

XXV CONGRESO DE LA SEAP-IAP

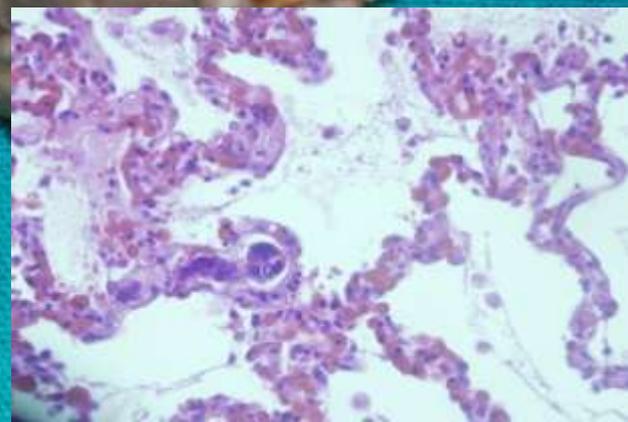
ZARAGOZA 19-21 Mayo 2001

TUMORES DE ORIGEN DESCONOCIDO

ALGORITMOS/PROTOCOLOS DE
INMUNODIAGNÓSTICO

Dr. Angel Concha
HUVN. Granada



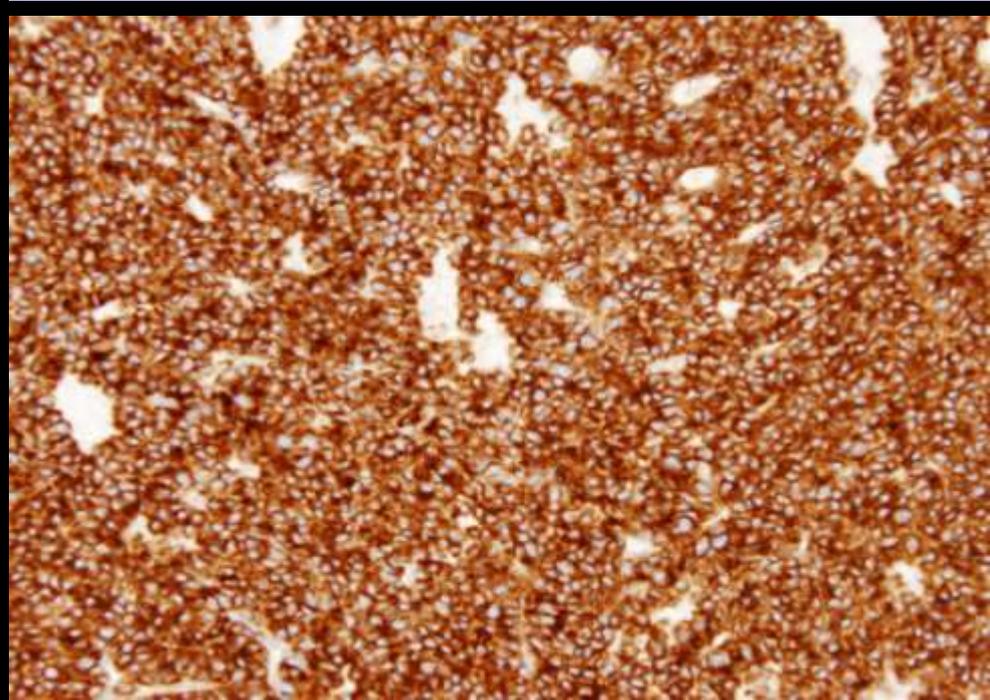
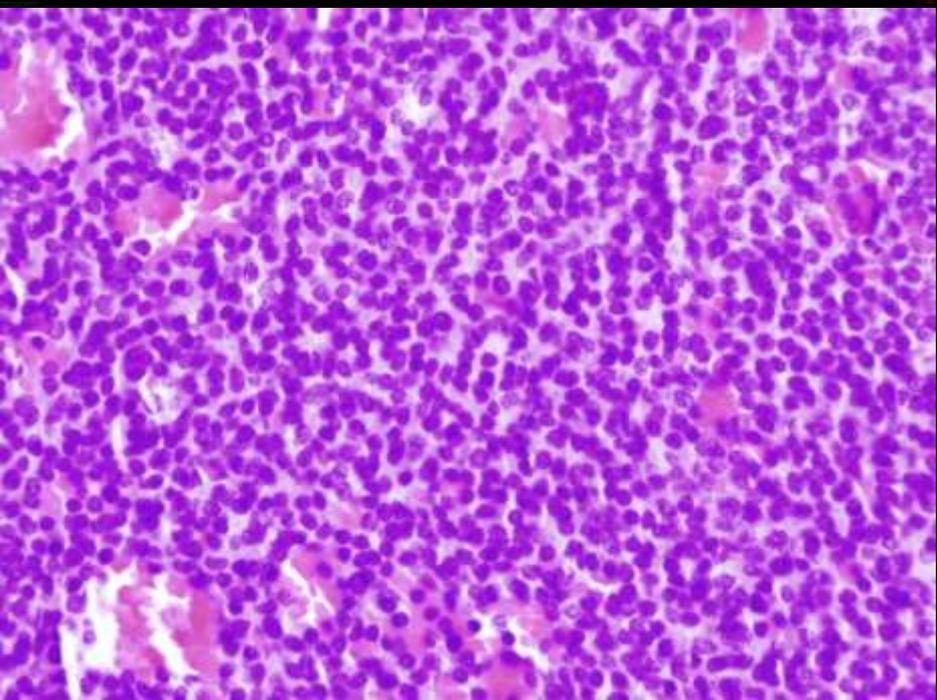
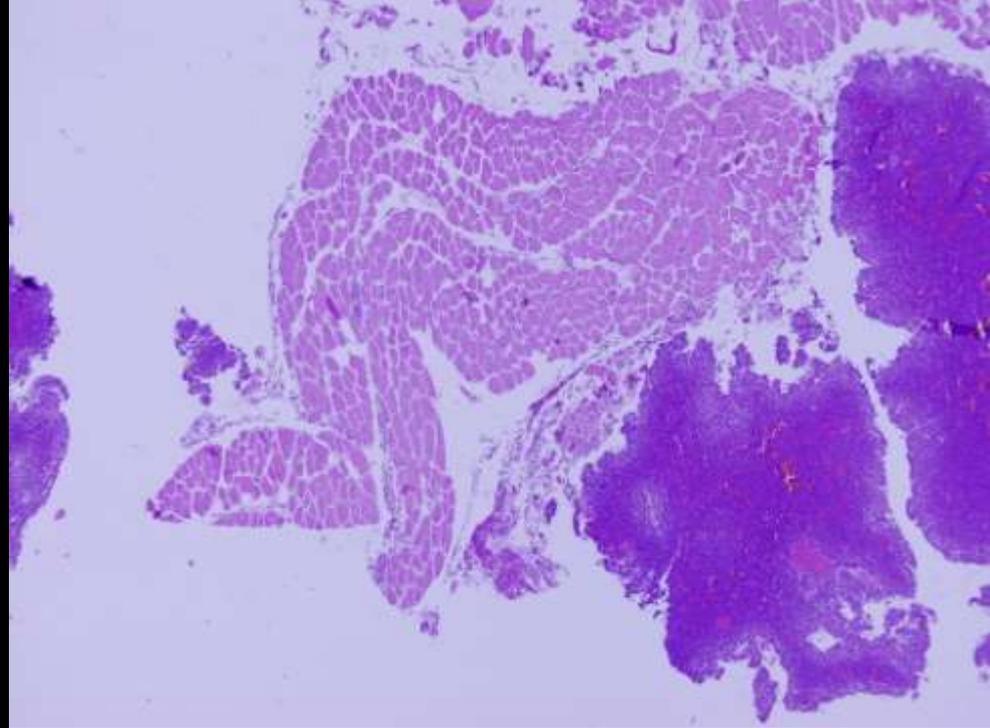


IHQ-Diagnóstico Diferencial

- Proliferación neoplásica **vs** pseudotumoral
- Naturaleza benigna **vs** maligna
- Lesión precursora **vs** infiltrante
- Comportamiento incierto **vs** agresivo
- Estirpe epitelial **vs** no-epitelial
- Proceso multicéntrico **vs** tumores múltiples
- 2º neoplasia **vs** recurrencia
- Tumor primitivo **vs** metastásico
- **IDENTIFICACIÓN DE TUMOR DE ORIGEN DESCONOCIDO**

Historia Clínica

- Anamnesis
- Exploración
- Antecedentes personales
- Antecedentes familiares
- Pruebas complementarias
 - Laboratorio: Marcadores Tumoraes
 - Imagen: Rx, Eco, TAC, RMN, PET



Anatomía Patológica

- Datos Clínicos: edad, género, localización, distribución, tratamientos previos.
- Datos Complementarios: radiológicos, analíticos, genéticos, microbiológicos.
- Estudio Macroscópico
- Estudio Histológico
- Fenotipo
- Ultraestructura
- Citogenética
- Patología Molecular



Correlación Clínico-Patológica

- Principales tipos de tumores que causan metástasis a distancia:
 - Carcinomas: pulmón, páncreas, mama, próstata, gastrointestinales, ovario, tiroides, cabeza y cuello, neuroendocrinos
 - Linfomas:
 - Melanomas:
 - Sarcomas:
- Principales lugares receptores de metástasis de tumores primitivos:
 - Ganglios Linfáticos, Hígado, Pulmón, SNC, Hueso, Peritoneo, Piel y Partes Blandas

Diagnóstico Diferencial

*Tipo celular

Patrón microscópico

Clasificación histológica

- “grano de avena”: carcinomas neuroendocrinos de pulmón....
- “células claras”: carcinomas de células renales....
- “oxífilas”: tumores renales y endocrinos (tiroides, paratiroides)..
- “rabdoides”: tumores renales y extrarrenales....
- “hepatoides”: tumores hepáticos y de ovario....
- “vacuoladas”: adenocarcinomas....
- pigmentadas: melanina, biliar, hierro,
- mucosecretoras: “anillo de sello”, “caliciformes”, “endocervical”
- otras: “granulares”, “cromófobas”, “tachuela”, “osteoclasto-like”

Diagnóstico Diferencial

Tipo celular

*Patrón microscópico

Clasificación histológica

- Lobulillar: mama, neuroendocrinos, estómago, melanoma*
- Cribiforme: mama, próstata, endometrio-endocervix
- Mucinoso: gastro-intestinal, mama
- Mixoide: sarcomas, snc
- Papilar: tiroides, riñón, mama, ovario, mesotelio, ependimomas
- Tubular: mama, ovario, pulmón, gastro-intestinal, endometrio
- Folicular: tiroides, granulosa, riñón
- Alveolar: pulmón, riñón, sarcomas
- Insular: tiroides, neuroendocrinos, mama
- Trabecular: tiroides, neuroendocrinos, mama, ovario
- Sólido: hígado, riñón, suprarrenal, melanomas*, otros
- Otros: basaloide, linfopitelioma-like, medular, condilomatoso

Diagnóstico Diferencial

Tipo celular

Patrón microscópico

* Clasificación histológica

- **Carcinomas:**

- Epidermoides: tracto aerodigestivo superior, pulmón, tracto genital inferior
- Adenocarcinomas: sistémicos
- Transicionales: tracto urinario, ovario, tracto aerodigestivo y cloacogénico
- Neuroendocrinos: tiroides, pulmón, gastro-intestinales, pancreas, piel
- Parenquimatosos: hígado, riñón, suprarrenal, pancreas-salivar
- Indiferenciados: cualquier origen

- **Sarcomas:**

- Fusocelulares: histiocitomas, fibrosarcomas, musculares, vasculares,....
- Epitelioides: s. epitelioides, leiomiomas, hemangiosarcomas,...
- Otros/mixtos: s. sinoviales, alveolares, mixoides, liposarcomas, óseos...

- **Linfomas:**

- **Melanomas:**

- **SNC:**

Grupos morfológicos

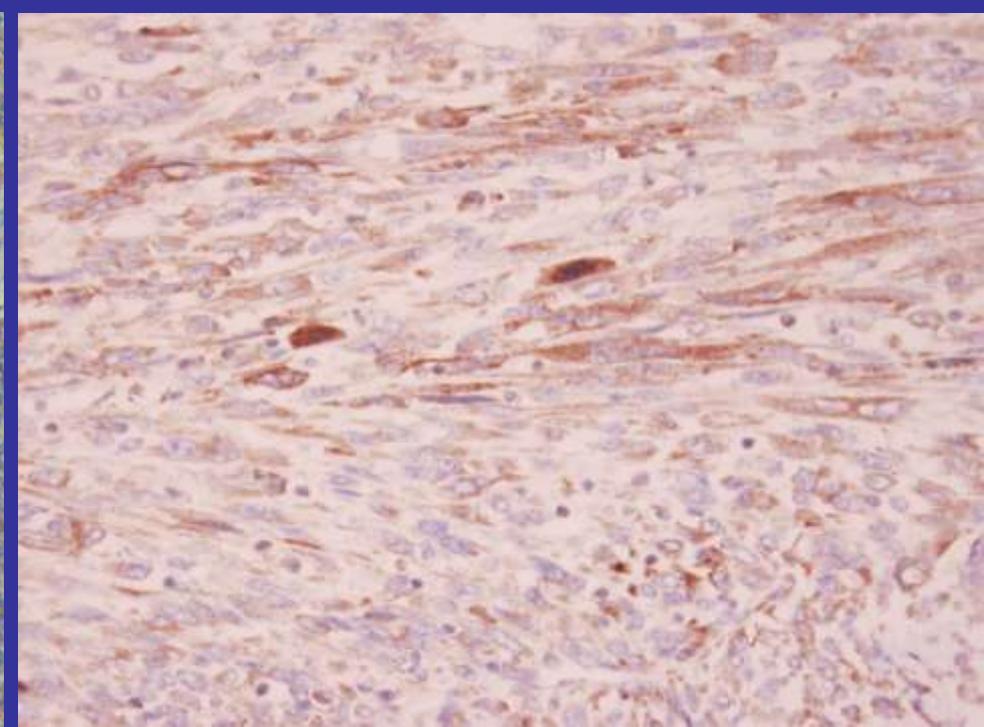
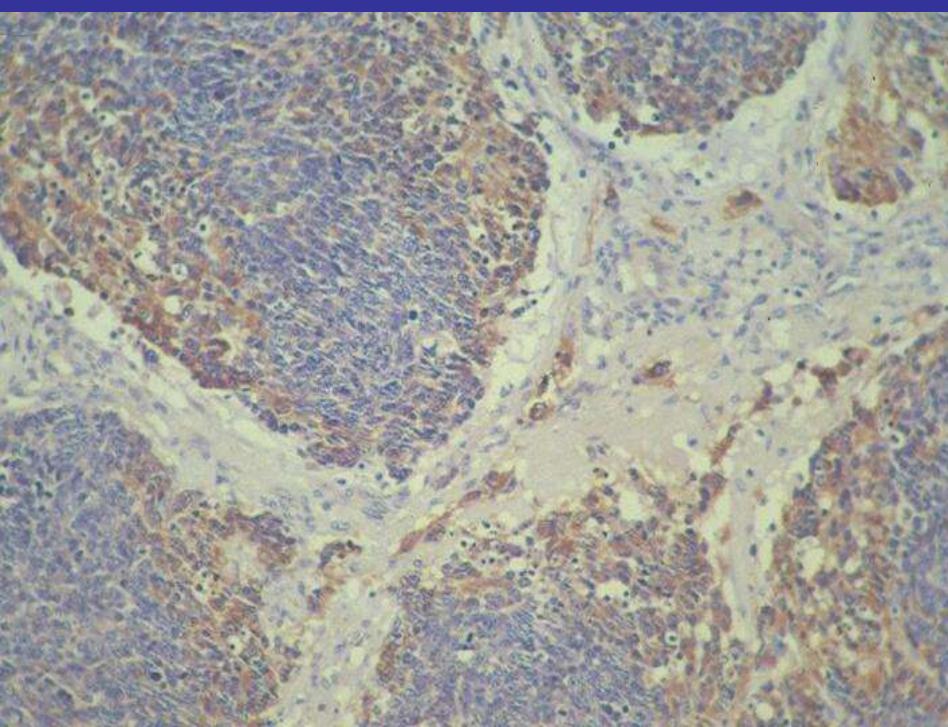
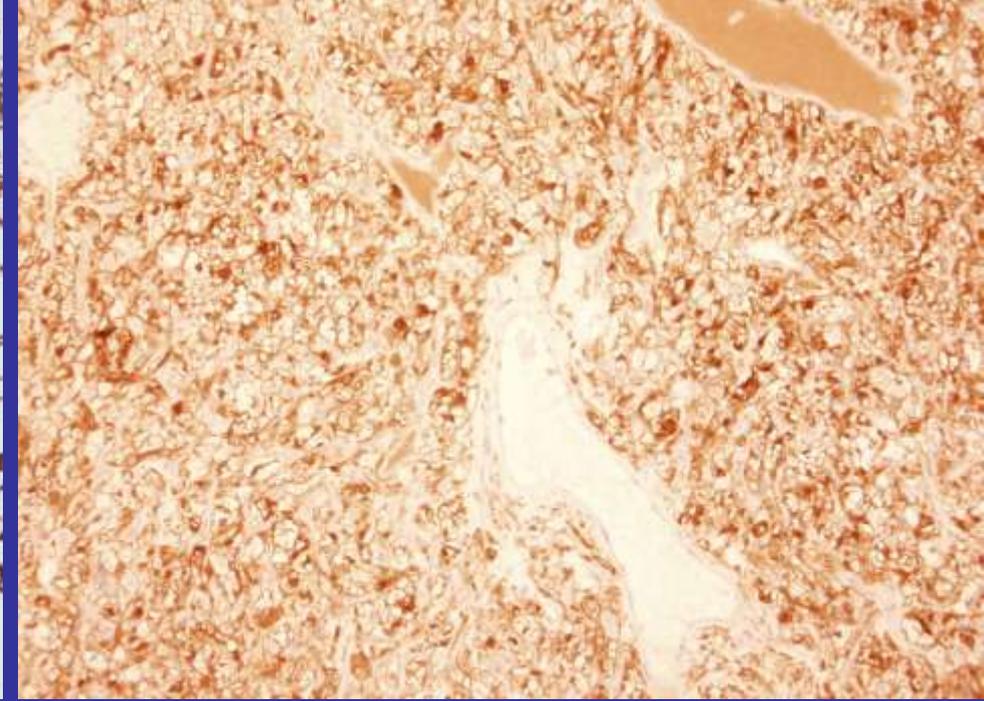
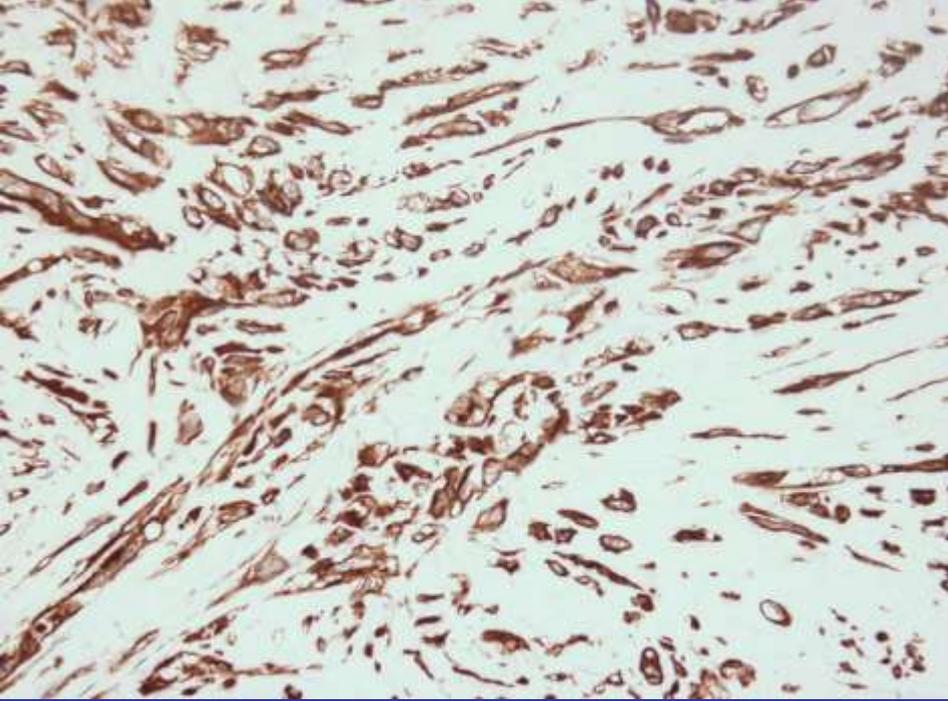
- Tumores de células epitelioides: **grandes poligonales y cohesivas: Carcinomas**
- Tumores de células fusiformes: **elongadas y en haces entrelazados: Sarcomas**
- Tumores de células pequeñas y redondas: **con escaso citoplasma (azules): S. Ewing/PNET**
- Tumores pleomórficos: **Melanomas**
- Tumores linfocitoides: **nodulares, difusos, angiocéntricos: Linfomas**

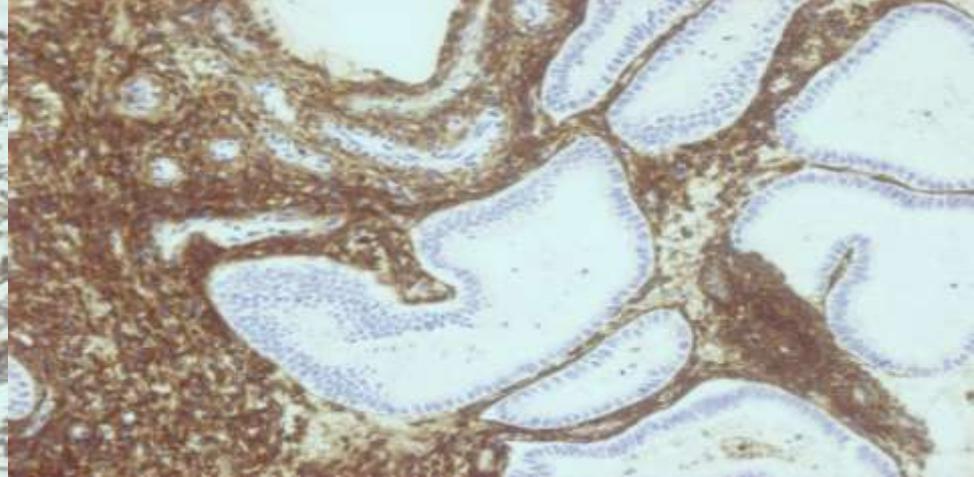
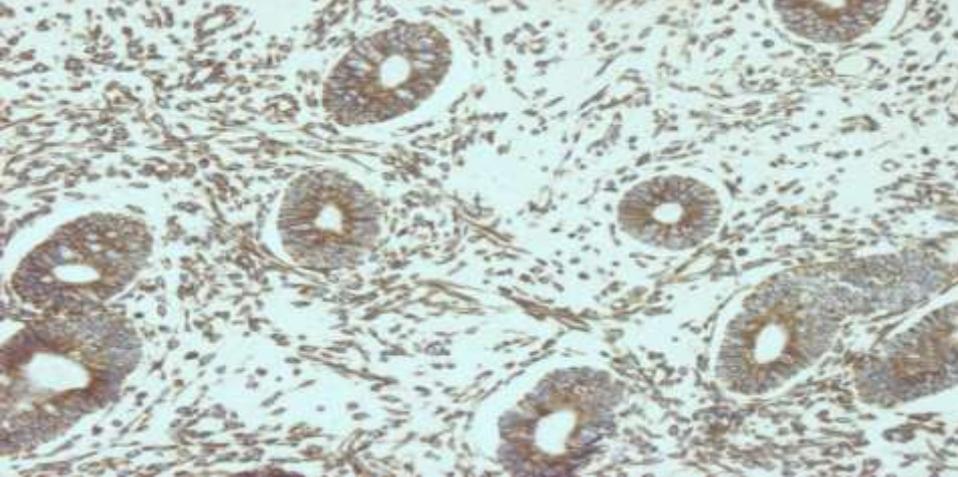
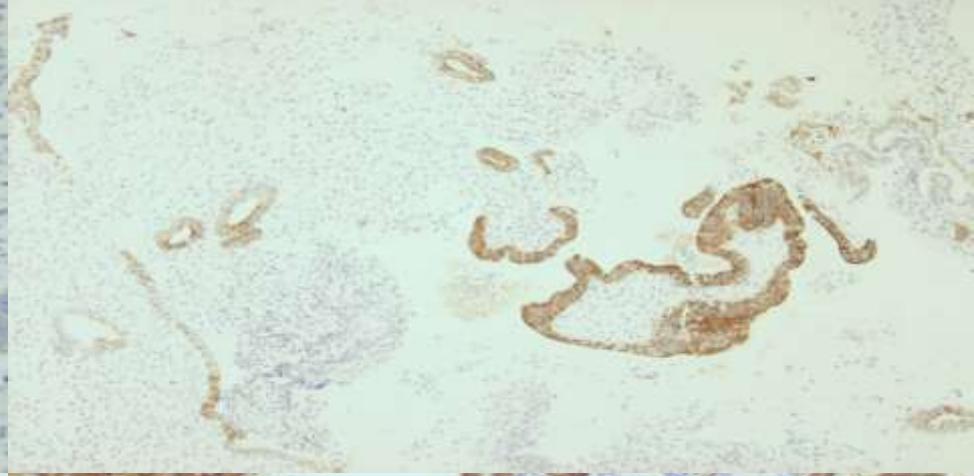
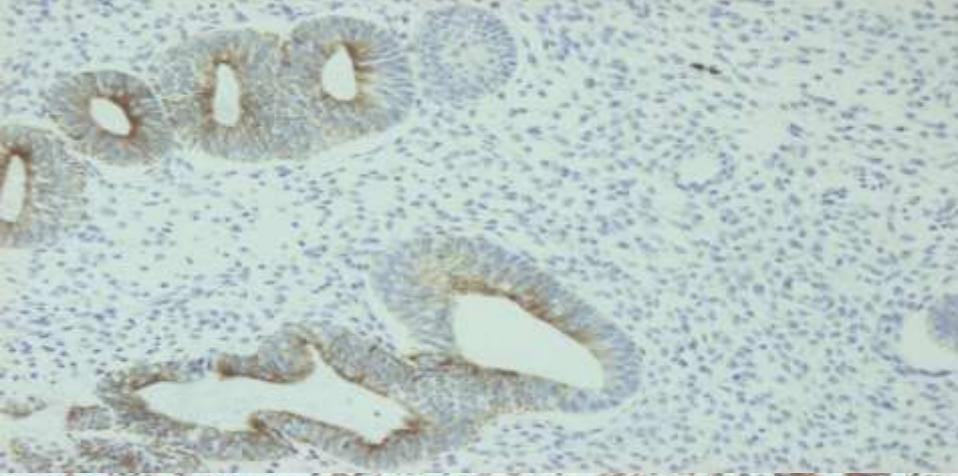
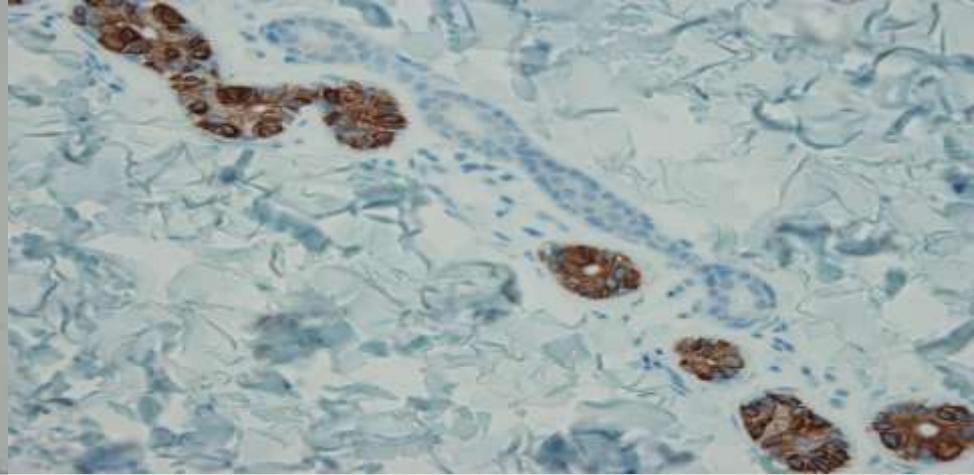
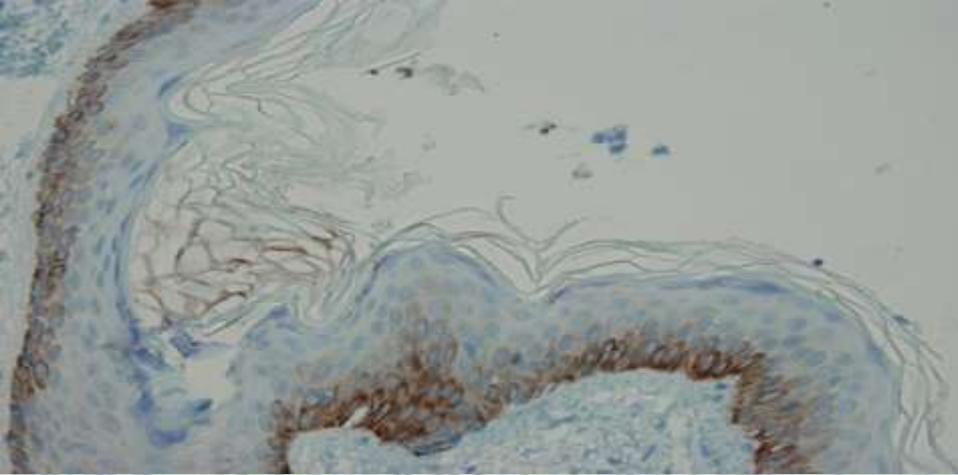
Fenotipo tumoral

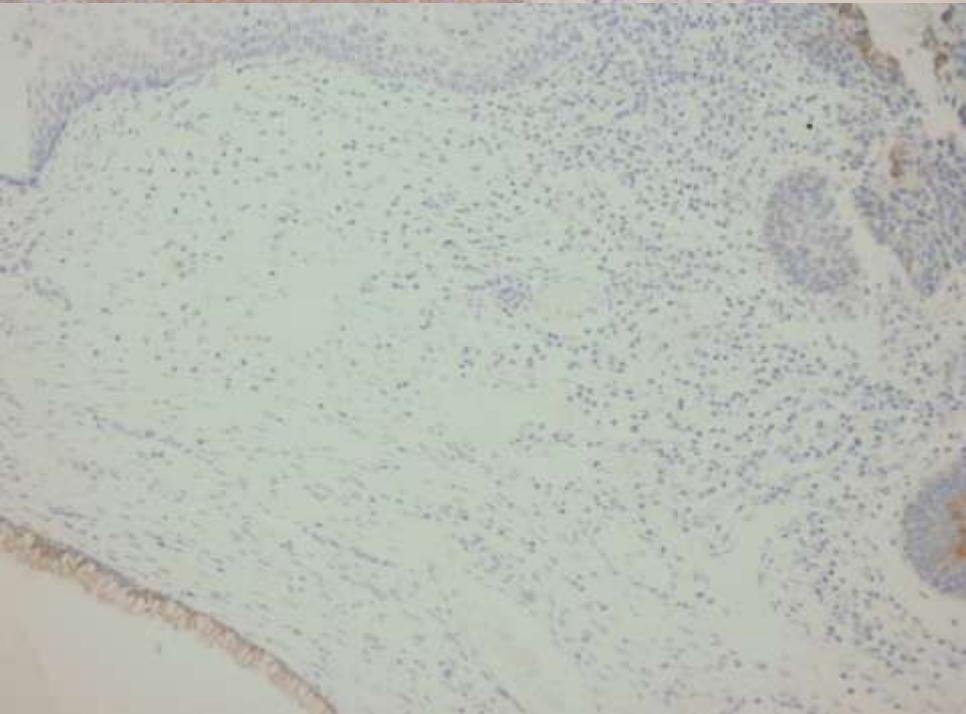
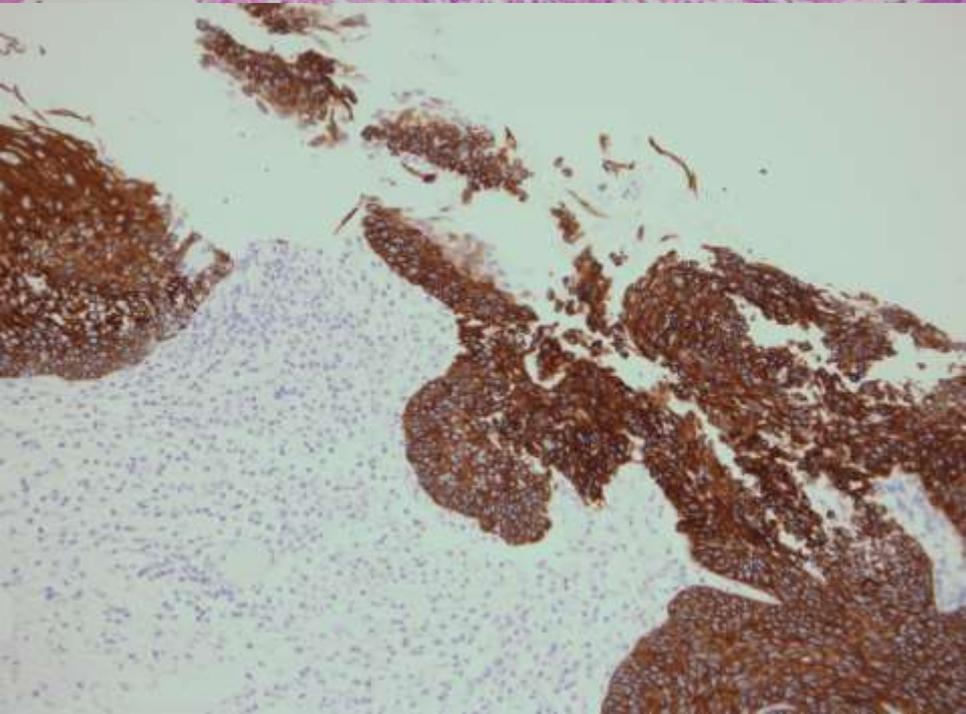
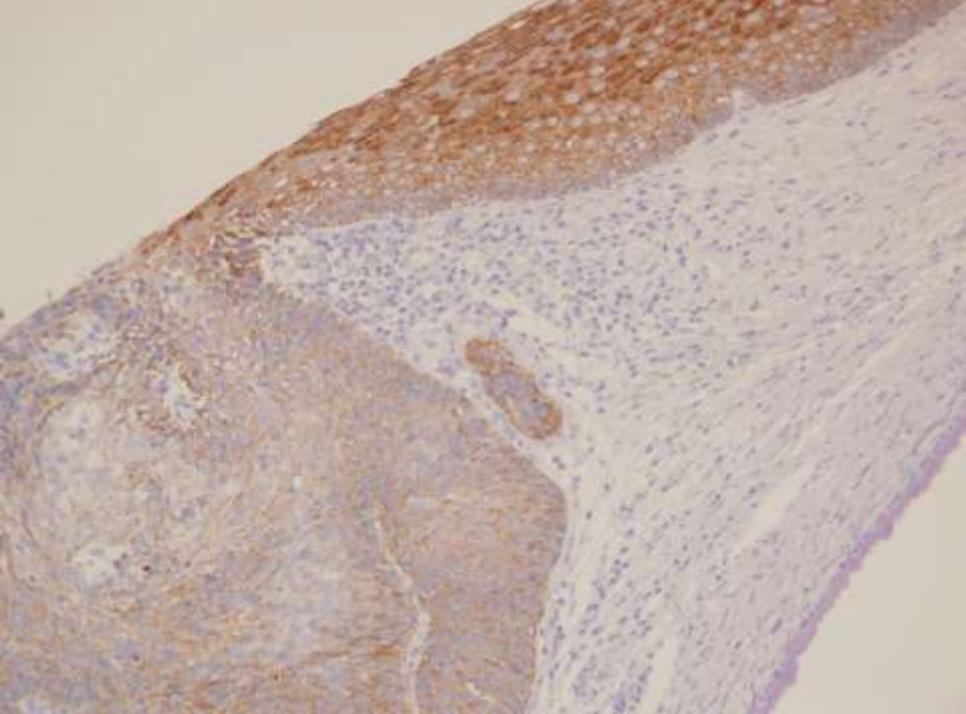
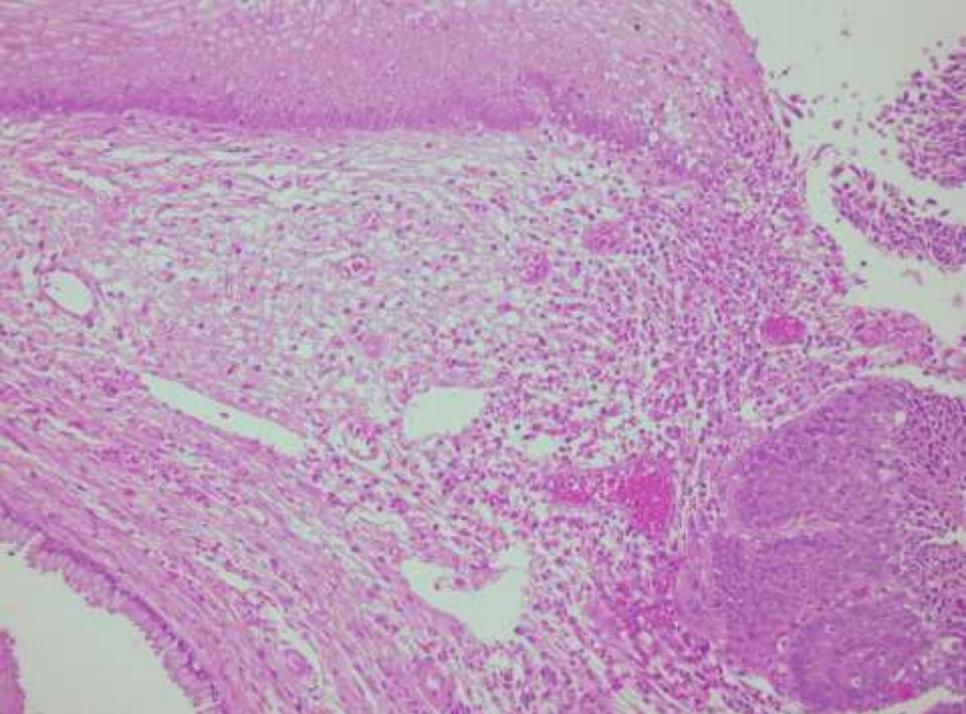
- Marcadores genéricos de tejidos
 - filamentos intermedios
- Marcadores genéricos de sistemas
 - marcadores neuroectodérmicos/endocrinos
- Marcadores tumorales
 - antígenos oncofetales
 - antígenos asociados a transformación tumoral
- Marcadores de diferenciación celular
 - grupos de diferenciación leucocitaria
- Marcadores específicos de órganos
 - marcadores de amplio espectro
 - marcadores específicos diferenciación tisular

A.-Filamentos intermedios

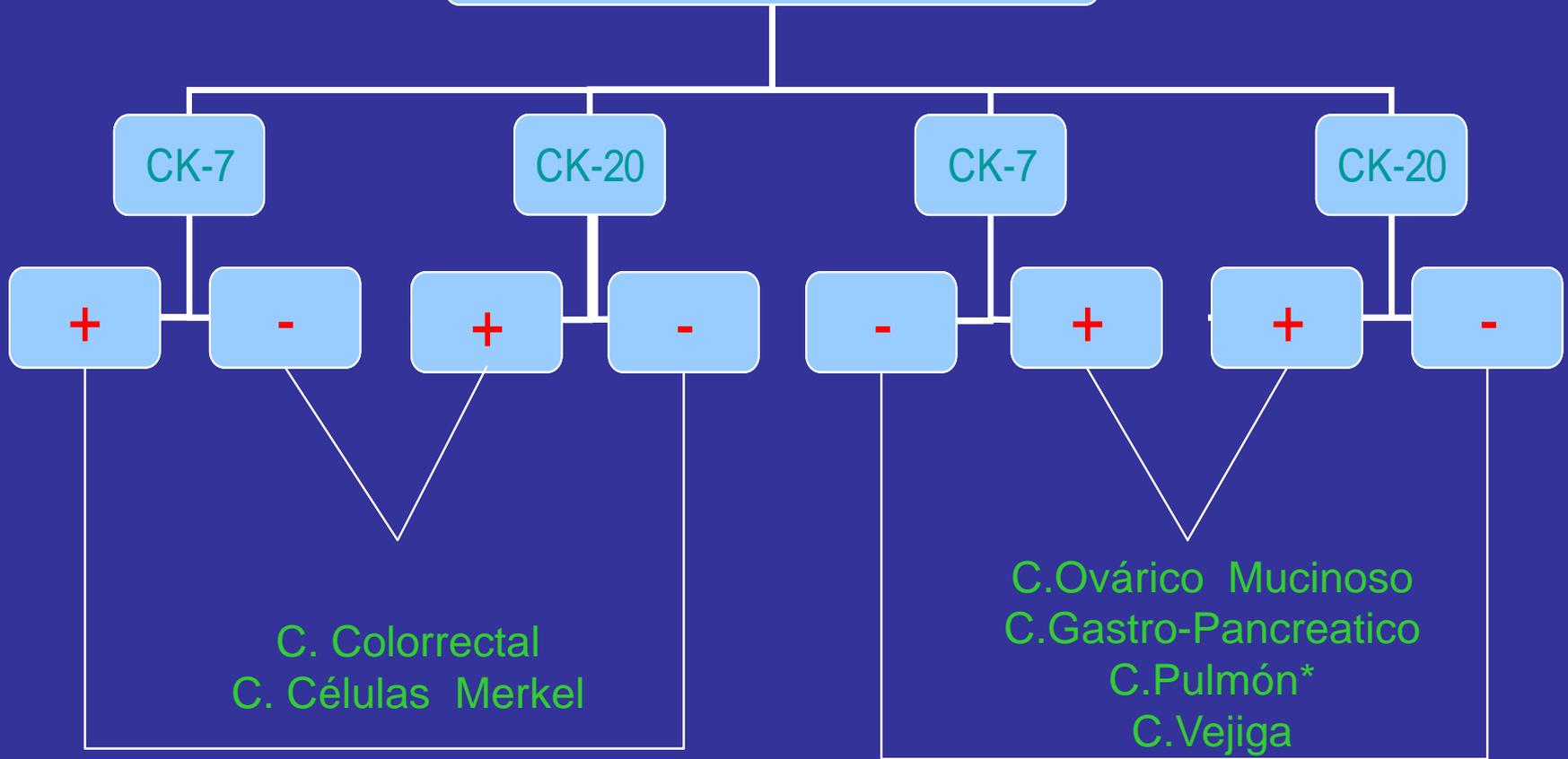
- Vimentina (Vim): **Mesenquimal**
- Proteína Ácida Glial Fibrilar (PAGF): **Glial**
- Neurofilamentos (NF): **Neural**
- Desmina (Des): **Muscular**
- Citoqueratinas (CKs): **Epitelial**







ALGORITMO DIAGNOSTICO



C. Colorrectal
C. Células Merkel

C. Ovárico Mucinoso
C. Gastro-Pancreatico
C. Pulmón*
C. Vejiga

C. Mama (ductal-lobular)
C. Endometrial
C. Endocervical
C. Tiroides

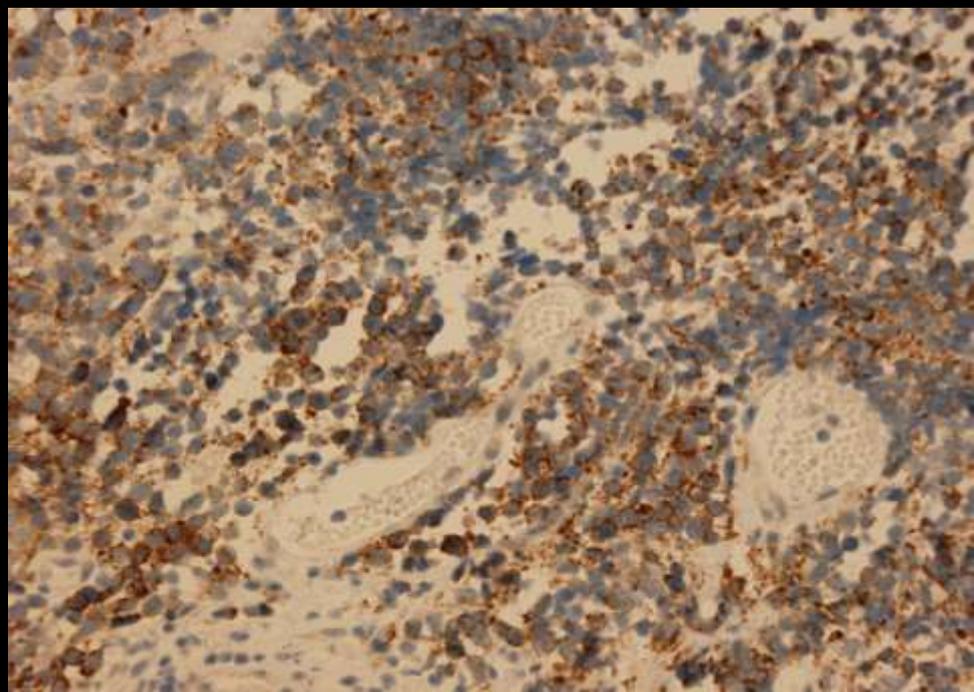
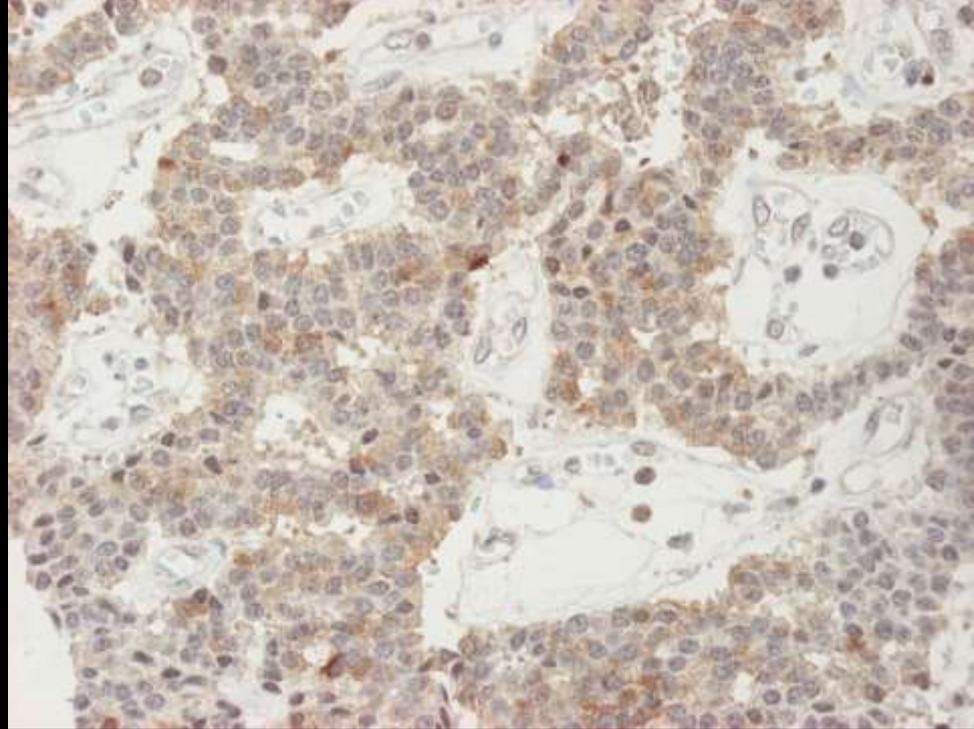
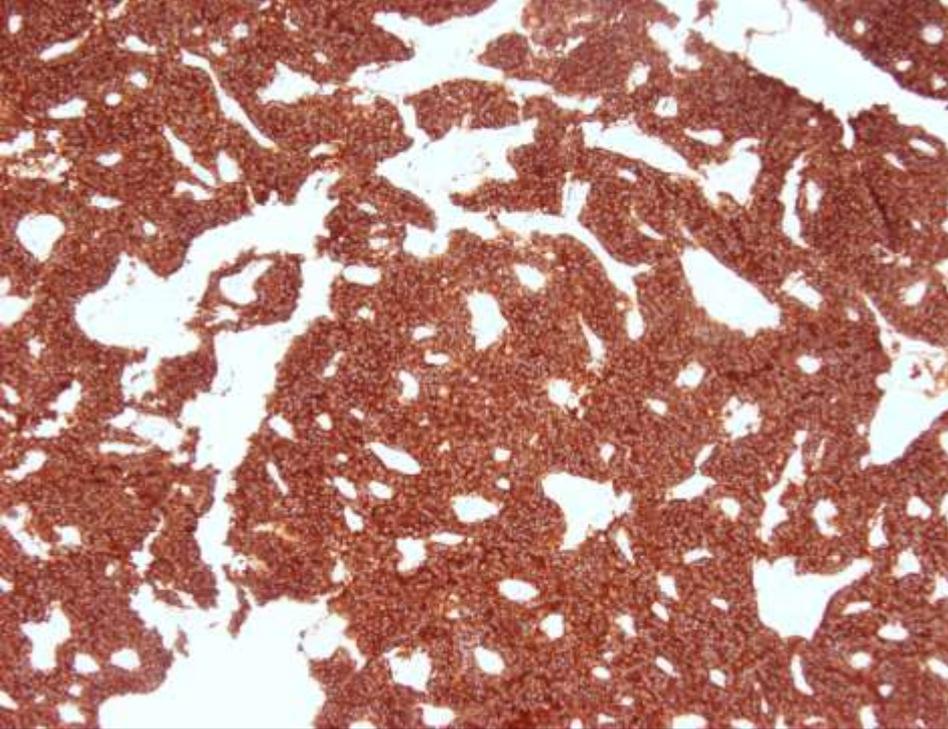
Mesotelioma M
Adenoc. Pulmón
C. Ovario No Muc

C. Hepatocelular
Adenoc. Prostático
C. Celulas Renales
C. Suprarrenal

C. Pulmón oat cell
C. Pulmón escamoso
C. Nasofaríngeo
C. Neuroendocrino

B.-Marcadores Neuroendocrinos

- Sinaptofisina
- Cromogranina A
- Pgp 9.5
- Neuro D
- mASH 1
- Beta -III- Tubulina
- Nestina
- Enolasa neuronal específica
- Neurofilamentos
- CD 56/57



C.-Marcadores tumorales

Antígenos Oncofetales

- Antígeno carcino-embriionario (CEA)
- Alfa-feto proteína (AFP)
- Fosfatasa-like alcalina placentaria (PLAP)
- Beta-gonadotropina coriónica (B-HCG)

Antígenos asociados a transf. Tumoral

- Ca 125
- Ca 15.3
- Ca 19.9
- Tag 72.2
- MUC., MOC 31

Se pueden determinar en suero y monitorizar la evolución del paciente

D.- Grupos Diferenciación Leucocitaria

- CD 45: Linfomas y Leucemias
- CD 10: LLA, L. Follicular, Míoepitelio, CCR, SEE, Colangiocarc.
- CD 15: Linfomas de Hogdkin, Adenocarcinomas
- CD 30: Linfomas Anaplásicos y de Hogdkin, C. Embrionario
- CD 31: Endotelio
- CD 34: Leucemias Mieloides, Endotelio, GIST, TFS, DFP
- CD 56/57: L. L. Citotóxicos/NK, T. Neuroectodérmicos, TVNP
- CD 99: S. Ewing/PNET, LLA, SS, RMs Emb, T. Cord. Sex.
- CD 117: GIST, Mastocitosis, LMA, NITCG
- CDs: CD1a, CD 3, CD5, CD 4/8, CD 20, CD 23, CD 35, CD 38, CD 79a, CD138, CD 246

E.-Marcadores Amplio Espectro

- **Proteína S100**

- Células Melánicas
- Células de Langerhans, interdigitantes-dendríticas.
- Células de Schwann
- Células gliales
- Células mioepiteliales
- Otras: células sustentaculares, adipocitos, condrocitos,,,

- **Antígeno de Membrana Epitelial (EMA)**

- Células epiteliales
- Células linfoides y plasmocitoides
- Células perineurales, ependimarias y meningoteliales
- Células “epitelioides”

FENOTIPO DE LOS TUMORES DE ORIGEN DESCONOCIDO

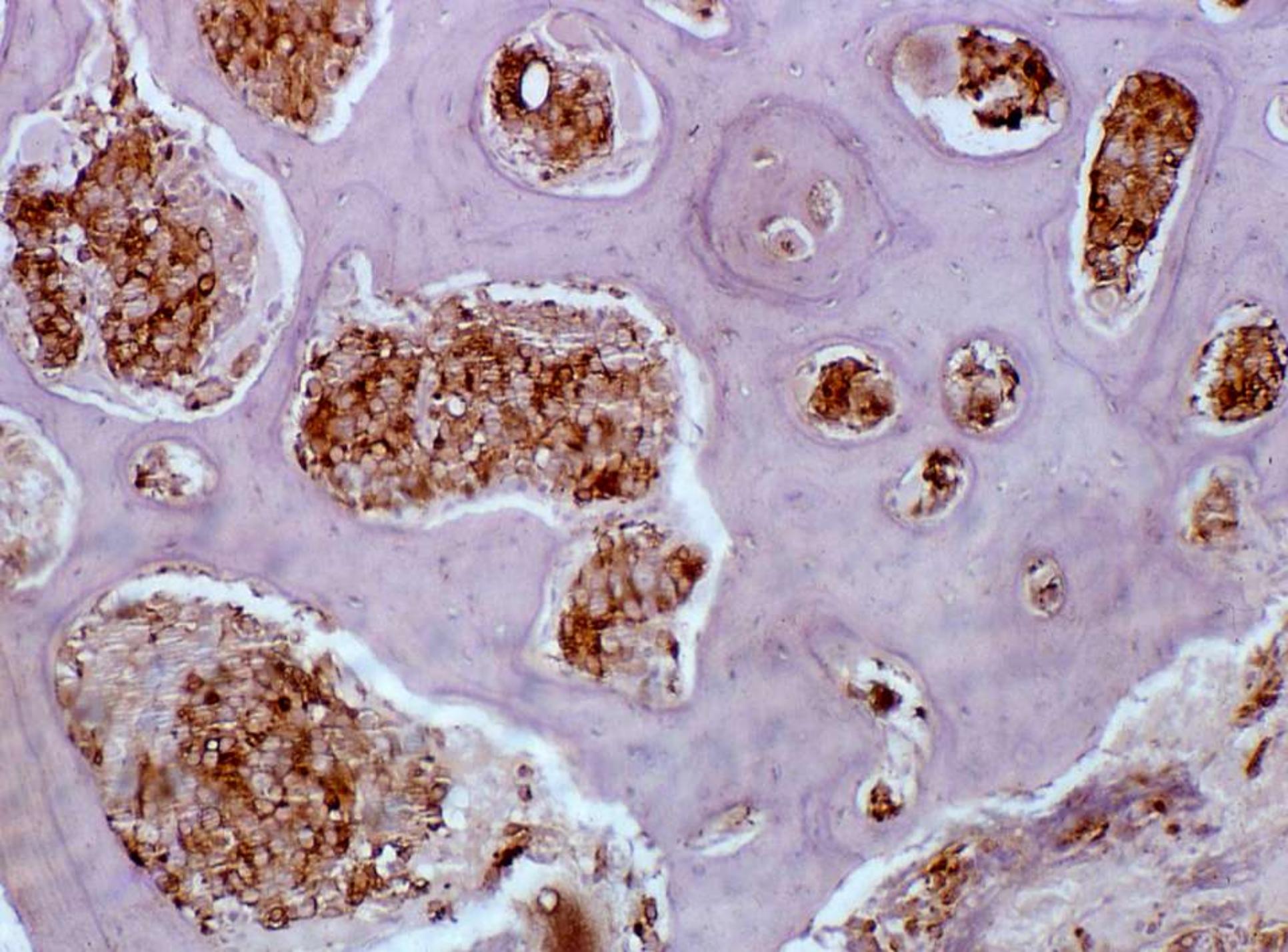
- CARCINOMAS ESCAMOSOS:
CK5/6, CK 34BE12, CK 7-/20-, P63, INVOLUCRINA, HPV
- CARCINOMAS TRANSICIONALES:
CK CAM 5.2, CK 34BE12, CK7+/20+, VILLINA
- ADENOCARCINOMAS:
CK CAM 5.2, EMA, BER EP4, TAG 72.2, CD15, CEA, MOC 31, MUC.....
- MESOTELIOMAS:
CALRETININA, CK 5/6, MESOTELINA, WT-1
- LINFOMAS: CD 45,
- SARCOMAS: VIMENTINA,.....
- GLIOMAS: PAGF,
- TUMORES NEUROECTODÉRMICOS/NEUROENDOCRINOS: NF,.....

Marcadores Específicos Diferenciación Tisular I

- PSA: Carcinoma de próstata.- fosfatasa ácida prostática específica, AMACR
- TTF-1: Carcinoma de tiroides y de pulmón.- tiroglobulina, surfactante Apo-A
- Calretinina: Mesotelioma.- mesotelina, trombomodulina, CK 5/6, vimentina
- Mamoglobina: Carcinoma de mama.- GCDFP-15
- CDX 2: Carcinoma colo-rectal.- CK 20, CEA, villina
- Villina: Carcinoma gastrointestinal, pancreatobiliar, vejiga y de ovario.- CDX 2, CEA, CK 7/20, WT-1
- WT-1: Carcinoma de ovario.- CA 125, CK 7, vimentina

Marcadores Específicos Diferenciación Tisular II

- Alfa-Inhibina: Carcinoma suprarrenal y tumor de la granulosa.- CK/Vimentina
- Uroplaquina III: Carcinoma urotelial.- CK 7+20
- PAX 2: Carcinoma renal.- antígeno específico de CCR
- HMB-45: Melanoma.- Melan A, tirosinasa, S100
- Hep Par 1: Hepatocarcinoma.- AFP, Factor XIIIa
- Receptores hormonales: RE, RP, RA
- Marcadores endoteliales: CD 31, D2-40
- Marcadores musculares: AMS, calponina, caldesmón, miosina, miogenina, Myo D1



FENOTIPO DE LOS TUMORES DE ORIGEN DESCONOCIDO

- **PULMÓN:**
TTF-1, NAPSINA-A, SURFACTANTE APO-A, CK7+/CK20- (*)
EGFR
- **PÁNCREAS:**
CK 7+/20+/-, CK17+/19+, CA 19.9, MUC 1/5AC+, MUC2- , DPC4/SMAD4 (-)
k-RAS (), MESOTELINA, FASCINA, 14.3.3 SIGMA, PSCA, S100A4...*
- **COLO-RECTAL:**
CK7-/20+, CDX2+, MUC2+, MUC1/5AC-, VILLINA, MOC 31
K-RAS, MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2
- **GASTROINTESTINAL:**
CK7+/CK20+/-, MUC 5AC +, MUC 2 -/+ , CDX-2 +/-, CA 19.9 +/-
AMACR (), HEP-PAR 1 +, RE/RP, HER-2*
- **COLANGIOCARCINOMA:**
CEA, CK7+/20 -/+, CK17+/19 +, CA125, CD 56, CD10, MUC 5AC +
CLAUDIN, WT-1
- **HÍGADO:**
HEP-PAR 1, GLYPICAN 3, CK7-/20-, CK8+/18+, ALBÚMINA, AFP
CD34, TTF-1 (), FACTOR XIII*

FENOTIPO DE LOS TUMORES DE ORIGEN DESCONOCIDO

- **MAMA:**

CK7+/20-, CK19, MAMOGLOBINA, GCDFP-15

ER/RP, SMMHC, P63, 34BE12, COLLAGEN IV, E-CADHERINA, P120

- **OVARIO:**

CK7+/CK20- (*), WT-1, CA125, MUC 5AC*, CA 19.9*, VILLINA*

RE/RP, A-INHIBINA, OCT 3/4, NANOG, PAX 2

- **ENDOMETRIO:**

CK7+/CK20-, VIMENTINA, CA 125

RE/RP, CEA, P16, P53, MMR, CD 10, WT-1, PAX 2

- **TIROIDES:**

CK7+/CK20-, TTF-1, TIROSINA,

VIMENTINA, HBME-1, GALECTINA-3, BRAF

- **SUPRARRENAL:**

CK7-/CK20-, A-INHIBINA, MELAM-A, AD4BP, CALRETININA

HORMONAS, CK+/-, VIMENTINA, SINAPTOFISINA/NEUROF

- **GLÁNDULA SALIVAL/ANEXIAL:**

SIMILITUDES CON MAMA

FENOTIPO DE LOS TUMORES DE ORIGEN DESCONOCIDO

- **PRÓSTATA:**

CK 7-/20-, PSA, PSAP, AMACR (P504 S), PROSTEIN P501S
RA, CK 34BE12, P63, EGFR, TGFR, C-CAM, GSTP1

- **RIÑÓN:**

CK 7-/20-, RCC-A, CD 10, PAX2
KSP- CADHERIN (16), CK+/-, VIMENTINA +/-

- **VEJIGA:**

CK7+/20+, UROPLAKINA III, VILLINA
TROMBOMODULINA (CD141), P63, CK34BE12

- **TESTÍCULO:**

OCT 3/4, CD 30, CD117, D 2-40, AFP, PLAP, HLP, B-HCG, A-INHIBINA
AP-2 GAMMA

MARCADORES TUMORALES

CARCINOMAS

**CK 1-20, EMA, CEA, CA...,
PSA, Tiroglobulina, CD 15**

SARCOMAS

**Vimentina, Desmina, Actina, CD
31, CD 34, CD 10**

NEUROECTODÉRMICOS

**Neurofilamentos, Sinaptofisina,
CD99**

NEUROENDOCRINOS

Cromogranina, Péptidos

GLIOMAS

PAGF

LINFOMAS/LEUCEMIAS

**CD..., Cadenas ligeras,
Mieloperoxidasa, bcl-2**

TUMORES GERMINALES

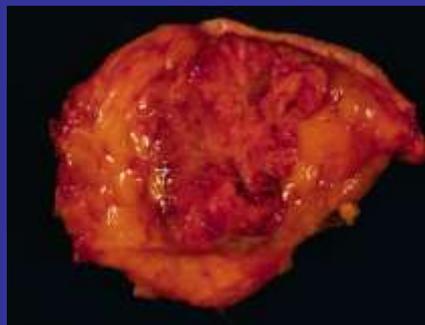
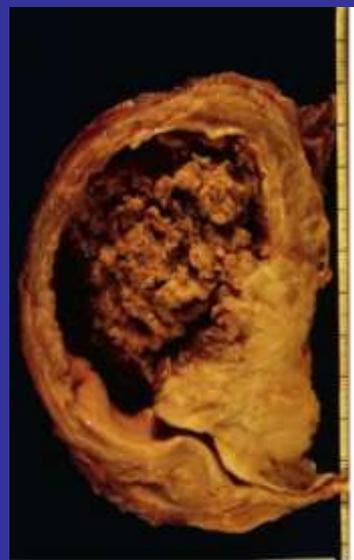
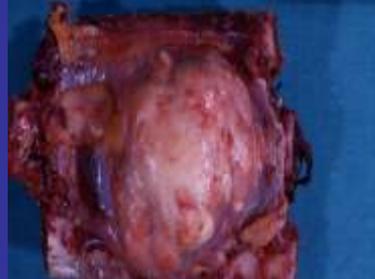
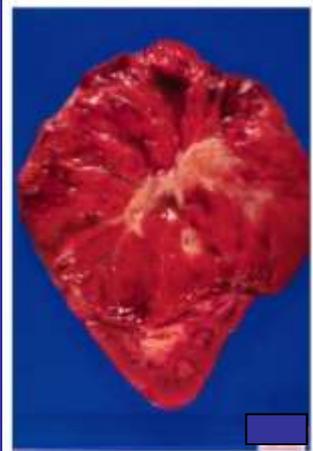
**AFP, β -HCG, PLAP, CAS, CD
30, α -inhibina**

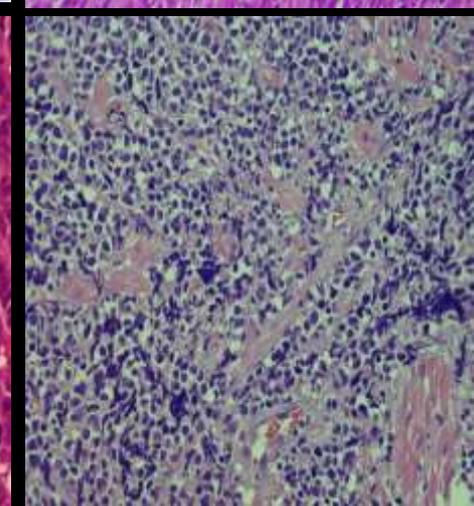
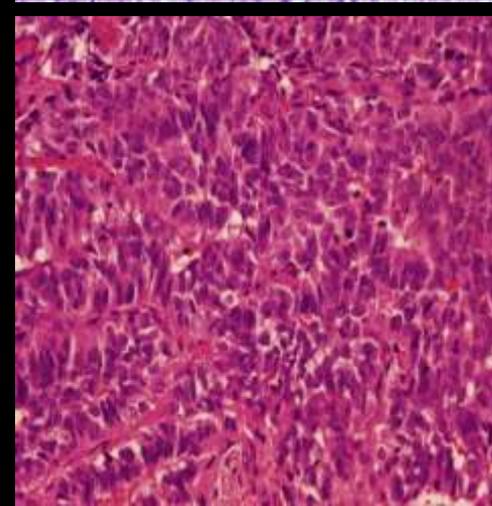
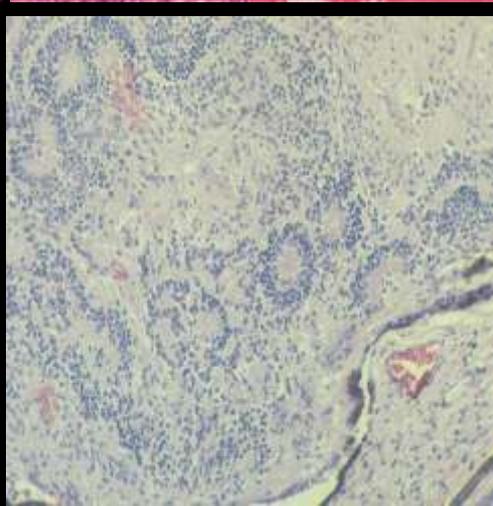
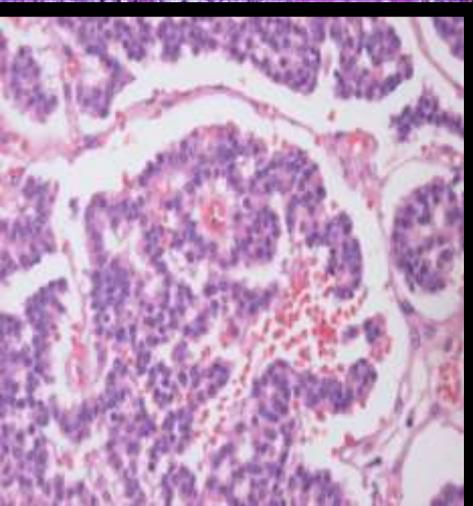
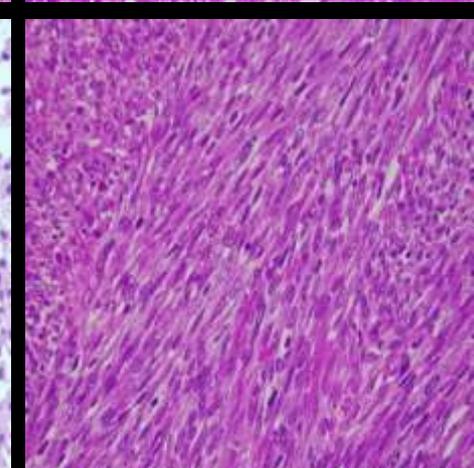
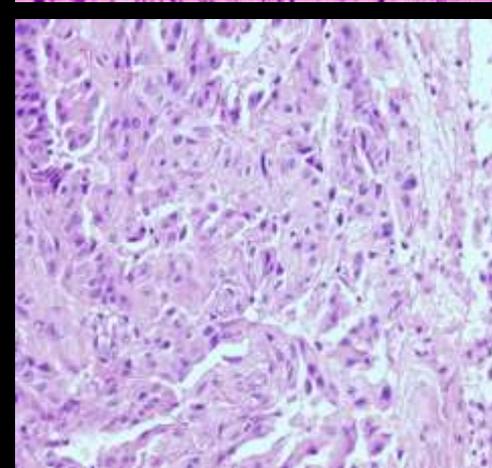
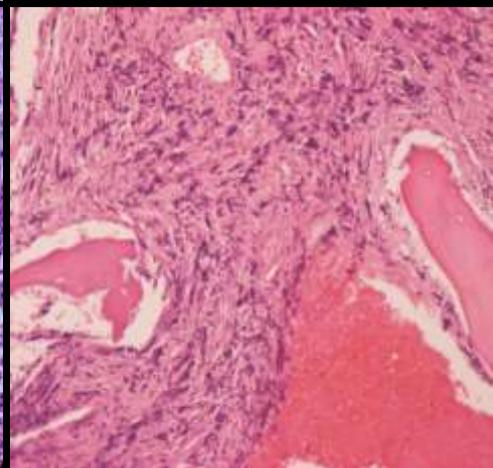
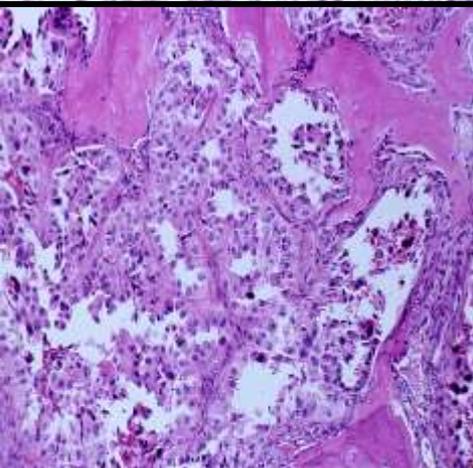
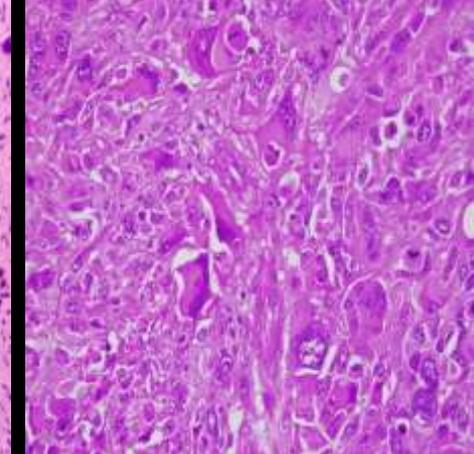
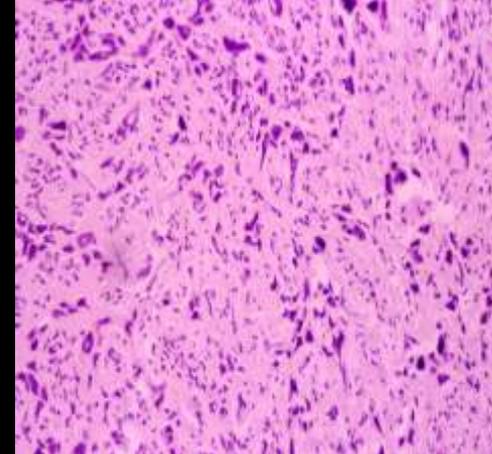
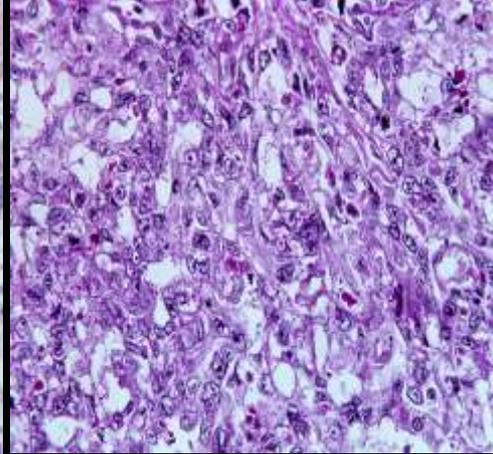
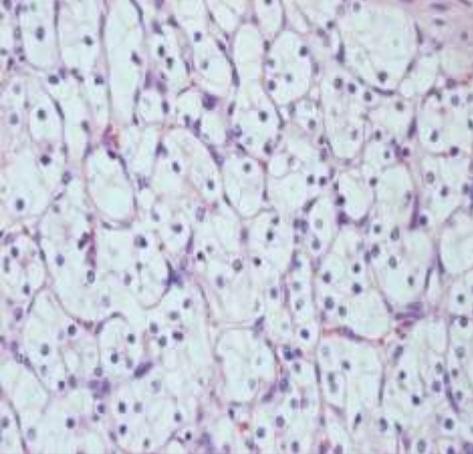
MELANOMA

HMB-45, MEL-AM, Mart-1

MESOTELIOMAS

Calretinina





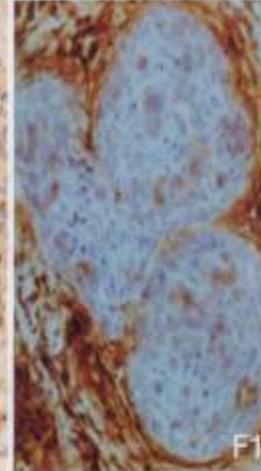
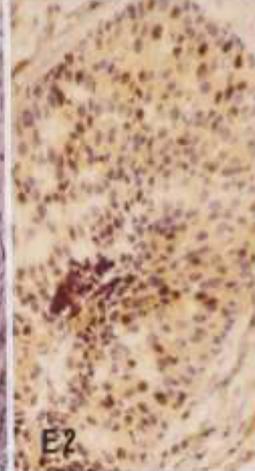
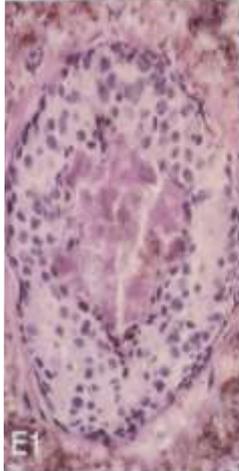
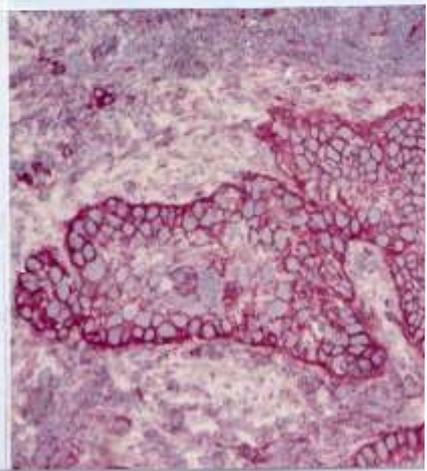
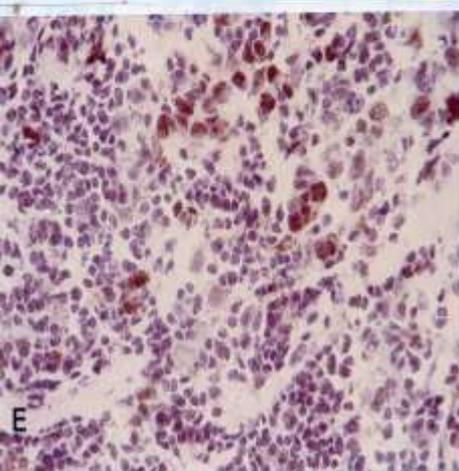
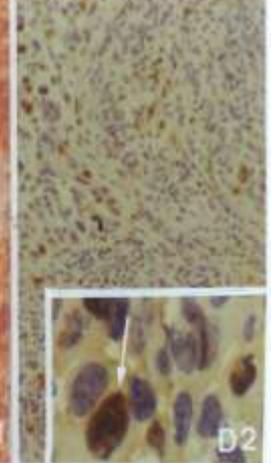
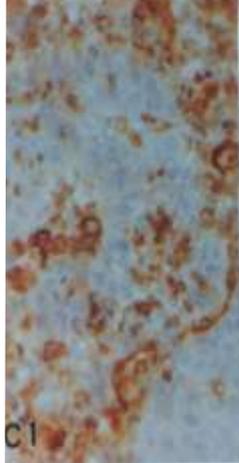
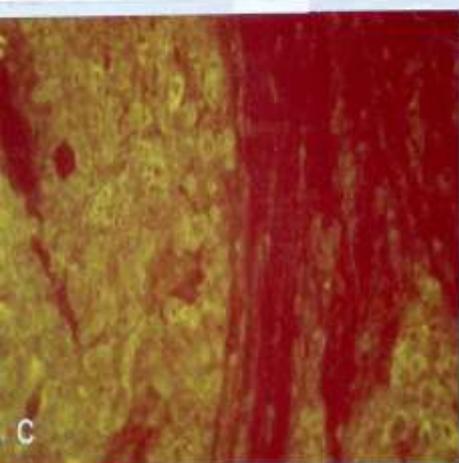
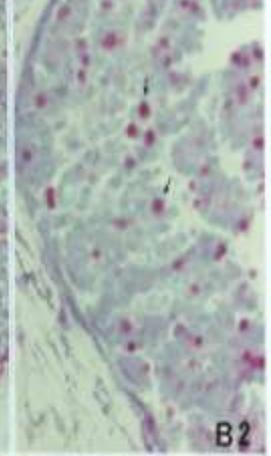
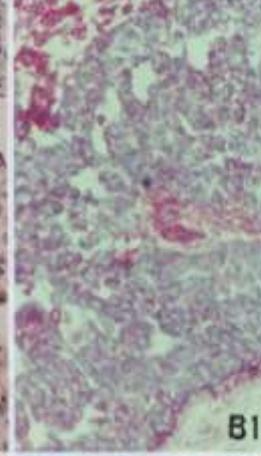
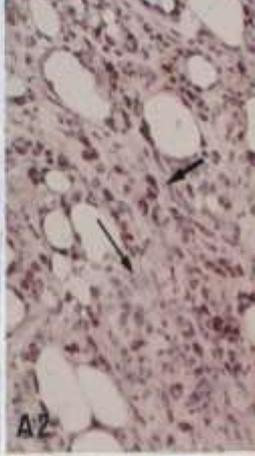
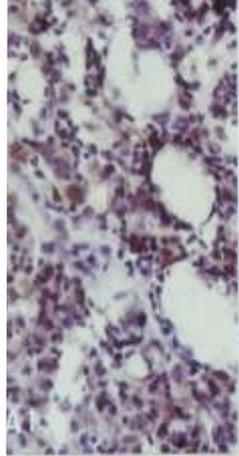
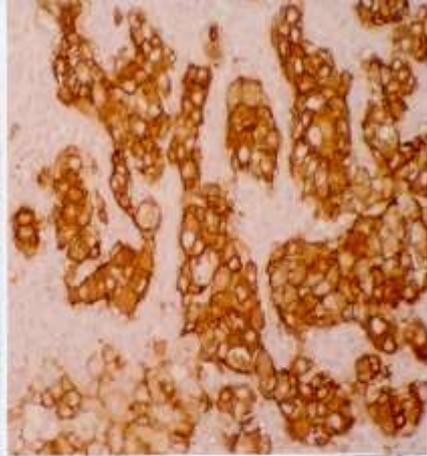
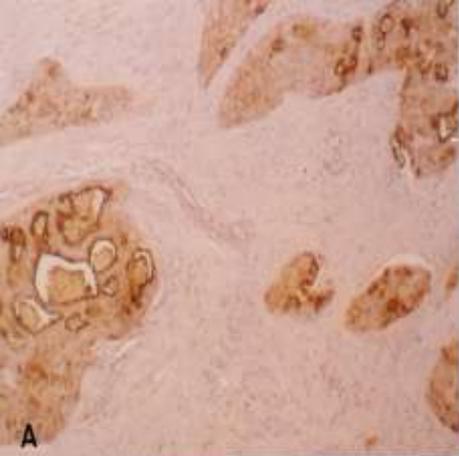
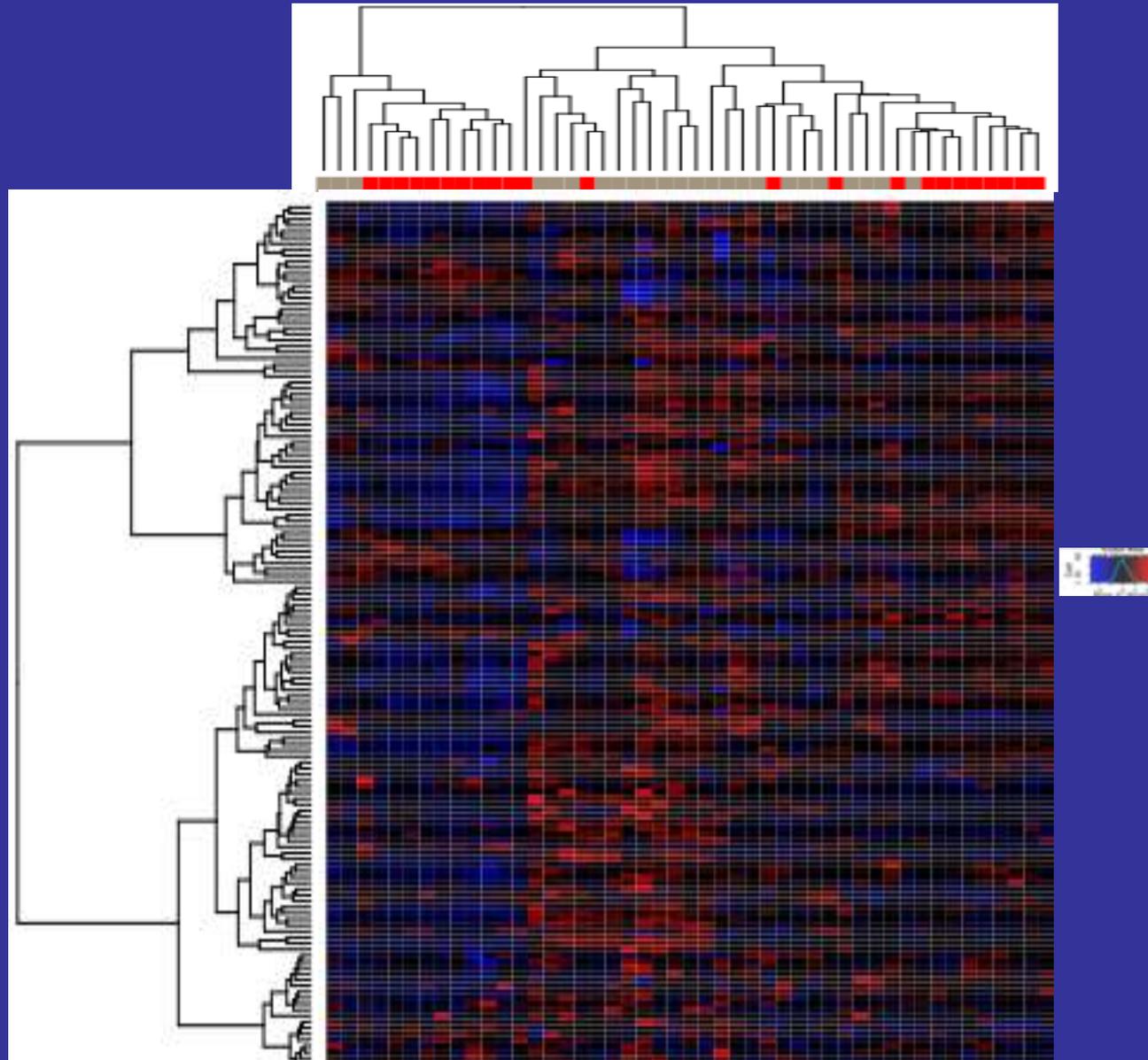
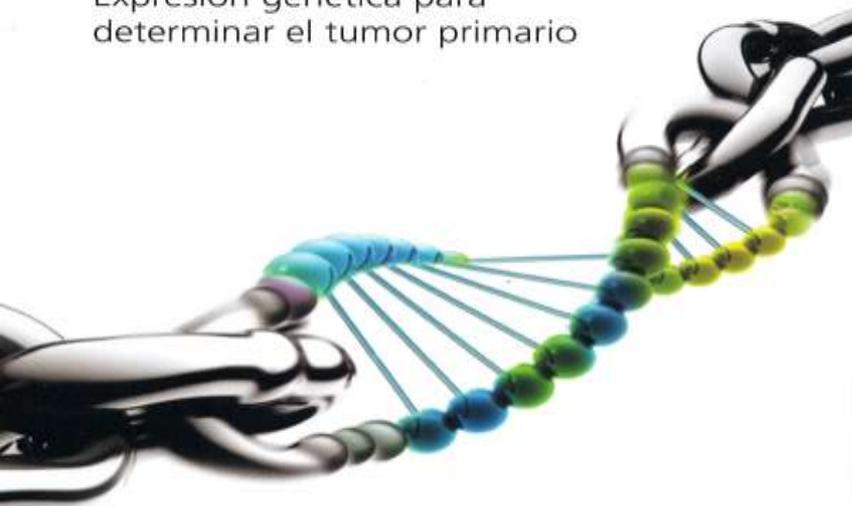


Figure 1. b) Clustering based on the expression of 143 genes with higher expression in HER2-positive tumors. Tumors with HER2 amplification appear in grey color while tumors without HER2 amplification are in red color. Blue color represents down-regulation in the gene expression and red means over-expression.



CancerTYPE ID®

Expresión genética para determinar el tumor primario



CancerTYPE ID®

Expresión genética para determinar el tumor primario

Evalúa el perfil de expresión de 92 genes⁷.

Permite identificar 54 tipos de tumores⁷.

Aporta un alto nivel de precisión global^{7,8}.

Proporciona resultados rápidos y fiables.

CancerTYPE ID® proporciona resultados rápidos y fiables

Ejemplo



CancerTYPE ID®
Molecular Cancer Classification Test

BioTherapeutics, Inc.
11025 Euclid Street, Suite #200
San Diego, CA 92121
Tel: 858-555-6739

Patient & Order Information

Order ID:	100012534	Joseph Johnston, MD
Patient Name:	Nombre del paciente	Cancer Treatment Hospital
DOB:	2/19/53	123 Treatment Street
Medical Record #:	8707584	Woburn, CA 92134
Sample ID:	lv V525-45116-B	Phone: 858-555-1212
Date Received:	1/13/10	FAX: 858-555-1313
Sex:	Female	
Site of Biopsy:	Uter	
Date of Collection:	1/5/10	
Date Reported:	1/19/10	

RESULTS

Main cancer type: HeadNeck (Probability- 78%)
Subtype: Salivary gland (Probability- 78%)

Main Cancer Type	Probability	Histological Subtype	Probability
HeadNeck	78%	Salivary gland	78%
		Squamous cell carcinoma	0%
Adrenal	9%	Adrenal cortical carcinoma	9%
		Adrenal pheochromocytoma	0%
Sarcoma	7%	Synovial sarcoma	5%
		Liposarcoma	1%
		Primitive neuroectodermal tumor	1%
		Liposarcoma	1%
		Osteosarcoma	0%
		Malignant fibrous histiocytoma	0%

Less likely types (prob. <5%): Germ cell (1%)

Cancer types ruled out with 95% confidence (these types have a total probability < 5%)

Brain	Carcinoid	Cervix	Endometrium	Esophagus	Gallbladder	Gastroesophageal
Germ cell	GIST	Intestine	Kidney	Lymphoma	Meningioma	Mesothelioma
Neuroendocrine	Ovary	Pancreas	Prostate	Sex-Cord-Stromal-Tumor	Skin	Thymus
Thyroid	Urinary bladder					

MÁXIMA PROBABILIDAD

INCLUIDOS

DESCARTADOS CON UNA CONFIANZA DEL 95%

Additional comments:

PUNTOS CLAVE

1. El algoritmo calcula la similitud entre el perfil de 92 genes de una muestra y el de cada tipo de tumor del conjunto de datos de referencia.
2. A continuación, a cada tipo de tumor se le asigna la probabilidad en función de la similitud.
3. La predicción principal corresponde al tipo de cáncer con la mayor probabilidad.
4. El algoritmo descartará la mayoría de tipos de tumores con un nivel de confianza >95%.

Conclusiones I

- Los **tumores de origen desconocido** suponen un relevante problema asistencial.
- Es crucial delimitar un **grupo de pacientes** que se pueden beneficiar de un diagnóstico preciso, debido a su buena respuesta a tratamientos específicos.
- La suma de datos clínicos, radiológicos, analíticos, histopatológicos, fenotípicos, genéticos y moleculares permiten realizar un **diagnóstico concluyente** en un número importante de casos, aunque **insuficiente**.

Conclusiones II

- La sensibilidad y especificidad de los marcadores disponibles en la actualidad obligan a realizar **ensayos múltiples**, y con **resultados variables** con un alto coste final.
- Los tumores presentan modificaciones a lo largo de su desarrollo, y frecuentemente diferenciación “**divergente**” o fenotipos “**aberrantes**”. El aspecto morfológico de la lesión suele acompañarse de cambios fenotípicos coherentes, pero no tanto a nivel **genómico**

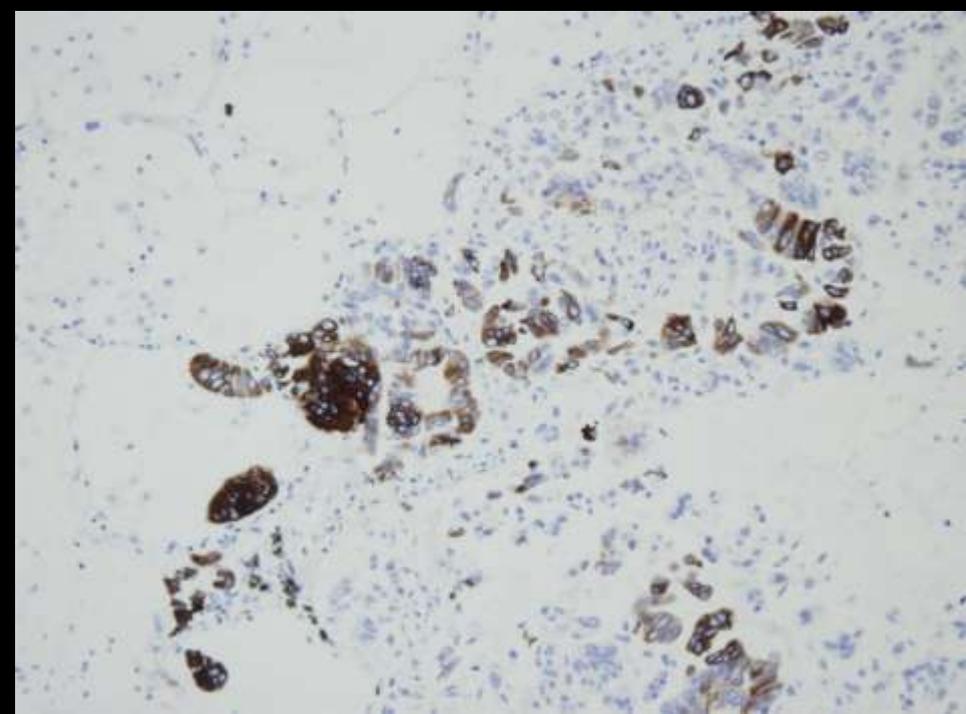
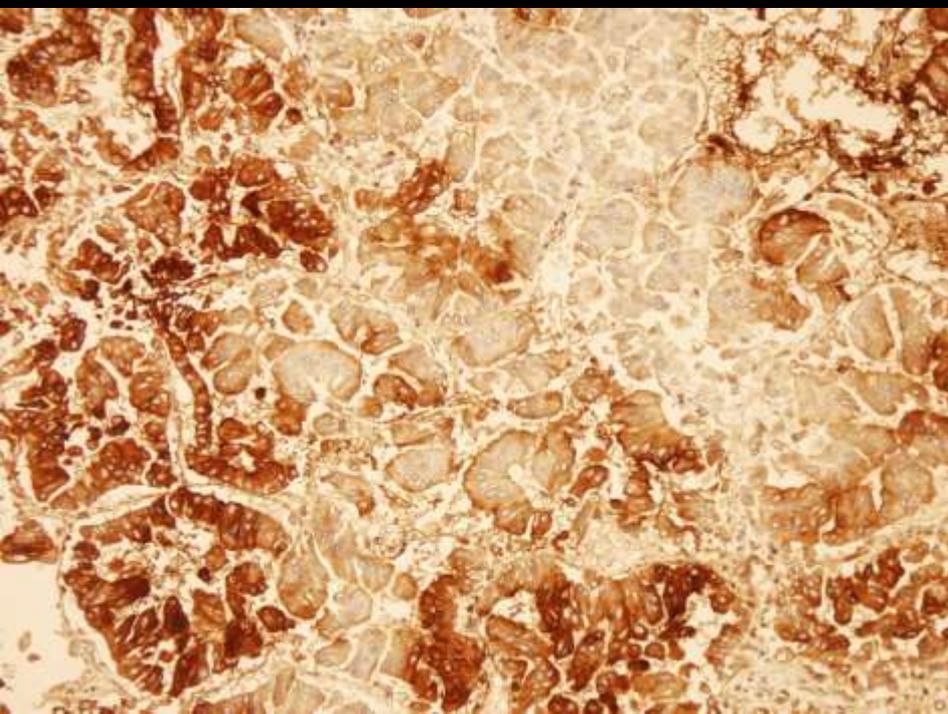
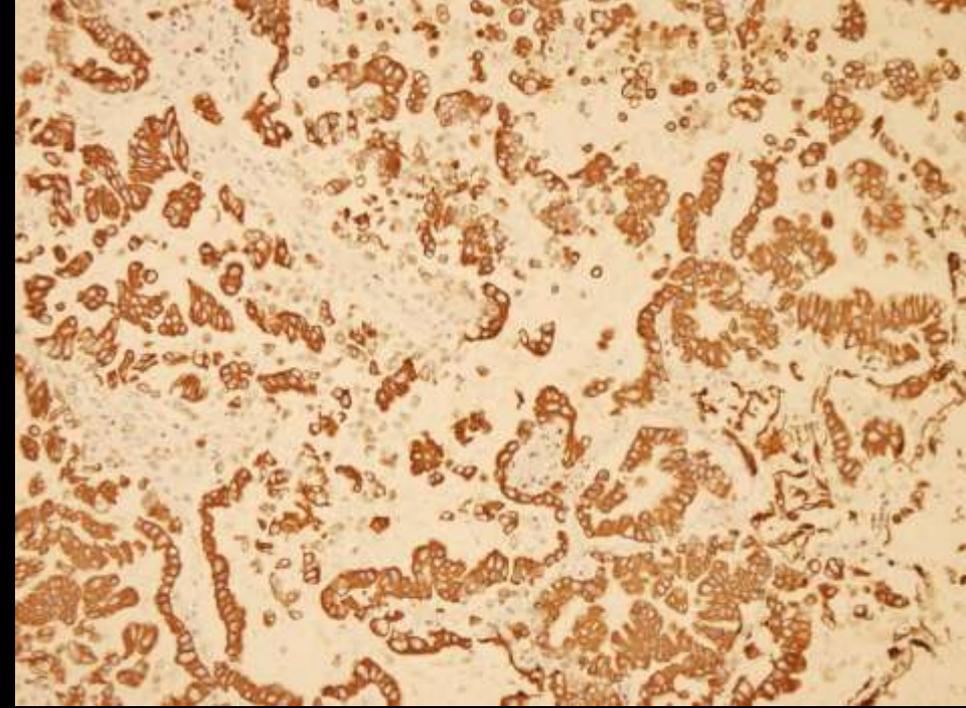
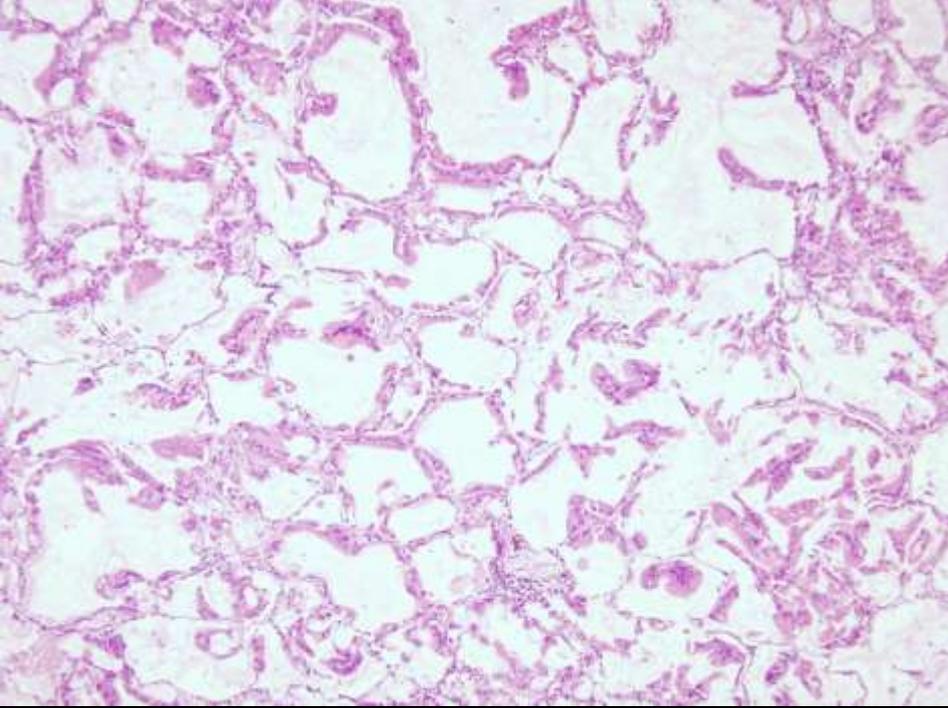
Conclusiones III

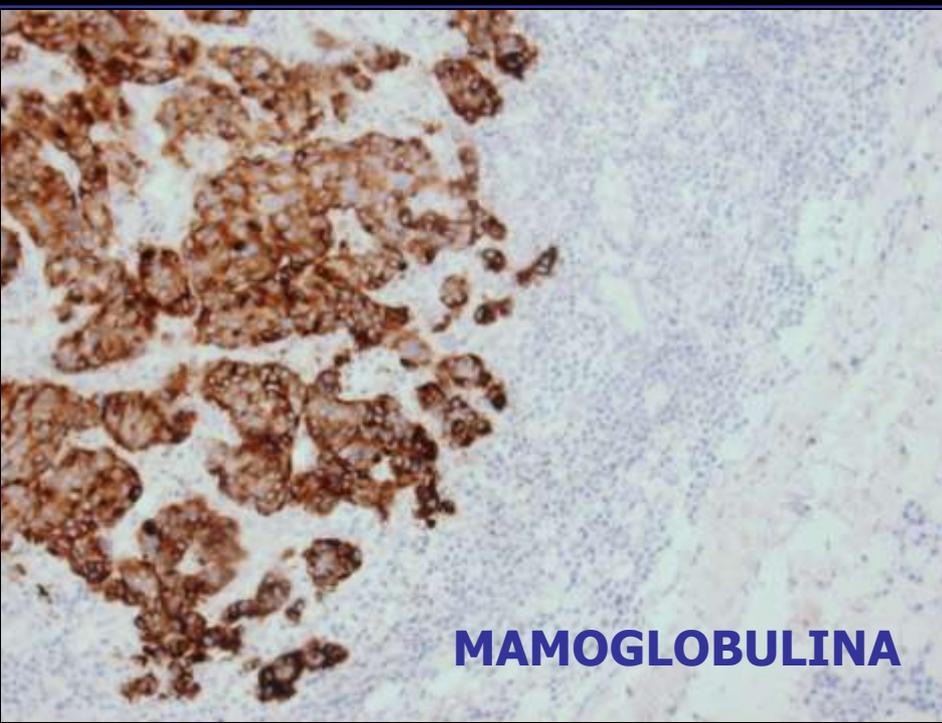
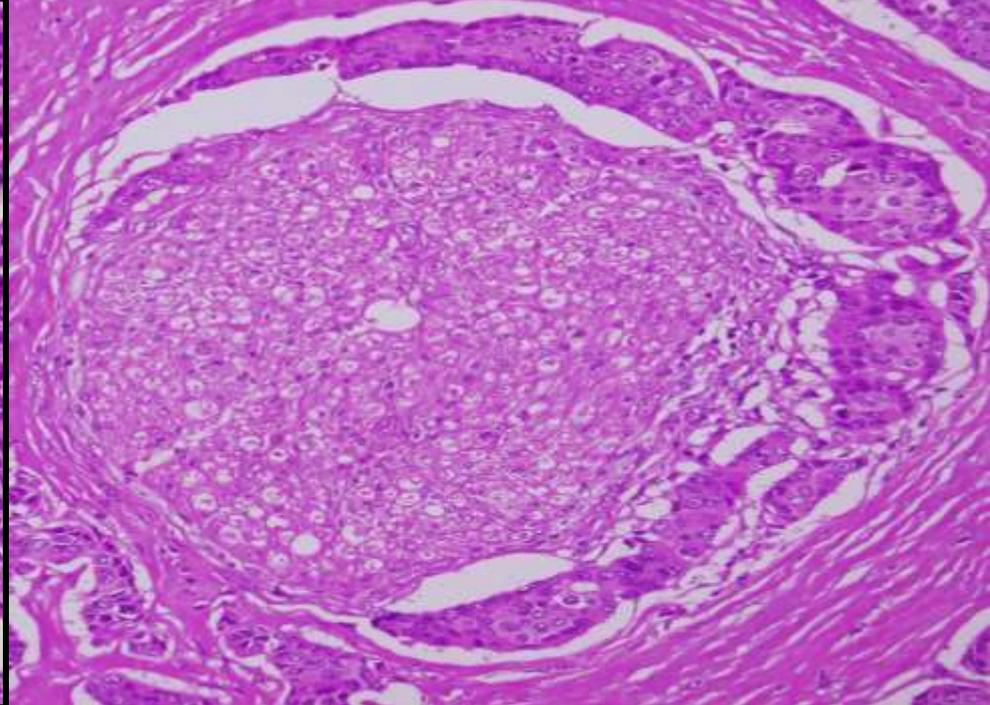
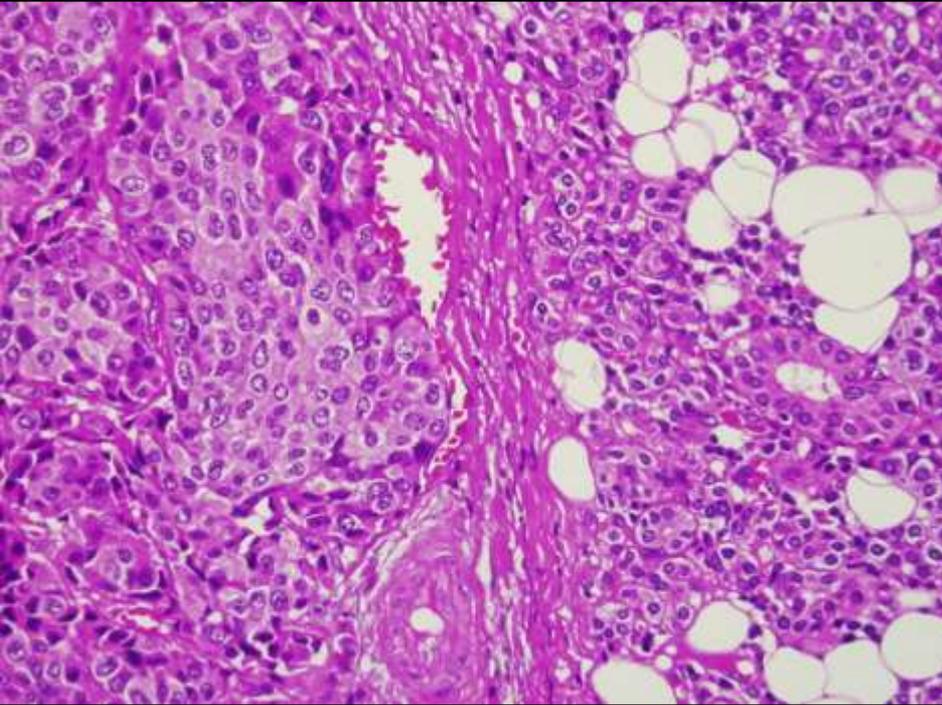
- La **variabilidad interinstitucional** es grande y los **algoritmos diagnósticos** no están protocolizados de forma normalizada. La información es heterogénea y los resultados no son comparables.
- El incremento de la calidad y variedad de reactivos y tecnología, así como de experiencia y conocimiento, permitirá acotar mejor los **diagnósticos diferenciales**.

Conclusiones IV

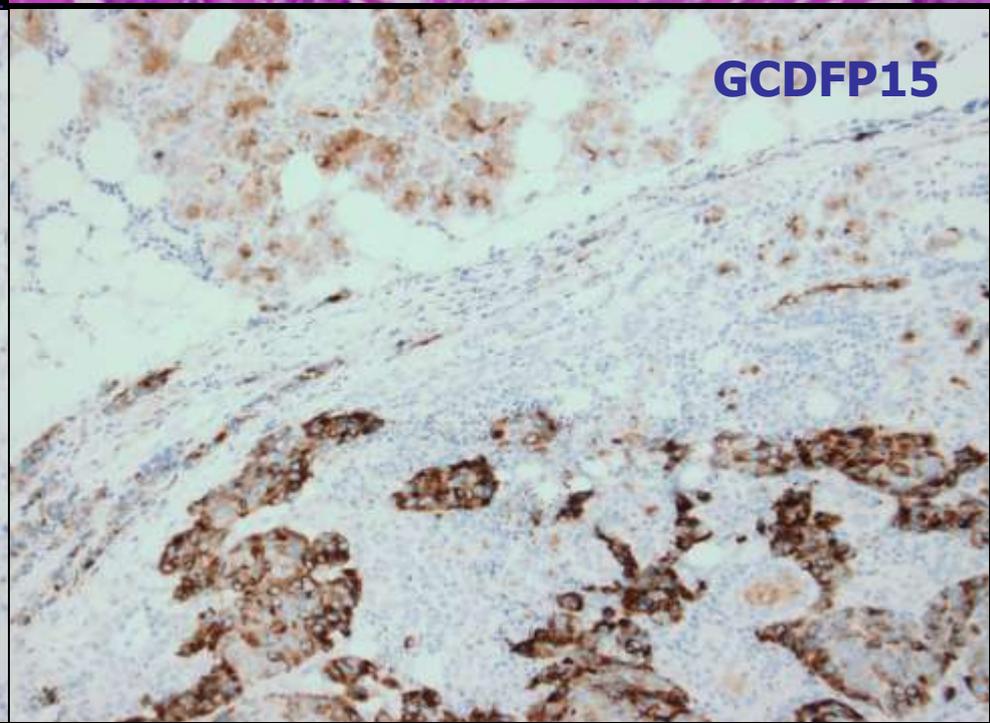
- El uso de procedimientos basados en estudios de **perfiles de expresión génica**, junto a los de **citogenética** y de **biología molecular** ayudará notablemente al establecimiento de estrategias terapéuticas personalizadas y dianas-específicas.
- La aparición de nuevos fármacos y protocolos de tratamiento marcarán el futuro de la selección de **pacientes susceptibles de recibir tratamientos personalizados**.



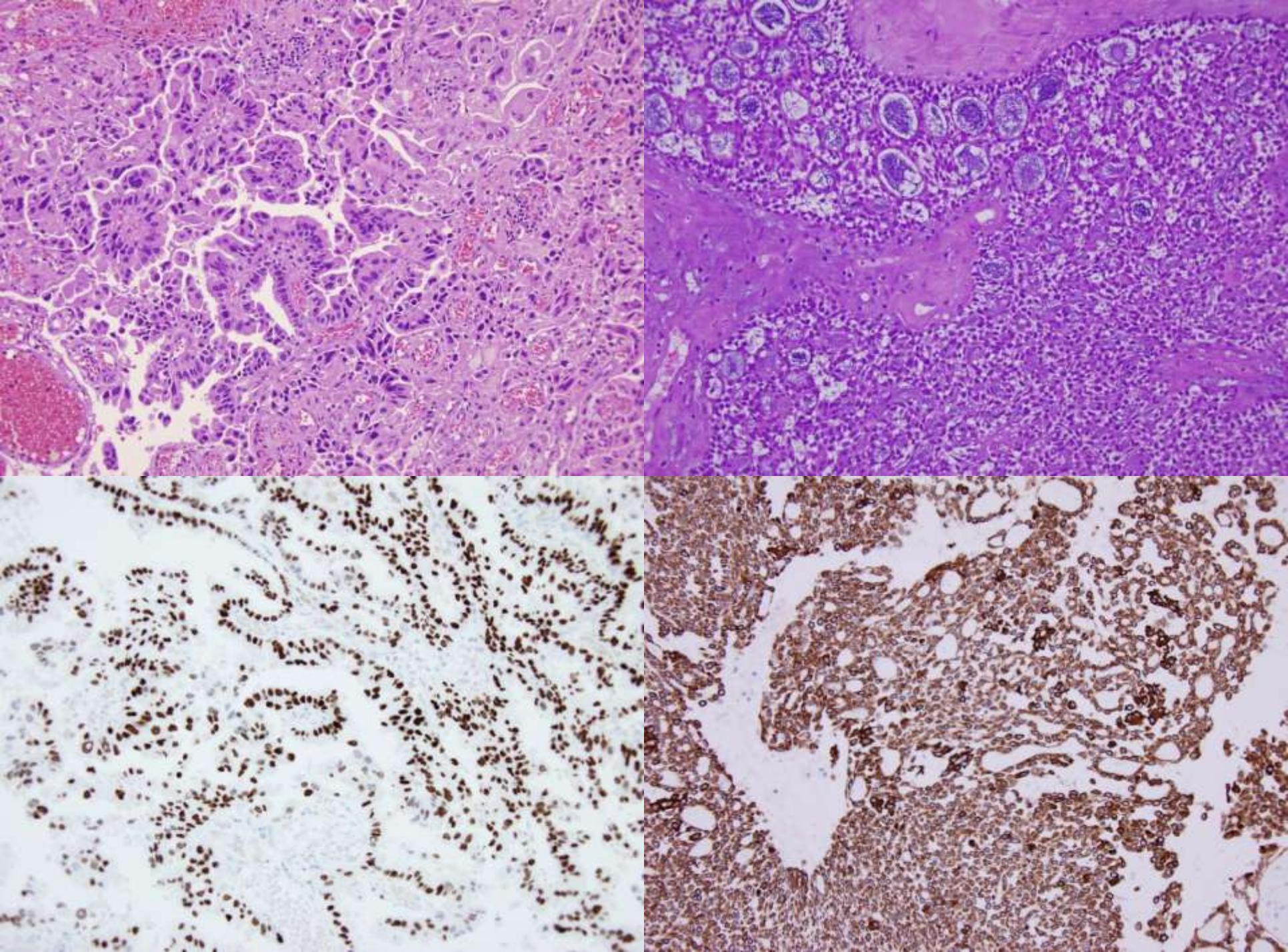


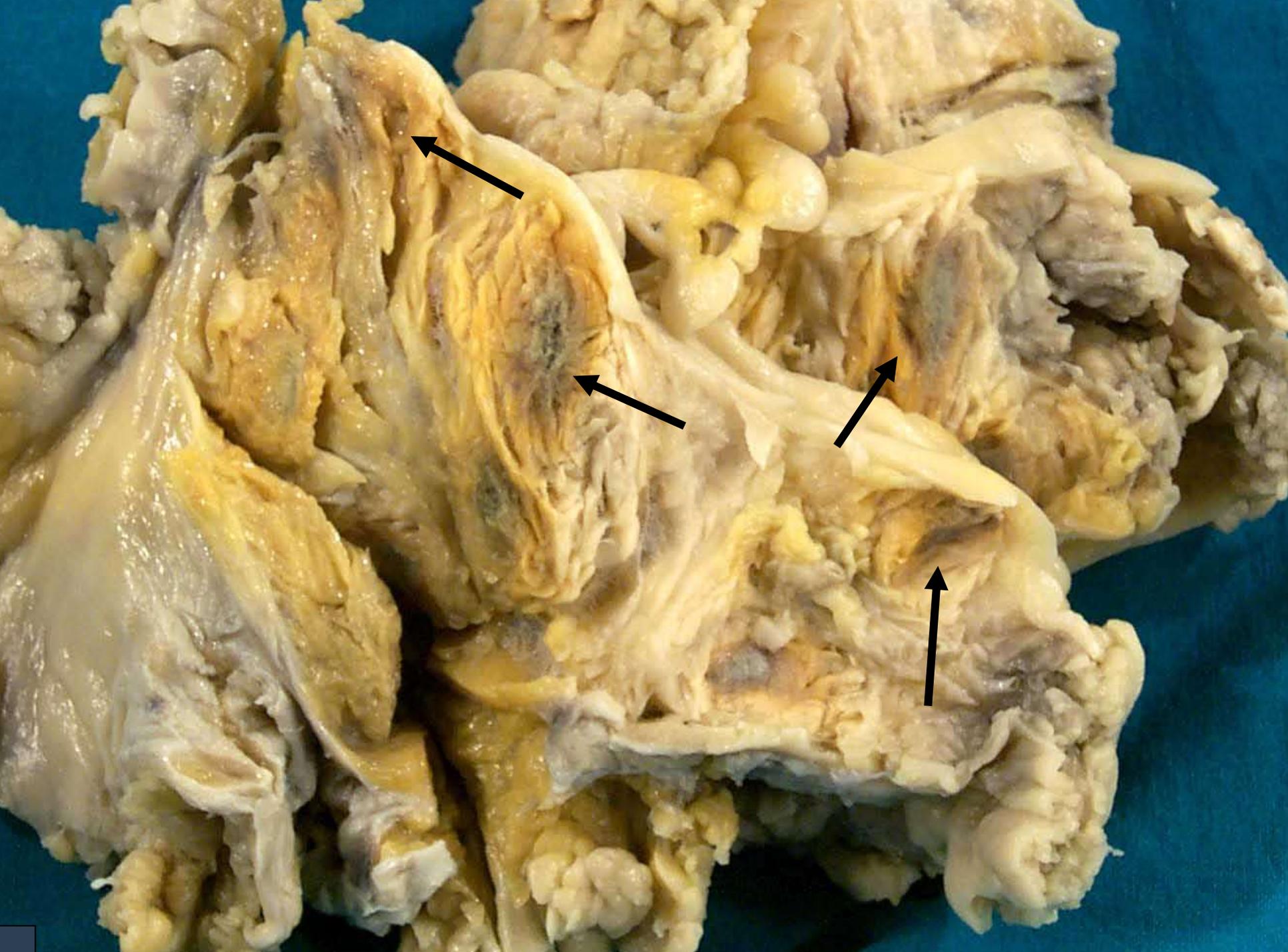


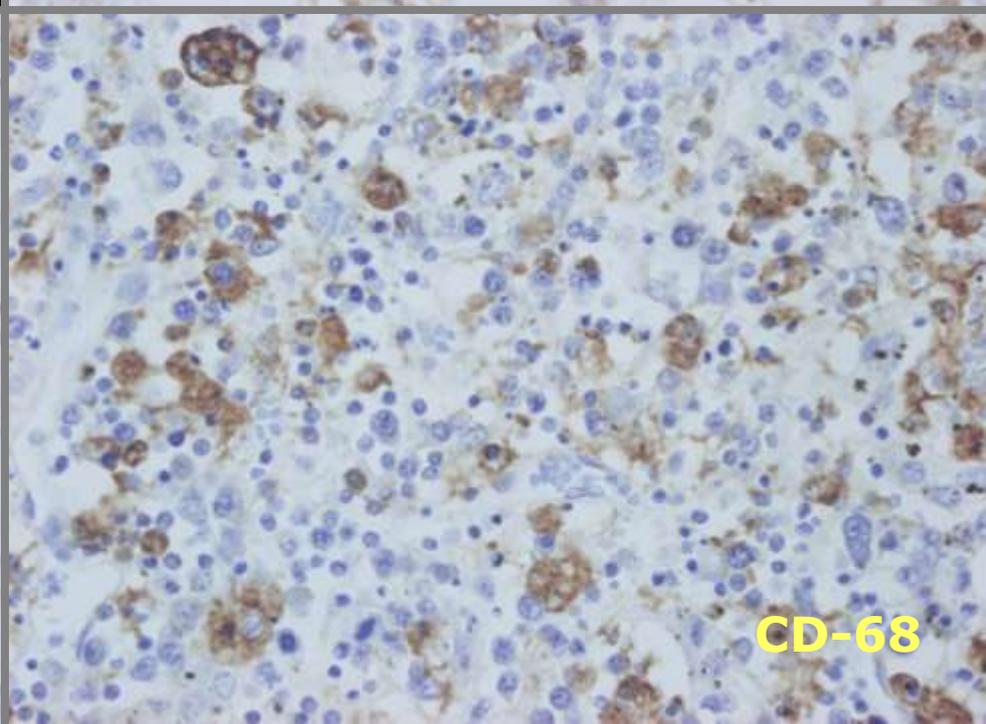
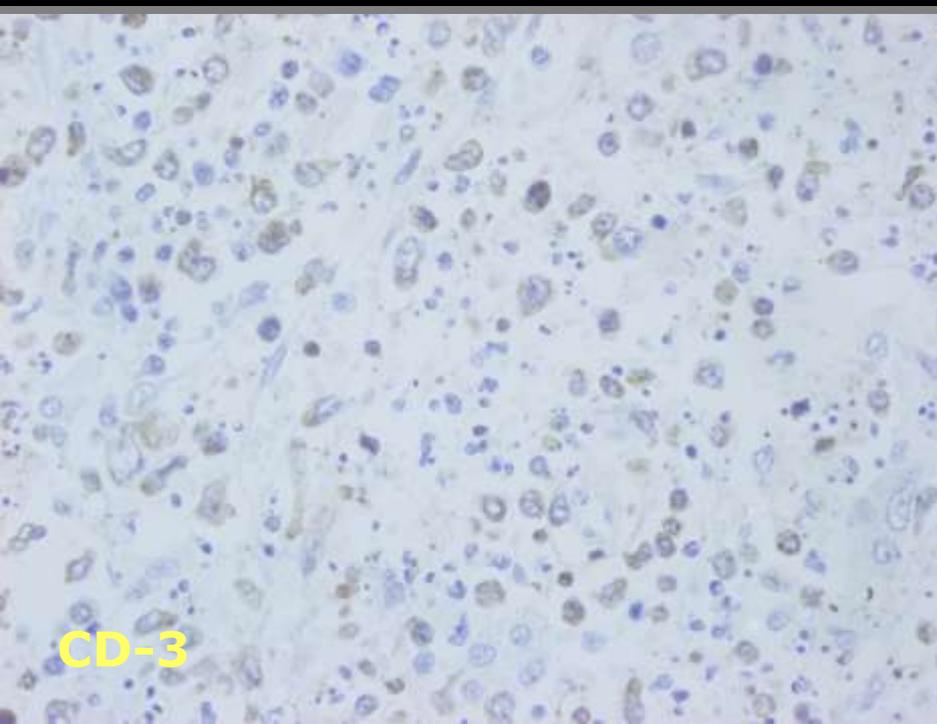
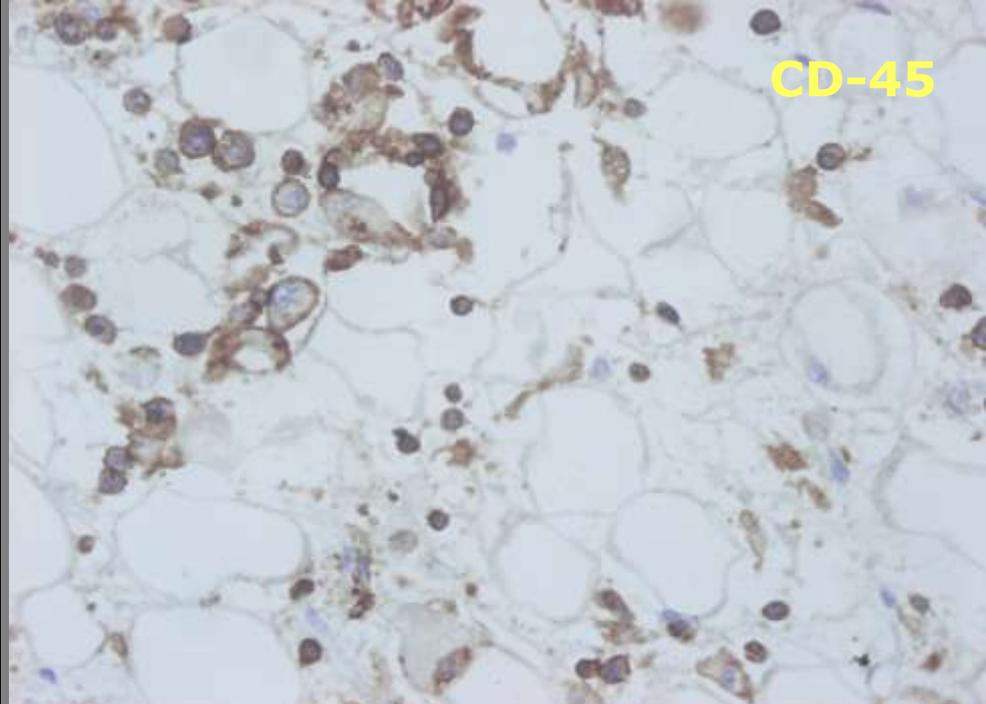
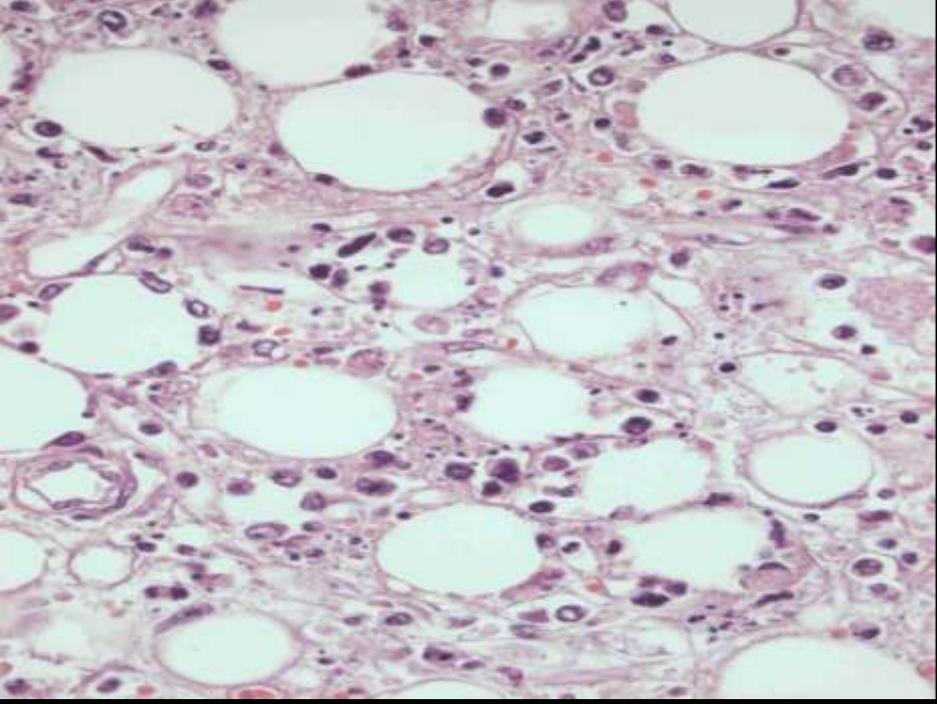
MAMOGLOBULINA



GCDFP15



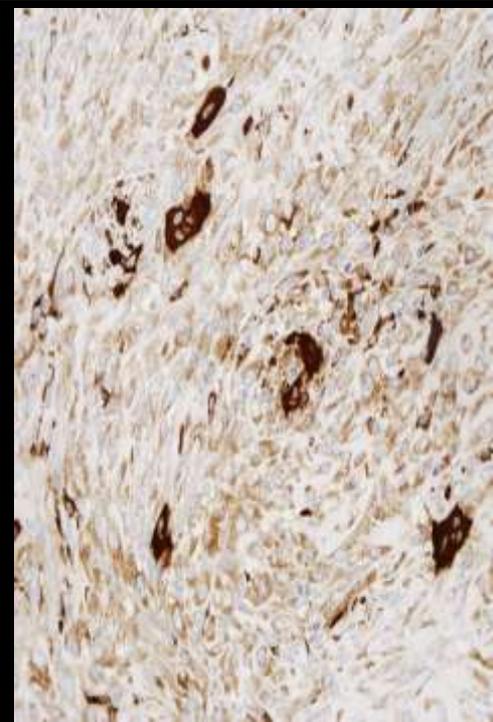
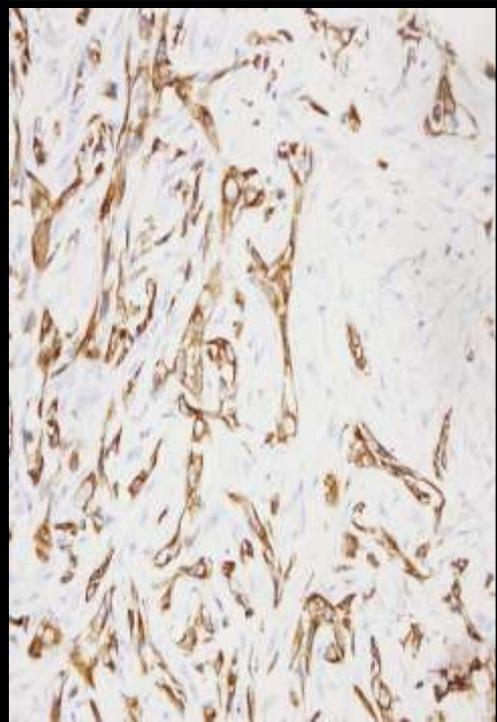
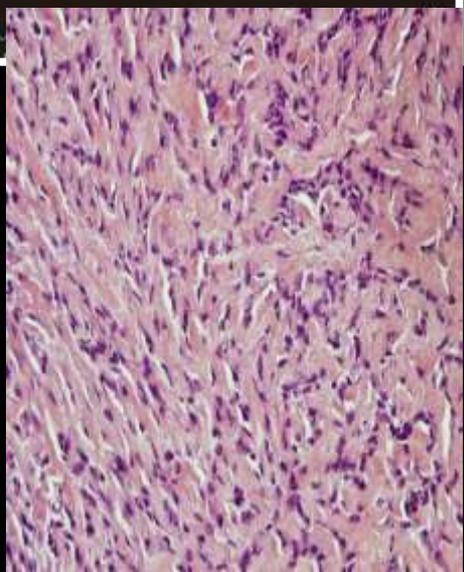
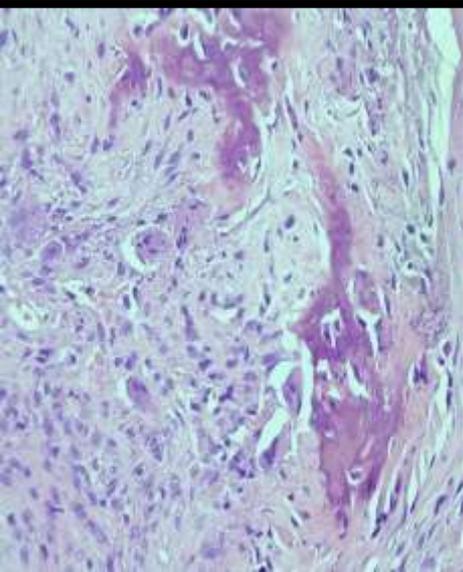
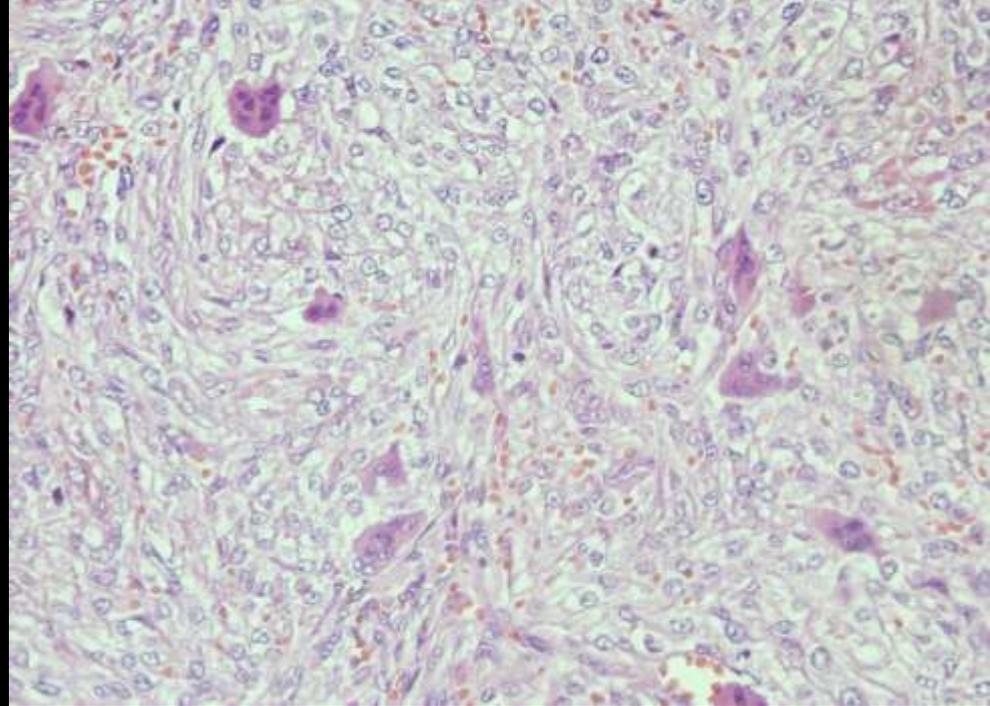
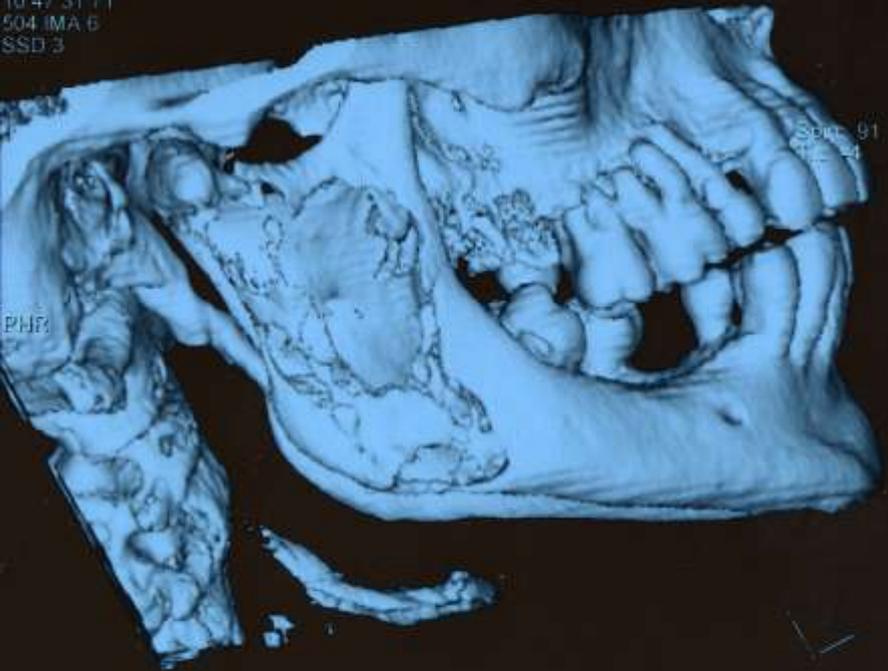


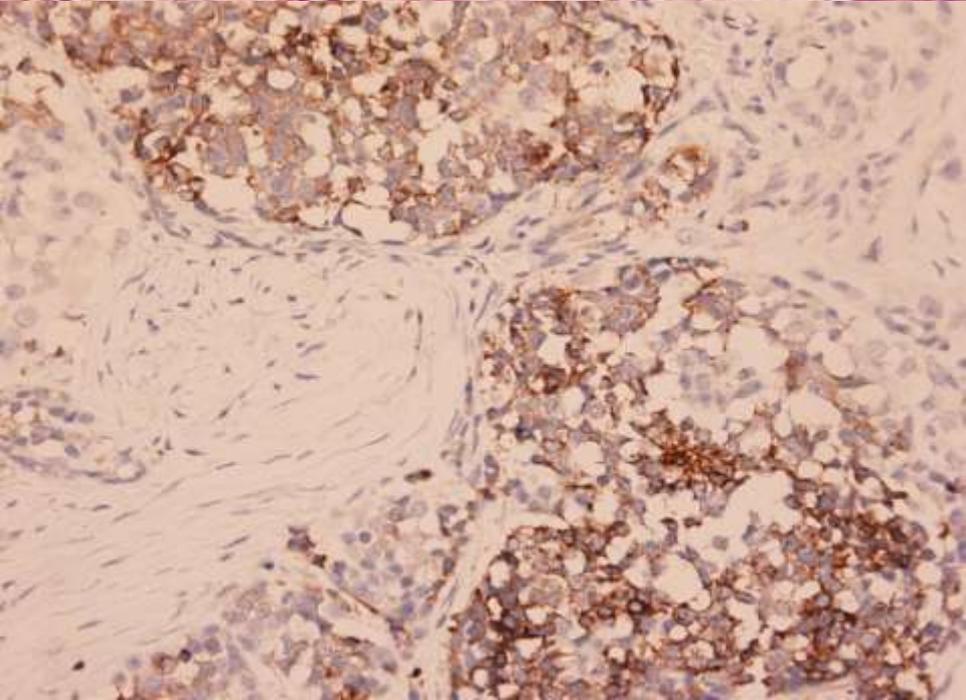
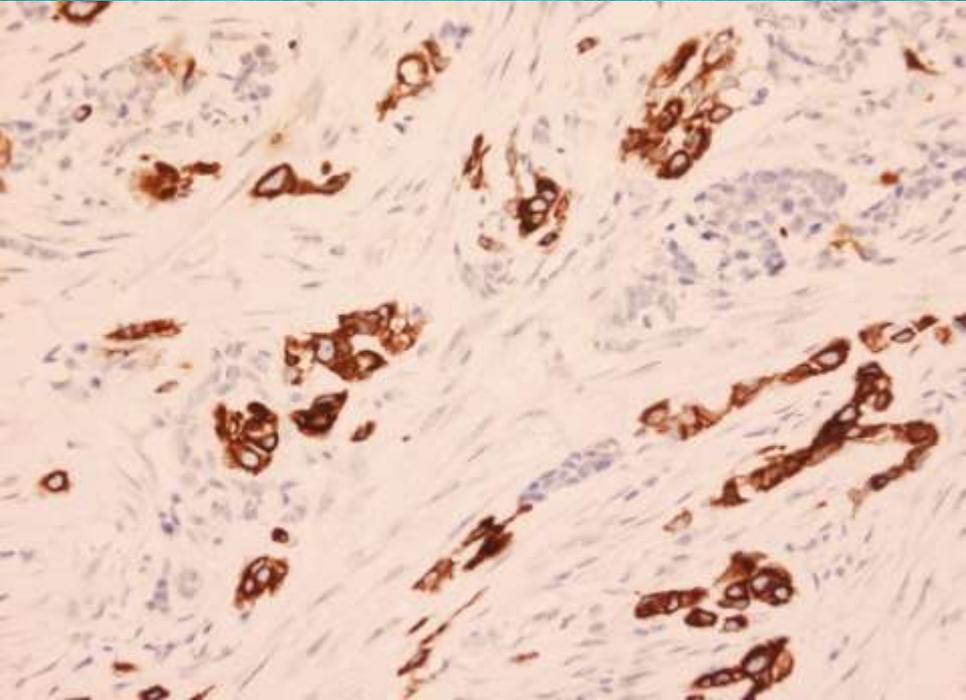
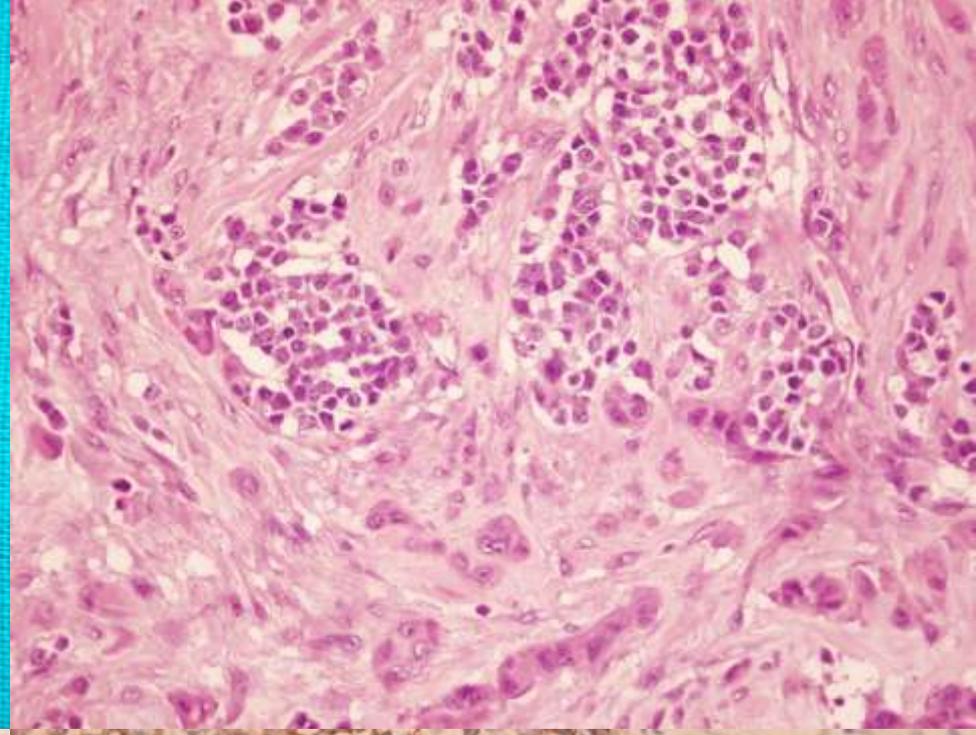
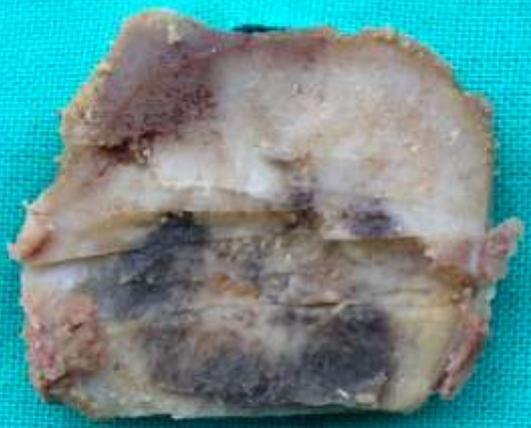


MARTÍ MASLLORENS, EDUARDA
B3991
6/10/27
18/07/05
10 47 31 71
504 IMA 6
SSD 3

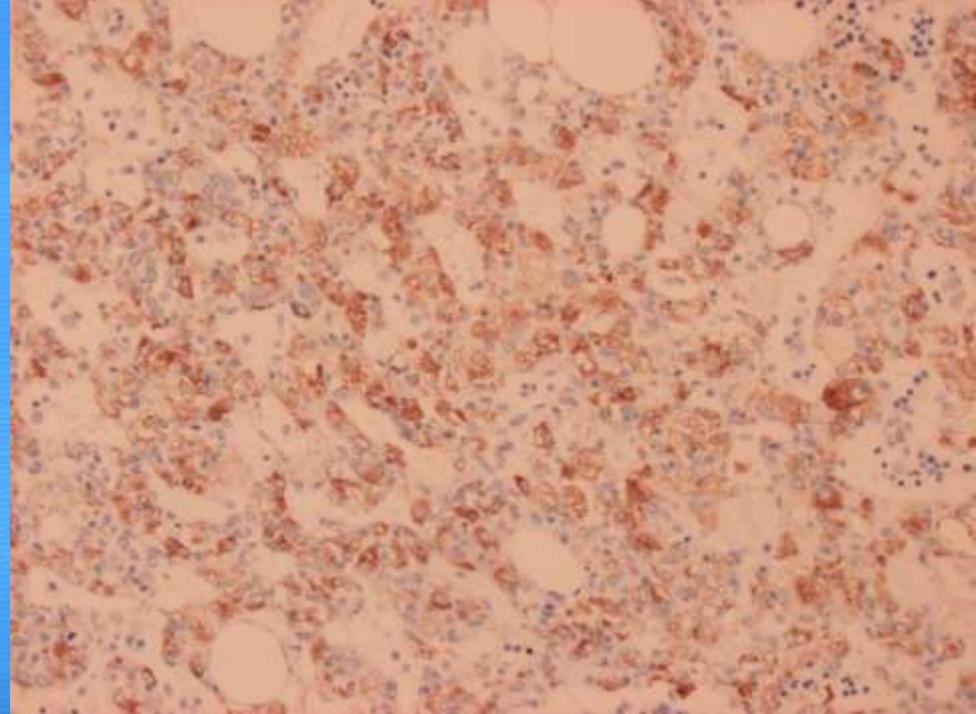
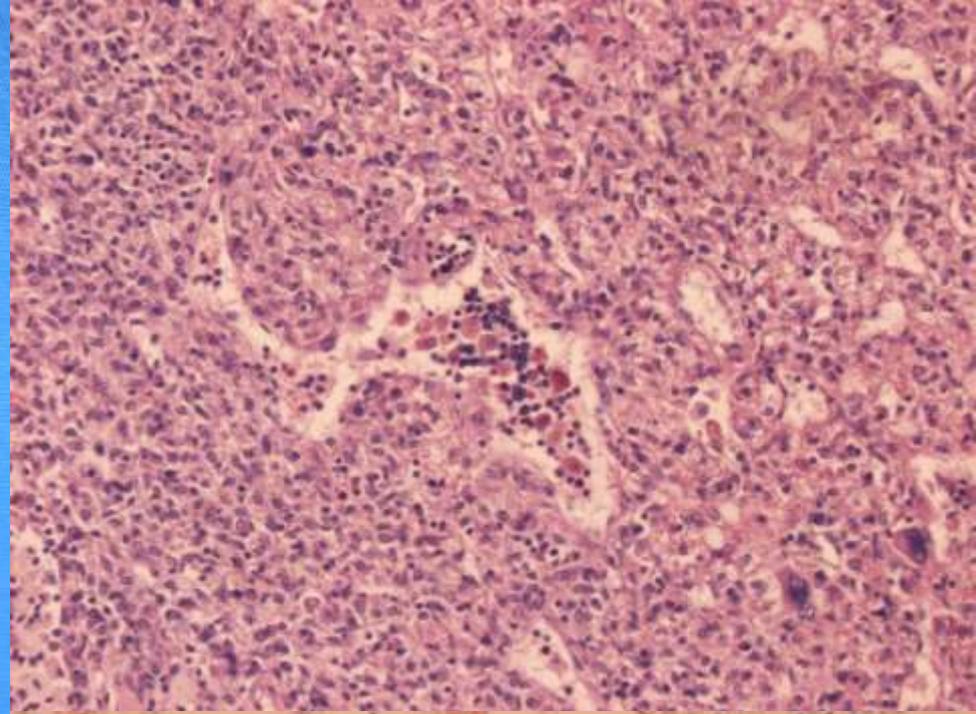
MANDIBULAR DCHA
HAR

Clinica Imagi
Somari
VA

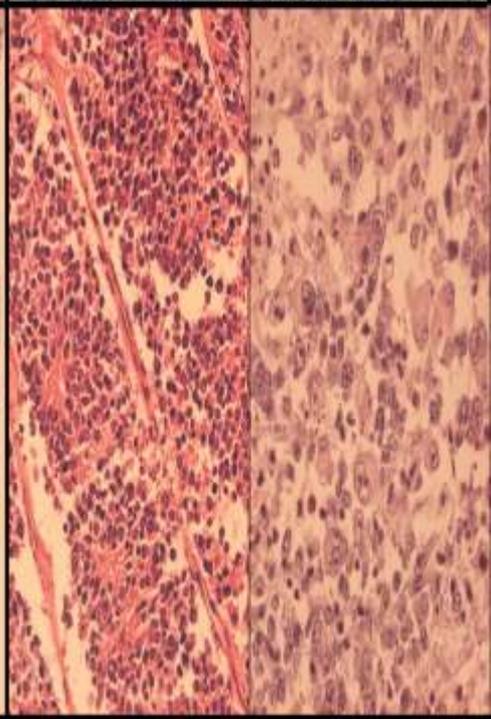
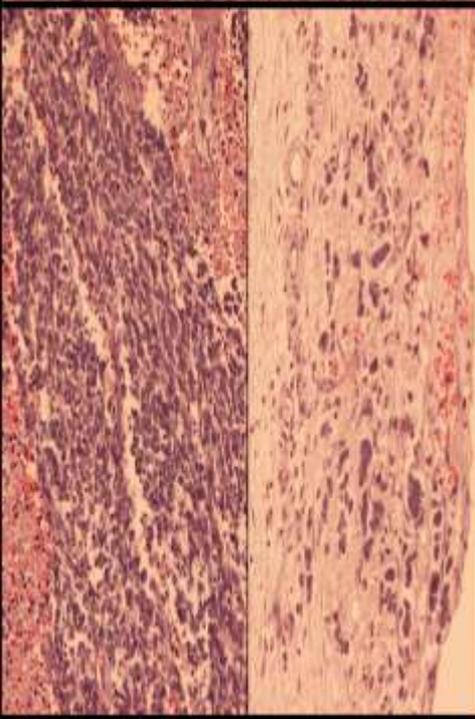
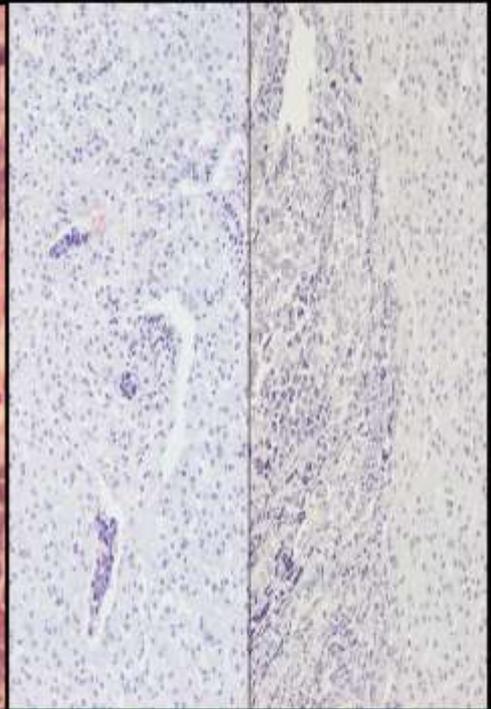
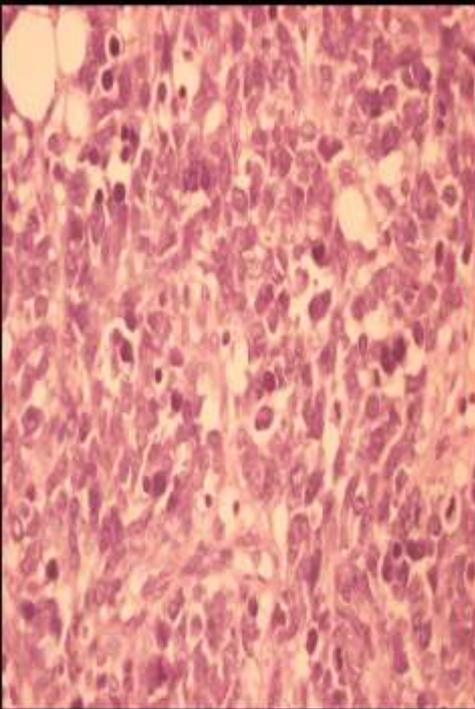
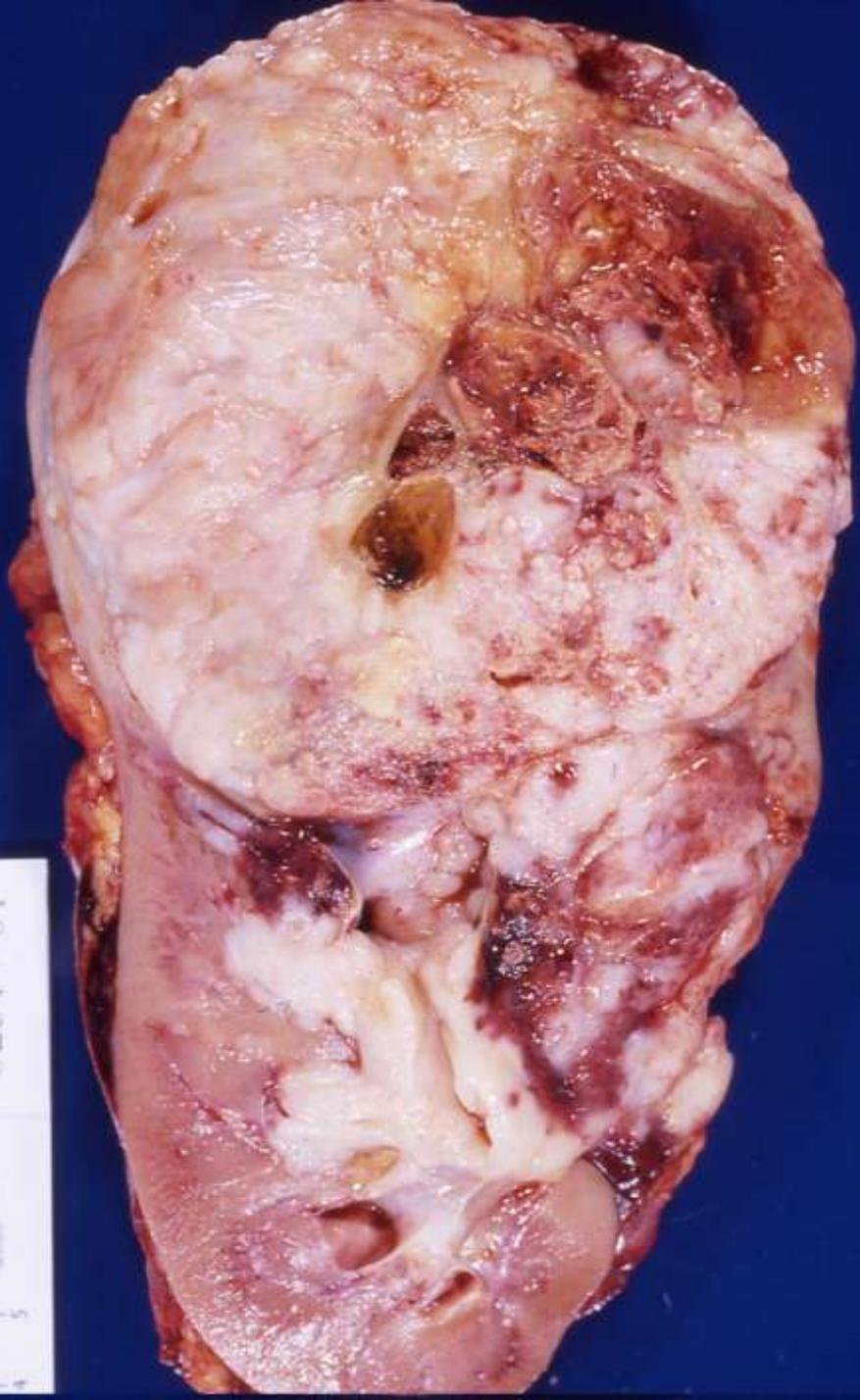


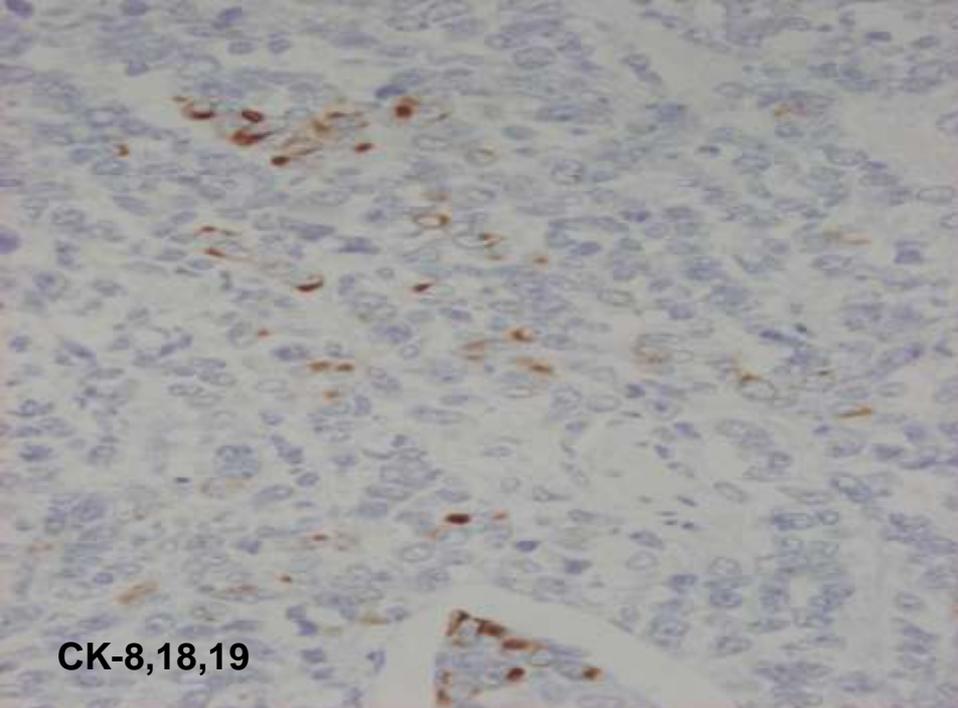


Logo of the institution and a ruler showing measurements from 0 to 6 cm.

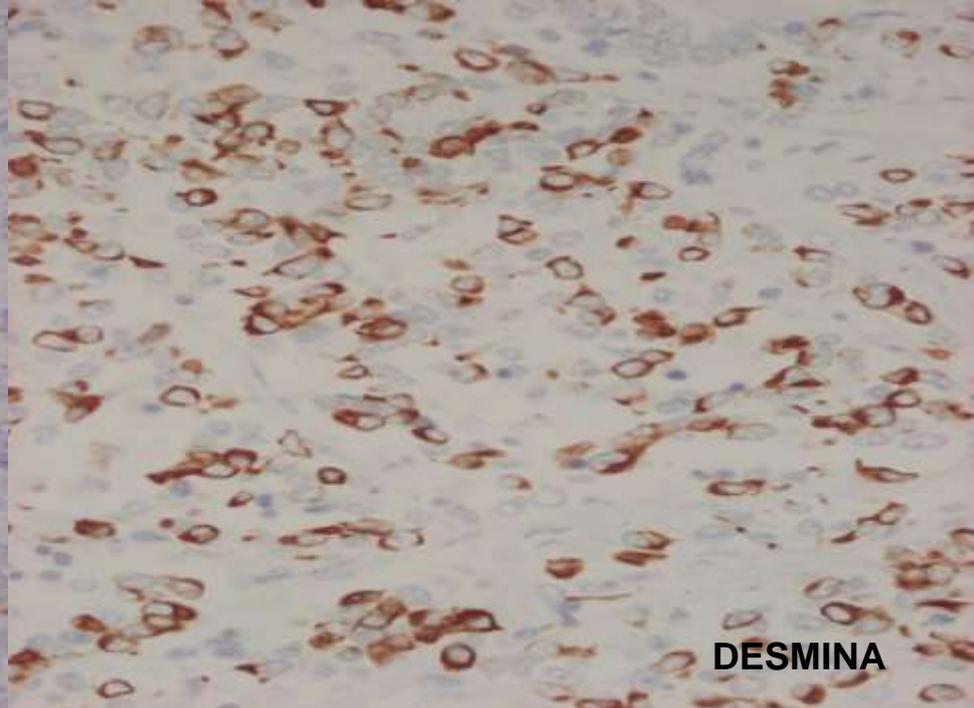


8251/01

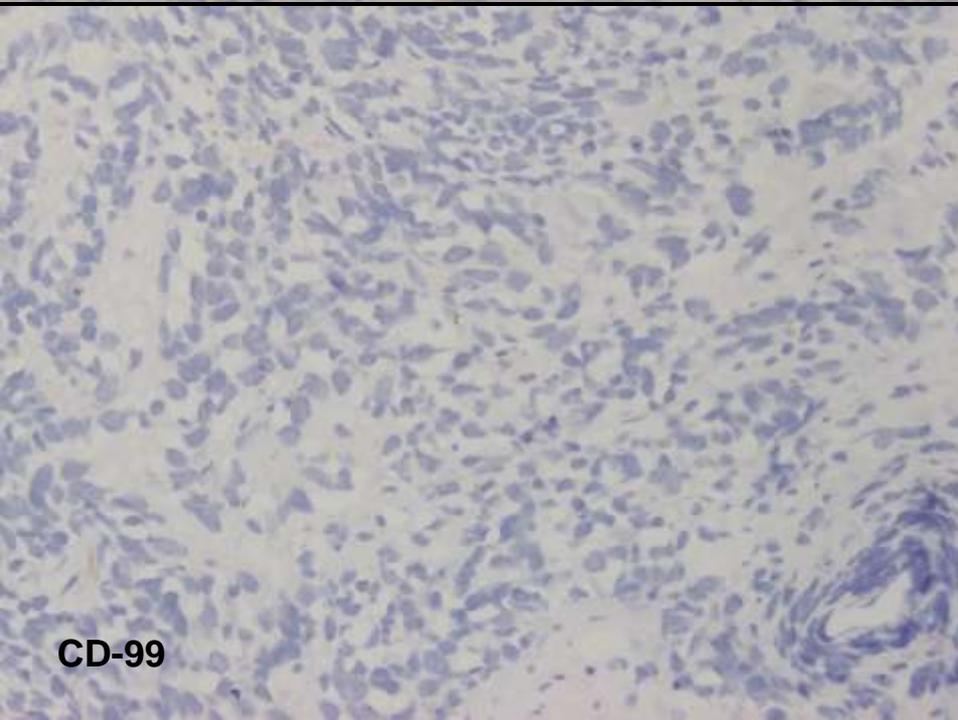




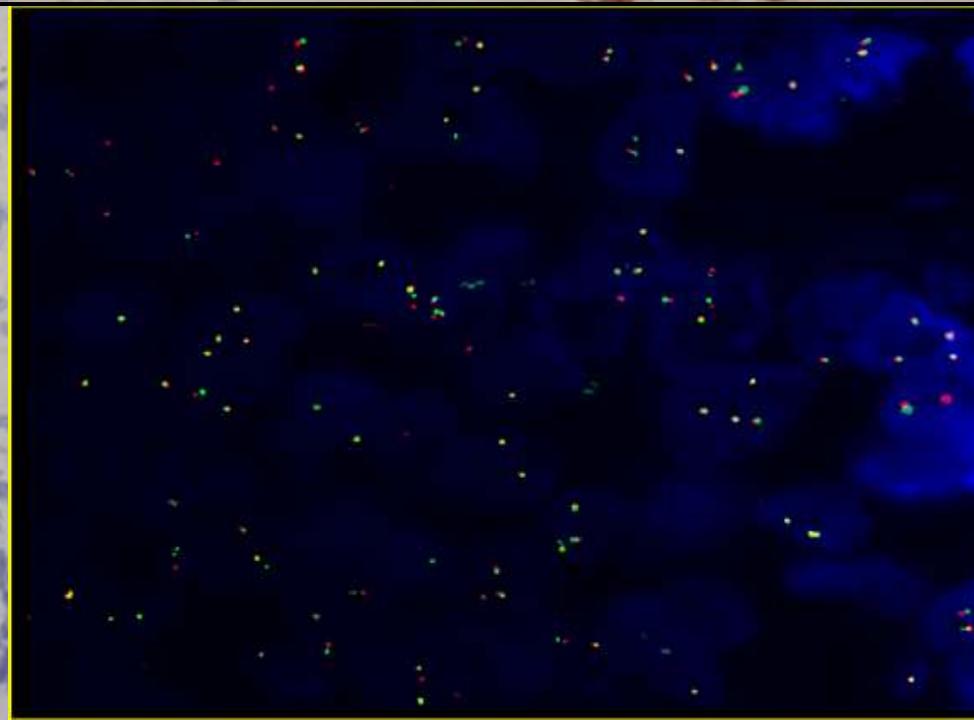
CK-8,18,19



DESMINA



CD-99





Gracias

