GOBIERNO REGIONAL
LA LIBERTAD

GERENCIA REGIONAL DE
SALUD

Resolución Directoral

Nº 075-2016-GR-LL/GRS/IREN NORTE-DE

Trujillo, 18 de Mayo del año 2016.

VISTO:

El expediente administrativo N° 0001394-2016 que contiene el Informe N° 087-2016-GRLL-GRSS/IRENNORTE/DCC/NORMATIVIDAD de fecha 17 de Mayo de 2016, emitido por el Jefe del Departamento de Control del Cáncer del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luís Pinillos Ganoza" IREN-Norte; quien solicita se emita acto resolutivo mediante el cual se adoptan las Guías de Práctica Clínica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y;

CONSIDERANDO:

Que, con Ordenanza Regional Nº 021-2006-CR/RLL de fecha 07 de Diciembre del 2006, se crea el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luís Pinillos Ganoza" IREN Norte, ante la clara necesidad pública de descentralizar los servicios médicos oncológicos, a fin de detectar y tratar las enfermedades Neoplásicas y desarrollar acciones de Prevención y Promoción de la Salud;

Que, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luís Pinillos Ganoza" IREN Norte, tiene como misión proteger, promover, prevenir y garantizar la atención integral del paciente oncológico, dando prioridad a las personas de escasos recursos económicos; así como, controlar, técnica y administrativamente, a nivel Macro Regional Nor Oriental los servicios de salud de las enfermedades Neoplásicas, y realizar las actividades de investigación y docencias propias del Instituto;

Que, mediante Ley Nº 27658 –Ley Marco de Modernización de la Gestión del Estado— establece que el proceso de modernización de la gestión del Estado tiene como finalidad fundamental la obtención de mayores niveles de eficiencia, priorizando y optimizando el uso de los recursos públicos a fin de alcanzar un Estado descentralizado y desconcentrado.

Que, el Reglamento de Organización y Funciones (ROF) del IREN aprobado con Ordenanza Regional Nº 027-2008-GR-LL-CR, precisa en el literal k) del Artículo 4º que en coordinación con el INEN se deberá innovar, emitir y difundir permanentemente las normas, guías, métodos, técnicas, indicadores y estándares del manejo en el campo oncológico;

Que, del mismo modo, el Art. 16º del ROF, precisa que el Departamento de Control del Cáncer es el órgano Técnico- Normativo encargado de planificar, proponer las normas y conducir, en el ámbito de su influencia, los procesos de promoción de la salud en el campo oncológico, de prevención de enfermedades Neoplásicas, de epidemiologia, de información para la salud, de investigación en oncología y de la docencia y educación especializada en oncología; así como de conducir la formulación, sistematización y difusión de las normas técnicas oncológicas y de los estándares de calidad de los servicios de salud oncológica a nivel Macro Región Nor-Oriental del Perú, a los que controla técnicamente en cumplimiento a las normas vigentes;

Que, en ese contexto mediante Informe N° 057-2015-DNCC-DICON/INEN suscrito por la Directora Ejecutiva del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos y Director de la Dirección de Control del Cáncer, precisan que el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" tiene la facultad de adoptar las Guías de Practica Clínica Institucional;

Que, en ese orden de ideas mediante documento del visto el Jefe del Departamento de Control del Cáncer solicita se emita acto resolutivo mediante el cual se disponga el uso de la Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes oncológicos, Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de la Enfermedad neumonía en pacientes oncológico, Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de tuberculosis pulmonar, Guía de Práctica Clínica de Cáncer Hepatocelular, Guía de Práctica Clínica para Diagnostico y Tratamiento de la Enfermedad de Pancreatitis aguda en Pacientes oncológicos, Guía de Práctica Clínica para Diagnostico y Tratamiento de la Hemorragia Digestiva masiva en pacientes oncológicos, Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de la Enfermedad Coronaria Isquémica, Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de la Enfermedad de Insuficiencia Cardiaca, Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de Cardiotoxicidad por Quimioterapia, Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de Neutropenia Febril, Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de Diabetes Mellitus, Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de la Hipoglicemia, Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de Dislipidemias, Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de la Obesidad, Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento del Hipotiroidismo e Pacientes Oncológicos, Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento del Hipertiroidismo e Pacientes Oncológicos, Guía de Práctica Clínica de Estados Hipo glucemicos agudos en diabetes, Guía de Práctica Clínica de estatus convulsivo, Guía de Práctica Clínica de enfermedad coronaria isquémica, Guía de Práctica Clínica de síndromes isquémicos coronarios agudos en el adulto, Guía de Práctica Clínica de trastornos del equilibrio acido base, Guía de Práctica Clínica de shock hipovolemico, Guía de Práctica Clínica de sepsis, Guía de Práctica Clínica de síndrome de distres respiratorio agudo, Guía de Práctica Clínica de insuficiencia respiratoria aguda, Guía de Práctica Clínica de hipertensión endocraneana, Guía de Práctica Clínica para el control de la emesis inducida por quimioterapia, Guía de Práctica Clínica de Diagnostico y Tratamiento de la Metastasis de primario no Determinado;

Que, mediante Decreto Supremo N° 009-2009-MINAM se aprueban las Medidas de Ecoeficiencia para el Sector Publico y que en su Art. 4°, numeral 4.1.1 dispone el uso de dispositivos magnéticos;

En ejercicio a las atribuciones conferidas por la Ley Nº 27783-Ley de Base de la Descentralización, Ley Nº 27867 – Ley Orgánica de Gobiernos Regionales, Ordenanza Regional Nº 008-2011-GR-LL/CR ROF del GORE-LL, de fecha 16 de Setiembre del 2011, que Modifican el Organigrama Estructural y Reglamento de Organización y Funciones (ROF) del Gobierno Regional de La Libertad, Ordenanza Regional Nº 027-2008-GR-LL/CR que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza"-IREN NORTE, Resolución Ejecutiva Regional Nº 211-2014-GR-LL-PRE, y con las visaciones correspondientes.

SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO.- APROBAR el USO de las **GUIAS DE DE PRACTICA CLINICA**, para el Departamento de Atención Médica Especializada, para el Servicio de Medicina Critica, Servicio de Especialidad Médica y de Consultorio Externo, las mismas que se detallan a continuación:

1. Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes oncológicos.
2. Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de la Enfermedad neumonía en pacientes oncológico.
3. Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de tuberculosis pulmonar.
4. Guía de Práctica Clínica de Cáncer Hepatocelular.
5. Guía de Práctica Clínica para Diagnostico Tratamiento de cirrosis hepática.

6. Guía de Práctica Clínica para Diagnostico y Tratamiento de la Enfermedad de Pancreatitis aguda en Pacientes oncológicos.
7. Guía de Práctica Clínica para Diagnostico y Tratamiento de la Hemorragia Digestiva masiva en pacientes oncológicos.
8. Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de la Enfermedad Coronaria Isquémica.
9. Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de la Enfermedad de Insuficiencia Cardiaca.
10. Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de Cardiotoxicidad por Quimioterapia.
11. Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de Neutropenia Febril.
12. Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de Diabetes Mellitus.
13. Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de la Hipoglicemia.
14. Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de Dislipidemias.
15. Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de la Obesidad.
16. Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento del Hipotiroidismo e Pacientes Oncológicos.
17. Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento del Hipertiroidismo e Pacientes Oncológicos.
18. Guía de Práctica Clínica de Estados Hipo glucemicos agudos en diabetes.
19. Guía de Práctica Clínica de estatus convulsivo.
20. Guía de Práctica Clínica de enfermedad coronaria isquémica.
21. Guía de Práctica Clínica de síndromes isquémicos coronarios agudos en el adulto.
22. Guía de Práctica Clínica de trastornos del equilibrio acido base.
23. Guía de Práctica Clínica de shock hipovolemico.
24. Guía de Práctica Clínica de sepsis.
25. Guía de Práctica Clínica de síndrome de distres respiratorio agudo.
26. Guía de Práctica Clínica de insuficiencia respiratoria aguda.
27. Guía de Práctica Clínica de hipertensión endocraneana.
28. Guía de Práctica Clínica para el control de la emesis inducida por quimioterapia
29. Guía de Práctica Clínica de Diagnostico y Tratamiento de la Metastasis de primario no Determinado.

ARTICULO SEGUNDO: ENCARGAR, la difusión de la presente Resolución al Servicio de Normatividad- Departamento del Control de Cáncer en el marco de la autonomía normativa del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte

ARTICULO TERCERO: ENCARGAR, a la Responsable de La Unidad de Informática la publicación de la presente resolución en la página Web del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte, para conocimiento público.

ARTICULO CUARTO: NOTIFICAR, la presente Resolución Directoral y las Guías de Práctica detalladas en el artículo primero, en el modo y forma de ley, teniendo en cuenta lo dispuesto en el Decreto Supremo N° 009-2009-MINAM.

Regístrese, Comuníquese y Archívese.

MAGV
RNV
UPAE

REGION LA LIBERTAD
GERENCIA REGIONAL DE SALUD
Dr. Marco Antonio Gálvez Villanueva
DIRECTOR EJECUTIVO
IREN-NORTE - Dr. Luis Pinillos Ganoza

GERENCIA REGIONAL DE SALUD IREN NORTE

Distribución:

D.A.E	(01)
SSMED.CRT.	(01)
SS. ESP. MED.	(01)
Consultorio Ext.	(01)
Unidad de Informática	(01)
Archivo	

INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS
"DR. LUIS PINILLOS GANOZA" IREN NORTE

DEPARTAMENTO DE ATENCION MÉDICA ESPECIALIZADA

GUIA DE PRÁCTICA CLINICA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE METASTASIS DE PRIMARIO NO DETERMINADO

TRUJILLO-PERU

2016

M.C. MARCO GALVEZ VILLANUEVA
Director Ejecutivo del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. ROCIO CISNEROS TIPISMANA
Jefe del Departamento de Atención Especializada

M.C. RODRIGO NUÑEZ VILCHEZ
Jefe del Departamento de Control del Cáncer

LIC. CINTHIA YGLESIAS PELÁEZ
Servicio de Normatividad y Control de Servicios Oncológicos

ELABORADO POR:

1. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

ADOPTADO POR:

1. Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas “Luis Pinillos Ganoza” - IREN NORTE
2. Departamento de Atención Médica Especializada
3. Departamento de Control del Cáncer
4. Servicio de Normatividad y Control de Servicios Oncológicos

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA METASTASIS DE PRIMARIO NO DETERMINADO

I.- FINALIDAD

Uniformizar los criterios de diagnóstico y tratamiento de la entidad clínica conocida como metástasis de primario no determinado.

II.- OBJETIVO

- Describir los cuadros clínicos de presentación de la entidad clínica conocida como metástasis de primario no determinado
- Uniformizar los procedimientos y exámenes de ayuda diagnóstica necesarios para poder establecer el probable origen del primario.
- Brindar las recomendaciones para el tratamiento de la metástasis de primario no determinado

III.- AMBITO DE APLICACIÓN

La presente guía es aplicable a todos los establecimientos públicos dependientes del Ministerio de Salud.

IV.- PROCESO A ESTANDARIZAR

4.1.- NOMBRE Y CODIGO

NOMBRE: **metástasis de primario no determinado**

CODIGO CIE-10[1]

C76 **Tumor maligno de otros sitios y de sitios mal definidos**
- C76.0 Tumor maligno de la cabeza, cara y cuello
- C76.1 Tumor maligno del tórax
- C76.2 Tumor maligno del abdomen
- C76.3 Tumor maligno de la pelvis
- C76.4 Tumor maligno del miembro superior
- C76.5 Tumor maligno del miembro inferior
- C76.7 Tumor maligno de otros sitios mal definidos
- C76.8 Lesión de sitios contiguos mal definidos

C77 **Tumor maligno secundario y el no especificado de los ganglios linfáticos**
- C77.0 Tumor maligno de los ganglios linfáticos de la cabeza, cara y cuello
- C77.1 Tumor maligno de los ganglios linfáticos intra torácicos
- C77.2 Tumor maligno de los ganglios linfáticos intra abdominales
- C77.3 Tumor maligno de los ganglios linfáticos de la axila y del miembro
- C77.4 Tumor maligno de los ganglios linfáticos de la región inguinal
- C77.5 Tumor maligno de los ganglios linfáticos de la pelvis
- C77.8 Tumor maligno de los ganglios linfáticos de regiones múltiples
- C77.9 Tumor maligno del ganglio linfático, sitio no especificado

[1] International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) Version for 2010 disponible en: Http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/

C78 Tumor maligno secundario de los órganos respiratorios y digestivos
- C78.0 Tumor maligno secundario del pulmón
- C78.1 Tumor maligno secundario del mediastino
- C78.2 Tumor maligno secundario de la pleura
- C78.3 Tumor maligno secundario de otros órganos respiratorios
- C78.4 Tumor maligno secundario del intestino delgado
- C78.5 Tumor maligno secundario del intestino grueso y del recto
- C78.6 Tumor maligno secundario del peritoneo y del retro peritoneo
- C78.7 Tumor maligno secundario del hígado
- C78.8 Tumor maligno secundario de otros órganos digestivos

C79 Tumor maligno secundario de otros sitios
- C79.0 Tumor maligno secundario del riñón y de la pelvis renal
- C79.1 Tumor maligno secundario de la vejiga, y de otros órganos
- C79.2 Tumor maligno secundario de la piel
- C79.3 Tumor maligno secundario del encéfalo y de las meninges cerebrales
- C79.4 Tumor maligno secundario de otras partes del sistema nervioso y de las
- C79.5 Tumor maligno secundario de los huesos y de la médula ósea
- C79.6 Tumor maligno secundario del ovario
- C79.7 Tumor maligno secundario de la glándula suprarrenal
- C79.8 Tumor maligno secundario de otros sitios especificados

C80 Tumor maligno de sitios no especificados
- C80.X Tumor maligno de sitios no especificados

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIÓN
Comprende un grupo de neoplasias que se presentan principalmente con enfermedad metastásica de tumores malignos, comprobados por histología, y donde luego de realizado el trabajo diagnóstico no es posible definir el origen de la neoplasia[2].

5.2. ETIOLOGÍA
Desconocida

5.3. FISIOPATOLOGÍA
La biología intrínseca de esta enfermedad aún es desconocida[3]

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS IMPORTANTES
Las metástasis de primario no determinado representa entre un 3% a 5% de las neoplasias en general. Las diferentes tasas de incidencia de enumeran a continuación.

EEUU[4]

Incidencia:	Hombres raza blanca	8.9 x 100 000
	Mujeres raza blanca	6.5 x 100 000
	Hombres raza negra	12.5 x 100 000

[2] Pavlidis N, Fizazi K. Cancer of unknown primary. Crit Rev Oncol Hematol 2009; 69:271-80
[3] Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. Eur J Cancer 2003; 39: 1990–2005.
[4] American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2014. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2014

	Mujeres raza negra	8.8 x 100 000
Mortalidad:	Varía de acuerdo a la histología, Supervivencia global a 1 año: 35-40%, a los 2 años: 15-20% a los 5 años: 10%	

PERU

Lima metropolitana 1994-1997[5] (TC)

Incidencia:	Hombres:	4.72 x 100 000
	Mujeres:	5.56 x 100 000
Mortalidad:	Hombres	3.96 x 100 000
	Mujeres:	4.53 x 100 000

Arequipa 2002-2003[6] (TC)

Incidencia:	Hombres:	3.23 x 100 000
	Mujeres:	2.41 x 100 000
Mortalidad:	Hombres:	1.16 x 100 000
	Mujeres:	0.63 x 100 000

Trujillo 1996-2002[7] (TC)

Incidencia:	Hombres:	2.1 x 100 000
	Mujeres:	3.4 x 100 000
Mortalidad:	Hombres:	2.04 x 100 000
	Mujeres:	3.80 x 100 000

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO

6.1.1. SIGNOS Y SINTOMAS

Es muy variado de acuerdo al sitio comprometido por la metástasis.

Por definición el cuadro clínico de una metástasis de primario no determinado es la manifestación inusual de una enfermedad que tiene como principio el manifestarse con compromiso sistémico y sin manifestación de una lesión primaria evidente al momento del diagnóstico.

Se han descrito las siguientes entidades clínicas de manifestación de la enfermedad:

- Metástasis visceral hepática o a sitios múltiples
- Metástasis a los ganglios linfáticos con los subsitios: mediastinal, axilar, cervical e inguinal
- Carcinomatosis peritoneal
- Metástasis pulmonar con o sin derrame pleural aislado
- Metástasis óseas
- Metástasis cerebral
- Metástasis de carcinoma neuroendocrino
- Metástasis de melanoma diseminado

6.1.2. INTERACCION CRONOLÓGICA

Desde el punto de vista clínico, el carcinoma metastásico de primario no determinado se manifiesta por la aparición de la metástasis en relación a su localización primaria. El patrón de presentación al momento del diagnóstico puede brindar pistas del probable origen del primario.

[5] Registro de Cáncer de Lima Metropolitana
[6] Registro de Cáncer Poblacional de Arequipa 2002-2003.
[7] Registro de Cáncer de Trujillo. El Cáncer en Trujillo 1996-2002.

Las metástasis pulmonares son más frecuentes en localizaciones del primario supra diafragmático y las lesiones hepáticas en primarios infra diafragmáticos.

6.2. DIAGNÓSTICO

6.2.1. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

El carcinoma de primario no determinado requiere evaluación histológica para ser categorizado en

- Adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado.
- Carcinomas pobremente diferenciados (incluyendo adenocarcinomas pobremente diferenciados).
- Carcinomas de células escamosas.
- Neoplasias indiferenciadas.
- Carcinomas con diferenciación neuroendocrina.

La presentación clínica es importante para guiar el trabajo diagnóstico y de evaluación de extensión de la enfermedad. Podemos definir algunas condiciones clínicas y sus recomendaciones[8].

6.2.2.1. Metástasis a ganglios cervicales:
El paciente requiere una evaluación que incluya:
Biopsia de la lesión para establecer el diagnostico.
Evaluación de posible primario del tracto aero digestivo superior: nasofaringoscopia, laringoscopia, broncoscopia, esofagoscopia y biopsia de los sitios sospechosos de enfermedad.
Si no es evidente la presencia de lesiones sospechosas debe realizarse biopsias de nasofaringe, base de la lengua, amígdalas; si no existen amígdalas debe realizarse biopsia de la fosa amigdalina y seno piriforme del lado comprometido.
Otros estudios adicionales incluyen resonancia magnética de la región de la cabeza y cuello y ocasionalmente estudio de PET/CT.

6.2.2.2. Metástasis a ganglios axilares:
El compromiso axilar generalmente está relacionado a enfermedad supra diafragmática, en el caso de la mujer debe sospecharse fuertemente la presencia de cáncer de la mama oculto.

6.2.2.3. Metástasis a ganglios inguinales:
Generalmente corresponden a neoplasia escamosa que se originan en el área del genital o digestiva baja.
Esta indicado la evaluación cuidadosa de la vulva, vagina, cuello uterino en la mujer; así como de pene, escroto en los hombres

6.2.2.4. Carcinomas pobremente diferenciados
Existe una población de estos pacientes que tienen enfermedad potencialmente curable como son aquellos que expresan algunas de las siguientes características:

- Edad menor de 50 años
- Distribución en la línea media con metástasis pulmonar múltiple
- Positividad para marcadores de células germinales
- Presencia de gránulos neuroendocrinos
- Velocidad de crecimiento rápido

[8] Bugat R, Bataillard A, Lesimple T et al. Summary of the standards, options and recommendations for the management of patients with carcinoma of unknown primary site. Br J Cancer 2003; 89 (Suppl 1): S59–S66.

- Clínicamente corresponden a tumores de células germinales.

6.2.2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Algoritmo de trabajo diagnóstico de carcinoma de metástasis de primario no determinado.

Ante la presencia de una lesión

- Si no fue biopsiada debe tener biopsia.
- Definir la lesión a biopsiar.
- Si la lesión fue biopsiada debe revisar el material de patología.

Definir si la lesión es maligna

Definir cuál es el tipo de tumor

- Carcinoma
- Melanoma
- Linfoma
- Sarcoma

Si es carcinoma definir el subtipo

- Células germinales
- Carcinoma escamoso
- Carcinoma neuroendocrino
- Carcinoma de órgano sólido

Si es Adenocarcinoma

- Entonces definir el probable órgano de origen

6.3. EXÁMENES AUXILIARES

6.3.1. PATOLOGÍA CLÍNICA.

- Historia clínica minuciosa y examen físico completo (región de la cabeza y cuello, recto, pelvis, próstata y mama)
- Hemograma y bioquímica completa
- Análisis de orina
- Búsqueda de sangre oculta en heces
- AFP, B-HCG, PSA

6.3.2. IMÁGENES:

- Tomografía de tórax, abdomen, pelvis y segmento comprometido
- Mamografía
- RMN de mamas (opcional)
- Tomografía o PET de cabeza y cuello (opcional)
- Gammagrafía ósea
- Endoscopías

6.3.3. EXÁMENES ESPECIALIZADOS COMPLEMENTARIOS

La inmunohistoquímica debe ser rutinariamente aplicada para determinar el probable primario, especialmente en las neoplasias pobremente diferenciadas para descartar enfermedades quimio sensibles y potencialmente curables.

Panel básico de marcadores de inmunohistoquímica

6.3.3.1. INMUNOQUISTOQUIMICA COMPLEMENTARIA PARA MELANOMA, LINFOMA Y SARCOMA

6.3.3.1.1. Melanoma: S100, HMB45 y Melan-A:

S100: Cercano al 100% sensibilidad pero además esta expresado en una minoría de sarcoma, cáncer de mama y tumores linfoides.
S100 puede ser positivo

- Carcinoma de la mama
- Histiocitosis de células de Langerhans

Algunos subtipos de sarcomas
HMB45 y Melan-A: son menos sensibles que S100 pero más específicos

6.3.3.1.2. Linfoma: CLA (CD45RB)

CLA (CD45RB)
Para descartar linfoma anaplásico de células grandes: ALK1 y CD30.
Para descartar sarcoma granulocítico: CD15, CD43, CD68, mieloperoxidasa.
Para subclasificar linfoma
Marcadores de células B CD20 y CD79A
Marcadores de células T CD3
Otros marcadores adicionales: CD2, CD5, CD7, CD10, CD30, proteinas bcl-2 y bcl-6

6.3.3.1.3. Sarcoma:

Vimentina, alfa-actina, desmina, MYOD1, Miogenina, S100, CD34, c-Kit y CD99

6.3.3.2. PANEL DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA TIPÍFICACIÓN DE CARCINOMAS

6.3.3.2.1. Tumor de celulas germinales

PLAP : altamente sensible pero especificidad moderada.
OCT4 : 100% sensible y 100% específico para carcinoma embrionario y seminoma.
AFP : tumor del seno endodermal.
HCG : coriocarcinoma

6.3.3.2.2. Carcinoma ecamoso

CK5/6 y p63 : 80-90% sensibles para carcinoma escamoso y basal, p63 para carcinoma de células transicionales. Aunque también se ve en una minoría de adenocarcinomas especialmente cáncer de mama (fenotipo basal).

6.3.3.2.3. Carcinoma neuroendocrino

Cromogranina, sinaptofisina y PGP9.5: Sensibilidad moderada y altamente específico.
CD56: Más sensible pero no tan específico como la cromogranina.

DIRECCION DE CONTROL DE CANCER V°B° INEN

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS DIRECCIÓN DE MEDICINA INEN

Departamento de Oncología Médica INEN

TTF1: Se expresa en la mayoría de los carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados (células pequeñas) y en algunos tumores "carcinoides" de origen pulmonar.
CDX2: Expresado en tumores "carcinoides" de origen intestinal

6.3.3.2.4. CARCINOMAS DE ORGANO SOLIDO

a.- Carcinoma hepatocelular

Hepar-1: 55-99% sensibilidad con una especificidad de moderada a alta
Demostración de carcinoma canalicular usando CEA policlonal, CD10 o CD13: 100% específico y con sensibilidad de alta a moderada.
AFP: Altamente específico, pero con baja sensibilidade
ISH para albumina: Altamente específico y con sensibilidad moderada pero generalmente no está disponible

b.- Carcinoma renal de células claras.

RCC: Sensibilidad del 55-86% y especificidad del 99%
CD10: Sensibilidad del 70-89% pero con baja a moderada especificidad.

c.- Carcinoma folicular y papilar de tiroides.

TTF1: Alta sensibilidad y moderadamente específico.
Tiroglobulina: Altamente sensible y absolutamente específico.

d.- Carcinoma adrenocortical.

Alfa-inhibina: Sensibilidad del 50-100% y especificidad del 99%
Melan-A (A103): Sensibilidad del 68-100% y especificidad del 99%

6.3.3.3. EXPRESIÓN DE CITOKERATINAS 7 Y 20 EN CARCINOMAS

6.3.3.3.1. CK 20 (+) – CK 7 (+)

Adenocarcinoma gastrointestinal, carcinoma de células transicionales, Páncreas y tracto biliar, Estómago, Ovario (mucinoso: muchos de estos probablemente sean metastásicos del tracto gastrointestinal) (+), Carcinoma de células trancisionales (++)

(+) En caso de sospecha de ca de ovario se puede ampliar a WT-1, aunque no es muy específico, este marcador también ayuda a distinguir entre un nevus melanocítico y un melanoma.
(++) En caso de sospecha de carcinoma de células transicionales se puede ampliar el panel con urotelina.

6.3.3.3.2. CK 20 (+) – CK 7 (-)

Adenocarcinoma, gastrointestinal, Colo-rectal (*), Gástrico, Tumor neuroendocrino del tipo de células de Merkel (pobremente diferenciado)

(*) *En caso de sospecha de cáncer colo-rectal pude ampliarse el panel de IHQ con CEA y COX-2.*

6.3.3.3.3. CK 20 (-) – CK 7 (+)

Adenocarcinomas, Mama (**) , Adenocarcinoma de pulmón (***), Ovario (seroso y endometrioide) Páncreas y vía biliar, Gástrico, Endometrio, Glándula salival, Tumores de tiroides Carcinoma de células trascisionales Mesotelioma maligno, Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado, Carcinoma de células pequeñas

(**) En caso de sospecha de cáncer de mama se puede ampliar el panel con RE, RP, CK19 y GCDFP-15 (este último también en glándulas apocrinas).
(***) En caso de sospecha de cáncer de pulmón se puede ampliar el panel con TTF-1.

DIRECCIÓN DE CONTROL DE CANCER V°B° INEN
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS DIRECCIÓN MEDICINA INEN
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS Departamento de Oncología Médica INEN
Dirección de Normatización, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos V°B° INEN

6.3.3.3.4. CK 20 (-) – CK 7 (-)

Adenocarcinomas más órgano sólido, escamosos y neuroendocrinos Próstata (&) Estomago, Carcinoma escamosos, Tumor a células germinales Riñón células claras, Carcinoma adrenocortical, Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado, Carcinoma de células pequenas, Mesotelioma maligno,Carcinoma hepatocelular (+++)

(+++) En caso de sospecha de carcinoma hepatocelular se puede ampliar el panel con Hep Par-1.
(&)En caso de sospecha de cáncer de próstata se puede ampliar el panel con PSA.

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. MEDIDAS GENERALES Y PREVENTIVAS[9] [10]

Los pacientes deben de ser diferenciados en grupos de características favorables y desfavorables.

6.4.1.1. Metástasis de Primario No Conocido con Características Favorables

Adenocarcinoma
- Mujer con adenopatía axilar aislada
- Mujer con carcinomatosis peritoneal
- Varón con metástasis óseas blásticas o niveles elevados de PSA sérico
- Sitio único de metástasis

Carcinoma escamoso
- Adenopatía cervical
- Adenopatía inguinal

Carcinoma pobremente diferenciado
- Varón joven con lesión mediastinal o retroperitoneal

Carcinomas
- Paciente en buen estado de actividad

6.4.1.2. Metástasis de primario no determinado de características desfavorables

Adenocarcinoma metastásico al hígado o a otros órganos.
Ascitis maligna con histología no-papilar (adenocarcinoma).
Metástasis cerebral múltiple (adenocarcinoma o carcinoma escamoso).
Metástasis pulmonar/pleural múltiple (adenocarcinoma).
Enfermedad ósea metastásica múltiple (adenocarcinoma).

6.4.2. TERAPEUTICA[11]

El tratamiento de la metástasis de primario no determinado principalmente se ha basado en la quimioterapia, estas recomendaciones se basan en niveles de evidencia bajo y cada paciente debe ser evaluado en el contexto clínico individual.

[9] NCCN Occult primary Guidelines Version 1.2014
[10] Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R et al. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. J Clin Oncol 1995; 13: 2094–2103.
[11] Hainsworth JD, Greco FA. Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. N Engl J Med 1993; 329: 257–263.

6.4.2.1. ADENOCARCINOMA SIN CARACTERÍSTICAS ESPECIALES

Los pacientes con adenocarcinoma que no presentan características clínico patológicas bien definidas representan aproximadamente el 60% de los casos. Los tumores presentan, en general, una diferenciación buena o moderada. Se presume que la mayoría de estos pacientes presentan tumores originados en los pulmones, páncreas y vías biliares.
El tratamiento de estos pacientes es a título paliativo.
En caso de metástasis única identificada la cirugía y radioterapia puede ser la terapia a elegir.

ESQUEMAS RECOMENDADOS

PACLITAXEL - CARBOPLATINO[12]

• PACLITAXEL	200 mg/m2	EV	3h	Día 1
• CARBOPLATINO	6AUC	EV		Día 1

Repetir el ciclo cada 3 semanas

PACLITAXEL - CARBOPLATINO[13]

• PACLITAXEL	200 mg/m2	EV	3h	Día 1
• CARBOPLATINO	6AUC	EV		Día 1
• ETOPOSIDO	50 mg alternato con 100 mg durante 10 días			

Repetir el ciclo cada 3 semanas

DOCETAXEL - CARBOPLATINO[14]

• DOCETAXEL	65 mg/m2	EV	Día 1
• CARBOPLATINO	6AUC	EV	Día 1

Repetir el ciclo cada 3 semanas

GEMCITABINA - DOCETAXEL[15]

• GEMCITABINA	1000 mg/m2	EV	Día 1 - Día 8
• DOCETAXEL	75 mg/m2	EV	Día 8

Repetir el ciclo cada 3 semanas(5)

FOLFOX 6 [16]

• Oxaliplatino	85 mg/m2	EV	2h	Día 1

[12] Briasoulis E,Kalofonos H,Bafaloukos D, et al.Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma:A phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study.J Clin Oncol 2000;18:3101-7
[13] Greco F,Burris,H,Erland J,et al.Carcinoma of unknown primary site: Long term follow-up after treatment with paclitaxel,Carboplatin and etoposide.Cancer 2000;89:2655-2660
[14] Pantheroudakis G, Briasoulis E, Kalofonos HP, et al. Docetaxel and carboplatin combination chemotherapy as outpatient palliative therapy in carcinoma of unknown primary: a multicentre Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. Acta Oncol 2008;47(6):1148-1155.
[15] Pouessel D, Culine S, Becht C, et al. Gemcitabine and docetaxel as front-line chemotherapy in patients with carcinoma of an unknown primary site. Cancer 2004;100(6):1257-1261
[16] Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. Br J Cancer 2002;87:393-399

• Leucovorina	400 mg/m2	EV	2h	Día 1
• 5-FU	400 mg/m2	EV	Bolo	Día 1
• 5FU	1200 mg/m2/día	EV	IC	Día 1-2 (total 2400 mg/m2 en 46-48 horas)

Repetir el ciclo cada 2 semanas

CAPOX[17]

• Oxaliplatino	130 mg/m2	EV	2h	Día 1
• Capecitabina	850 -1000 mg/m2	VO		x 14 días (2 veces al día)

Repetir el ciclo cada 3 semanas

DOCETAXEL – CISPLATINO – 5FU[18]

• Docetaxel	75mg/m2	EV	Día 1
• Ciplatino	75mg/m2	EV	Día 1
• 5-FU	750mg/m2/d	IC	Día 1-5

Repetir el ciclo cada 3 semanas

PACLITAXEL – CISPLATINO [19]

• Paclitaxel	175mg/m2	EV	Día1
• Cisplatin	60mg/m2	EV	Día 1

Repetir el ciclo cada 3 semanas

DOCETAXEL - CISPLATINO[20]

• Docetaxel	60mg/m2	EV	Día 1
• Cisplatino	80mg/m2	EV	Día 1

Repetir el ciclo cada 3 semanas

CISPLATINO – 5FU[21]

• Cisplatino	20mg/m2	EV	Día 1-5
• Fluorouracilo	700mg/m2	IC/24h	Día 1-5

Repetir el ciclo cada 4 semanas

6.4.3. Efectos adversos con el tratamiento

[17] Cassidy J, Clarke S, Diaz Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:2006-12.

[18] Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. J Natl Cancer Inst. 2009;101(7):498-506

[19] Park YH, Ryoo BY, Choi SJ, et al. A phase II study of Paclitaxel plus cisplatin chemotherapy in an unfavourable group of patients with cancer of unknown primary site. Jpn J Clin Oncol 2004;34(11):681-685

[20] Mukai H, Katsumata N, Ando M, et al. Safety and efficacy of a combination of docetaxel and cisplatin in patients with unknown primary cancer. Am J Clin Oncol 2010;33(1):32-35.

[21] Kusaba H, Shibata Y, Arita S, et al. Infusional 5-fluorouracil and cisplatin as first-line chemotherapy in patients with carcinoma of unknown primary site. Med Oncol 2007;24(2):259-264

Los efectos adversos que se pueden observar con este tratamiento son mencionados en relación a cada uno de las drogas utilizadas en los esquemas combinados que se disponen y se utilizan frecuentemente.

Carboplatino

Supresión de la médula ósea con posibles complicaciones infecciosas o hemorrágicas, anemia, vómitos, dolor abdominal, anorexia, diarrea, estreñimiento, neuropatías periféricas, ototoxicidad, trastornos visuales, alteración del gusto, síntomas del SNC, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, cambios electrolíticos, reacciones de hipersensibilidad, reacciones en el lugar de la inyección , dolor, astenia, alopecia, malestar general, la hipertensión; respiratorias, genitourinarias, las mucosas, los eventos cardiovasculares; El síndrome urémico hemolítico: rara
Supresión de la médula ósea relacionada con la dosis. Ancianos. La disfunción renal. Monitorear los recuentos sanguíneos con frecuencia; no repita la dosis hasta que el recuento de neutrófilos sea> 2.000 y las plaquetas son> 100 000. Anemia (se pueden necesitar transfusiones). Premedicación con antieméticos; aumentar el tiempo de infusión o dividiendo la dosis diaria total en 5 días puede reducir la emesis. La terapia con platino anterior. Pérdida de la visión con dosis superiores a las recomendadas.

Cisplatino

La nefrotoxicidad, neurotoxicidad (por ejemplo, las neuropatías periféricas), ototoxicidad, mielosupresión, anemia hemolítica, marcado náuseas y vómitos, toxicidad vascular (por ejemplo, MI, TIA), alteraciones electrolíticas, hiperuricemia, SIADH, hepatotoxicidad, reacciones anafilácticas
Monitor de línea de base y la función renal de pre-tratamiento, electrolitos, la función auditiva; hacer hemogramas periódicos (semanales), pruebas de función hepática, examen neurológico. Hidrato paciente antes de la dosificación. Evitar extravasación. Ancianos.

Oxaliplatino

Neuropatía sensorial periférica, neutropenia, trombocitopenia, anemia, molestias gastrointestinales, aumento de las enzimas hepáticas, vómitos, fatiga, estomatitis; reacciones de hipersensibilidad (monitor), fibrosis pulmonar (puede ser mortal), hepatotoxicidad.
Tener epinefrina, corticosteroides, antihistamínicos disponibles durante la infusión. Suspender si sospecha una enfermedad pulmonar intersticial o fibrosis pulmonar. Monitor para la neuropatía; reducir la dosis o suspender si es necesario. Insuficiencia renal. Monitorear leucocitos con diferencial, hemoglobin, las plaquetas, los de química sanguínea (incluyendo ALT, AST, bilirrubina, creatinina) antes de cada tratamiento. Evitar extravasación. Embarazo (Cat.D); evitar su uso. Lactancia: No se recomienda.

Paclitaxel

Supresión de la médula ósea (por ejemplo, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia), reacciones en el lugar inj, infecciones, hipotensión, bradicardia, reacciones de hipersensibilidad (si es grave, no volverse a exponer), neuropatía periférica, mialgia, artralgia, molestias gastrointestinales, mucositis, alopecia, ECG anormal, enzimas hepáticas elevadas.

Docetaxel

Disfunción hepática; bilirrubina> LSN, SGOT y / o SGPT> 1.5XULN concomitante con fosfatasa alcalina> 2.5XULN: no se recomienda. Obtener la bilirrubina, AST / ALT, y los valores de fosfatasa alcalina antes de cada ciclo. Monitorear los recuentos de sangre periférica con frecuencia (neutrófilos esp.,

DIRECCION DE CONTROL DE CANCER V°B° INEN
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS DIRECCION DE MEDICINA INEN
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS Departamento de Oncología Médica INEN
Unidad de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos V°B°

plaquetas). Derrames preexistente. Embarazo (Cat.D; utilizar anticonceptivos adecuados); madres lactantes: no se recomienda.
Infecciones, neutropenia, anemia, neutropenia febril, reacciones en el lugar de la inyección, reacciones de hipersensibilidad, trombocitopenia, neuropatía, disguesia, disnea, estreñimiento, anorexia, alteraciones de las uñas, la retención de líquidos, astenia, dolor, molestias gastrointestinales, mucositis, alopecia, mialgias; reacciones cutáneas (eritema, edema, descamación), leucemia mieloide aguda.

Etoposido

Molestias gastrointestinales, mucositis, la mielosupresión (especialmente neutropenia, trombocitopenia, puede ser fatal), alopecia, fiebre, infecciones, neurotoxicidad periférica; reacciones de hipersensibilidad, la leucemia aguda miekloide es rara.

Gemcitabina

La mielosupresión, náuseas, vómitos, elevación de las transaminasas, proteinuria, hematuria, erupción cutánea, prurito, disnea, edema, síntomas de gripe, infección, alopecia, neurotoxicidad, otros; raros: insuficiencia renal o hepática, síndrome urémico hemolítico, síndrome de fuga capilar.
No debe utilizarse en combinación con la radioterapia. Suspender de inmediato si se produce toxicidad pulmonar grave, el síndrome urémico hemolítico, o síndrome de fuga capilar. Insuficiencia renal o hepática. Evaluar la función renal y hepática antes del tratamiento, después de forma periódica. Suspender si la lesión hepática severa se desarrolla. Monitor para la mielosupresión; obtener hemogramas, plaquetas antes de cada dosis. Ancianos. Embarazo (Cat.D), las madres lactantes: no se recomienda.

5-FU

Estomatitis esophagopharyngitis, molestias gastrointestinales, anorexia, leucopenia, alopecia, dermatitis, síndrome mano-pie
Estrecho margen de seguridad; supervisar para la toxicidad. Considere la posibilidad de hospitalización de 1 ° curso. Historia de altas dosis de irradiación pélvica. Uso anterior de agentes alquilantes. Amplia afectación de la médula ósea por tumores metastásicos. Insuficiencia renal o hepática. Suspender si aparecen signos de toxicidad (por ejemplo, estomatitis, esophagopharyngitis, leucopenia, vómitos intratables, diarrea, ulceración o hemorragia gastrointestinal, trombocitopenia, hemorragia). Monitorear leucocitos con diferencial antes de cada dosis. Evitar extravasación. Embarazo (Cat.D); evitar su uso. Lactancia: No se recomienda.

Capecitabine

Diarrea, linfopenia, enterocolitis necrotizante, síndrome mano-pie, molestias gastrointestinales, estomatitis, fatiga, dermatitis, anorexia, cardiotoxicidad, supresión de la médula ósea, discrasias sanguíneas, hiperbilirrubinemia, parestesias, irritación de los ojos, fiebre, dolor de cabeza, edema, mareos, insomnio , mialgia, deshidratación, alteraciones de las uñas, dolor en las extremidades, decoloración de la piel, alopecia.

6.4.4. Signos de alarma

Los pacientes deben ser monitorizados para la presencia de complicaciones que signifiquen una emergencia oncológica como: trastornos metabólicos, metástasis cerebral, síndromes de compresión medular, etc.

6.4.5. Criterios de alta

Los pacientes continuaran control y seguimiento en una unidad de oncología o de cuidados paliativos según sin evolución y necesidad terapéutica.

6.4.6. Pronóstico

El pronóstico de esta condición clínica es malo.

6.5. COMPLICACIONES

Las complicaciones del tratamiento están desarrolladas en relación a los esquemas más utilizados para esta condición clínica.
Se describen los eventos adversos reportados de acuerdo a los criterios comunes de toxicidad para cada uno de los esquemas utilizados.

6.5.1 Carboplatino – Paclitaxel:

Se observarón la mayoría de pacientes recibió G-CSF como profilaxis, por lo que la mielotoxicidad fue rara. 02 pacientes fallecieron por neutropenia febril.
Fue necesario modificación de dosis en 06/75 casos.
Neurotoxicidad G III: 4.1%. Granulocitopenia G III-IV: 6.6%

6.5.2. Paclitaxel – Carboplatino – Etoposido:

La principal toxicidad es hematológica: los grados 3-4 de Leucopenia: 33% y de Trombocitopenia: 12%. No existen datos de necesidad de modificación de dosis.

6.5.3. Carboplatino – Docetaxel:

Pacientes divididos en: Riesgo Favorable (24) y Riesgo Desfavorable (21)
En algunos pacientes del Grupo de Riesgo Desfavorable se optó por retirar el tratamiento por deterioro clínico debido a progresión o fatiga extrema (no existe dato numérico y/o porcentual).
La toxicidade grado 3-4 relevante fueron: Neutropenia 26%, Neutropenia Febril 7%, Anemia: 6%, Trombocitopenia: 4% Fatiga: 4%, Hepatotoxicidad: 2%.

6.5.4. Gemcitabina – Docetaxel:

06 pacientes salieron del estúdio por toxicidad:, 01 por shock séptico fatal, 01 por anasarca, 01 dermatitis extensa, 03 astenia. Las toxicidades más relevantes grados 3-4, Neutropenia: 48%, Astenia: 3%, Diarrea: 2%

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRA REFERENCIA

La referencia y contra-referencia deben seguir lo establecido en la norma técnica N° 018- MINSA / DGSP-V.01: "norma técnica del sistema de referencia y contra-referencia de los establecimientos del Ministerio de Salud"

6.6.1. REFERENCIA

Los pacientes con presunción diagnóstica deben ser referidos para tratamiento a un centro especializado que cuente con un equipo médico multidisciplinario entrenado en el tratamiento de la patología referida

6.6.2. CONTRA-REFERENCIA

Para los pacientes con enfermedad activa o localizada en remisión el seguimiento debe estar determinado por la necesidad de control clínico.
Las pruebas de laboratorio necesarias deben estar basadas en las necesidades clínicas del paciente.

Los pacientes con enfermedad incurable deben recibir el adecuado tratamiento de soporte y paliativo, discutir las condiciones necesarias del final de la vida con la familia y manejo adecuado de los síntomas.

6.7. FLUXOGRAMA / ALGORITMO

Diagrama 1 – metástasis de carcinoma escamoso

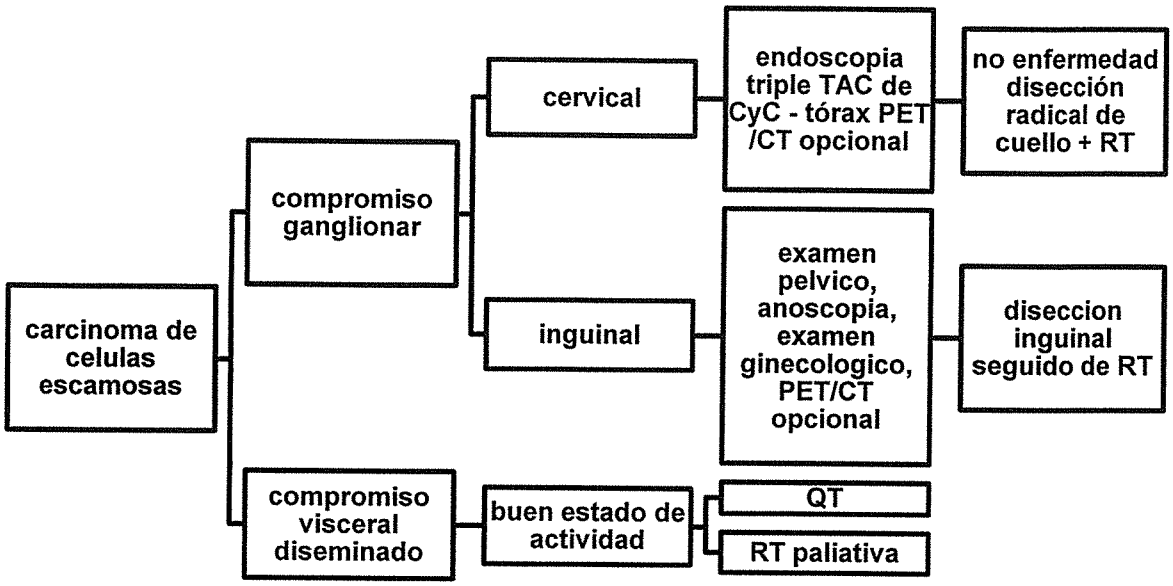


Diagrama 2 – metástasis de carcinoma indiferenciado y de células neuroendocrinas

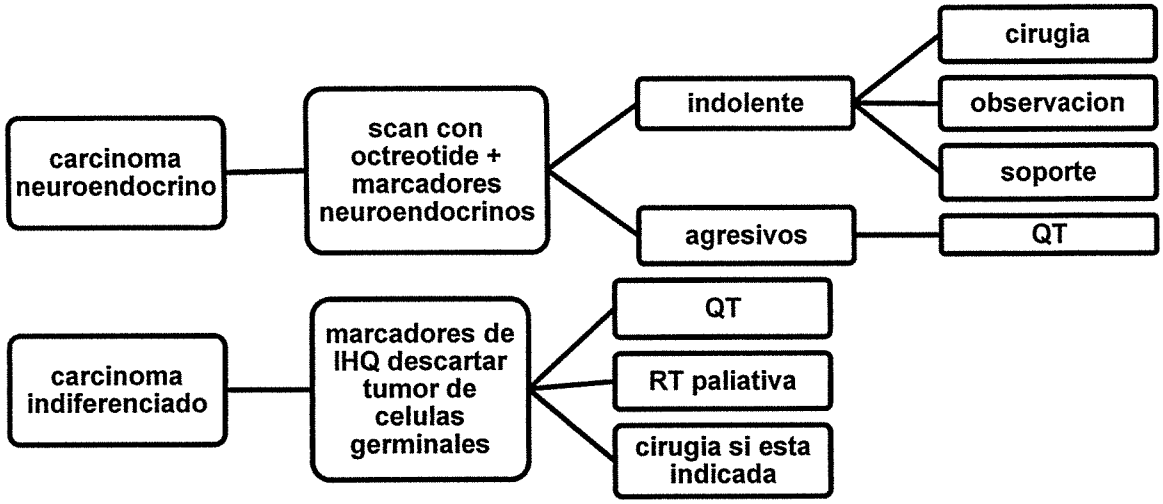
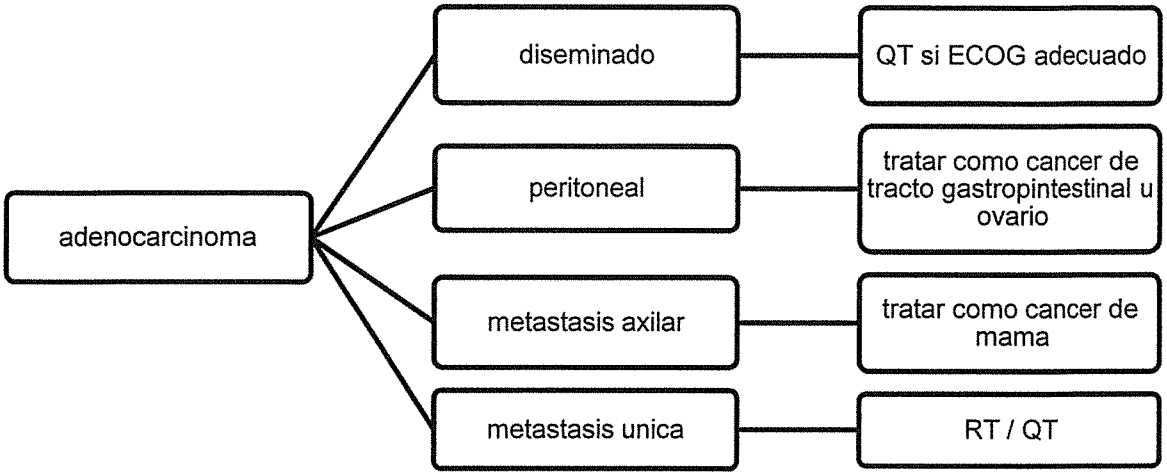


Diagrama 3 – metástasis de adenocarcinoma



VII. ANEXOS

7.1.1. ANEXO N° 1: PANEL BASICO DE INMUNOHISTOQUIMICA

PANEL DE INMUNOHISTOQUIMICA BASICO EN UN GRUPO AMPLIO DE NEOPLASIAS			
	MARCADORES EPITELIALES (pan-citokeratina AE1/3)	**MARCADORES MELANOCITICOS (S100)**	**MARCADORES DE LINFOMA (CLA)**
Carcinoma	Positivo	Usualmente negativo	Negativo
Melanoma	Negativo	Positivo	Negativo
Linfoma	Negativo	Negativo	Positivo
Sarcoma	Usualmente negativo	Generalmente negativo pero positivo en los tumores de la vaina nerviosa	Negativo
Este cuadro es un principio de utilidad general, siempre existen la excepciones, ningún marcador es altamente específico y sensible			

7.1.2. ANEXO N° 2:
Perfil de inmunohistoquímica para melanoma – linfoma – sarcoma

INMUNOQUISTOQUIMICA COMPLEMENTARIA PARA MELANOMA, LINFOMA Y SARCOMA
Melanoma : S100, HMB45 y Melan-A
S100: Cercano al 100% sensibilidad pero además esta expresado en una minoría de sarcoma, cáncer de mama y tumores linfoides. S100 puede ser positivo • Carcinoma de la mama • Histiocitosis de células de Langerhans • Algunos subtipos de sarcomas
HMB45 y Melan-A: son menos sensibles que S100 pero más específicos
Linfoma: CLA (CD45RB) CLA (CD45RB) Para descartar linfoma anaplásico de células grandes: ALK1 y CD30. Para descartar sarcoma granulocítico: CD15, CD43, CD68, mieloperoxidasa. Para subclasificar linfoma Marcadores de células B CD20 y CD79A Marcadores de células T CD3 Otros marcadores adicionales: CD2, CD5, CD7, CD10, CD30, proteinas bcl-2 y bcl-6
Sarcoma: Vimentina, alfa-actina, desmina, MYOD1, Miogenina, S100, CD34, c-Kit y CD99

7.1.3. ANEXO N° 3:

Panel de inmunohistoquímica para tipificación de carcinomas

INMUNOQUISTOQUIMICA PARA TIÍFICACION DE CARCINOMAS
TUMOR DE CELULAS GERMINALES
PLAP : altamente sensible pero especificidad moderada.
OCT4 : 100% sensible y 100% específico para carcinoma embrionario y seminoma.
AFP : tumor del seno endodermal.
HCG : coriocarcinoma
CARCINOMA ESCAMOSO
CK5/6 y p63 : 80-90% sensibles para carcinoma escamoso y basal, p63 para carcinoma de células transicionales. Aunque también se ve en una minoría de adenocarcinomas especialmente cáncer de mama (fenotipo basal).
CARCINOMA NEUROENDOCRINO
Cromogranina, sinaptofisina y PGP9.5: Sensibilidad moderada y altamente específico.
CD56: Más sensible pero no tan específico como la cromogranina.
TTF1: Se expresa en la mayoría de los carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados (células pequeñas) y en algunos tumores "carcinoides" de origen pulmonar.
CDX2: Expresado en tumores "carcinoides" de origen intestinal
CARCINOMAS DE ORGANO SOLIDO
Carcinoma hepatocelular
Hepar-1: 55-99% sensibilidad con una especificidad de moderada a alta
Demostración de carcinoma canalicular usando CEA policlonal, CD10 o CD13: 100% específico y con sensibilidad de alta a moderada.
AFP: Altamente específico, pero con baja sensibilidad
ISH para albumina: Altamente específico y con sensibilidad moderada pero generalmente no está disponible
Carcinoma renal de células claras.
RCC: Sensibilidad del 55-86% y especificidad del 99%
CD10: Sensibilidad del 70-89% pero con baja a moderada especificidad.
Carcinoma folicular y papilar de tiroides.
TTF1: Alta sensibilidad y moderadamente específico.
Tiroglobulina: Altamente sensible y absolutamente específico.
Carcinomaadrenocortical.
Alfa-inhibina: Sensibilidad del 50-100% y especificidad del 99%
Melan-A (A103): Sensibilidad del 68-100% y especificidad del 99%

7.1.43. ANEXO N° 4:

Panel de Expresión de citokeratinas 7 y 20 en carcinomas

	CK7-Positiva	CK7-Negativa
CK20-positiva	Adenocarcinoma gastrointestinal carcinoma de células transicionales Páncreas y tracto biliar Estómago Ovario (mucinoso: muchos de estos probablemente sean metastásicos del tracto gastrointestinal) (+) Carcinoma de células trancisionales (++)	Adenocarcinoma gastrointestinal Colo-rectal (*) Gástrico Tumor neuroendocrino del tipo de células de Merkel (pobremente diferenciado)
CK20-negativa	Adenocarcinomas Mama (**) Adenocarcinoma de pulmón (***) Ovario (seroso y endometrioide) Páncreas y vía biliar Gástrico Endometrio Glándula salival Tumores de tiroides Carcinoma de células trascisionales Mesotelioma maligno Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado Carcinoma de células pequeñas	Adenocarcinomas más órgano sólido, escamosos y neuroendocrinos Próstata (&) Estomago Carcinoma escamosos Tumor a células germinales Riñón células claras Carcinoma adrenocortical Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado Carcinoma de células pequeñas Mesotelioma maligno Carcinoma hepatocelular (+++)

(*) En caso de sospecha de cáncer colo-rectal pude ampliarse el panel de IHQ con CEA y COX-2.
(**) En caso de sospecha de cáncer de mama se puede ampliar el panel con RE, RP, CK19 y GCDFP-15 (este último también en glándulas apocrinas).
(***) En caso de sospecha de cáncer de pulmón se puede ampliar el panel con TTF-1.
(+) En caso de sospecha de ca de ovario se puede ampliar a WT-1, aunque no es muy específico, este marcador también ayuda a distinguir entre un nevus melanocítico y un melanoma.
(++) En caso de sospecha de carcinoma de células transicionales se puede ampliar el panel con urotelina.
(+++) En caso de sospecha de carcinoma hepatocelular se puede ampliar el panel con Hep Par-1.
(&)En caso de sospecha de cáncer de próstata se puede ampliar el panel con PSA.

DIRECCION DE CONTROL DE CANCER V°B° INEN

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS DIRECCION MEDICINA INEN

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS Departamento de Oncologia Médica INEN

Dpto. de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos V°B° INEN

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Classifications. International Classification of Diseases (ICD).
2. Pavlidis N, Fizazi K. Cancer of unknown primary. Crit Rev Oncol Hematol 2009; 69:271-80
3. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. Eur J Cancer 2003; 39: 1990–2005.
4. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2014. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2014
5. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana
6. Registro de Cáncer Poblacional de Arequipa 2002-2003.
7. Registro de Cáncer de Trujillo. El Cáncer en Trujillo 1996-2002.
8. Bugat R, Bataillard A, Lesimple T et al. Summary of the standards, options and recommendations for the management of patients with carcinoma of unknown primary site.Br J Cancer 2003; 89 (Suppl 1): S59–S66.
9. NCCN Occult primary Guidelines Version 1.2014
10. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R et al. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. J Clin Oncol 1995; 13: 2094–2103.
11. Briasoulis E,Kalofonos H,Bafaloukos D, et al.Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma:A phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study.J Clin Oncol 2000;18:3101-7
12. Greco F,Burris,H,Erland J,et al.Carcinoma of unknown primary site: Long term follow-up after treatment with paclitaxel,Carboplatin and etoposide.Cancer 2000;89:2655-2660
13. Pantheroudakis G, Briasoulis E, Kalofonos HP, et al. Docetaxel and carboplatin combination chemotherapy as outpatient
14. palliative therapy in carcinoma of unknown primary: a multicentre Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. Acta Oncol 2008;47(6):1148-1155.
15. Pouessel D, Culine S, Becht C, et al. Gemcitabine and docetaxel as front-line chemotherapy in patients with carcinoma of an unknown primary site. Cancer 2004;100(6):1257-1261
16. Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. Br J Cancer 2002;87:393-399
17. Cassidy J, Clarke S, Diaz Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with
18. fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:2006-12.
19. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. J Natl Cancer Inst. 2009;101(7):498-506
20. Park YH, Ryoo BY, Choi SJ, et al. A phase II study of Paclitaxel plus cisplatin chemotherapy in an unfavourable group of patients with cancer of unknown primary site. Jpn J Clin Oncol 2004;34(11):681-685
21. Mukai H, Katsumata N, Ando M, et al. Safety and efficacy of a combination of docetaxel and cisplatin in patients with unknown primary cancer. Am J Clin Oncol 2010;33(1):32-35.
22. Kusaba H, Shibata Y, Arita S, et al. Infusional 5-fluorouracil and cisplatin as first-line chemotherapy in patients with carcinoma of unknown primary site. Med Oncol 2007;24(2):259-264