



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA

Facultad de Ciencias Médicas
Hospital Roberto Calderón Gutiérrez

TESIS PARA OPTAR AL TITULO DE ESPECIALISTA EN PATOLOGIA

**Caracterización de las neoplasias malignas que ameritan inmunohistoquímica, en los
pacientes diagnosticados en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez en Enero 2018 a
Diciembre 2019.**

Autor

Dra. María Fernanda Valdez Leiva.
Médico y cirujano
Residente de Patología.

Tutora Clínica

Dra. Jenny Carlota Méndez
Médico Especialista en Patología Oncológica.

Tutora Metodológica

Dra. Isamara Medina Quiroz
Profesora Titular Departamento de Medicina Preventiva.

Managua, Febrero 2020

OPINION DEL TUTOR

Las neoplasias malignas comprenden un grupo muy heterogéneo de tumores genotípica y fenotípicamente; por lo cual su abordaje diagnóstico y terapéutico no es sencillo y depende de la acción coordinada y multidisciplinaria de los oncólogos médico – quirúrgicos y patólogos, sobre todo cuando no poseemos todas las herramientas necesarias para su completo abordaje.

Está descrito que su incidencia a nivel mundial y nacional va en aumento y las predicciones no son muy alentadoras para los próximos años. Actualmente ocupan un espacio importante entre las primeras tres causas de morbimortalidad.

En Nicaragua, aunque algunos de los hospitales del sistema público de salud cuentan con un laboratorio de patología y un equipamiento básico para trabajar, es necesario emprender nuevas estrategias que ayuden a establecer diagnósticos más específicos y con mayor impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes. Conscientes de que ya se ha iniciado el gran proyecto de la inmunohistoquímica en el Hospital Bertha Calderón desde el año 2017, creemos conveniente caracterizar los casos que requieren inmunohistoquímica en nuestra institución, punto de referencia nacional en diagnóstico y tratamiento de cáncer.

Esperamos que dichos resultados sirvan como un referente para continuar con el proyecto de la inmunohistoquímica, en el Hospital escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez.

Dra. Jenny Méndez
Especialista en Patología Oncológica

DEDICATORIA

Este trabajo se lo dedico a Dios por ser mi fortaleza durante mis años de residencia y darme sabiduría, perseverancia y amor por lo que hago.

A mi familia por creer siempre en mí, ayudarme a cumplir mis sueños e instarme salir adelante siempre.

A mi hijo Sebastián Alvarado Valdez que es el motor de mi vida que me impulsa a ser mejor cada día, porque a su corta edad pudo entender porque mamá estaba lejos y siempre me demostró su amor.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por mostrarme su amor y su bondad, por enseñarme en estos años que sus caminos son perfectos y aunque al inicio no entendamos su voluntad, al final estará la verdadera recompensa.

A mis Médicos de base por mi formación académica brindada con amor y paciencia, por cada uno de sus consejos que al final hicieron que me enamora de esta maravillosa carrera; a mi tutora y querida amiga Isamara porque sin tí este trabajo no hubiese sido posible.

A mi mamita Vilma porque siempre ha sido mi pilar, porque sin ti no sería la mujer que soy en día, por tu apoyo incondicional siempre para ayudarme a cumplir mis metas.

A mi madre Elia por su amor, sus oraciones y su apoyo; a mi hermana Yissara por estar siempre para mí cada vez que la necesitaba.

CONTENIDO

INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES.....	3
JUSTIFICACION.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
OBJETIVOS.....	8
MARCO DE REFERENCIA.....	9
DISEÑO METODOLOGICO.....	27
RESULTADOS.....	35
ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	38
CONCLUSIONES.....	43
RECOMENDACIONES.....	44
BIBLIOGRAFIA.....	45
ANEXOS.....	47

RESUMEN

Con el objetivo de caracterizar las neoplasias malignas que ameritan inmunohistoquímica, se llevó a cabo un estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal, con pacientes que fueron diagnosticados con neoplasias malignas en el servicio de patología del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez en el periodo comprendido de Enero 2018 a Diciembre 2019 y se revisaron un total de 260 reportes de biopsias, utilizando una ficha de recolección de datos.

En cuanto a las características demográficas de los pacientes en estudio se encontró que en la mayoría tenían en promedio 54 años, de sexo femenino procedente del departamento de Managua.

El diagnóstico que prevaleció fueron los carcinomas, los tipos histológicos más frecuentes fueron el linfoma no Hodgkin y el adenocarcinoma; el tipo de neoplasia más común las de linaje epitelial y el sitio anatómico el tracto gastrointestinal.

El tipo de indicación más frecuente fue la clasificación diagnóstica seguida de la determinación del fenotipo de las neoplasias.

Los marcadores de inmunohistoquímica que se enviaron con mayor frecuencia para la determinación de las neoplasias benignas y malignas fueron el CD3, CD20, CD10, Kappa, Lambda; para la identificación del fenotipo fueron CD3 y CD20, para confirmación diagnóstica el más frecuente el CD117, para clasificación diagnóstica fue la Vimentina; en la categoría de marcadores para determinar el linaje de los tumores malignos indiferenciados fue CKAE1/AE3, para determinar el sitio primario el más frecuente fue CK7, el mayor en la utilidad pronóstica fue el HER2 y en la utilidad terapéutica el más frecuente fue el HER2.

INTRODUCCION

Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para 2012, el cáncer causa más muertes que todas las cardiopatías coronarias o todos los accidentes cerebrovasculares. El 70% de las defunciones por cáncer se dan en los países de ingresos bajos y medios, donde ocurren más del 70% de las defunciones. En el 2012 hubieron a nivel mundial 14,1 millones de casos nuevos de cáncer y 8,2 millones de muertes por esta causa, pero esta cifra aumentó a 8.8 millones de muertes en el 2015 (Cajina, 2013).

La OPS describe que las neoplasias malignas en su conjunto constituyen la segunda causa de muerte en los países de las Américas y en 2007 produjeron 1.130.882 defunciones en la región. En Nicaragua las neoplasias malignas constituyen la segunda causa de muerte (12.40%) y en 1998-2011 produjeron 26,499 defunciones. Y una tasa de mortalidad estandarizada de 59.3 x 100.000 habitantes para ambos sexos en el 2011; siendo las neoplasias malignas con mayor aporte al total de las defunciones: las de origen digestivo en 36.84% y tumores malignos de origen genital en un 14.85% (Cajina, 2013).

El problema con el cáncer gira entorno a la detección en fases avanzadas, por falta de diagnóstico y tratamiento oportuno; secundario a que por ejemplo en los países de ingresos bajos solo el 26% contaba con servicios de patología para el 2017 y solo el 30% ofrecía tratamiento oncológico a la población general. En el manejo del paciente oncológico el rol del patólogo es fundamental a la hora de establecer el diagnóstico morfológico de neoplasias precursoras, neoplasias malignas en etapa temprana y en estadios avanzados, que a su vez tendrá impacto pronóstico y predictivo. (Organización Mundial de la Salud, 2018)

El diagnóstico de las neoplasias en general se realiza inicialmente con la técnica convencional de Hematoxilina/Eosina, esta es la base para determinar si el espécimen procesado necesita estudios adicionales, entre las técnicas especiales para el diagnóstico morfológico se pueden mencionar la Inmunohistoquímica con la cual se pueden describir algunos beneficios para el paciente oncológico: por ejemplo, asegura el linaje de una neoplasia (linfoide, mesenquimal,

epitelial), ayuda a determinar el pronóstico, si son candidatos a terapia blanco y así brindarles a los pacientes un adecuado manejo, es útil en el seguimiento de recurrencias y en la identificación del origen de algunas neoplasias metastásicas, permite separar hallazgos morfológicos semejantes (carcinoma de células pequeñas vs linfoma carcinoma vs melanoma).

El Hospital Roberto calderón Gutiérrez ubicado en Managua la capital de Nicaragua, cuenta con áreas especializadas para la detección y manejo especializado del cáncer en el adulto, atiende a una población de diversas áreas del país, sin embargo presenta algunas limitaciones como la falta de la inmunohistoquímica que es una herramienta útil no solo para el patólogo sino también para el clínico ya que dentro de sus utilidades les brinda las pautas para tomar decisiones adecuadas para el manejo del paciente; por lo cual el objetivo de este estudio es caracterizar las neoplasias malignas que ameritan inmunohistoquímica, diagnosticadas en el servicio de patología de este hospital; para poder establecer un diagnóstico de necesidades y así poder demostrar la importancia de esta herramienta en el hospital y su impacto en la salud de la población nicaragüense.

ANTECEDENTES

Toro P. (2017) España. Expresión y significado pronóstico de marcadores de célula madre en carcinoma pulmonar de célula no pequeña en estadios iniciales, donde se hizo la revisión de 150 casos donde se encontraron que uno de los principales diagnósticos era el adenocarcinoma, carcinomas de células grandes donde se le realizaron estudios de inmunohistoquímica para clasificación diagnóstica entre diferenciación glandular o escamosa y los principales marcadores enviados fueron TTF1, Napsina y p63, marcadores para células madres SOX2, CD133, marcadores de proliferación celular Ki67.

Alvarado Isabel y asociados, México (2017); con el objetivo de determinar la frecuencia de la sobreexpresión del HER2 por inmunohistoquímica en pacientes con cáncer gástrico tratados en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI y su asociación con otros factores histopatológicos, realizaron un estudio donde se incluyó todos los pacientes (93) operados entre el 2006 – 2011, revisaron las laminillas originales para confirmar el diagnóstico y la evaluación del HER2 por inmunohistoquímica, utilizando el método Hoffman para valorar su expresión. Entre sus resultados el 46.2% eran hombres, 53.8% eran mujeres, la edad media fue de 64 años, el HER2 fue positivo en el 6.45% y se observó con mayor frecuencia en tumores localizados en estómago proximal y carcinomas de alto grado, no se observaron diferencias entre la sobreexpresión de HER2 y edad, género o tipo histológico (intestinal y difuso), Todos los pacientes con tumores positivos a la oncoproteína tenían adenocarcinomas poco diferenciados.

Acero Edward y asociados, Colombia (2016) realizaron un estudio con el objetivo de correlacionar la descripción histológica de casos de carcinoma oral de células escamosas (COCE) con la expresión de Ki-67 y ciclina D1, el estudio fue retrospectivo a un grupo de 12 pacientes (solo 3 cumplieron con los criterios de inclusión) con lesiones sugestivas de cáncer oral se les tomó biopsias únicas, procesamiento histotécnico para cortes en parafina, coloración con hematoxilina y eosina y coloración inmunohistoquímica con ciclina D1 y Ki – 67. Los resultados fueron que histológicamente el caso 1 (C1) fue clasificado como COCE tipo II, los casos C2 y C3 tipo I; en la inmunohistoquímica encontramos en C1 Ki-67 positivo y ciclina D1 negativo, para C2, Ki 67 negativo y ciclina D1 positivo y para C3 Ki-67 positivo

y ciclina D1 negativo. En conclusión La búsqueda de marcadores como Ki67 y ciclina D1 en diagnósticos de COCE preestablecidos, clasificaron mejor las neoplasias, contribuyendo a un diagnóstico más acertado así como los tratamientos a realizar en el paciente.

Paja Fano Miguel y asociados, España (2016) con el objetivo de Comparar los resultados y el coste económico del estudio inmunohistoquímica (IHQ) para la detección de BRAF V600E en los carcinomas papilares de tiroides. El estudio fue prospectivo en 82 muestras, 54 de ellas biopsias con aguja gruesa, el estudio IHQ se realizó con el anticuerpo monoclonal murinoVE-1, y fue categorizado como positivo o negativo. Entre sus resultados, 46 de las muestras resultaron positivas a BRAF V600E, de ellos la edad media fue de 50 años, del sexo masculino, la afectación ganglionar (54.3%), clínica o patológica, y la incidencia de la variante clásica del carcinoma papilar de tiroides se asociaron de forma significativa con la presencia de la mutación BRAF V600E, concluyeron que la IHQ para BRAF V600E se muestra como técnica precisa para la identificación de este gen en los carcinomas papilar de tiroides con considerable ahorro de coste económico y laboral frente al tiempo real (RT PCR).

Fuertes L. (2011) España; se realizó un estudio para revisar los anticuerpos de inmunohistoquímica más utilizados en dermatopatología en donde se analizaron una muestra de 37577 biopsias en donde se encontró que los anticuerpos que fueron utilizados en más de 10 ocasiones fueron Melan A con 108 casos, CD3 113 casos, S100 91 casos, Vimentina 48 casos, CD30 41 casos CK AE1/AE3 15 casos, CD117 49 casos, las lesiones que requieren mayor número de marcadores inmunohistoquímicos para su diagnóstico definitivo y en las que la inmunohistoquímica se realiza con mayor frecuencia son las proliferaciones hematolinfoides cutáneas, el marcador de proliferación MIB-1 (Ki-67) resulta de gran ayuda para determinar el grado de proliferación de las lesiones tumorales y es el que se solicita con mayor frecuencia.

Alvarez R. (2011) Cuba; realizo un estudio de los factores pronósticos y predictivos en el cancer de mama, donde se estudiaron 1509 tumores malignos mamarios a través del estudio microscópico de los tejidos en donde se encontró que dentro de los factores pronostico estaban los resultados de los anticuerpos de inmunohistoquímica indicados en el cancer de mama de los cuales se utilizaron RE que estuvieron positivos en un 53% , RP un 49%, Her2 neu 40% se asociaban a un mejor pronóstico que los que tenían resultado triple negativo y también relación de otros factores como la edad, tamaño tumoral y el grado histológico.

Morales P. (2011) Venezuela; se realizó un estudio titulado neoplasias sólidas de células redondas en edad pediátrica correlación entre diagnóstico morfológico e inmunohistoquímica, durante el presente estudio se evaluó un total de 96 historias clínicas (N: 96), obteniendo el mayor porcentaje de concordancia el tumor de Wilms con 100%, seguido por el linfoma de Hodgkin con 80% y el linfoma no Hodgkin de celulas B con 75%, así mismo las neoplasias agrupadas en “otros tumores” (rabdomyosarcoma, meduloblastoma y osteosarcoma) revelaron un nivel intermedio con 60%. Los menores índices de concordancia se registraron en el sarcoma de Ewing y en el neuroblastoma ambos con una concordancia de 41.7%.

Ticay M. (2015) Nicaragua; correlación del diagnóstico morfológicos e inmunohistoquímica en neoplasias malignas diagnosticadas en el departamento de patología del Hospital Escuela Dr Roberto Calderón, los resultados de biopsias de los pacientes se estudiaron 30 casos donde encontramos que un 53% (16) tienen un único diagnóstico y un 47% (14) tienen más de una posibilidad diagnostica. En relación a la coincidencia de los diagnósticos únicos que eran 16 con los estudios inmunohistoquímicos el 81.25% (13) coincidieron y 3 (18.75%) no coincidieron, respecto a los casos con más de una posibilidad diagnostica que fueron 14 (100%) acertaron en 57.15% (8) con su primera posibilidad diagnostica, y los que no acertaron en la primera pero si en la segunda posibilidad diagnóstica tenemos un 28.57% (4), 14.28% (2) no coincidieron en ninguna de las dos posibilidades diagnósticas.

JUSTIFICACION

La OMS menciona que para el año 2030 se espera 1.7 millones de nuevos casos de cáncer y el fallecimiento de un millón de personas por esta causa en América Central y el Sur; en la actualidad es la segunda causa de muerte en los países de las Américas. En Nicaragua las neoplasias malignas constituyen la segunda causa de muerte (12.40%). De ahí radica la importancia de su diagnóstico certero en etapas tempranas para asegurar una mejor supervivencia y calidad de vida del paciente (Cajina, 2013).

Como parte del sistema de atención nacional a los pacientes con cáncer o en estudio se encuentra el Hospital Roberto Calderón que es un centro de referencia nacional de oncología; en donde el servicio de patología tiene una función sustancial en el diagnóstico de los pacientes con cáncer. Una gran parte de los diagnósticos emitidos en el servicio de patología son las neoplasias malignas basados en el reconocimiento de patrones morfológicos que permiten su clasificación, parte de ellos presentan características morfológicas compartidas por diversos tipos de tumores lo cual dificulta en muchos casos dar un diagnóstico específico y por lo cual se emiten diagnósticos diferenciales para hacer un acercamiento histopatológico. La literatura recomienda el uso de técnicas complementarias como la inmunohistoquímica en la cual se asegura el linaje de una neoplasia, clasificar la neoplasia de los pacientes para su adecuado manejo y la identificación del origen de algunas neoplasias metastásicas, permite separar hallazgos morfológicos semejantes (carcinoma de células pequeñas vs linfoma vs melanoma).

Por lo anterior el presente estudio se pretende caracterizar las neoplasias malignas que ameritan inmunohistoquímica, diagnosticadas en el servicio de patología del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez de Enero 2018 a Diciembre 2019 y poder tener un listado de los principales marcadores de inmunohistoquímica que se requieren para el correcto manejo de los pacientes oncológicos, contar con estos datos le permitiría a la dirección del hospital una gestión basada en la demanda de los servicios para garantizar una atención integral a la población nicaragüense que asiste a esta unidad de salud, de forma que se garantice como un proyecto de costo beneficio para el hospital.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En América Latina y el Caribe cada año se detectan aproximadamente 1,2 millones de nuevos casos de cáncer y 600.000 personas mueren por causa de esta enfermedad. Entre los datos que alarman esta que, para el año 2030 en la región, haya un 65% de incremento en los nuevos casos y de un 75% en la mortalidad por cáncer; su detección en una fase avanzada y la falta de diagnóstico y tratamiento son problemas frecuentes (Organización Mundial de la Salud, 2018).

El Hospital Roberto Calderón es un centro de referencia nacional en patologías oncológicas, en el año 2018 y 2019 el servicio de patología diagnosticó un total de 3125 neoplasias malignas de las cuales 2602 tenían indicación de inmunohistoquímica, por lo que los servicios clínicos consideran que además del diagnóstico histopatológico se requiere de inmunohistoquímica con lo cual no cuenta el hospital y sería útil para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de estas neoplasias; la compra deliberada de todos estos marcadores representaría un elevado costo para el sistema de salud, por lo que sería relevante la compra dirigida de estos marcadores por lo cual al realizar este estudio, se puede conocer mejor el problema y optimizar la cantidad de marcadores en base a los tipos de neoplasias más frecuentes por lo que se plantea la siguiente pregunta: ¿cuáles son las características de las neoplasias malignas que ameritan inmunohistoquímica, en los pacientes diagnosticados en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez en Enero 2018 a Diciembre 2019?

OBJETIVOS

Objetivo General:

Caracterizar las neoplasias malignas que ameritan inmunohistoquímica en los pacientes diagnosticados en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez en Enero 2018 a Diciembre 2019.

Objetivos Específicos:

1. Determinar las características demográficas de los pacientes en estudio.
2. Identificar las neoplasias malignas y el sitio anatómico más frecuente en los pacientes en estudio.
3. Describir las indicaciones de inmunohistoquímica según el tipo de neoplasia diagnosticada.
4. Establecer los marcadores propuestos para el estudio de las neoplasias malignas diagnosticadas según su indicación.

MARCO DE REFERENCIA

Neoplasias Malignas

Epidemiología

La carga que representa el cáncer para los países de recursos bajos y medios es una amenaza a su desarrollo humano y económico. Dado que según sus informes es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, en 2015 se calcula que provocó 8.8 millones de defunciones, y se identifican cinco tipos de cáncer responsables del mayor número de fallecimientos: cáncer pulmonar (1,69 millones de muertes), cáncer hepático (788 000 defunciones), cáncer colorrectal (774 000 muertes), cáncer gástrico (754 000 defunciones) y de mama (571 000 muertes). Se estima que cada año en América Latina y el Caribe hay alrededor de 900.000 nuevos casos, 542.000 muertes, y más de 2 millones de personas que conviven con la enfermedad. (Organización Mundial de la Salud, 2018)

En América Central hay carencia de registros de cáncer de gran calidad: solo 6% de la población está cubierta por registros de cáncer poblacionales, en contraste con 83% en América del Norte y 32% en Europa. La OMS en su 65ª Asamblea Mundial de la Salud estableció la meta de reducir las muertes prematuras por cáncer y otras (enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad pulmonar crónica) para el año 2025, para lo cual los países deberán contar con un mejor sistema de registro de información. (Ministerio de Salud de Guatemala, 2016)

En Nicaragua la mortalidad de cáncer de acuerdo al sexo describe que en el primer lugar se encuentra el cáncer de próstata en los hombres 18% y en las mujeres el cáncer cervicouterino con el 22.7%. Para el año 2018 los tumores malignos fueron la segunda causa de defunción en el país con una tasa de 4.2 por cada 10 mil habitantes entre los tumores causantes de esas muertes se encuentran en primer lugar el tumor maligno de hígado y vías biliares intrahepáticos, en segundo el de estómago, en tercero el de cuello uterino, en cuarto el de mama y en quinto el de próstata. (Ministerio de Salud de Nicaragua, 2018)

De acuerdo con la “International Agency for Research on Cancer” (IARC GLOBOCAN), más de 630000 personas son diagnosticadas anualmente por este cáncer. Más del 90% de ellos son de histología escamosa, teniendo comportamientos agresivos, incluso comprometiendo órganos y tejidos en etapas posteriores al tratamiento. En relación al resto de las histologías, 2% son sarcoma y el 7% es adenoescamoso, melanoma y no especificados. (Cárcamo, 2018)

Clasificación

Neoplasia (nuevo crecimiento) o tumor es el término que se utiliza para hacer referencia a masas anómalas de tejido, cuyo crecimiento es prácticamente autónomo y superior al de los tejidos normales. Estos pueden clasificarse según su comportamiento clínico en benignos y malignos. Los tumores malignos se clasifican de la siguiente forma:

- Carcinomas que son derivados de células epiteliales
- Sarcomas que son de origen de células mesenquimatosas.
- Las leucemias de las células formadoras de sangres.
- Los linfomas son tumores que provienen de linfocitos.

Cuadro no. 1

Tipos de tumores malignos de acuerdo a sus tejidos

<p><i>Tumores de tejido conjuntivo</i></p> <p>Fibrosarcoma – tejido fibroso</p> <p>Liposarcoma – tejido adiposo</p> <p>Condrosarcoma – tejido cartilaginoso</p> <p>Osteosarcoma – tejido óseo</p>
<p><i>Tumores del endotelio y tejidos relacionados</i></p> <p>Angiosarcoma – de los vasos sanguíneos</p> <p>Linfagiosarcoma – de los vasos linfáticos</p> <p>Meningioma agresivo – de las meninges</p>

<p><i>Tumores de células sanguíneas</i></p> <p>Leucemias – células hematopoyéticas</p> <p>Linfomas – tejido linfático</p>
<p><i>Tumores de tejido epiteliales</i></p> <p>Carcinoma epidermoide</p> <p>Adenocarcinoma, carcinoma papilar y cistoadenocarcinoma – glándulas o conductos</p> <p>Carcinoma basocelular – células basales de la piel</p>

(Robbins, 2017)

Al momento de evaluar un tumor se puede proporcionar una estimación semicuantitativa del comportamiento clínico de un tumor. La gradación histológica y la estadificación clínica son útiles para el pronóstico y la planificación del tratamiento. La gradación es sobre todo en el grado de diferenciación (comparado con lo normal para el) y, en ocasiones en las características de su arquitectura o su número de mitosis, entre menos diferenciados son más malignos y por ende tienen mayor grado. (Grosset, y otros, 2017)

La estadificación se basa en el tamaño del tumor primario y el alcance de la diseminación local y a distancia. El principal sistema usado es la estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC); la clasificación implica una designación TNM, T por tumor (tamaño e invasión local), N por la afectación de ganglios linfáticos regionales y M por metástasis a distancia.

Histológicamente un tumor que contiene células indiferenciadas o de grado 4, tienden a multiplicarse, extenderse o diseminarse con rapidez. El acuerdo internacional asigna los siguientes grados:

- GX No es posible asignar un grado (grado indeterminado).
- G1 El tumor está bien diferenciado (grado bajo).
- G2 El tumor es moderadamente diferenciado (grado intermedio).
- G3 El tumor está mal diferenciado (grado alto)

- G4 El tumor es indiferenciado (grado alto). Incluso algunas veces es necesario recurrir a métodos especiales para determinar su estirpe epitelial o mesenquimatosa. (Robbins, 2017)

Para el abordaje adecuado del paciente debe existir un componente clínico (médicos oncólogos o cirujanos) y el patólogo que facilitan el diagnóstico correcto; dado que los datos clínicos aportan información importante para los patólogos. Para asegurar un buen resultado el tejido o células deben ser representativo y estar apropiadamente preservado.

El diagnóstico y tratamiento temprano del cáncer aumenta la probabilidad de supervivencia, la morbilidad se reduce y el tratamiento es más barato. El diagnóstico temprano abarca tres pasos sucesivos, que se deben integrar y llevar a cabo oportunamente: la conciencia del posible problema de salud y acceso a la atención médica, la evaluación clínica, diagnóstico y estadificación y por último el acceso al tratamiento.

El diagnóstico temprano es útil en todas las situaciones para la mayoría de tipos de cáncer. Cuando la enfermedad se diagnostica en una fase avanzada, no siempre es posible administrar un tratamiento curativo. No obstante, es posible elaborar programas que permitan reducir los retrasos y los obstáculos que impiden proporcionar los servicios de diagnóstico y tratamiento adecuados. (Organización Mundial de la Salud, 2018)

Carcinomas

Epidemiología

Los carcinomas son cánceres de origen epitelial; en el organismo los epitelios proceden de tres capas germinales por lo que tanto un cáncer en el revestimiento epitelial del intestino (endodermo), uno en la piel (ectodermo) como en el epitelio de los túbulos renales (mesodermo) van a ser todos ellos carcinomas. Un carcinoma indiferenciado es aquel que crece sin un patrón determinado.

Del epitelio escamoso se derivan los carcinoma escamoso, del epitelio glandular los adenocarcinoma y del epitelio transicional el carcinoma transicional. De acuerdo a su ubicación se pueden nombrar de la siguiente forma:

Vías respiratorias – Carcinoma broncogénico

Epitelio renal – Carcinoma de células renales

Células hepáticas – Carcinoma hepatocelular

Epitelio del aparato urinario – Carcinoma de células transicionales

Epitelio placentario – Coriocarcinoma

Epitelio testicular – Seminoma (Robbins, 2017)

Tipos más frecuentes

Cabeza y cuello

El Cáncer oral es uno de los tumores más comunes en todo el mundo y representan aproximadamente el 3% de todas las neoplasias en ambos sexos. En países como Chile se registra una incidencia de cáncer oral y orofaríngeo de 3.2 por 100 mil hombres y 1.2 por 100 mil mujeres. El carcinoma de células escamosas o carcinoma epidermoide es la neoplasia maligna más frecuente, representa el 90% de cánceres en la cavidad oral, afectando especialmente la lengua hasta un 40%, produciendo disfunciones del habla, masticación y deglución, afectando principalmente a las personas adultas entre 55 a 75 años. (Delesma Chumbe, 2018)

Tumores del tracto digestivo

El Carcinoma gástrico es raro en personas menores de 30 años. En general la incidencia aumenta con la edad en hombres y mujeres. En personas jóvenes los tumores tienden a ser hereditarios, gran mayoría son de tipo intestinal y mujeres más afectadas que los hombres (Organización Mundial de la Salud, 2010).

El perfil inmunohistoquímico: Las líneas de diferenciación pueden ser establecidas para los subtipos de adenocarcinoma usando marcadores gástricos, mucina MUC5AC, MUC6 y Péptido trefoil TFF, marcadores intestinales MUC2, factor de transcripción CDX2, CD10 y otros pepsinógeno-1.

En el Carcinoma de colon y recto, se puede mencionar que es un tumor epitelial maligno originado en el intestino grueso, que más del 90% de carcinomas colorectal son adenocarcinomas. El carcinoma colorectal es el cuarto tumor más frecuente en hombres (posterior a cáncer de pulmón, próstata y estómago) y ocupa el tercero en las mujeres (después de mama y cérvix uterino). Sin embargo la incidencia estandarizada por edad de este tipo de cáncer varía por lo menos 25 veces en todo el mundo. (Organización Mundial de la Salud, 2010)

La incidencia incrementa con la edad y son raros antes de los 40 años excepto en individuos con predisposición genética o condiciones predisponentes tales como enfermedades crónicas inflamatorias del colón.

Su Perfil inmunohistoquímico

MUC1 y MUC3.

Positivos para keratina 20 y también expresan CDX”.

Una proporción de tumores son negativos para keratina 20. (Robbins, 2017)

Pulmón

El adenocarcinoma es el tipo más frecuente de carcinoma de pulmón en Estados Unidos (50%), en especial en los fumadores pasivos, con una localización periférica y suele ser asintomático, asociándose a cicatrices o fibrosis pulmonar. La invasión pleural simula un mesotelioma, metástasis pleurales o diseminación pleural de un timoma.

EL subtipo carcinoma broncoalveolar constituye un 3 – 5% de los carcinomas y puede presentarse de diversas formas, los carcinomas indiferenciados de células grandes

representan al 5% de los cancer de pulmón siendo más frecuente el carcinomas de células pequeñas o microcítico con el 15 – 20%. (Sánchez & Rosado, 2019)

Sarcomas

Epidemiologia

Los datos epidemiológicos de Estados Unidos refieren que al año se diagnostican un poco más de 8,000 sarcomas (0.8% de los cancer invasivos), sin embargo son responsables del 2% de todas las muertes por cancer, dejando entrever su letalidad. A diferencia de los carcinomas los sarcomas metastatizan generalmente por vía hematogena, por lo que las metástasis son más frecuentes en el pulmón y hueso.

Cuadro no. 2

Nomenclatura de tumores

Tejido conectivo fibroso	Fibrosarcoma
Tejido adiposo	Liposarcoma
Cartílago	Condrosarcoma
Musculo liso	Leiomiomasarcoma
Musculo Estriado	Rabdomiosarcoma
Células Sanguíneas (leucocitos)	Leucemias
Tejido linfoide	Linfomas

(Robbins, 2017)

Sarcoma de tejido blando

Los sarcomas de partes blandas son un grupo de neoplasias poco frecuentes y heterogéneas, que constituyen menos del 1% de todos los tumores malignos del adulto y representan el 2% de la mortalidad global por cáncer. Se originan a partir células del mesoderma de cualquier tejido comprendido entre el periostio y la piel: tejido adiposo, músculo estriado,

músculo liso, vasos, linfáticos, nervios, fascias, sinoviales, tendones, de donde su gran diversidad histológica. Asientan en el 40-50% en las extremidades (predominando en miembros inferiores), 15-20% en el tronco (retroperitoneo y paredes), 10% en cabeza y cuello. Aparecen en todas las edades si bien predominan en la sexta década, con una distribución similar por sexo. Los sarcomas viscerales son más raros aún. La supervivencia a 5 años para los sarcomas de partes blandas no viscerales reportada en Europa es del 60%. (González Calcagno & Cerchiari, 2019)

Los liposarcomas son uno de los sarcomas que más se presentan en la edad adulta, entre los 50 -70 años, son infrecuentes en la infancia, su ubicación por lo general es en la región próxima de extremidades y retroperitoneo y son notorios por la formación de grandes tumores. Las células de liposarcomas son bien diferenciadas se reconocen con facilidad como adipocitos, y las células tumorales contienen a menudo cromosomas en anillo supernumerario y cromosomas en bastón gigantes por ampliación del área. Suele producir metástasis y recidivan local y de forma repetitiva a menos que la extirpación sea apropiada.

Los fibrosarcomas pueden presentarse en cualquier parte del cuerpo, pero es más frecuente en las partes blandas y profundas de la extremidad, con el uso de pruebas como inmunohistoquímica se han realizado reclasificación de ellos. Estos tumores son agresivos que recidivan en más del 50% de los casos y metastatizan en más del 25%.

Los rhabdomyosarcomas son más frecuentes en niños y adolescentes, teniendo su presentación por lo general a los 20 años, son frecuente en la cabeza y cuello o en el aparato genitourinario, donde el músculo estriado es escaso o nulo en condiciones normales. Solo en las extremidades se relaciona con el músculo estriado. Si se le aplica inmunohistoquímica se tiñe con anticuerpos contra los marcadores musculares desmina, MYOD1 y miogenina. (Robbins, 2017)

El leiomioma representa el 10 al 20% de los sarcomas de partes blandas, aparece en adulto en especial en mujeres, en su mayoría se localizan en la piel y partes blandas profundas

de las extremidades y retroperitoneo. En el análisis de inmunohistoquímica se tiñen con anticuerpos contra la actina y la desmina del musculo liso.

Sarcoma Linfoproliferativas

En cuanto a los linfomas puede ser de dos tipos clásicos: Hodgkin y no Hodgkin.

Linfoma de Hodgkin

Esta neoplasia afecta sobre todo a adultos jóvenes, entre 20 y 40 años, con una media de 37 años y tiene una alta curación (80%). En Chile, la incidencia estimada corresponde de 2 casos nuevos por 100 mil habitantes. Representa 1 de cada 5 linfomas y es más frecuente en el sexo masculino. Tiene una distribución bimodal, jóvenes (15-35 años) y mayores de 50 años: es más frecuente en estratos socioeconómicos altos (Diaz & Chen, 2008).

En Nicaragua los linfomas representan el 16.2% y el linfoma Hodgkin ocupa el tercer lugar superado solo por la leucemia linfoblásticas y el linfoma no Hodgkin. Neoplasia linfoide monoclonal (derivadas de células B) compuestas por células Hodgkin mononucleares y células Reed Stenberg multinucleadas, en una infiltrado conteniendo una mezcla variada de linfocitos pequeños no neoplásicos (Organización Mundial de la Salud, 2017).

El sitio de compromiso más frecuente en ganglios linfáticos de la región cervical (75%) de los casos. Seguido por el mediastino, región axilar y para-aortica. Grupo de ganglios linfáticos no axilares tales como los ganglios linfáticos mesentéricos o epitroclear rara vez se comprometen, compromiso primario extranodal es raro (Organización Mundial de la Salud, 2017).

Linfoma de Hodgkin Clasificación OMS.

1. Linfoma de Hodgkin no clásico con predominio linfocítico nodular.
2. Linfoma Hodgkin clásico:
 - a. Tipo esclerosis nodular.
 - b. Rico en linfocitos.
 - c. De celularidad mixta.
 - d. Depleción linfocítica.

Perfil inmunohistoquímico.

El inmunofenotipo característico general de enfermedad de Hodgkin clásico es CD45, CD15, CD30.

Linfoma Hodgkin clásico tipo esclerosis nodular.

Corresponde al 70% de todos los linfomas Hodgkin clásicos, es similar la proporción en mujeres y hombres, la afectación mediastínica afecta el 80% de los casos, 54%, esplénica y / o afectación pulmonar en 8 a 10%, hueso afectación en un 5%, afectación de la médula ósea en el 3% y afectación hepática en el 2%.

Linfoma Hodgkin clásico rico en linfocitos.

Comprende menos del 5% de todos los casos de Linfoma de Hodgkin e incluye dos subtipos morfológicamente diferentes designados como fibrosis difusa y reticular, en la clasificación original de Lukes. El subtipo reticular se caracteriza por un gran número de células de Reed Sternberg entre células mononucleares atípicas y otros elementos. Áreas de necrosis son más comunes que en otros tipos. (Organización Mundial de la Salud, 2017)

Comprende aproximadamente de todos los linfomas de Hodgkin. Mediana de edad similar al linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular. Hay predominio en el sexo masculino

(70%). Sitios de compromiso: ganglios linfáticos periféricos son típicamente afectados. Compromiso del mediastino y enfermedad devastadora es raro.

Linfoma Hodgkin clásico tipo celularidad mixta.

Corresponde el 20-25% de los linfomas Hodgkin, es más frecuente en pacientes con infección por VIH y en países en desarrollo, la edad media de los pacientes es de 38 años y aproximadamente el 70% de los pacientes son varones.

Localización en los ganglios linfáticos periféricos son frecuentemente involucrado, y compromiso mediastínico es poco común., el bazo está involucrado en 30% de los casos, médula ósea en 10%, hígado en el 3%, y otros órganos en el 1-3%.

Linfoma Hodgkin clásico tipo depleción linfocítica.

Este es el subtipo de más raro; cerca del 60-75% de los pacientes son hombres y el la edad varía de 30 a 71 años, este subtipo es a menudo asociado con la infección por VIH. Tiene predilección por ganglios linfáticos retroperitoneales, órganos abdominales, y médula ósea y linfadenopatía periférica.

Linfoma no Hodgkin

Los linfomas no Hodgkin son un grupo heterogéneo de enfermedades linfoproliferativas con diferentes patrones de comportamiento y respuestas al tratamiento. La clasificación de los linfomas no Hodgkin incluyen numerosos subtipos, cada uno de ellos con un diferente patrón epidemiológico, morfológico e inmunofenotipo (Shanfeld, Edelman, & Wills, 2010).

La mayoría se presenta con adenopatía de crecimiento progresivo, indolora, cervical, axilar o inguinal, pero un 30% pueden presentarse en sitios extra ganglionares, cuya ubicación más frecuente es digestiva. La edad de mayor ocurrencia se ubica entre los 45 a 70 años. (Diaz & Chen, 2008)

Perfil inmunohistoquímico.

CD20

Es un marcador de células B, junto con CD19, Cd79a y PAX5. Es un receptor de membrana que los linfocitos B adquieren en su desarrollo fisiológico. Esta proteína se expresa en la superficie de las células B y se encuentra en estas células en el estadio preB y también en las células B maduras de la médula ósea y en sangre periférica.¹²

CD79

Se expresa casi exclusivamente en células B y en linfomas B.

CD19 Es un marcador común de células B: regula el desarrollo, la activación y diferenciación de las células B. forma un complejo con CD21, CD81 y CD225 en la membrana de las células B maduras.¹²

CD30

Esta proteína es miembro de la superfamilia de los receptores de necrosis tumoral. Se expresa en el linfocito B y T activados.

CD56

Se trata de un receptor de membrana expresado en los linfocitos NK y puede observarse en linfomas T periféricos extranodales.

CD10

Es una metalopeptidasa que se expresa en progenitores linfoides precoces y células normales del centro germinal.

Inmunohistoquímica

Generalidades

La inmunohistoquímica corresponde a un grupo de técnicas de inmunotinción que permiten demostrar una variedad de antígenos presentes en las células o tejidos utilizando anticuerpos marcados.

Estas técnicas se basan en la capacidad de los anticuerpos de unirse específicamente a los correspondientes antígenos. Esta reacción es visible solo si el anticuerpo está marcado con una sustancia que absorbe o emite luz o produce coloración.⁵

La técnica inmuno-citoquímica se basa en el reconocimiento del antígeno por un anticuerpo que previamente se ha conjugado con un fluorocromo, una enzima o un coloide de un metal pesado (por ejemplo el oro). Al conjugarse con estos compuestos antigénicos contra los cuales fueron desarrollados, poniendo así de manifiesto la localización o presencia de aquellas estructuras objetos del estudio, mediante 12 reacciones químicas o a través de microscopios especializados (microscopios de fluorescencia y electrónico).

Las técnicas de inmunohistoquímica enzimáticas permiten una localización más precisa de las reacciones, ya que la tinción es permanente, estable, puede contrastarse y puede ser evaluada con microscopio de luz. El material así estudiado puede archivarse por años sin pérdida de la intensidad de la reacción. Los anticuerpos monoclonales han permitido aumentar la especificidad, sensibilidad y gama de esta técnica.

Dentro de las desventajas existen: presencia de reacción inespecífica, especialmente cuando se utilizan anticuerpos policlonales, algunos reactivos son potencialmente carcinógenos y su manipulación debe ser cuidadosa, requieren estandarización precisa y estricto control de

calidad. Existen diversos tipos de técnicas cuya indicación dependerá de anticuerpo a utilizar (monoclonal o policlonal), material disponible (fresco, congelado o fijado en formalina) y antígenos a estudiar (de superficie o membrana, citoplasmáticos o nucleares).

Las ventajas son evidentes: Notable sensibilidad y especificidad, aplicabilidad a material procesado de manera rutinaria (incluso si se almacena durante largos periodos de tiempo) y viabilidad de una correlación precisa con los parámetros morfológicos tradicionales.

Técnicas

Las muestras biológicas empleadas en inmunohistoquímicas son de dos tipos las muestras citológicas (cultivos celulares, frotis o extensiones, cytospins, citología monocapa en medio líquido, bloques celulares) y las muestras histológicas (estudio de órganos o tejidos luego de la congelación, inclusión en parafina y corte mediante vibratomo).

La fijación ideal para inmunohistoquímica será la que logre el mejor balance en una buena morfología y una buena antigenicidad, a pesar de que una buena fijación no se alcanza hasta las 24 a 48 horas en muestras pequeñas 6 horas son suficientes para obtener resultados fiables. Si las muestras no van a ser procesadas inmediatamente tras la fijación, se fijaran en alcohol de 70 grados hasta su inclusión, para preservar la antigenicidad. (Lacave & García Tomás, 2014)

En la actualidad existen diversos tipos de técnicas de inmunohistoquímica pero su indicación depende del anticuerpo a utilizar (mono o policlonal), material disponible (fresco, congelado o fijado en formalina) y los antígenos a estudiar (de superficie o membrana citoplasmáticos o nucleares); lo anterior se produce debido a que el cuerpo del ser humano tiene la capacidad de reaccionar ante la presencia de sustancias extrañas,

conocidos como antígenos, y enseguida forma anticuerpos para contrarrestar a los antígenos. Entonces, los antígenos son macromoléculas de proteínas o polisacáridos, mientras que los anticuerpos son proteínas producidas por las células plasmáticas del tejido linfoide. (Falcón Rodríguez, 2018)

Durante la visualización de la unión antígeno – anticuerpo es necesario emplear un trazador o marcador. El marcaje inmunohistoquímico se puede realizar con fluorocromo (técnicas de inmunofluorescencia), técnicas inmunoenzimáticas, iones metálicos en forma coloidal (técnica de inmuno - oro) o isótopos radioactivos.

Para describir algunas de las más utilizadas se puede decir que la fluorescencia es una forma de luminiscencia la cual puede ser primaria o autofluorescencia o secundaria (con tinción histoquímica con fluorocromos). Estas sustancias se unen de forma covalente a los anticuerpos sin alterar la unión de estos a sus correspondientes antígenos, por ello esta capacidad es muy útil para visualizar los lugares donde se produce la reacción antígeno – anticuerpo.

La técnica de inmuno tinción enzimática es considerada una técnica de inmunoensayo en el que un antígeno inmovilizado se detecta mediante un anticuerpo enlazado a una enzima capaz de generar un producto detectable, al que se le conoce también como técnica de ELISA. (Goldsmith, Fitzgibbons, & Swanson, 2015)

Utilidad

La inmunohistoquímica al permitir la visualización directa de la expresión de los distintos anticuerpos sobre secciones tisulares proporciona su localización microanatómica y su correlación con los parámetros morfológicos, aumentando la sensibilidad y especificidad del estudio. En general, y muy especialmente en patología oncológica, son cada vez más las

patologías cuyo diagnóstico y clasificación requieren de esta técnica. La obtención de nuevos métodos de recuperación antigénica y la afluencia constante de nuevos anticuerpos han ampliado notablemente el ámbito de aplicación con nuevas utilidades en diagnóstico, pronóstico y predicción de respuesta a tratamientos oncológicos específicos. En el campo de las terapias oncológicas personalizadas el inmunofenotipo es frecuentemente indispensable para la elección de la modalidad terapéutica, junto a otras técnicas moleculares como la hibridación in situ fluorescente, la reacción en cadena de la polimerasa o la secuenciación génica. (Lacave & García Tomás, 2014)

La utilidad de la inmunohistoquímica en el diagnóstico o tratamiento de las neoplasias malignas las más frecuentes son las siguientes:

- Distinción de las neoplasias malignas de las enfermedades benignas a través de la detección de inmunomarcadores que ayudan a determinar la naturaleza de las neoplasias, esto es de gran utilidad para evitar el retraso en el tratamiento del paciente, debido a que muchas patologías como las proliferaciones linfoides atípicas pueden ser difíciles de diferenciar ante un linfoma, sobre todo si la muestra es pequeña o el área de afectación es focal.
- Determinación del fenotipo en los linfomas para clasificar las neoplasias de células B y T, es muy importante para el médico clínico al momento de decidir el esquema de tratamiento que va a recibir el paciente debido a que hay distintos esquemas de quimioterapia dirigidos para los linfomas de tipo B y T y esto garantiza un manejo adecuado y dirigido al tipo de neoplasia.
- Clasificación de los tumores malignos indiferenciados. En muchos casos, los tumores malignos de diverso origen se parecen entre sí debido a una diferenciación limitada como por ejemplo en las neoplasias malignas indiferenciadas de células grandes y/o

pequeñas, las cuales incluyen carcinoma poco diferenciado o indiferenciado, linfoma, melanoma y sarcoma de células redondas, que en muchas ocasiones tienen un aspecto morfológico muy similar entre sí, de ahí la necesidad de establecer un diagnóstico de certeza.

- Clasificación diagnóstica es fundamental ya que se toma en cuenta en aquellas neoplasias donde se plantean hasta tres diagnósticos diferenciales y cada uno de ellos pueden tener distinto linaje, esto repercute a un retraso en la toma de decisiones para el médico clínico tratante, acerca del manejo terapéutico para el paciente ya que no todos los tipos de neoplasias ameritan quimioterapia, algunos solo ameritan cirugía, otros radioterapia o una combinación de las tres.
- Confirmación diagnóstica es de gran utilidad cuando a pesar de que se conoce el linaje de la neoplasia esta no cuenta con todos los elementos histológicos necesarios para determinar el tipo de neoplasia por lo cual se deben enviar marcadores que confirmen la sospecha de la neoplasia.
- Determinación de lugar de origen de los tumores metastásicos: En los casos en que el origen del tumor es oscuro, la detección de inmunohistoquímica de antígenos específicos de tejido o específicos de órganos en un espécimen de biopsia del depósito metastásico puede conducir a la identificación de la fuente del tumor y poder realizar estudio de extensión dirigidos hacia el sitio primario para poder iniciar un abordaje terapéutico específico y evitar que se la neoplasia continúe haciendo metástasis hacia órganos distantes.
- Detección de moléculas que tiene importancia terapéutica: que algunos anticuerpos son específicos para ciertos tipos de tratamiento los cuales tienen mejor respuesta como por ejemplo la terapia blanco que en cáncer gástrico a través de la identificación del HER2 lo que permite al clínico un mejor abordaje terapéutico, en cáncer de mama se podría indicar los receptores de estrógeno y progesterona para ver las pacientes

candidatas a hormonoterapia que podría tener mejor respuesta en combinación con la quimioterapia.

- Detección de moléculas que tiene importancia pronóstica: en las células del cáncer de mama la detección inmunohistoquímica de receptores de hormonas (estrógeno/progesterona) tiene valor pronóstico, porque estos cánceres son susceptibles de tratamiento antiestrogénico y cuando todos los receptores son negativos que se le denomina triple negativo se asocian a un peor pronóstico ya que son más agresivos y responden menos a la quimioterapia. La inmunohistoquímica tiene utilidad diagnóstica en identificación de diferenciación y de marcadores pronósticos de neoplasias (marcadores tumorales).

DISEÑO METODOLOGICO

Tipo de estudio: Descriptivo, retrospectivo, de corte transversal con un enfoque cuantitativo.

Área del estudio: El estudio se llevará a cabo en el servicio de patología del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez.

Periodo de estudio: El trabajo de recolección de la información fue de Enero del 2018 a Diciembre 2019.

Universo: 2602 Pacientes con neoplasias malignas que ameritan inmunohistoquímica diagnosticados de Enero 2018 - Diciembre 2019 en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez.

Muestra: Esta se calculó por el programa de OpenEpi obteniendo los siguientes resultados:
Tamaño de la población (N): 2602 frecuencia % hipotética del factor del resultado en la población (p): 75% +/-5

Límites de confianza como % de 100(absoluto +/-%)(d): 5%

Efecto de diseño (para encuestas en grupo-EDFF): 1

Tamaño muestral (n) para Varios Niveles de Confianza

Intervalo de confianza 95%

Tamaño de la muestra 260

Ecuación

$$n = [EDFF * Np (1-p)] / [(d^2 / Z^2_{1-\alpha/2} * (N-1) + p * (1-p))]$$

Unidad de análisis: Reporte de biopsia con diagnóstico de neoplasias malignas.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- ❖ Pacientes que cuenten con reporte de biopsia emitido por el servicio de patología del hospital.
- ❖ Paciente con diagnóstico de neoplasia maligna que ameriten inmunohistoquímica.

Criterio de exclusión:

- ❖ Pacientes que no cuenten con reporte de biopsia emitido por el servicio de patología del hospital.
- ❖ Pacientes que no tengan diagnósticos de neoplasias malignas que ameriten inmunohistoquímica.

Listado de variables

1. Para el primer objetivo: Determinar las características demográficas de los pacientes en estudio:
 - Edad.
 - Sexo.
 - Procedencia.

2. Para el segundo objetivo: Identificar las neoplasia y el sitio anatómico más frecuente en los pacientes:
 - Diagnostico histológico.
 - Tipo de neoplasia.
 - Sitio anatómico

3. Para el tercer objetivo: Describir las indicaciones de inmunohistoquímica según el tipo de neoplasia diagnosticada.
 - Determinación de neoplasia benigna o maligna.
 - Fenotipo de los tumores malignos.
 - Confirmación diagnóstica de los tumores malignos.
 - Clasificación diagnóstica de los tumores malignos.
 - Linaje de los tumores malignos indiferenciados.
 - Determinación del sitio primario de los tumores metastásicos.
 - Utilidad pronostica.
 - Utilidad terapéutica.

4. Establecer los anticuerpos propuestos para el estudio de las neoplasias malignas diagnosticadas según su indicación.
 - Panel de marcadores.

Fuente de información:

La fuente de información fue secundaria, debido a que se extrajo la información será extraída de los reportes de biopsias de patología.

Técnica de recolección de la información:

La recolección de la información se realizó mediante la revisión y documentación de los reportes de biopsias de patología.

Instrumento de recolección de datos:

Ficha de recolección de datos, conformada por 9 preguntas cerradas, 5 preguntas abiertas dividido en 3 acápites, el primero a las corresponde a las características demográficas de los pacientes, el segundo a las características de las neoplasias y el tercero a el tipo de indicación de inmunohistoquímica y sus marcadores. Este instrumento se validó de forma externa por opinión de experto.

Procesamiento y análisis de la información:

Los datos obtenidos en las fichas fueron trasladados a una base de datos que se en el paquete estadístico SPSS (Stadistics Program for Social Sciences V 20.0), y luego se realizaron los cálculos estadísticos pertinentes. Las variables fueron evaluadas mediante análisis descriptivo.

Consideraciones éticas:

La investigación se adhiere a principios éticos para todos los trabajos de investigación, especificados en las normas de Vancouver y de Helsinki. Debido a la naturaleza y características del estudio, este no transgredirá de ninguna forma los derechos humanos de los pacientes, cuyos datos fueron revisados e incluidos en el estudio, toda la información identificada permaneció en absoluta reserva. Para realizar este estudio se solicitó permiso a la dirección y la subdirección docente del Hospital Roberto Calderón, el cual estuvo de acuerdo.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSION	TIPO DE VARIABLE	VALOR
Características demográficas	Característica fenotípica que diferencia al hombre de la mujer	Sexo	Cualitativa nominal	Femenino. Masculino.
	Tiempo de vida del paciente desde el nacimiento hasta el ingreso al hospital.	Edad	Cualitativa ordinal	< 20 años 21-30 años 31 a 40 años 41 a 50 años 51 a 60 años 61 a 70 años ≥ 71 años
	Lugar donde vive una persona.	Procedencia	Cualitativa politómica	Boaco Carazo Chinandega Chontales Estelí Granada Jinotega León Madriz

				Managua Masaya Matagalpa Nueva Segovia Rivas Rio San Juan RAAN RAAS
Neoplasias malignas	Descripción de una patología según las características histológicas observadas a través del examen microscópico.	Diagnostico histológico	Cualitativa politómica	Neoplasia metastásicas Sarcoma Carcinomas Leucemias Linfomas Neoplasias malignas Otros
	Características de las neoplasias propias de las células progenitoras o células madres de las cual se originan.	Tipo de neoplasia	Cualitativa politómica	Epitelial Mesenquimal Linfoide Indiferenciada Otros

	Referencia de un lugar u órgano del cuerpo humano	Sitio Anatómico		<p>Cabeza</p> <p>Cuello</p> <p>Tórax</p> <p>Tracto respiratorio</p> <p>Tracto gastro intestinal</p> <p>Tracto genito urinario</p> <p>Aparato reproductor femenino</p> <p>Aparato reproductor masculino</p> <p>Sistema linfático</p> <p>Miembro inferior</p> <p>Miembro superior</p>
Indicación de inmunohistoquímica	Se realiza según el tipo de neoplasia donde se valora el tipo de indicación de inmunohistoquímica que amerita para el diagnóstico,	Tipo de Indicación	Cualitativa politómica	<p>a. Determinación de neoplasia benigna o maligna.</p> <p>b. Fenotipo de los tumores malignos.</p>

	pronóstico y tratamiento.			<p>c. Confirmación diagnóstica de los tumores malignos.</p> <p>d. Clasificación diagnóstica de los tumores malignos.</p> <p>e. Diferenciación de los tumores malignos indiferenciados</p> <p>f. Determinación de sitio primario de los tumores metastásicos.</p> <p>g. Utilidad pronostica.</p> <p>h. Utilidad terapéutica.</p>
Panel de anticuerpos	Son anticuerpos que se utilizan en la inmunohistoquímica para detectar la presencia de antígenos presentes en los tejidos.	Tipo de indicación.	Cualitativa politómica	Marcadores según el tipo de indicación.

RESULTADOS

Las características demográficas la edad de los pacientes fueron el 6.2% menores de 20 años, el 11.5% de 21 – 30 años, el 11.2% de 31-40 años, el 13.5% de 41-50 años, 25% de 51-60 años, 19.6% de 61-70 años y el 13.1% fueron mayores de 71 años con una media de 51 años, mediana de 54 años y una moda de 53 años. El sexo de los pacientes fueron el 52.7% del sexo femenino y 47.3% del sexo masculino. La procedencia de los pacientes fueron el 5% de Boaco, 2.3% de Carazo, 3.8% de Chinandega, 4.2% de Chontales, 5.8% de Estelí, 3.8% de Granada, 6.2% de Jinotega, 6.9% de León, 28.5% de Managua. 4.2% de Masaya, 9.6% de Matagalpa. 3.5% de Madriz, 4.2% de Nueva Segovia, 3.5 % de Rio San Juan, 2.7% de Rivas, 3.5% de la RAAN y 2.3% de la RAAS. (Ver tabla 1,2 y 3)

Diagnóstico de los pacientes fueron el 13% con neoplasias metastásicas, 12% con Sarcomas, 27% con Carcinomas, el 6% con leucemias, 18% con linfomas, 17% con neoplasias malignas y un 7% con otros diagnósticos. (Ver tabla 4)

Los diagnóstico histológicos fueron 13% los adenocarcinomas, 5% el carcinoma ductal infiltrante, 14% los linfomas no Hodgkin, 4% los linfomas Hodgkin, 16% los sarcomas pleomórficos y fusocelulares, 13% los carcinomas metastásicos, 20% las neoplasias malignas poco diferenciadas, 14% las neoplasias malignas de células pequeñas redondas y azules, 14% las leucemias linfoides, 8% los carcinomas difuso con células en anillo de sello y 32% otros tipo de diagnósticos. (Ver tabla 5)

El tipo de neoplasia diagnosticadas fueron el 36.5% epitelial, 21.5% mesenquimal, 28.1 linfoide, 10% indiferenciadas y 3.8% otros tipos de neoplasias. El sitio anatómico de las neoplasias fueron el 6% en cabeza, 4% en cuello, 7% en tórax, 7% en tracto respiratorio, 27% en tracto gastro intestinal, 1% en tracto genito urinario, 2% en aparato reproductor femenino, 2% en aparato reproductor masculino, 14% en sistema linfático, 22% en miembro inferior y 9% en miembro superior. (Ver tabla 6 y 7)

El tipo de indicación de inmunohistoquímica fueron el 5% para la determinación de la neoplasia benigna o maligna, el 24% para identificar el fenotipo, el 13% para la confirmación diagnóstica de las neoplasias malignas, el 26% para la clasificación diagnóstica de las neoplasias malignas, el 4% para determinar el linaje de tumores indiferenciados, el 14% para el sitio primario de los tumores metastásicos, el 18% para utilidad pronóstica y el 22% para utilidad terapéutica. (Ver tabla 8)

Los marcadores de inmunohistoquímica enviados para la determinación de las neoplasias benignas o malignas fueron en un 100% CD3, CD20, CD10, Kappa y Lambda. Los marcadores de inmunohistoquímica enviados para el fenotipo de las neoplasias malignas fueron en un 60% en igual porcentaje para CD3 y CD20, 58% en igual porcentaje para CD10, 11% en igual porcentaje para CD5, CD34, CD99 y CD38, 18% en igual porcentaje para CD30, CD15, en 21% para CD19, en 10% CD23 y en otros marcadores un 5%. (ver tabla 9 y 10)

Los marcadores de inmunohistoquímica enviados para confirmación diagnóstica fueron en un 7% en igual porcentaje para AFP, GATA3, CD34 y cromogranina, en un 6% en igual porcentaje para CKAE1/AE3, CD56, sinaptofisina, en un 22% CD117, 13% DOG1, en un 18% en igual porcentaje para CD30, CD15, 10% Vimentina, 15% HMB45, 6% en igual porcentaje para CD56, sinaptofisina y un 36% otros tipos de marcadores. (Ver tabla 11)

Los marcadores de inmunohistoquímica enviados para clasificación diagnóstica fueron en un 5% en igual porcentaje para CD117, CD20, un 10% en igual porcentaje para sinaptofisina, CD56 y HMB45, 3% CD10, 6% CK7, 11% en igual porcentaje para SOX10, CD99, 13% CD34, 18% CKAE1/AE3, 37% Vimentina, 27% S100, 32% desmina y 32% otros marcadores. (Ver tabla 12)

Los marcadores de inmunohistoquímica enviados para el linaje de los tumores malignos indiferenciados fueron un 27% en igual porcentaje para CD20 y CK7, 36% CD45, 45% en igual porcentaje para Vimentina y CKAE1/AE3, 9% CD34, 18% CD99 y un 9% en igual porcentaje para cromogranina y calretinina. Los marcadores de inmunohistoquímica

enviados para sitio primario de los tumores metastásicos fueron un 8% en igual porcentaje para CD117 y Melan A, 19% CDX2, 54% CK7, 49% CK20, 16% MUC1, 11% en igual porcentaje para RE y RP, 16% TTF1 y 38% otros marcadores. (Ver tabla 13 y 14)

Los marcadores de inmunohistoquímica enviados para utilidad pronóstica fueron un 98% HER2 y en un 38% en igual porcentaje para RE, RP, Ki67 y HER2 neu. Los marcadores de inmunohistoquímica enviados para utilidad terapéutica fueron un 16% CD117, 82% HER2 y un 32% en igual porcentaje para RE, RP, Ki67 y HER2 neu. (Ver tabla 15 y 16)

Principales marcadores de inmunohistoquímica enviados fueron 22.3% CD20, 21% CD3, 20% CD10, 18% Her2, 14% Vimentina, 13% CK7, 12% CD117, 9% CD30 y 10% en igual porcentaje para RE y RP. (Ver tabla 17)

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Sobre las características demográficas de los pacientes en estudio se encontró que el principal intervalo de edad fue de 51-60 años que equivale al 25% con una media de 51 años, lo que implica que el 50% de los pacientes se encontraba debajo de esta edad. Estos resultados se corresponden con el estudio de Paja Miguel donde la media fue de 50 años; cabe destacar que la Organización Mundial de la Salud menciona que la incidencia de cancer aumenta con la edad porque se van acumulando factores de riesgo de determinados tipos de cáncer, como la pérdida de eficacia de los mecanismos de reparación celular que suele ocurrir con la edad.

El sexo de los pacientes en estudio se encontró una mayor prevalencia en el sexo femenino con un 52.7 %, estos resultados se corresponden con el estudio realizado por Alvarado Isabel donde el 53.8% de los pacientes con cancer eran de sexo femenino, cabe destacar que dentro de los diagnósticos histológicos más frecuentes están el carcinoma ductal infiltrante de mama en mujeres.

En la procedencia el departamento que prevaleció fue Managua con un 28.5%, esto se debe a la ubicación del Hospital que es de referencia nacional y se encuentra ubicado en la capital pero hay unidades de salud regional que cuentan con especialista en para realizar valoraciones previas.

En el diagnóstico de los pacientes se encontró con un mayor porcentaje, los carcinomas con un 27%, este tipo de tumor puede desarrollarse en distintas partes del cuerpo que tengan revestimiento epitelial y se pueden encontrar desde la piel hasta diversos órganos internos, esto se relaciona con el sitio anatómico de mayor prevalencia que fue el tracto gastrointestinal ya que en cada uno de los órganos que lo componen pueden desarrollarse diferentes tipos histológicos de carcinomas y por eso en nuestro estudio el segundo diagnostico histológico más frecuente con un 13% fue el adenocarcinoma, según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud las estadísticas de cancer correspondientes a Nicaragua ubican a los carcinomas dentro de los tipos de cancer más frecuentes que afectan a la población nicaragüense en ambos sexos, algunos ya en estadio avanzado y con presencia de metástasis al momento del diagnóstico.

Dentro de los diagnósticos histológicos más frecuentes se encontró con un 14% los linfomas no Hodgkin, este es el linfoma más común en pacientes mayores de 50 años sobre todo el linfoma de células grandes, lo que se corresponde con la edad de prevalencia en nuestro estudio que fue de 51 a 60 años y que la segunda indicación de inmunohistoquímica más frecuente fue la determinación del fenotipo enviada para las neoplasias con diagnósticos de linfomas; el segundo diagnóstico más frecuente fue el adenocarcinoma con un 13% lo que se corresponde con el principal diagnóstico encontrado que fueron los carcinomas y el tracto gastro intestinal como sitio anatómico ya que diversos tipos de adenocarcinoma afectan principalmente, estómago y colon.

Dentro de los tipos de neoplasias encontradas prevalecieron las de origen epitelial con un 36.5% lo que se correlaciona con el diagnóstico más frecuentes que fueron los carcinomas, el segundo tipo histológico más común el adenocarcinoma con afectación principalmente de los órganos que componen el tracto gastro intestinal.

El sitio anatómico con mayor frecuencia fue el tracto gastro intestinal con un 27% esto se corresponde con las neoplasias de origen epitelial como los carcinomas que son los de mayor prevalencia en el estudio, siendo afectados órganos sobre todo estómago lo que conlleva a que dentro de los diagnósticos histológicos más comunes se encuentren los adenocarcinomas y los carcinomas poco cohesivos con células en anillo de sello.

Los tipos de indicaciones de inmunohistoquímica la que prevaleció fue la indicación acerca de la clasificación diagnóstica con un 26%, esta categoría es fundamental ya que se toma en cuenta en aquellas neoplasias donde se plantean hasta tres diagnósticos diferenciales y cada uno de ellos pueden tener distinto linaje, esto repercute a un retraso en la toma de decisiones para el médico clínico tratante, acerca del manejo terapéutico para el paciente ya que no todos los tipos de neoplasias ameritan quimioterapia, algunos solo ameritan cirugía, otros radioterapia o una combinación de las tres; la segunda indicación fue la determinación de fenotipo con un 24% %; la determinación del fenotipo en los linfomas es muy importante para el médico clínico al momento de decidir el esquema de tratamiento que va a recibir el paciente debido a que hay distintos esquemas de quimioterapia dirigidos para los linfomas de tipo B y T y esto garantiza un manejo adecuado y dirigido al tipo de neoplasia y la utilidad terapéutica con un 22% que se relaciona con lo anterior tomando en cuenta que algunos

marcadores ayudan a orientar la toma de decisiones para terapias neo adyuvantes dirigidas para un tipo de neoplasia en particular por ejemplo en el cancer de mama en donde los anticuerpos utilizados orientan si la paciente puede ser candidata a hormonoterapia o cuando los marcadores son negativos lo que se conoce como un diagnostico triple negativo que se asocian a un peor pronóstico ya que el tipo de cancer es más agresivo y por lo tanto se debe de ser más específico en el tipo de quimioterapia neo adyuvante que se va a indicar logrando mejores resultados ya sea por remisión del tumor o aumentar la tasa de supervivencia.

Los marcadores de inmunohistoquímica enviados para la determinación de las neoplasias benignas o malignas se encontró que el panel de anticuerpos que prevaleció en un 100% fueron el CD3, CD20, CD10, Kappa, Lambda todos estos indicados para determinar neoplasias linfoides y poderlas diferenciar de las proliferaciones linfoides atípicas, ya que muchas veces durante el proceso de diagnóstico el tejido puede tener áreas focales sugestivas de neoplasias pero que no tiene los criterios suficiente para poder establecer un diagnóstico pero persiste la sospecha y esto repercute tanto en el manejo como en el pronóstico del paciente ya que depende del diagnóstico histológico que se emita para la toma de decisiones del manejo del paciente.

Los marcadores de inmunohistoquímica enviados para el fenotipo de las neoplasias malignas fueron ambos en un 60% CD3 y CD20 esto debido a que el CD3 es un anticuerpo que se encuentra en las células T y el CD20 es un anticuerpo que se encuentra en las células B con lo cual de determina el fenotipo de patologías como los linfomas, en el estudio de Morales P se determinó a través de marcadores de inmunohistoquímica que los linfomas no Hodgkin en estudio en un 75% eran de células B estableciendo así el fenotipo, cabe destacar que este tipo de indicación tiene gran utilidad para el médico clínico ya que a partir de la conocimiento del fenotipo de las neoplasias sobre todo las de origen linfoides se establece el tipo de terapia que se le va a indicar al paciente y así evitar un fracaso del tratamiento ya que está será dirigida para un fenotipo en particular y así iniciar de manera efectiva el tratamiento y disminuir la tasa de mortalidad.

En los marcadores de inmunohistoquímica enviados para la confirmación diagnóstica los frecuentes fueron CD117 con un 43%, muchos tumores comparten características similares o no cuentan con los elementos suficientes para confirmar algún tipo de neoplasia maligna

en particular el CD117 es un marcador que se reconoce en neoplasias como tumor del estroma gastrointestinal para diferenciarlo de otras neoplasias mesenquimales de bajo grado; seguido de ambos con un 34% el CD30 y CD15 que son marcadores de neoplasias linfoides lo que se relaciona con que el tipo histológico más frecuente sean los linfomas, por lo que muchas veces a través de las técnicas de tinción de hematoxilina y eosina no se identifican las características histológicas de los tejidos ya que el tumor se encuentra en proceso de dediferenciación y se debe confirmar la sospecha diagnóstica para tener un mejor manejo de la patología del paciente y así elegir la opción terapéutica más favorable para la neoplasia que presenta el paciente.

Los marcadores de inmunohistoquímica enviados para la clasificación diagnóstica más frecuentes fueron Vimentina con un 34%, Desmina 30% y la proteína S100 con un 25%, en su mayoría indicados en neoplasias malignas poco diferenciadas, sarcomas y neoplasias de células redondas azules y pequeñas que se corresponde con los diagnósticos histológicos más frecuentes encontrados en este estudio, estos marcadores son utilizados poder establecer la clasificación de la neoplasia ya que en esta categoría se plantean diagnósticos diferenciales de diferente linaje y los cuales se tratan de manera diferente, esto permite brindarle una certeza diagnóstica al paciente y así indicar un manejo adecuado y dirigido hacia su patología.

Los marcadores de inmunohistoquímica enviados para el linaje de los tumores malignos indiferenciados los más frecuentes fueron la Vimentina y CKAE1/AE3 ambos con un 45%, seguido del CD45 con un 36% y CK7 y CK20 ambos con un 27%, la Vimentina indica las neoplasias de origen mesenquimal, CKAE1/AE3, CK7 y CK20 tumores de origen epitelial que son los que corresponden a los tipos de neoplasias y al tipo histológico más frecuente encontrado en el estudio y el CD45 para las neoplasias de origen linfóide que permite identificar los linfomas ya que es el diagnóstico histológico más frecuente encontrado.

Los marcadores de inmunohistoquímica enviados para determinar el sitio primario de los tumores metastásicos los más frecuentes fueron el CK7 con un 54% y CK20 con 49%, ambos son anticuerpos que marcan para neoplasias de origen epitelial sobre todo las ubicadas en el tracto gastrointestinal que corresponden a la mayoría de los tipos de neoplasias y el sitio anatómico, es de vital importancia conocer el sitio primario del tumor ya que esto influye en

el manejo, al conocer donde se tiene que hacer énfasis en el tratamiento y poder ofrecerle un abordaje dirigido que tenga mejores resultados y evitar que el tumor se siga diseminando.

Los marcadores de inmunohistoquímica enviados para utilidad pronóstica con mayor prevalencia fueron con un 60% el HER2 y todos con un 38% RE, RP, Ki67, HER2 neu, lo que se corresponde con los resultados del estudio realizado por Álvarez R donde se estudió los factores pronósticos del cancer de mama en donde los marcadores más frecuente que se utilizaban fueron el RE, RP, HER2 neu donde se determinó si al estar positivo el RE y RP se asociaba a mejor pronóstico que los que eran triple negativo.

Los marcadores de inmunohistoquímica enviados para utilidad terapéutica los más frecuentes encontrados fueron el HER2 con un 82%, y todos con un 32% RE, RP, Her2neu , la literatura nos hace énfasis en la indicación de utilidad terapéutica ya que algunos anticuerpos son específicos para ciertos tipos de tratamiento los cuales tienen mejor respuesta como por ejemplo la terapia blanco que en cancer gástrico a través de la identificación del HER2 lo que permite al clínico un mejor abordaje terapéutico, en cancer de mama se podría indicar los receptores de estrógeno y progesterona para ver las pacientes candidatas a hormonoterapia que podría tener mejor respuesta en combinación con la quimioterapia.

Los principales marcadores de inmunohistoquímica enviados con mayor frecuencia fueron CD20 con un 22.3%, CD3 con 21% ambos para neoplasias de origen linfoide que se corresponde con el diagnostico histológico más frecuente encontrado y el HER2 con un 18% enviado para utilidad diagnóstica y terapéutica tanto en cancer de mama como cancer de estómago lo que permite tener una herramienta tanto de utilidad pronóstica como terapéutica al momento de abordar las neoplasias malignas de estos pacientes.

CONCLUSIONES

1. De las características demográficas de los pacientes en estudio se encontró que en la mayoría tenían en promedio 54 años, de sexo femenino procedente del departamento de Managua.
2. El diagnóstico que prevaleció fueron los carcinomas, los tipos histológicos más frecuentes fueron el linfoma no Hodgkin y el adenocarcinoma; el tipo de neoplasia más común las de linaje epitelial y el sitio anatómico el tracto gastrointestinal.
3. El tipo de indicación más frecuente fue la clasificación diagnóstica seguida de la determinación del fenotipo de las neoplasias.
4. Los marcadores de inmunohistoquímica que se enviaron con mayor frecuencia para la determinación de las neoplasias benignas y malignas fueron el CD3, CD20, CD10, Kappa, Lambda; para la identificación del fenotipo fueron CD3 y CD20, para confirmación diagnóstica el más frecuente el CD117, para clasificación diagnóstica fue la Vimentina; en la categoría de marcadores para determinar el linaje de los tumores malignos indiferenciados fue CKAE1/AE3, para determinar el sitio primario el más frecuente fue CK7, el mayor en la utilidad pronóstica fue el HER2 y en la utilidad terapéutica el más frecuente fue el HER2.

RECOMENDACIONES

A los médicos del servicio de oncología:

1. Llenar correctamente los datos clínicos en la solicitud del reporte de biopsia ya que no se cuentan con suficientes datos como antecedentes patológicos, resultados de exámenes complementarios importantes para poder hacer un mayor acercamiento diagnóstico en las neoplasias donde se plantean diagnósticos diferenciales.
2. Asegurar la preservación adecuada del espécimen garantizando la fijación con formalina buferada en un frasco de acorde al tamaño de la muestra y debe ser llevada de inmediato al Servicio de Patología para evitar la lisis de los especímenes grandes, ya que este proceso influye en la calidad de la biopsia y evita tener limitantes al momento del diagnóstico.
3. Realizar como servicio de oncología una reunión con las autoridades de hospital para exponer la necesidad de contar con los marcadores básicos sobre todos los de utilidad terapéutica para brindar un tratamiento dirigido y obtener mejores resultados.

A la dirección del Hospital Roberto Calderón:

1. Gestionar ante las autoridades del Ministerio de Salud la compra de los principales marcadores de inmunohistoquímica reportados en este estudio.
2. Retomar el proyecto que se realizó en el 2017 en esta unidad, donde se elaboró una lista de los principales marcadores de inmunohistoquímica según los diagnósticos neoplásicos que ameritaban en pro de la aprobación de la compra de los marcadores.

Al Ministerio de Salud

1. Realizar la compra de los principales marcadores de inmunohistoquímica ya que estos son una herramienta fundamental al momento de las decisiones terapéuticas de los pacientes con patologías oncológicas y actualmente ya se cuenta con el equipo necesario en el Hospital Bertha Calderón.
2. Al contar con estos marcadores se podría gestionar en un futuro contar con nuevos tratamientos neo adyuvantes como las terapias blanco y mejorar la atención de los pacientes oncológico.

BIBLIOGRAFIA

1. Cajina J. (2013) Boletín informativo sobre Cáncer. OPS-OMS Nicaragua.
2. Guerrero Africani Marcela (2012), Neoplasias malignas. Rev, salud pública, 2012.
3. Nicaragua Ministerio de Salud (2010). Guía Clínica del linfoma en personas de 15 años y más. MINSA, 2010. Pág 7-8.
4. Díaz P, B. Chen y col (2008). Strong immunostaining for myogenin in rhabdomyosarcoma is significantly associated with tumors of the alveolar subclass, 156:399-408.
5. Cantos Sánchez B. de Ibarguen, A. Sanchez Ruiz (2006). Carcinoma de origen desconocido: diagnóstico y manejo terapéutico. Servicio de Oncología Médica, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.
6. Dieg Leonardo, Buys Jorge Dr Díaz Villanueva Daniel (2006). Utilidad de la inmunohistoquímica en las neoplasias gastrointestinales: tubo de digestivo, hígado y páncreas. Hospital Español de México.
7. Cruz Julia, Navarro Samuel, (2006). Valor de la inmunohistoquímica en la tipificación de los sarcomas de partes blandas y su disconcordancia en el análisis histopatológico convencional, INO Cuba.
8. World Health Organization. (2010). Classification of tumours of the Digestive System 4^{ed} 2010
9. Robins y Cotran. Patología estructural y funcional 8^{va} edición (2010) ed. Barcelona. España. Pág 323-324.

10. World Health Organization. (2017). Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 4^{ed}.
11. Shanfeld RL, Edelman J, Wills JE, Tuason L, Goldblum JR. (2010). Immunohistochemical analysis of neural markers in peripheral primitive neuroectodermal tumors (PNET) without light microscopic evidence of neural differentiation. Pág 78-86.
12. Press OW, Leonard JP, Coiffier B, Levy R, Timmerman J. (2001). Immunotherapy of non_Hodgkin's lymphomas. Hematology Am Soc Hematol Educ Program.
13. World Health Organization. (2005). Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone 4^{ed}.
14. Garcilazo Dimas J A, Eduardo I Sanoja C. (2011) Neoplasias sólidas de celular redondas en edad pediátrica correlación entre diagnóstico morfológico e inmunohistoquímica, Hospital Universitario "Dr. Luis Razzetti", Barcelona.
15. Rosen, Paul peter. (2009). Rosens Breast Pathology, 3ra ed, pág 392.

ANEXOS

Hospital Roberto Calderón Gutiérrez

Departamento de Patología

Ficha de recolección de datos

Tema: Caracterización de las neoplasias malignas que ameritan inmunohistoquímica diagnosticadas en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez en Enero 2018 a Diciembre 2019.

No de biopsia: _____

1. Características demográficas:

a. Edad: _____

b. Sexo: _____

c. Procedencia: _____

2. Datos de la neoplasia maligna:

a. Diagnóstico histológico: _____

b. Sitio Anatómico: _____

c. Tipo de Neoplasia: Epitelial ()

Mesenquimal ()

Linfoide ()

Indeterminada ()

Otro ()

3. Tipo de indicación:

a. Determinación de neoplasia benigna o maligna : Si () No ()

Marcadores a utilizar: _____

b. Fenotipo de los tumores malignos: Si () No ()

Marcadores a utilizar: _____

c. Confirmación diagnóstica de los tumores malignos: Si () No ()

Marcadores a utilizar: _____

d. Clasificación diagnóstica de los tumores malignos: Si () No ()

Marcadores a utilizar: _____

e. Linaje de los tumores malignos indiferenciados : Si () No ()

Marcadores a utilizar: _____

f. Determinación del sitio primario de los tumores metastásicos: Si () No ()

Marcadores a utilizar: _____

g. Utilidad pronóstica: Si () No ()

Marcadores a utilizar: _____

h. Utilidad terapéutica: Si () No ()

Marcadores a utilizar: _____

Tabla no. 1

Edad de los pacientes con neoplasia malignas, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Managua, Nicaragua; enero 2018 – diciembre 2019.

Edad	Frecuencia	Porcentaje
< 20 años	16	6.2
21 – 30 años	30	11.5
31 – 40 años	29	11.2
41 – 50 años	35	13.5
51 – 60 años	65	25
61 – 70 años	51	19.6
> 71 años	34	13.1
Total	260	100

Media: 51 años, Mediana: 54 años, Moda: 53 años, Mínimo: 16 años y Máximo: 98 años

Diferencia de medias: 51, Intervalo de confianza 95%: 49.1 – 53.52

Fuente: Ficha de recolección de la información

Tabla no. 2

Sexo de los pacientes con neoplasia malignas, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Managua, Nicaragua; enero 2018 – diciembre 2019.

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Hombre	123	47.3
Mujer	137	52.7
Total	260	100

Fuente: Ficha de recolección de la información

Tabla no. 3

Procedencia de los pacientes con neoplasia malignas, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Managua, Nicaragua; enero 2018 – diciembre 2019.

Procedencia	Frecuencia	Porcentaje
Boaco	13	5
Carazo	6	2.3
Chinandega	10	3.8
Chontales	11	4.2
Estelí	15	5.8
Granada	10	3.8
Jinotega	16	6.2
León	18	6.9
Managua	74	28.5
Masaya	11	4.2
Matagalpa	25	9.6
Madriz	9	3.5
Nueva Segovia	11	4.2
Rio San Juan	9	3.5
Rivas	7	2.7
RAAN	9	3.5
RAAS	6	2.3
Total	260	100

Fuente: Ficha de recolección de la información.

Tabla no. 4

Diagnóstico de los pacientes con neoplasia malignas, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Managua, Nicaragua; enero 2018 – diciembre 2019.

Diagnostico	Frecuencia	Porcentaje
Neoplasia metastásicas	33	13
Sarcoma	32	12
Carcinomas	70	27
Leucemias	14	6
Linfomas	47	18
Neoplasias malignas	45	17
Otros	19	7
Total	260	100

Fuente: Ficha de recolección de la información

Tabla no. 5

Diagnósticos histológicos más frecuentes en los pacientes con neoplasia malignas, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Managua, Nicaragua; enero 2018 – diciembre 2019.

Diagnostico histológicos	Frecuencia	Porcentaje
Adenocarcinoma	33	13
Carcinoma ductal infiltrante	13	5
Linfoma no Hodgkin	36	14
Linfoma Hodgkin	11	4
Sarcomas (fusocelulares y pleomórficos)	16	6
Carcinomas metastásico	13	5
Neoplasia malignas poco diferenciado	20	8
Neoplasia malignas de células pequeñas redondas y azulas	13	5
Leucemias linfoides	14	5
Carcinoma poco cohesivo con células en anillo de sello	8	3
Otras	83	32
Total	260	100

Fuente: Ficha de recolección de la información

Tabla no. 6

Tipo de neoplasia de los pacientes con neoplasia malignas, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Managua, Nicaragua; enero 2018 – diciembre 2019.

Tipo de neoplasia	Frecuencia	Porcentaje
Epitelial	95	36.5
Mesenquimal	56	21.5
Linfoide	73	28.1
Indiferenciado	26	10
Otros	10	3.8
Total	260	100

Fuente: Ficha de recolección de la información

Tabla no. 7

Sitio anatómico en los pacientes con neoplasia malignas, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Managua, Nicaragua; enero 2018 – diciembre 2019.

Sitio anatómico	Frecuencia	Porcentaje
Cabeza	16	6
Cuello	9	4
Tórax	19	7
Tracto respiratorio	14	6
Tracto gastro intestinal	67	27
Tracto genito urinario	3	1
Aparato reproductor femenino	5	2
Aparato reproductor masculino	4	2
Sistema linfático	36	14
Miembro inferior	56	22
Miembro superior	22	9
Total	260	100

Fuente: Ficha de recolección de la información

Tabla no. 8

Tipo de indicación de inmunohistoquímica en los pacientes con neoplasia malignas, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Managua, Nicaragua; enero 2018 – diciembre 2019.

	Indicación	Indicación	
		F	%
Determinación de la neoplasia benigna o maligna	Si	13	5
	No	247	95
Fenotipo	Si	62	24
	No	198	76
Confirmación diagnóstica	Si	35	13
	No	225	87
Clasificación diagnóstica	Si	67	26
	No	193	76
Linaje de tumores indiferenciados	Si	11	4
	No	249	96
Sitio primario de los tumores metastásicos	Si	37	14
	No	223	86
Utilidad pronóstica	Si	47	18
	No	213	82
Utilidad terapéutica	Si	56	22
	No	204	78

Fuente: Ficha de recolección de la información

Tabla no. 9

Marcadores de inmunohistoquímica enviadas para la determinación de la neoplasia benigna o maligna de los pacientes con neoplasia malignas, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Managua, Nicaragua; enero 2018 – diciembre 2019. n=13

Marcadores	Frecuencia	Porcentaje
CD3	13	100
CD20	13	100
CD10	13	100
KAPPA	13	100
LAMBDA	13	100

Fuente: Ficha de recolección de la información

Tabla no. 10

Marcadores de inmunohistoquímica enviadas para el fenotipo de las neoplasias malignas de los pacientes, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Managua, Nicaragua; enero 2018 – diciembre 2019. n=62

Marcadores	Frecuencia	Porcentaje
CD3	37	60
CD20	37	60
CD10	36	58
CD5	7	11
CD30	11	18
CD15	11	18
CD34	7	11
CD19	13	21
CD99	7	11
CD23	6	10
CD38	7	11
Otros	3	5

Fuente: Ficha de recolección de la información

Tabla no. 11

Marcadores de inmunohistoquímica enviadas para confirmación diagnóstica de las neoplasia malignas en los pacientes, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Managua, Nicaragua; enero 2018 – diciembre 2019. n=35

Marcadores	Frecuencia	Porcentaje
AFP	5	14
CKAE1/AE3	4	11
CD117	15	43
DOG1	9	26
GATA3	5	14
CD30	12	34
CD15	12	34
CD34	5	14
VIMENTINA	7	20
HMB45	10	29
CD56	4	11
CROMOGRANINA	5	14
SINAPTOFISINA	4	11
Otras	24	69

Fuente: Ficha de recolección de la información

Tabla no. 12

Marcadores de inmunohistoquímica enviadas para clasificación diagnóstica de las neoplasia malignas en los pacientes, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Managua, Nicaragua; enero 2018 – diciembre 2019. n=67

Marcadores	Frecuencia	Porcentaje
CD117	3	5
SINAPTOFISINA	6	9
CD20	3	4
CD10	2	3
CK7	4	6
SOX10	7	10
CD34	8	12
CD56	6	9
CKAE1/AE	11	16
VIMENTINA	23	34
CD99	7	10
S100	17	25
DESMINA	20	30
HMB45	6	9
Otras	20	30

Fuente: Ficha de recolección de la información

Tabla no. 13

Marcadores de inmunohistoquímica enviadas para el linaje de tumores malignos indiferenciados de las neoplasia malignas en los pacientes, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Managua, Nicaragua; enero 2018 – diciembre 2019. n=11

Marcadores	Frecuencia	Porcentaje
CK20	3	27
CK7	3	27
CD45	4	36
VIMENTINA	5	45
CKAE1/AE3	5	45
CD34	1	9
CD99	2	18
CROMOGRANINA	1	9
CALRETININA	1	9
Otros	11	100

Fuente: Ficha de recolección de la información

Tabla no. 14

Marcadores de inmunohistoquímica enviadas para sitio primario de los tumores metastásicos de los pacientes con neoplasia malignas, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Managua, Nicaragua; enero 2018 – diciembre 2019. n= 37

Marcadores	Frecuencia	Porcentaje
CD117	3	8
CDX2	7	19
CK7	20	54
CK20	18	49
MUC1	6	16
RE	4	11
RP	4	11
TTF1	6	16
MELAN A	3	8
Otros	14	38

Fuente: Ficha de recolección de la información

Tabla no. 15

Marcadores de inmunohistoquímica enviadas para utilidad pronóstica de los pacientes con neoplasia malignas, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Managua, Nicaragua; enero 2018 – diciembre 2019. n=47

Marcadores	Frecuencia	Porcentaje
HER2	46	98
RE	18	38
RP	18	38
Ki67	18	38

Fuente: Ficha de recolección de la información

Tabla no. 16

Marcadores de inmunohistoquímica enviadas para utilidad terapéutico de los pacientes con neoplasia malignas, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Managua, Nicaragua; enero 2018 – diciembre 2019. n=56

Marcadores	Frecuencia	Porcentaje
CD117	9	16
HER2	46	82
RE	18	32
RP	18	32
Ki67	18	32

Fuente: Ficha de recolección de la información.

Tabla no. 17

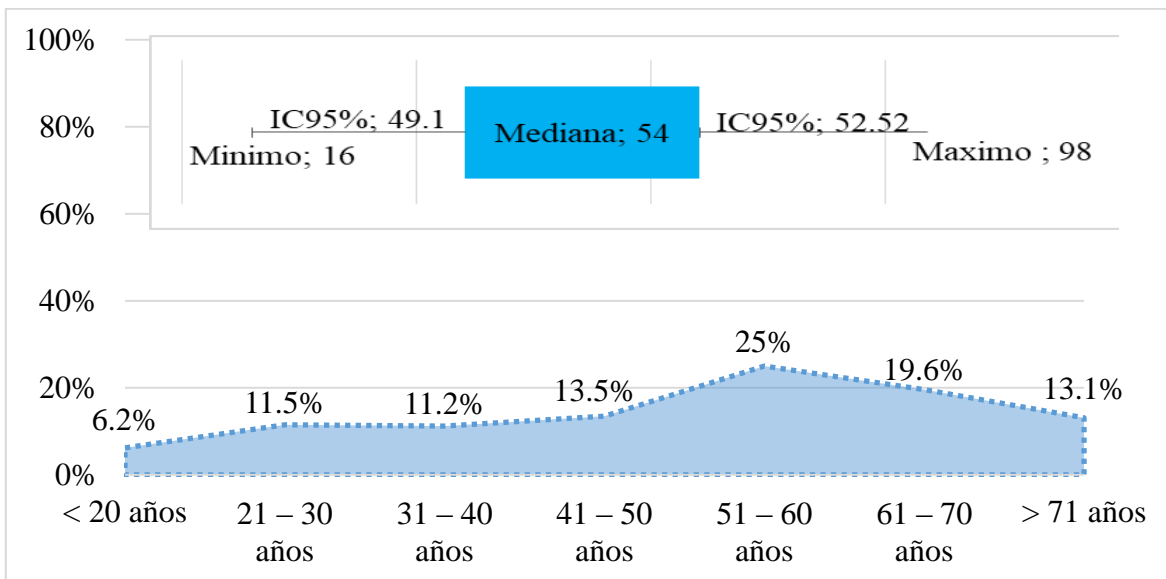
Principales marcadores de inmunohistoquímica enviados a los pacientes con neoplasia malignas, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Managua, Nicaragua; enero 2018 – diciembre 2019. n= 260

Marcadores	Frecuencia	Porcentaje
CD20	58	22.3
CD3	54	21
CD10	51	20
HER2	46	18
VIMENTINA	36	14
CK7	33	13
CD117	30	12
RE	25	10
RP	25	10
CD30	24	9

Fuente: Ficha de recolección de la información

Gráfica N° 1

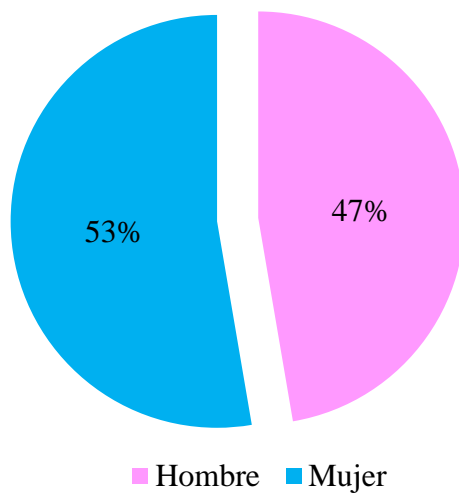
Edad de los pacientes con neoplasia malignas, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Managua, Nicaragua; enero 2018 – diciembre 2019.



Fuente: Tabla N° 1

Gráfica N° 2

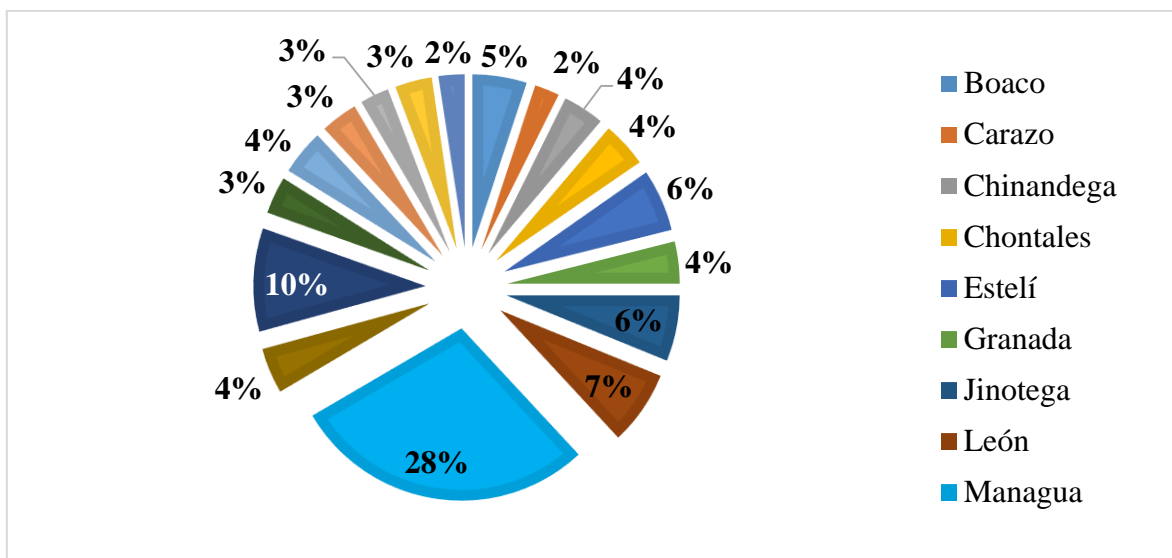
Sexo de los pacientes con neoplasia malignas, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Managua, Nicaragua; enero 2018 – diciembre 2019.



Fuente: Tabla N° 2

Gráfica N° 3

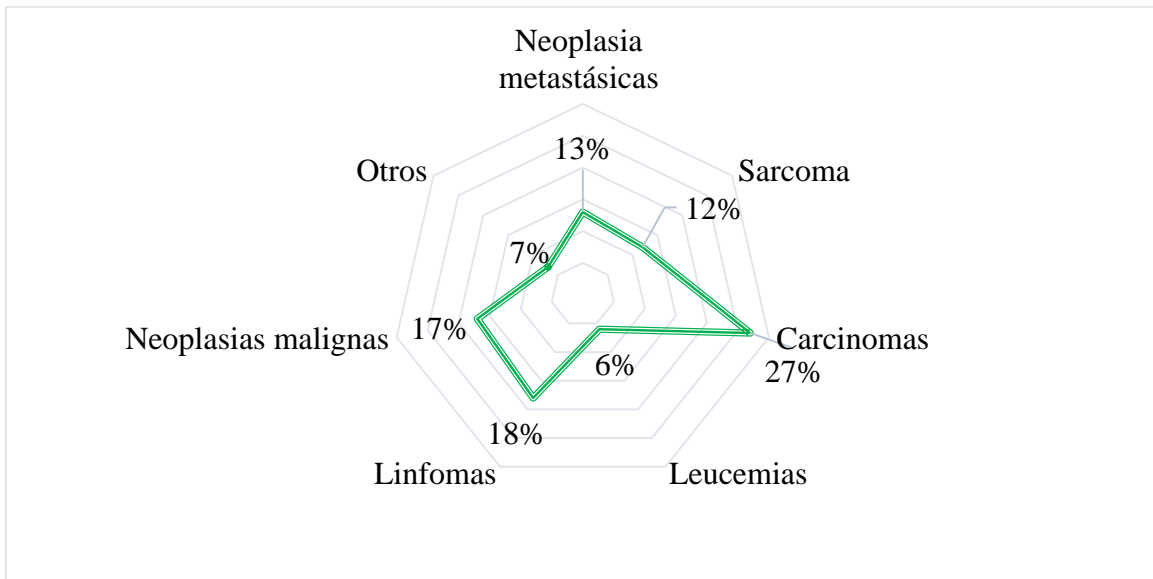
Procedencia de los pacientes con neoplasia malignas, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Managua, Nicaragua; enero 2018 – diciembre 2019.



Fuente: Tabla N° 3

Gráfica N° 4

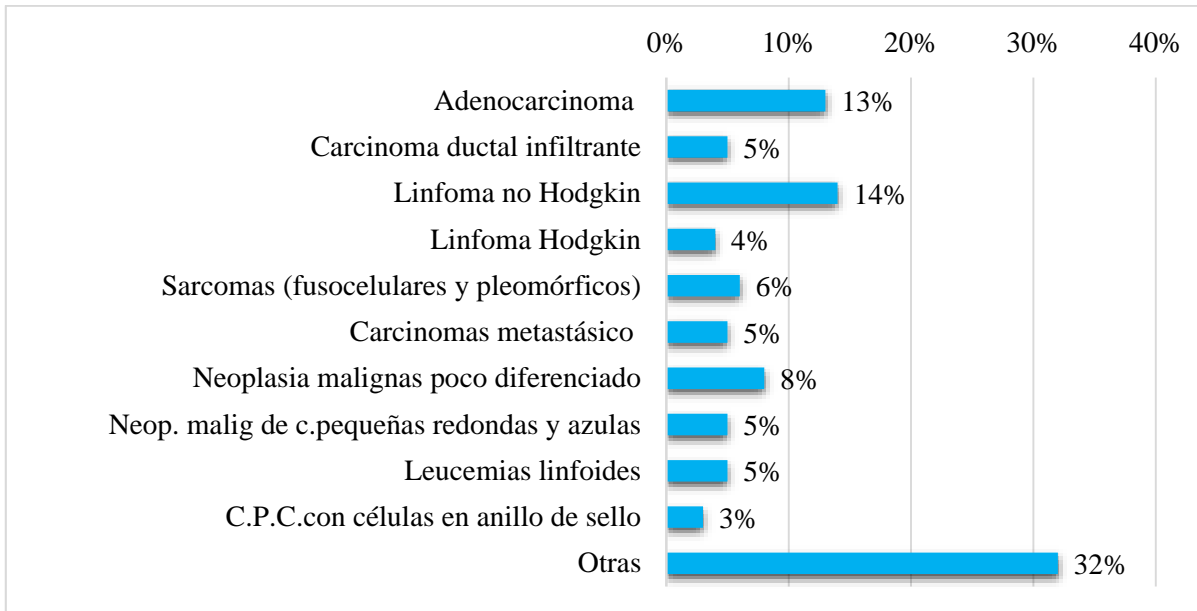
Diagnóstico de los pacientes con neoplasia maligna, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Managua, Nicaragua; enero 2018 – diciembre 2019.



Fuente: Tabla N° 4

Gráfica N° 5

Diagnósticos histológicos más frecuentes en los pacientes con neoplasia malignas, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Managua, Nicaragua; enero 2018 – diciembre 2019.

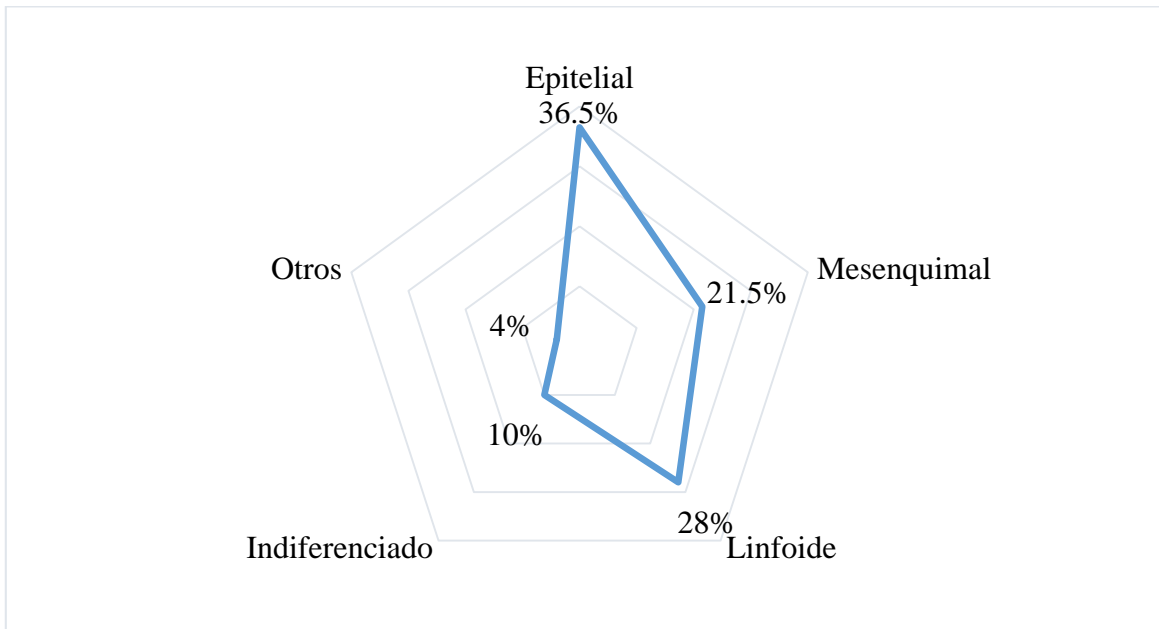


□ CPC: Carcinoma poco cohesivo

Fuente: Tabla N° 5

Gráfica N° 6

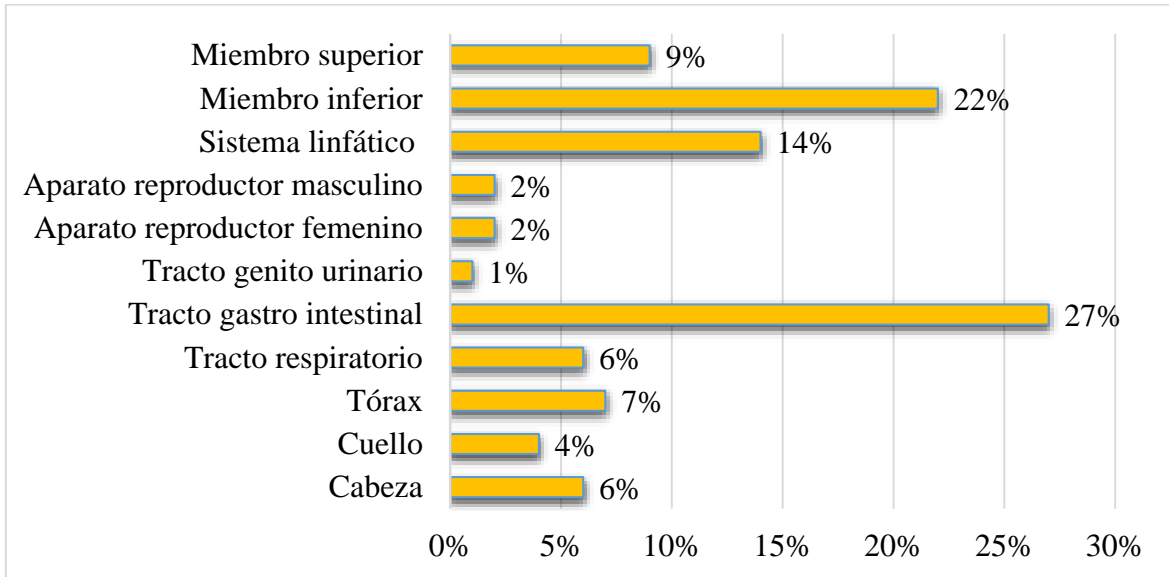
Tipo de neoplasia de los pacientes con neoplasia malignas, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Managua, Nicaragua; enero 2018 – diciembre 2019.



Fuente: Tabla N° 6

Gráfica N° 7

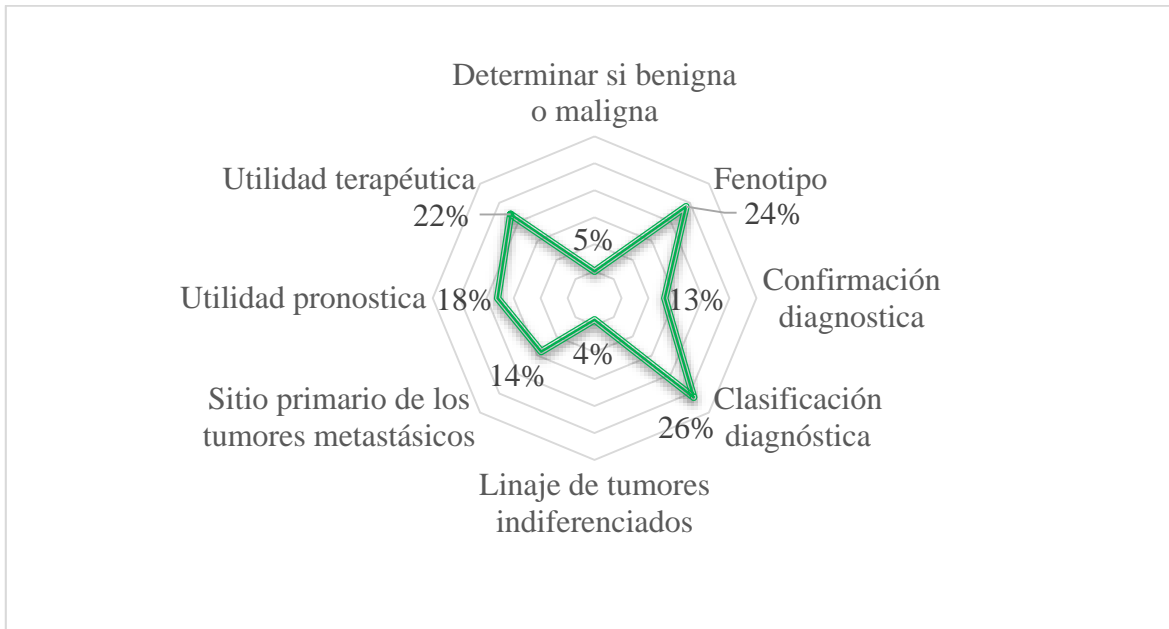
Sitio anatómico en los pacientes con neoplasia malignas, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Managua, Nicaragua; enero 2018 – diciembre 2019.



Fuente: Tabla N° 7

Gráfica N° 8

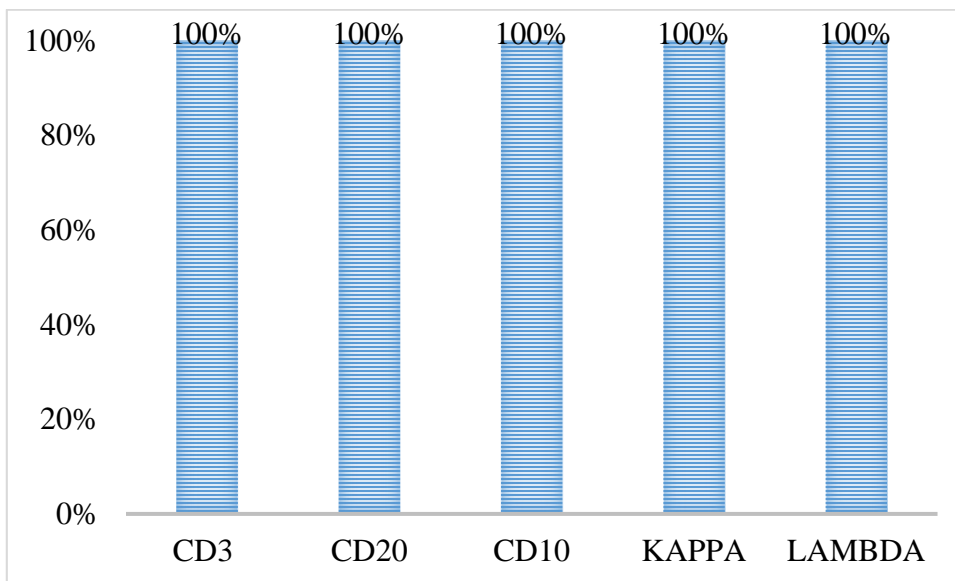
Tipo de indicación de inmunohistoquímica en los pacientes con neoplasia malignas, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Managua, Nicaragua; enero 2018 – diciembre 2019.



Fuente: Tabla N° 8

Gráfica N° 9

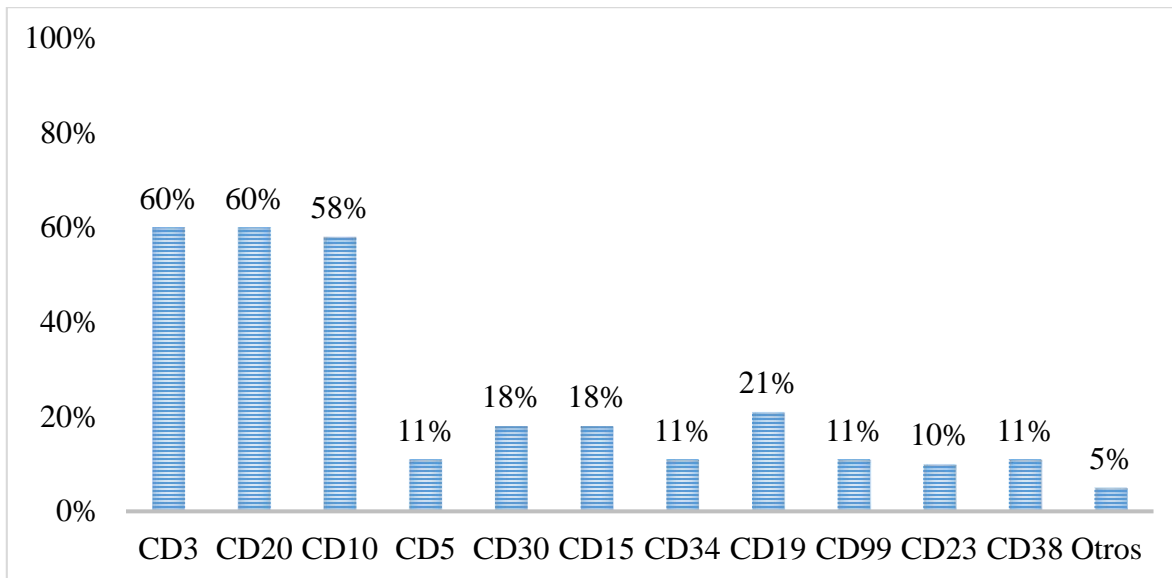
Marcadores de inmunohistoquímica enviados para la determinación de la neoplasia benigna o maligna de los pacientes con neoplasia malignas, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Managua, Nicaragua; enero 2018 – diciembre 2019. n=13



Fuente: Tabla N° 9

Gráfica N° 10

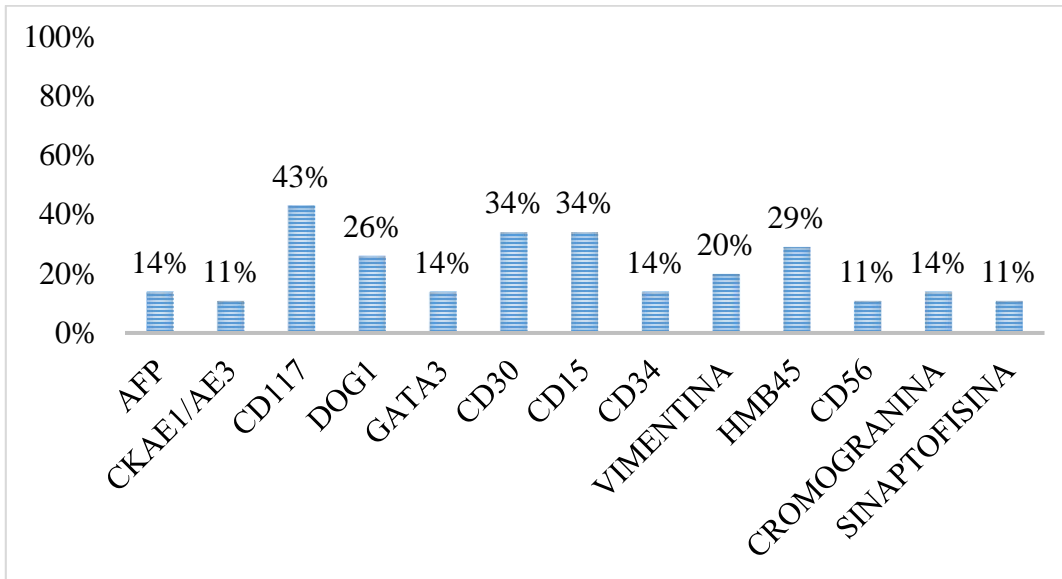
Marcadores de inmunohistoquímica enviadas para el fenotipo de las neoplasias malignas de los pacientes, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Managua, Nicaragua; enero 2018 – diciembre 2019. n=62



Fuente: Tabla N° 10

Gráfica N° 11

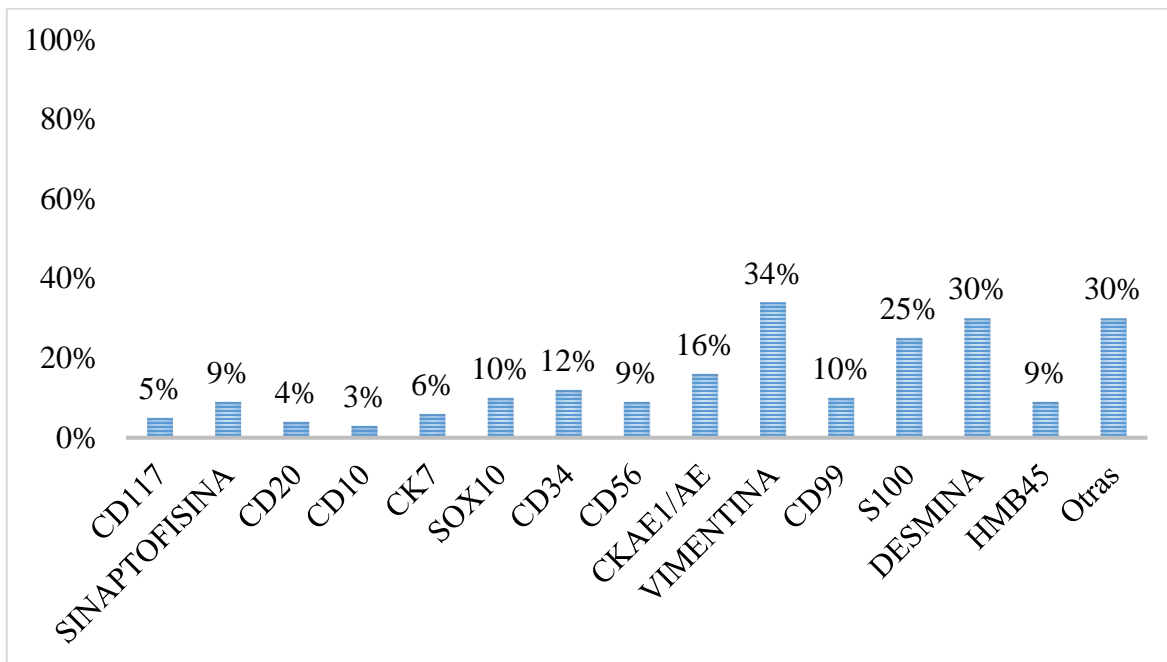
Marcadores de inmunohistoquímica enviadas para confirmación diagnóstica de las neoplasia malignas en los pacientes, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Managua, Nicaragua; enero 2018 – diciembre 2019. n=35



Fuente: Tabla N° 11

Gráfica N° 12

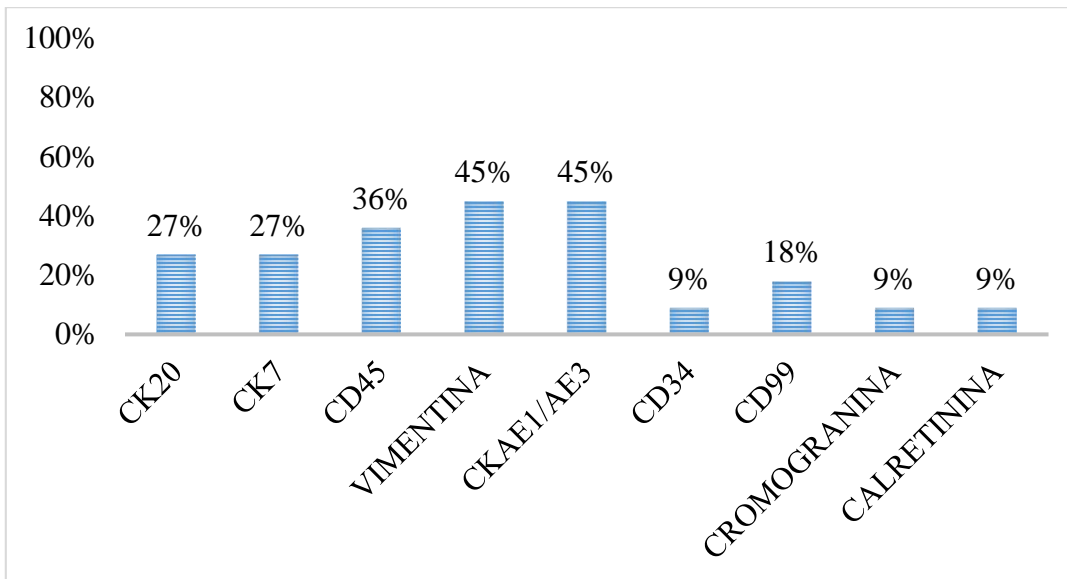
Marcadores de inmunohistoquímica enviadas para clasificación diagnóstica de las neoplasia malignas en los pacientes, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Managua, Nicaragua; enero 2018 – diciembre 2019. n=67



Fuente: Tabla N° 12

Gráfica N° 13

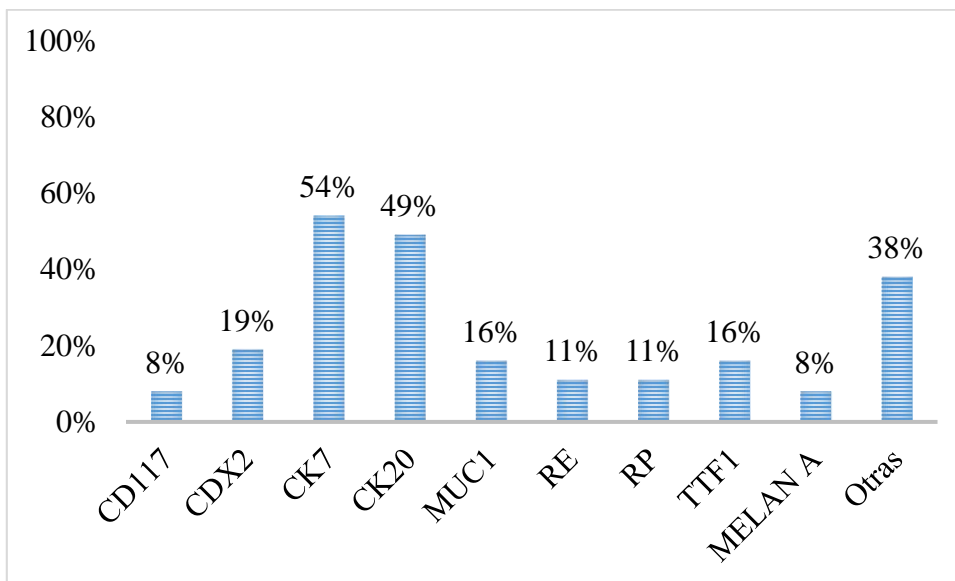
Marcadores de inmunohistoquímica enviados para el linaje de tumores malignos indiferenciados de las neoplasias malignas en los pacientes, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Managua, Nicaragua; enero 2018 – diciembre 2019. n=11



Fuente: Tabla N° 13

Gráfica N° 14

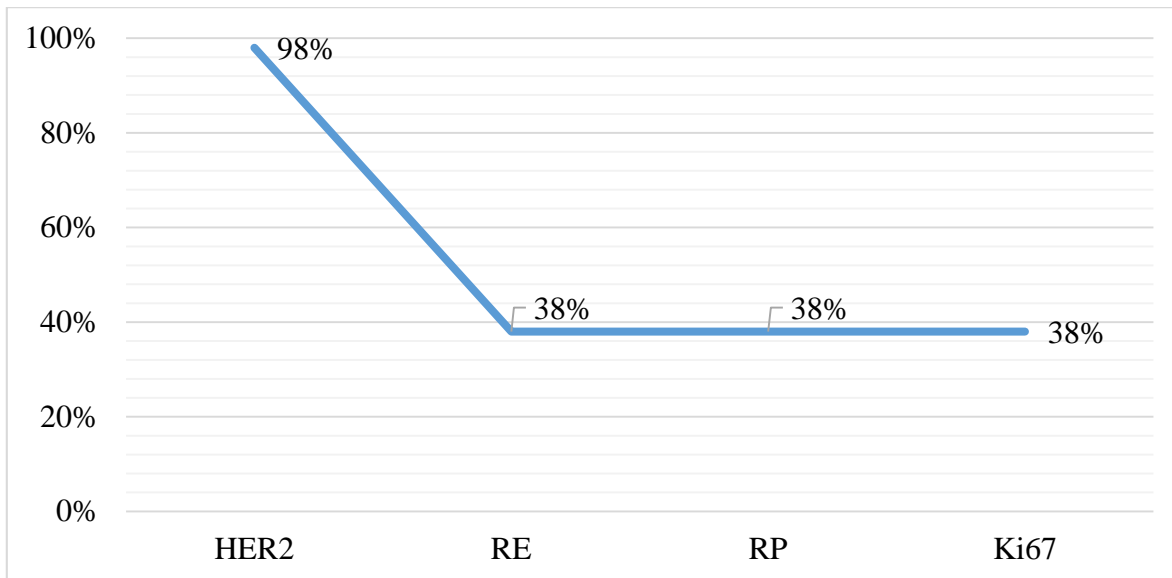
Marcadores de inmunohistoquímica enviados para sitio primario de los tumores metastásicos de los pacientes con neoplasia malignas, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Managua, Nicaragua; enero 2018 – diciembre 2019. n= 37



Fuente: Tabla N° 14

Gráfica N° 15

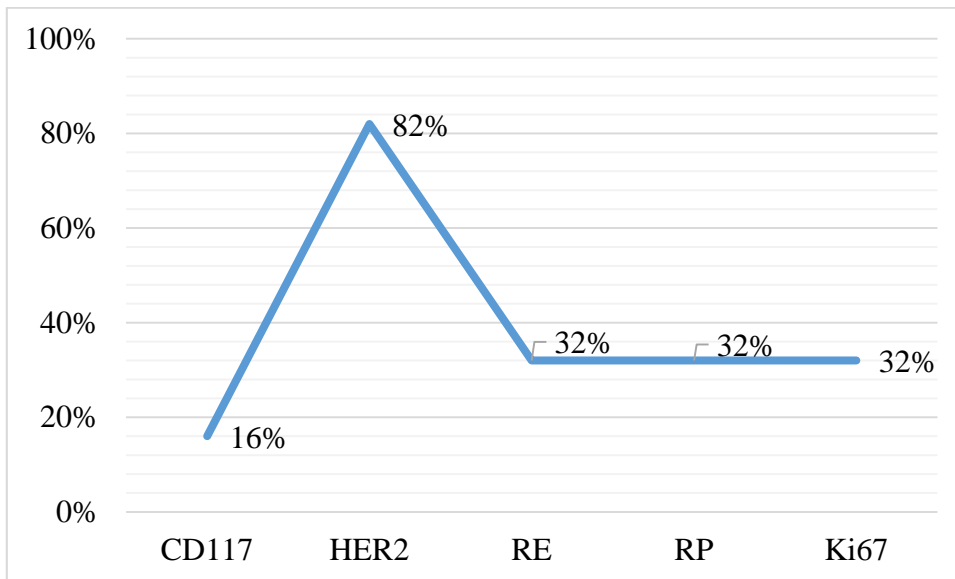
Marcadores de inmunohistoquímica enviadas para utilidad pronóstica de los pacientes con neoplasia malignas, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Managua, Nicaragua; enero 2018 – diciembre 2019. n=47



Fuente: Tabla N° 15

Gráfica N° 16

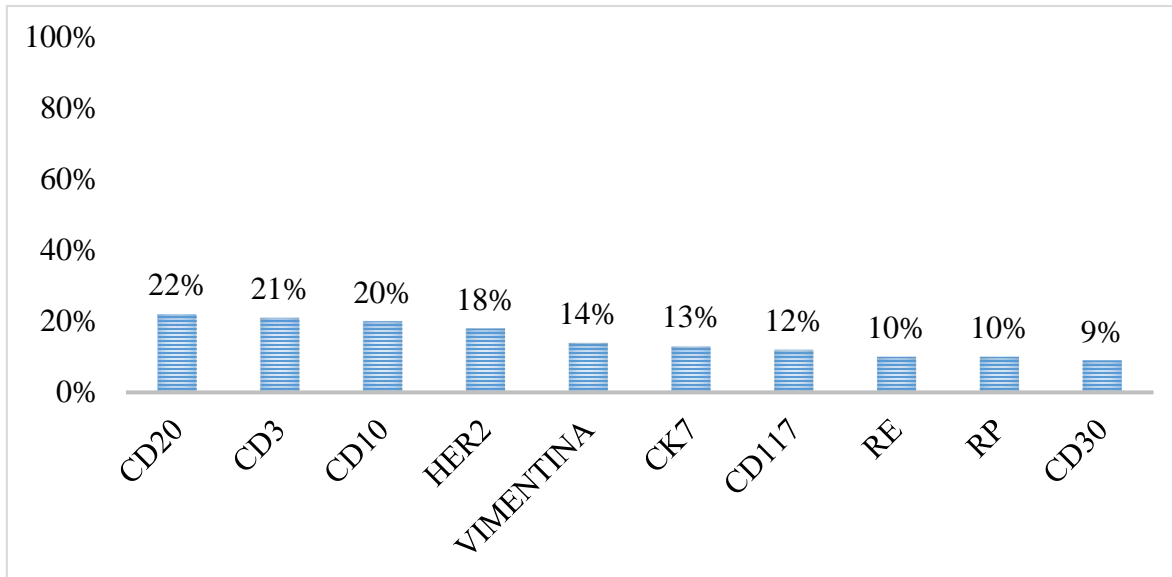
Marcadores de inmunohistoquímica enviadas para utilidad terapéutico de los pacientes con neoplasia malignas, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Managua, Nicaragua; enero 2018 – diciembre 2019. n=56



Fuente: Tabla N° 16

Gráfica N° 17

Principales marcadores de inmunohistoquímica enviados a los pacientes con neoplasia malignas, Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Managua, Nicaragua; enero 2018 – diciembre 2019. n= 260



Fuente: Tabla N° 17