstico de tumor primario por estudio de imagen
- Diagnóstico de tumor primario en estudios clínicos
- Antecedente personal de cáncer
- Diagnóstico histopatológico de linfoma
- Material inadecuado

Criterios de eliminación

- Casos en los que no se realizó el estudio de inmunohistoquímica

Descripción metodológica del estudio

- Se revisaron los registros de estudios de inmunohistoquímica con diagnóstico de carcinoma metastásico de primario desconocido, en los años 2013 al 2017 del servicio de patología del Hospital General del Estado de Sonora.
- Se excluyeron los casos con diagnóstico previo del cancer primario, así como los casos a los que no se les pudo realizar estudio de inmunohistoquímica.
- Se analizaron los resultados obtenidos mediante estadística descriptiva; se procesaron en una matriz de datos de Excel y se construyeron tablas de frecuencia y gráficas.

Categorización de las variables según la metodología

Para el análisis de información se evaluaron cinco variables, donde la variable dependiente fue la positividad o negatividad de los marcadores de inmunohistoquímica.

VARIABLES DEPENDIENTES

- La positividad o negatividad de los marcadores de inmunohistoquímica: el panel de inmunohistoquímica expresará positividad a los diversos anticuerpos de acuerdo a la estirpe histológica de la neoplasia y el grado de diferenciación.

VARIABLES INDEPENDIENTES

- Edad: tiempo que ha vivido la persona, contando desde su nacimiento, a la cual mediante estudio histopatológico se le ha diagnosticado el tumor metastásico
- Estirpe histológica: tipo de célula de la cual se origina la neoplasia
- Sitio de muestra: localización anatómica donde se diseminó la neoplasia
- Tipo de muestra: método con el cual se obtiene tejido para su estudio histopatológico

ANÁLISIS DE DATOS

Las variables cuantitativas y cualitativas fueron depositadas en una hoja de Excel para posteriormente ser depositadas en la hoja de recolección de datos del programa IBM SPSS V24. Posteriormente, se construyeron tablas de frecuencias y se realizó un análisis de estadística descriptiva y de proporciones dependiendo de la naturaleza de las variables.

Recursos empleados

Recursos humanos:

- Médico adscrito del servicio de Anatomía Patológica
- Médico residente
- Químico especializado en Inmunohistoquímica

Recursos físicos:

- *Reportes emitidos de inmunohistoquímica*
- Insumos habituales, propios del departamento de patología

Recursos financieros:

- Soportado por el médico residente investigador

Aspectos éticos de la investigación

- El presente proyecto se realizó con fines descriptivos, cuidando la identidad del paciente cuya muestra fue utilizada para la elaboración de la investigación. Durante el análisis de datos no se hace referencia a sus identidades. Además, se tomó en cuenta el cuidado de los aspectos éticos que demanda la investigación médica con seres humanos y se encuentran presentes en la declaración de Helsinki y la Ley General de Salud en materia de Investigación. Dada la naturaleza de la investigación, no se requirió consentimiento informado firmado por el paciente.

RESULTADOS

De un total de 1,540 biopsias que requirieron estudios de inmunohistoquímica que, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, se identificaron 115 casos de cáncer metastásico con primario desconocido, lo que corresponden al 7.4% del total de muestras que requirieron IHQ.

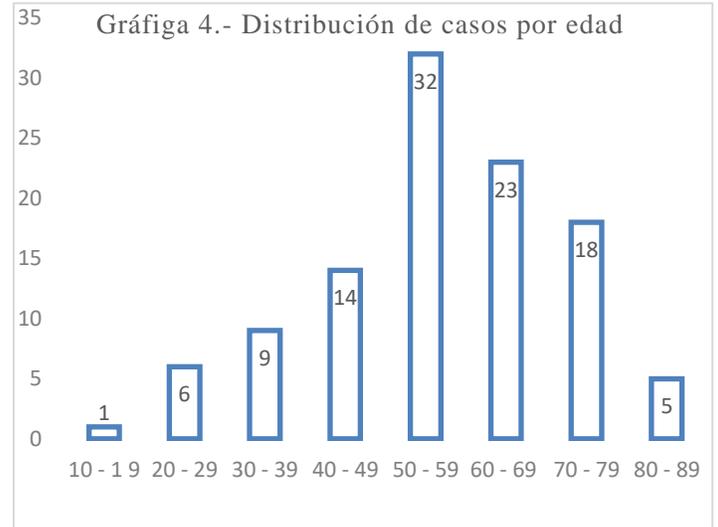
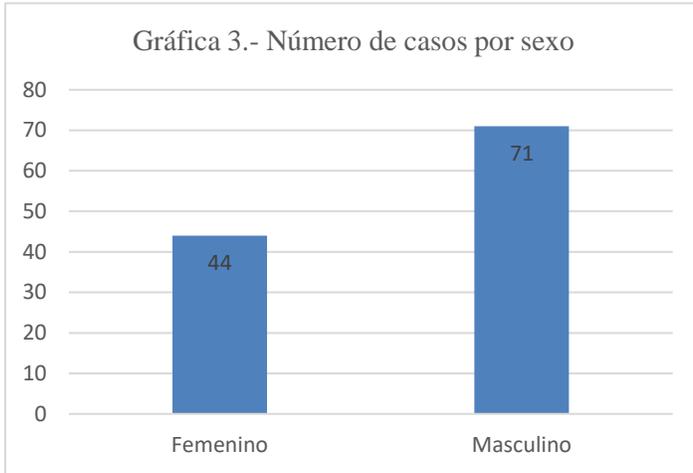
El número total de anticuerpos utilizados en el estudio de 115 casos de CMPD obtenidos durante los años del 2013 al 2017 fue de 40. Con estos anticuerpos se realizaron el total de 576 estudios, con una media de 5 anticuerpos por muestra, los anticuerpos más utilizados se encuentran en la Tabla 2.

Tabla 2.- Anticuerpos utilizados y números de casos estudiados.

Anticuerpo	Nº. de casos	Anticuerpo	Nº. de caso	Anticuerpo	Nº. de caso	Anticuerpo	Nº. de caso
CKC	82	TTF1	33	Desmina	7	CD5	3
CK7	81	Sinaptofisina	21	CD34	1	CD10	10
Ck20	80	Villin	3	S-100	24	CD43	2
Ck5/6	33	RE	3	HMB45	15	CD30	2
CK34	2	RP	2	WT1	12	Cyclin D1	3
EMA	20	Racemasa	8	CD99	14	BCL-2	4
CEA	10	PLAP	3	CD68	2	GFAP	2
Calretinina	3	hGC	2	CD45	38		
E-Cadherina	1	AFP	9	CD20	11		
Her-2-Neu	1	Vimentina	8	CD3	13		
P63	2	SMA	4	CD23	2		

Siendo los de estirpe epitelial los que se utilizaron con mayor frecuencia, principalmente CKC, CK7 y CK20; Seguido por los hematolinfoides y después los marcadores neuroectodérmicos y mesenquimales.

Del total de casos 71 (61%) corresponde a pacientes del sexo masculino y 44 (39%) al sexo femenino, los principales grupos de edad son la 6ta y 7ma década de la vida (gráficas 3 y 4).



Los casos de cáncer metastásico en los que se pudo identificar la estirpe histológica fueron de tipo epitelial suponiendo el 77.3% del total de casos (Tabla 3),

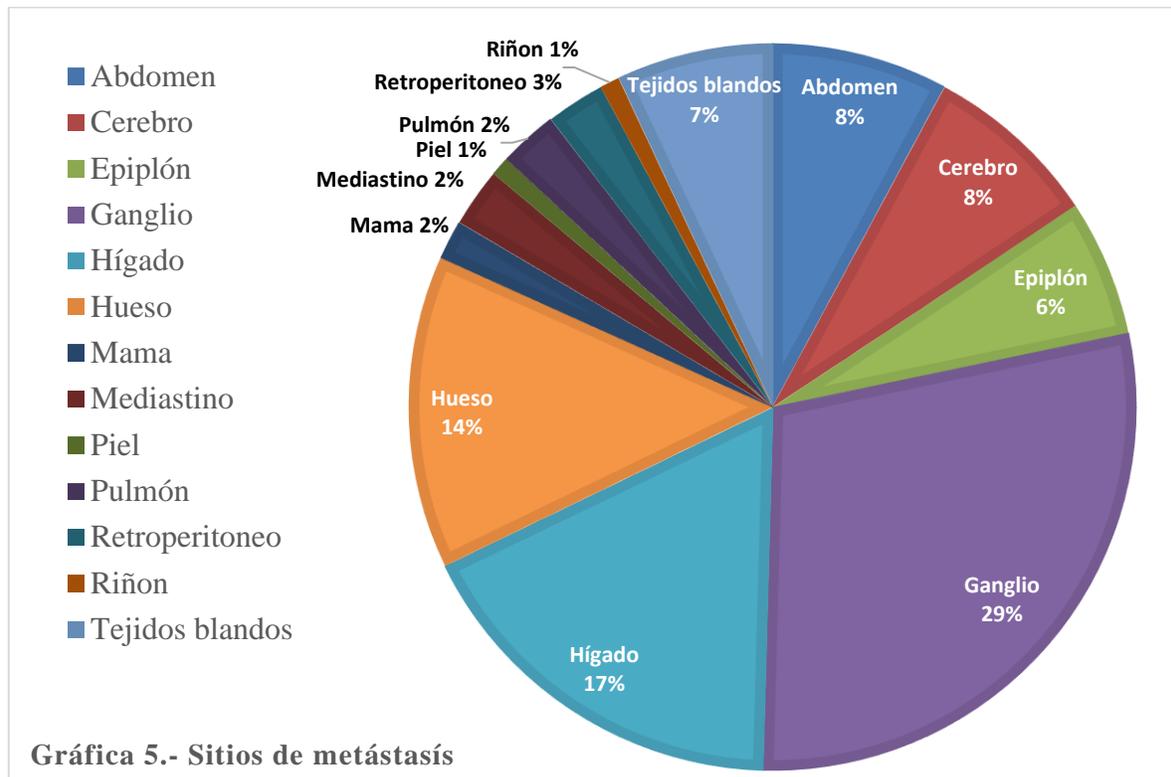
Tabla 3.- Clasificación histológica de los CMPD en el Hospital General de Hermosillo

Histología	Casos	Incidencia (%)
Adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado	41	35.6
Adenocarcinoma o carcinoma mal diferenciado o indiferenciado	45	39.1
Carcinoma de células escamosas	3	2.6
Neoplasias indiferenciadas: Tumores neuroendocrinos, Linfomas, Tumor de células germinales, Melanoma, Etc.	26	22.6

En este hospital las lesiones metastásicas de histogénesis epitelial que se presentan con mayor frecuencia son las de tipo mal diferenciado e indiferenciado, seguidas por las lesiones bien y moderadamente diferenciadas.

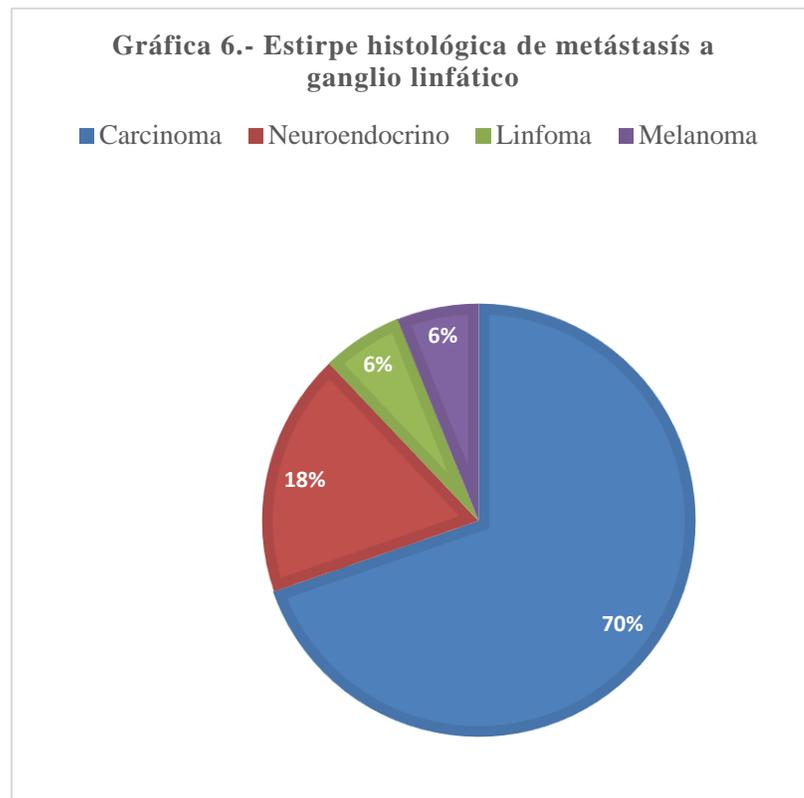
Otro dato interesante es la incidencia de neoplasias indiferenciadas, las cuales corresponden a más del 22.6% de los casos. Llama la atención que 10 son de tipo neuroendocrino y representan el 8.6% del total de casos, seguidos por linfoma y melanoma, con un solo caso de tumor de células germinales mixto. No se presentaron lesiones sarcomatosas.

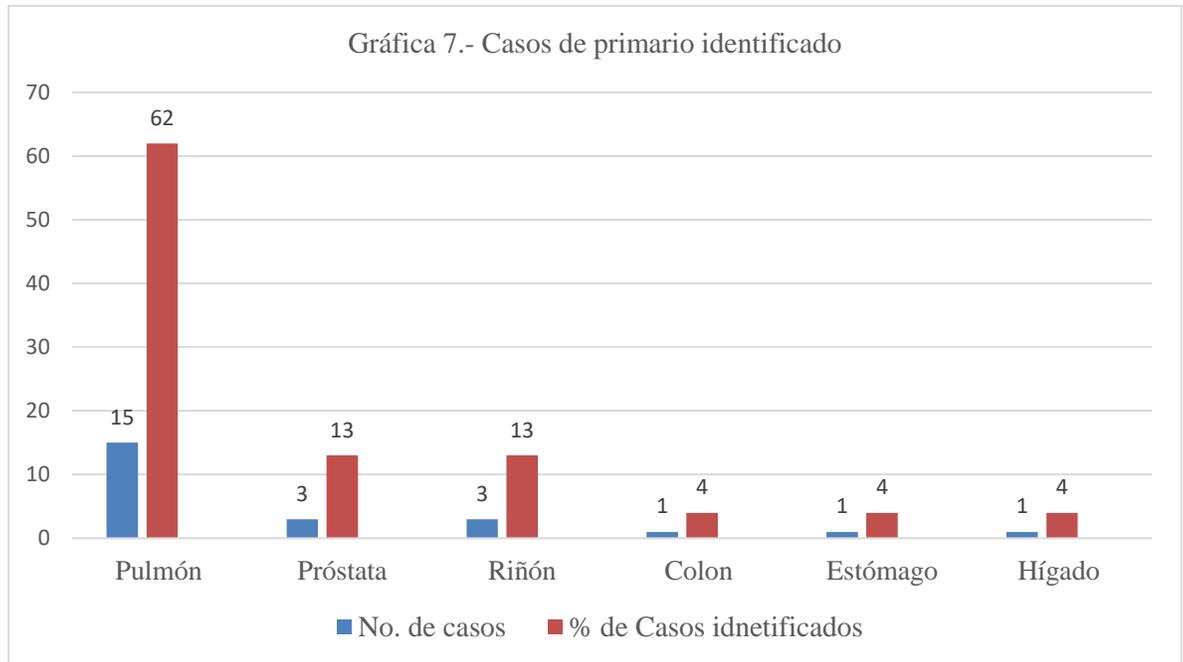
Los principales sitios de metástasis son a ganglio linfático con 33 casos, seguido por hígado 20 casos y hueso 16 casos; en menor proporción a cerebro, abdomen, tejidos blandos y epiplón (gráfica 5).



En ganglio linfático, el cual es el principal órgano blanco de metástasis, se presentaron con mayor frecuencia las lesiones de tipo epitelial, seguidas por las de tipo neuroendocrino (gráfica 6). En hígado predomina la de estirpe epitelial, con un solo caso de origen hematolinfoide, y en hueso todos los casos metastásicos fueron de origen epitelial.

El sitio primario fue identificado en el 20 % y se muestran en la gráfica 7. De los casos identificados, la mayoría (62%) corresponde a pulmón y de estos, el 90% expresaron positividad a TTF1, el caso restante es de tipo neuroendocrino con positividad a sinaptofisina y CK7. Los casos de primario en próstata todos dieron positividad a racemasa y los casos de riñón fueron positivos a CD10.





De acuerdo al algoritmo diagnóstico con CK7/CK20, los resultados fueron los siguientes:

- CK7+/20- =43 casos (12 de pulmón y 1 de hígado)
- CK7-/20- = 19 casos (3 de pulmón, 3 de próstata y 3 de riñón)
- CK7+/20+ = 7 casos (1 de estómago)
- CK7-/20+= 3 casos (1 de colón)

En 14 casos se realizó la confirmación de la estirpe epitelial con CKC, sin realizar el posterior estudio de investigación con el algoritmo CK7/CK20.

El grupo de neoplasia indiferenciada el cual constituye el 22% (26 casos) del total estudiado, se constituye en orden de frecuencia por neoplasia:

- Neuroendocrino.....10 casos
- Linfoma.....8 casos
- Melanoma.....4 casos
- Tumor de células germinales.....1 caso
- Neoplasia indiferenciada de celulas pequeñas.....1 caso
- Tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas..... 1 caso
- Tumor neuroectodérmico primitivo.....1 caso

En los casos de neoplasias neuroendocrinas, todos ellos fueron positivos a sinaptofisina y dos se confirmaron de origen pulmonar con positividad a TTF1.

Los casos de linfoma todos son de inmunofenotipo B, 6 fueron de tipo difuso, 2 centrofoliculares y 1 de células del manto. Los sitios de presentación fueron 2 a ganglio linfático y el resto en hueso parietal, cerebro, extremidad superior, mama, hígado y retroperitoneo.

Los melanomas se presentaron dos en ganglio linfático, uno en cerebro y uno en glándula mamaria. Todos dieron positividad a S-100 y de estos 3 dieron positividad a HMB-45 y uno dio negatividad a este marcador lo que sugiere una sensibilidad del 75% para detectar metástasis de melanoma.

DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados obtenidos el CMPD en el Hospital General de Sonora es una entidad frecuente y corresponde al 7.4% del total de muestras estudiadas por inmunohistoquímica. Tiene predilección por el sexo masculino y la edad de presentación corresponde a la 6ta y 7ma década de la vida, similar a lo reportado por Almeda, V. P².

Los casos de cáncer metastásico en los que se pudo identificar la estirpe histológica fueron de tipo epitelial suponiendo un 77% del total de casos (Tabla 3), esto difiere según lo publicado en la serie de casos de 2,114 por Yong, B., la cual refiere que la estirpe de tipo epitelial representa el 95% de los casos³.

En este hospital las lesiones metastásicas de histogenesis epitelial que se presentan con mayor frecuencia son las de tipo mal diferenciado e indiferenciado, en contraste con lo publicado en otras series ²⁻⁶, son seguidas por las lesiones bien y moderadamente diferenciadas. Otro dato interesante es la incidencia de neoplasias indiferenciadas, las cuales corresponden a más del 22% de los casos, en contraste con el 5% que reporta la literatura ⁴.

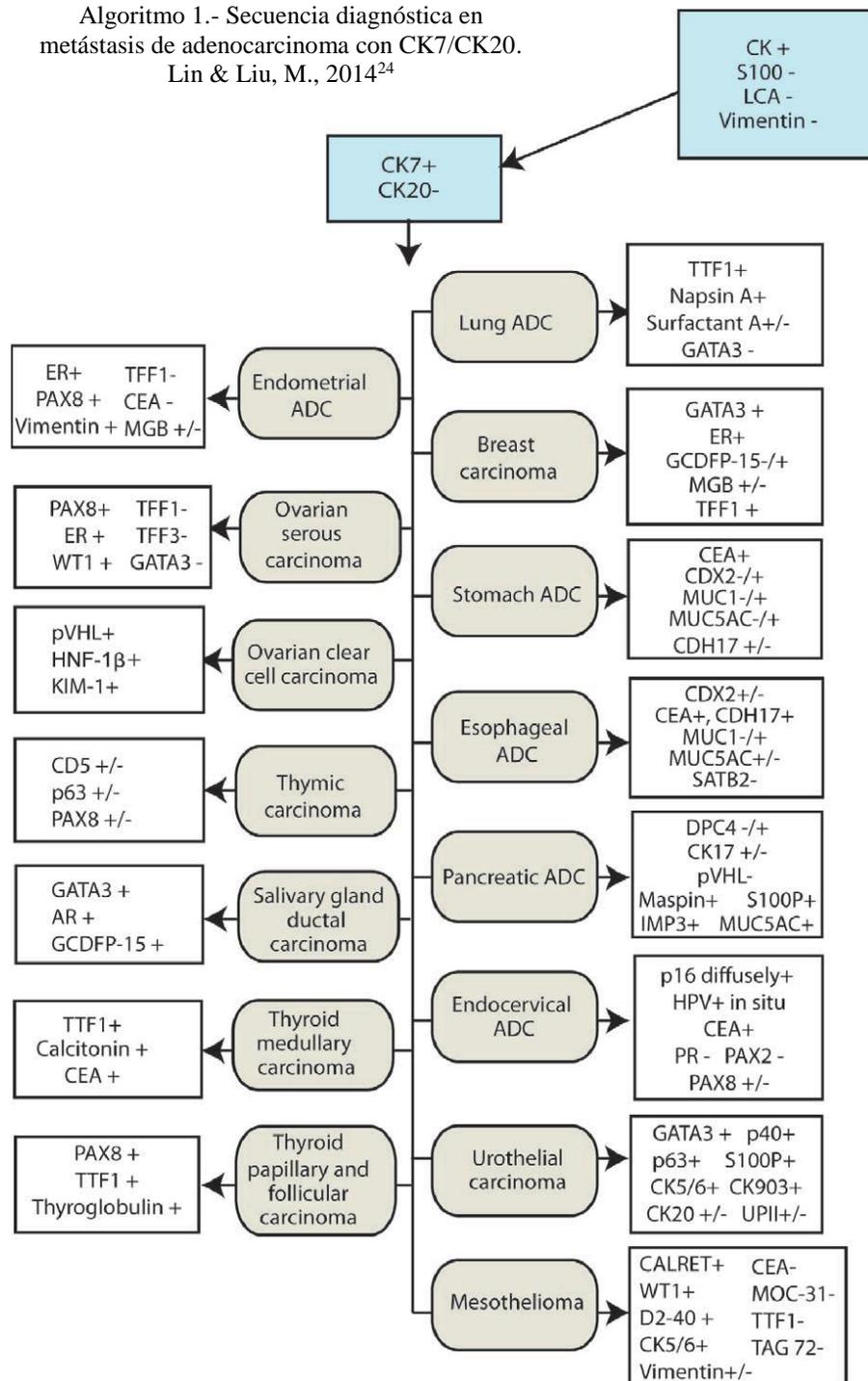
El órgano al que se presentó metástasis con mayor frecuencia fue ganglio linfático y la mayoría de estirpe histológica, seguido por hígado 20 casos y hueso 16 casos, esto difiere con otras publicaciones como la que reporto Vargas, C. ⁶, donde reporta al hígado como el principal órgano blanco de metástasis.

De acuerdo a la literatura el sitio primario puede ser identificado hasta en el 30% de los casos ²⁻⁶. En nuestro hospital sitio primario fue identificado en el 20% y de estos la mayoría corresponde a pulmón, seguidos por prostata y riñón. Es importante recalcar que en

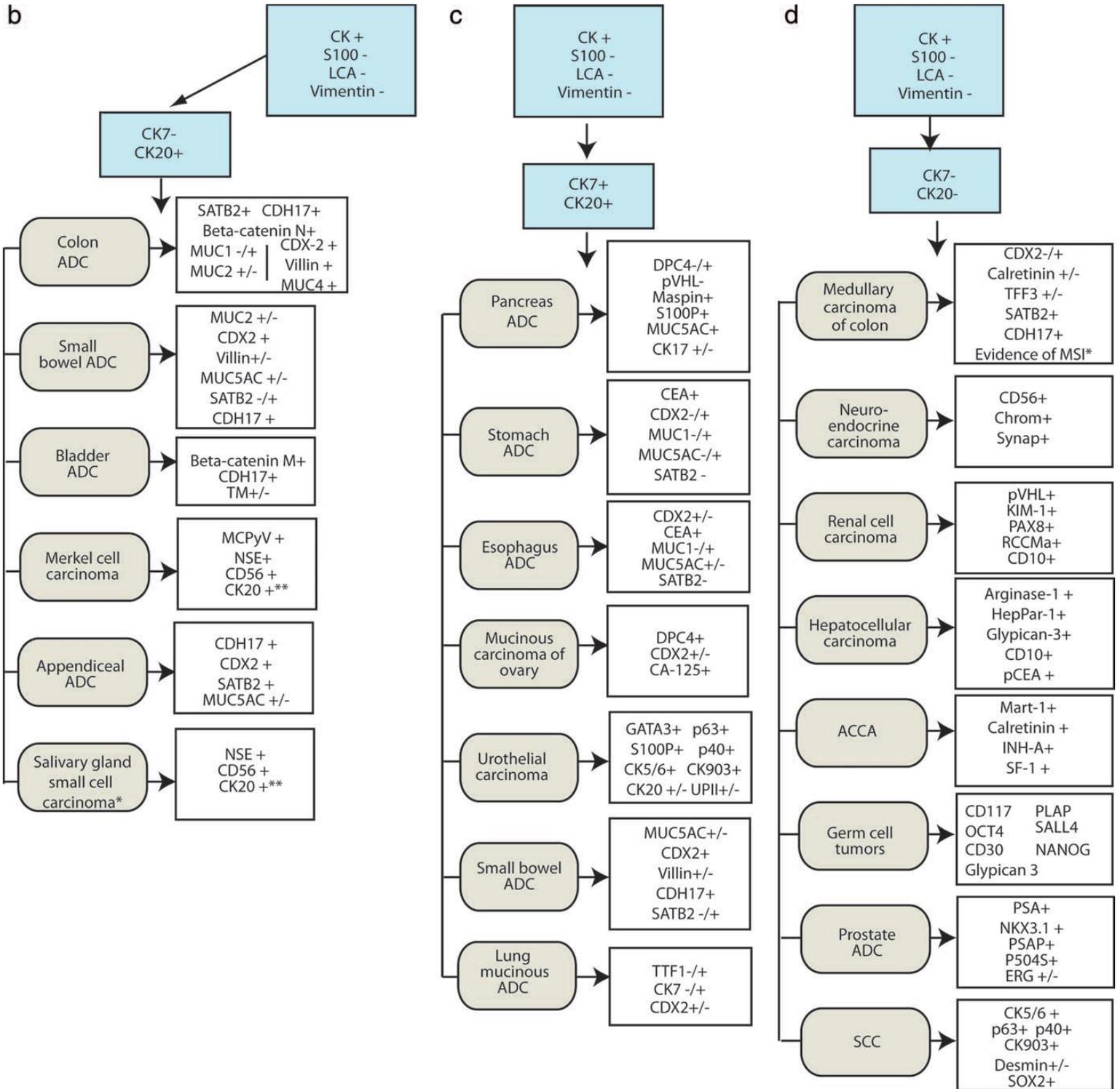
estos casos se cuenta con marcadores de inmunohistoquímica específicos para estos órganos, con una alta sensibilidad y especificidad que, aunado al estudio de la arquitectura, nos permite establecer un diagnóstico preciso y confiable.

Al intentar identificar un origen primario de los carcinomas metastásicos utilizamos el algoritmo diagnóstico de inmunohistoquímica CK7 y CK20, el cual dependiendo al positividad y negatividad a estos marcadores nos orienta en los probables orígenes primarios y los estudios que podemos utilizar de manera orientada (Algoritmo 1).

Algoritmo 1.- Secuencia diagnóstica en metástasis de adenocarcinoma con CK7/CK20.
Lin & Liu, M., 2014²⁴



Algoritmo 3.- Cont. Secuencia diagnóstica en metástasis de adenocarcinoma con CK7/CK20
 Lin & Liu, M., 2014²⁴



Algo. 1: ACCA, carcinoma cortical adrenal; ADC, adenocarcinoma; SCC, carcinoma de células escamosas

El análisis de los resultados en nuestro estudio de acuerdo al algoritmo diagnóstico CK7/CK20, son los siguientes:

- CK7+/20-= 43 casos

En este grupo contamos con ciertos marcadores que por su sensibilidad y especificidad nos confirma ciertas patologías de un sitio primario:

--- TTF1: Adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de tiroides.

--- CK5/6 y P63: Carcinoma urotelial

--- Calretinina, WT1 y CK5/6: Mesotelioma.

--- CD5 y P63: Carcinoma tímico.

--- WT1 y vimentina: Carcinoma seroso de ovario.

--- Positividad a Vimentina y RE aunado a WT1 negativo: Carcinoma de endometrio.

--- Positividad a RE aunado a negatividad de vimentina y WT1: Carcinoma de mama

- CK7-/20- = 19 casos

Los marcadores que disponemos para identificar el origen primario en estas lesiones son:

--- Sinaptofisina: neuroendocrino

--- CD10: Carcinoma de células claras riñón

--- CD10 y CEA: Altamente sospechoso de origen hepatocelular (no son órgano-específicos)

--- Racemasa: Adenocarcinoma acinar de próstata

--- Marcadores de células germinales: PLAP, CD30, CD117

--- CK5/6: carcinoma escamoso (en estos casos se requiere P16 para orientar a ciertos primarios posibles)

- CK7+/20+ = 7 casos

Las patologías en esta categoría son un tanto difícil, ya que no existen marcadores con sensibilidad y/o especificidad tan alta como los antes descritos:

--- TTF1: Adenocarcinoma mucinoso de pulmón

--- CEA: Tracto gastrointestinal superior (esófago o estómago)

--- CK5/6 y P63: Sugestivo de epitelio estratificado como el carcinoma urotelial

--- Villin: Intestino delgado

--- Positividad a RE aunado a la negatividad de WT1 y vimentina: Carcinoma mucinoso de ovario

- CK7-/20+= 3 casos

En este grupo solo contamos con Villin que es altamente sugestivo de tracto gastrointestinal inferior, principalmente de intestino grueso.

De acuerdo a la lista de anticuerpos recomendada por Lin, F.²⁴ carecemos de otros marcadores órgano específicos, sin embargo, existen factores tanto del anticuerpo como los propios de la institución que debemos tomar en cuenta y esto es por la fecha de caducidad que presentan dichos anticuerpos y el precio alto que tienen, por lo tanto, debemos valorar que neoplasia observamos con mayor frecuencia y justificar el uso de ellos. La siguiente lista hace mención de los marcadores que, por su aplicación en diversas neoplasias frecuentes en nuestro hospital, se recomienda agregar al panel de inmunohistoquímica actual:

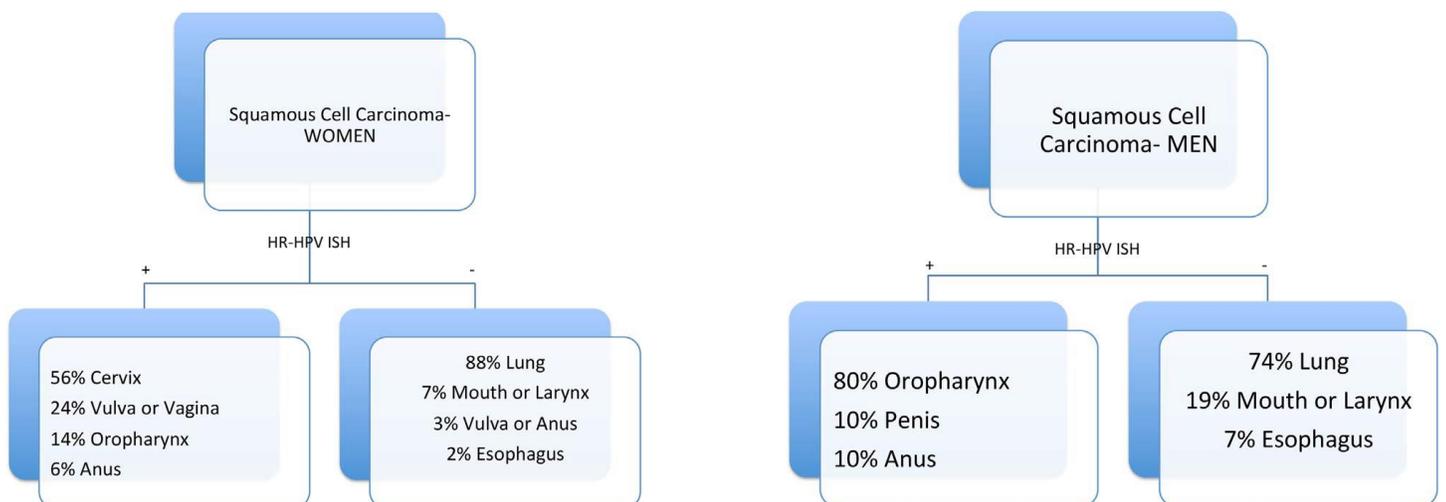
--- PAX8.- Este marcador se encuentran en neoplasias de tiroides, carcinoma tímico, tracto genital femenino²⁶ (Endometrio, ovario, cervix) y de células renales.

--- GATA3.- Es un marcador sensible para neoplasias de origen mamario, las cuales son lesiones que vemos frecuentemente en nuestro hospital; también puede utilizar en detectar metástasis de carcinoma urotelial, glándula salival.

--- CD56.- Este marcador tiene muchas funciones, desde lesiones hematopoyéticas (linfoma T NK) y neoplasias mesenquimales²⁵ (Tumor maligno de la vaina nerviosa); en el caso de neoplasias de estirpe epitelial esta se encuentra presente en carcinoma neuroendocrinos, carcinomas de glándula salival menor y carcinoma de células de Merckel.

--- P16: en los casos de metástasis de adenocarcinoma con sospecha de tracto genital femenino este marcador nos ayuda a identificar el origen primario de endocervix, además ayuda a diferenciar una lesión endocervical de una endometrial. Respecto a las metástasis de carcinoma escamoso con primario desconocido existen algoritmos diagnósticos con P16 +/- y estos se aplicarán dependiendo el sexo del paciente²⁷(Algoritmo 2).

Algoritmo 2.- Secuencia diagnóstica con P16 en metástasis de carcinoma escamoso de acuerdo al sexo. Stelow & Yaziji, H., 2018²⁷.



--- Napsin A: este marcador tiene varias utilidades y es altamente sensible en lesiones originadas en epitelios simples de revestimiento (adenocarcinoma) y su positividad descarta lesiones de tipo escamoso; su positividad la podemos encontrar en lesiones de origen pulmonar, tiroides, riñon, páncreas y ovario ^{26 y 27}. Ya que la mayoría de lesiones metastásicas son de origen pulmonar, existen algoritmos diagnósticos que descartan el uso de CK7/CK20 y siguieren utilizar el algoritmo TTF1/Napsin A, con la finalidad de ahorrar anticuerpos ²⁷. Respecto a lesiones de ovario este marcador es de gran utilidad para diferenciar lesiones de tipo seroso, mucinoso o endometriode, principalmente en los casos poco diferenciados ²⁶(tabla 4).

Tabla 4.- Patrones inmunohistoquímicos en los distintos tipos histológicos de carcinoma de ovario
Oaknin, Guarch, R., & Barretina, P., 2018²⁶

	CSAG	%CSBG	%CCC	%CE	%CM
WT1+/p53 («patrón mutado»)	92	0	<1	2	1
WT1-/p53 («patrón no mutado»)	5	99	<1	8	0
WT1-/NAPSA+	<1	0	91	8	3
WT1-/NAPSA-/RP+	1	0	1	71	1
WT1-/NAPSA-/RP-	2	1	7	11	95

CCC: carcinoma de células claras; CE: carcinoma endometriode; CM: carcinoma mucinoso; CSAG: carcinoma seroso de alto grado; CSBG: carcinoma seroso de bajo grado; NAPSA: napsina A; RP: receptor de progesterona; WT1: *wilms tumor 1*.

CONCLUSIONES

- El cáncer metastásico de primario desconocido es una entidad frecuente y corresponde al 7.4% del total de muestra que se envían para estudios de inmunohistoquímica en nuestro hospital.
- Los pacientes masculinos de la 6ta y 7ma década de la vida son los que se ven afectados con mayor frecuencia.
- En este hospital las neoplasias de estirpe epitelial son las que metastatizan con mayor frecuencia y los órganos mayormente afectados son ganglio linfático seguido de hígado y hueso.
- El sitio primario se identificó en el 20% de los casos siendo pulmón el de mayor frecuencia, seguido de próstata y riñón. Esto es por el apoyo de marcadores con alta sensibilidad y especificidad de estos órganos.
- La recomendación de los marcadores con los que contamos en nuestro hospital de acuerdo al algoritmo CK7/CK20, no solo permite identificar el origen, sino que también ayuda a descartar otros posibles sitios primarios. Se requiere ampliar el panel de inmunohistoquímica agregando marcadores más precisos, con el fin de ahorrar tiempo, recurso y estudios molestos para el paciente.

LITERATURA CITADA

- 1.- Dabbs, D. (2019). Techniques of Immunohistochemistry: Principles, Pitfalls, and Standardization. In D. Dabbs, *Diagnostic Immunohistochemistry, Fifth Edition* (pp. 1-46). Pittsburgh, Pennsylvania: Elsevier.
- 2.- Pérez, P. J., & López, S. J. (2005). Metástasis de primario desconocido. *Cuad. Cir.*, 83-90.
- 3.- Almeda, V. P., & Pichardo, B. R. (2003). Cáncer de primario desconocido. Revisión basada en evidencias. *Médica sur*, 115-121.
- 4.- Cantos, S. B., Sánchez, R. A., Maximiano, A. C., & Hurtado, N. A. (2006). Carcinoma de origen desconocido: diagnóstico y manejo terapéutico. *Oncología*, 95-106.
- 5.-National institute for health and care excellenc. (2010, Julio). *NICE*. Retrieved from <https://www.nice.org.uk/guidance/cg104/evidence>
- 6.- Vargas, C. D. (2016). Carcinoma metastásico de sitio primario desconocido. *Revista médica de Costa Rica Y centroamerica LXXIII*, 583-586.
- 7.- Kandalaft, P. L., & Gown, A. M. (2016). Practical Applications in Immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med—Vol 140*, 508-523.
- 8.- Wick, M. R. (2008). Immunohistochemical approaches to the diagnosis of undifferentiated malignant tumors. *Annals of Diagnostic Pathology 12*, 72-84.

- 9.- Ko, J. S., & Billings, S. D. (2015). Diagnostically Challenging Epithelioid Vascular Tumors. *Surgical Pathology* 8, 331-151.
- 10.- Wick, M. R. (2016). Cutaneous melanoma: A current overview. *Seminars in diagnostic pathology*, 225-241.
- 11.- Cimino, A. M. (2011). Peripheral nerve sheath tumors. *Surgical Pathology*, 761-782.
- 12.- Thway, K., & Fisher, C. (2014). Malignant peripheral nerve sheath tumor: pathology and genetics. *annals of diagnostic pathology*, 109-116.
- 13.- Moreira, R. K., & Washington, K. (2010). Pathology of gastrointestinal neuroendocrine tumors: an update. *Surgical pathology*, 327-347.
- 14.- Mann, K. P. (2012). Molecular pathology of malignant lymphoma. *surgical pathology*, 879-902.
- 15.- Wang, H. Y., & Zu, Y. (2016). Diagnostic algorithm of common mature B-cell lymphomas by immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med—Vol 141*, 1236-1246.
- 16.- Harmon, C. M., & Smith, L. B. (2016). B-cell non-Hodgkin lymphomas with plasmacytic differentiation. *surgical pathology* 9, 11-28.
- 17.- Ondrejka, S. L. (2016). T.cell lymphomas updates in biology and diagnosis. *surgical pathology*, 131-141.
- 18.- Koehne, A. G., & Lagana, S. M. (2018). update on ancillary testing in the evaluation of high-grade liver tumors. *surgical pathology*, 367-375.

- 19.- Travis, W. D. (2011). International Association for the Study of Lung
Cáncer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International
Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic
Oncology*, 244-285.
- 20.- Zhang, P. J., & Gao, H. G. (2008). TTF-1 expression in ovarian and uterine epithelial
neoplasia and its potential significance, an immunohistochemical assessment with
multiple monoclonal antibodies and different secondary detection systems.
International Journal of Gynecological Pathology, 10-18.
- 21.- Penman, D., & Downie, I. (2006). Positive immunostaining for thyroid transcription
factor-1 in primary and metastatic colonic adenocarcinoma: a note of caution. *Clin
Pathol*, 663-664.
- 22.- Garrido, M. C. (2010). WT 1 expression in nevi and melanomas: a marker of
melanocytic invasion into the dermis. *Cutaneous pathology*, 542-548.
- 23.- O'Connell, F. P. (2005). Utility of Immunohistochemistry in Distinguishing Primary
Adenocarcinomas From Metastatic Breast Carcinomas in the Gastrointestinal Tract.
Arch Pathol Lab Med, 338-347.
- 24.- Lin, f., & Liu, M. (2014). Immunohistochemistry in Undifferentiated Neoplasm/Tumor
of Uncertain Origin. *Arch Pathol Lab Med—Vol 138*, 1583-1610.
- 25.- Rueda, A. E., & Pinilla, O. A. (2016). Tumor maligno de la vaina del nervio periférico
en un niño preescolar. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 188-195.

- 26.- Oaknin, R., Guarch, R., & Barretina, P. (2018). Recomendaciones para la determinación de biomarcadores en cáncer de ovario epitelial. *Revista española de patología*, 84-96.
- 27.- Stelow, E. B., & Yaziji, H. (2018). Immunohistochemistry, carcinomas of unknown primary, and incidence. *Seminars in Diagnostic Pathology* 35 , 143-152.
- 28.- Torben, J., Uhlén, M., & Trautner, E. B. (2018). *Primary antibodies*. Retrieved from Atlas antibodies: <https://atlasantibodies.com/products/tag/primary-antibodies>
- 29.- Nielsen, S. (2012). FLEX Ready-to-Use Atlas of Stains. *Atlas of Stains - 4th Edition*, 0-120.