

# XXV CONGRESO DE LA SEAP-IAP

ZARAGOZA 19-21 Mayo 2001

TUMORES DE ORIGEN DESCONOCIDO

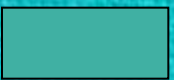
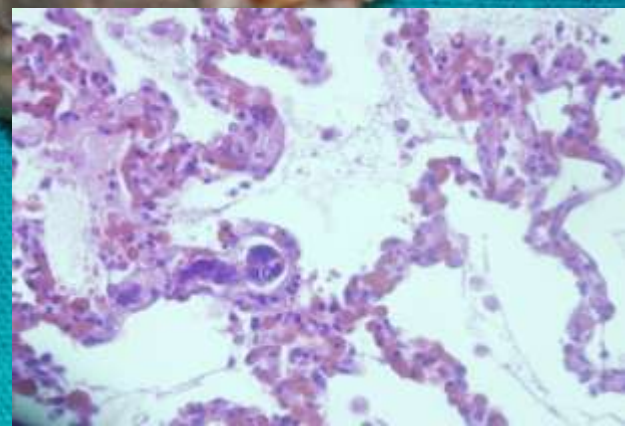
ALGORITMOS/PROTOCOLOS DE  
INMUNODIAGNÓSTICO

Dr. Angel Concha

HUVN. Granada







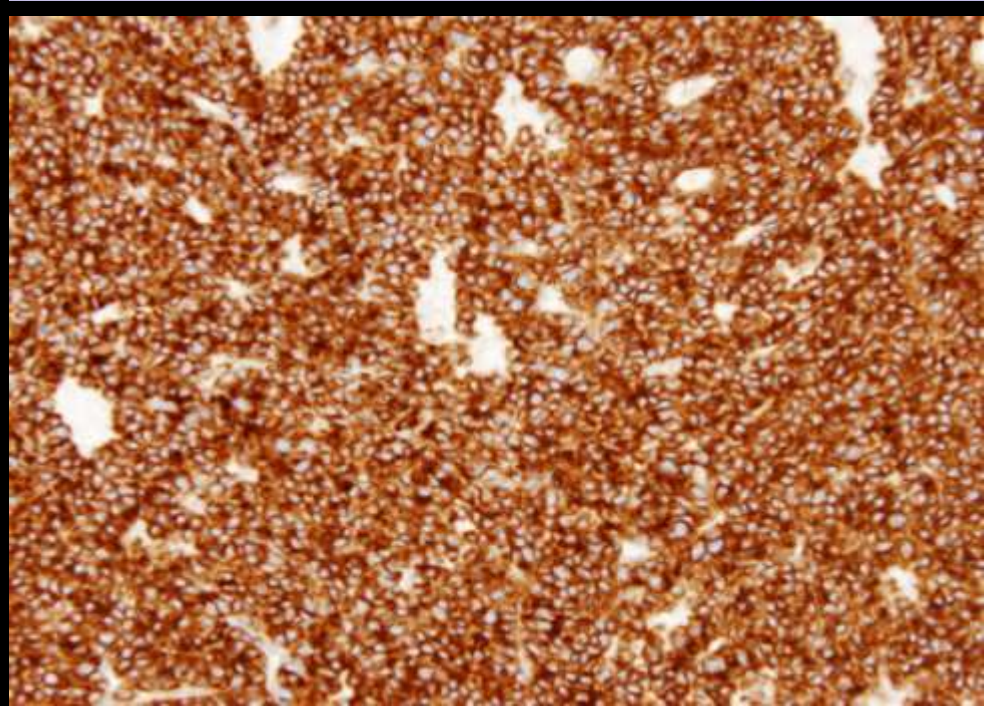
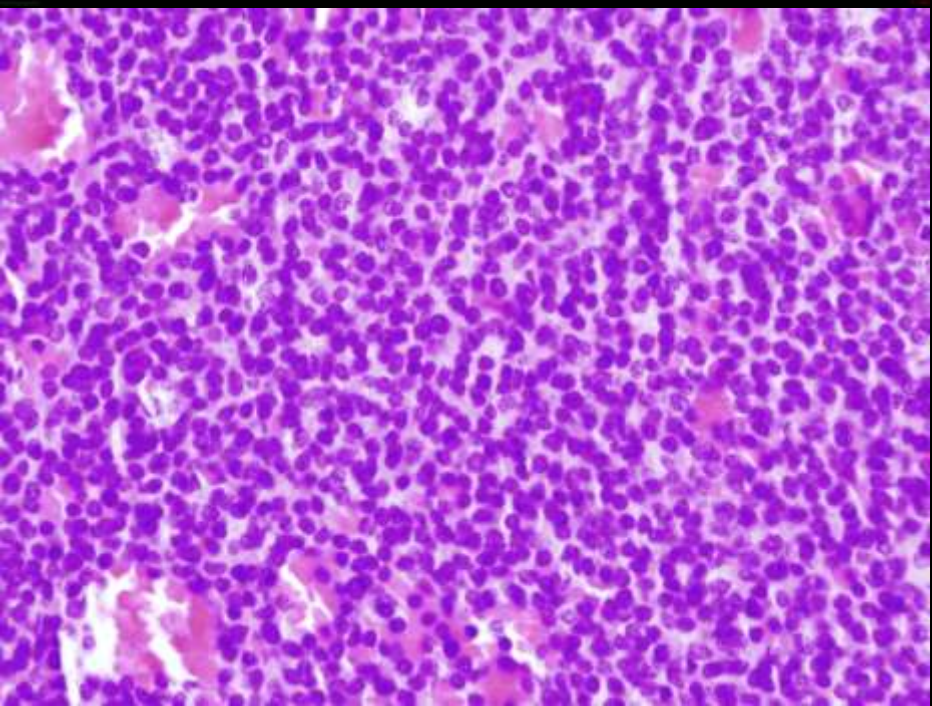
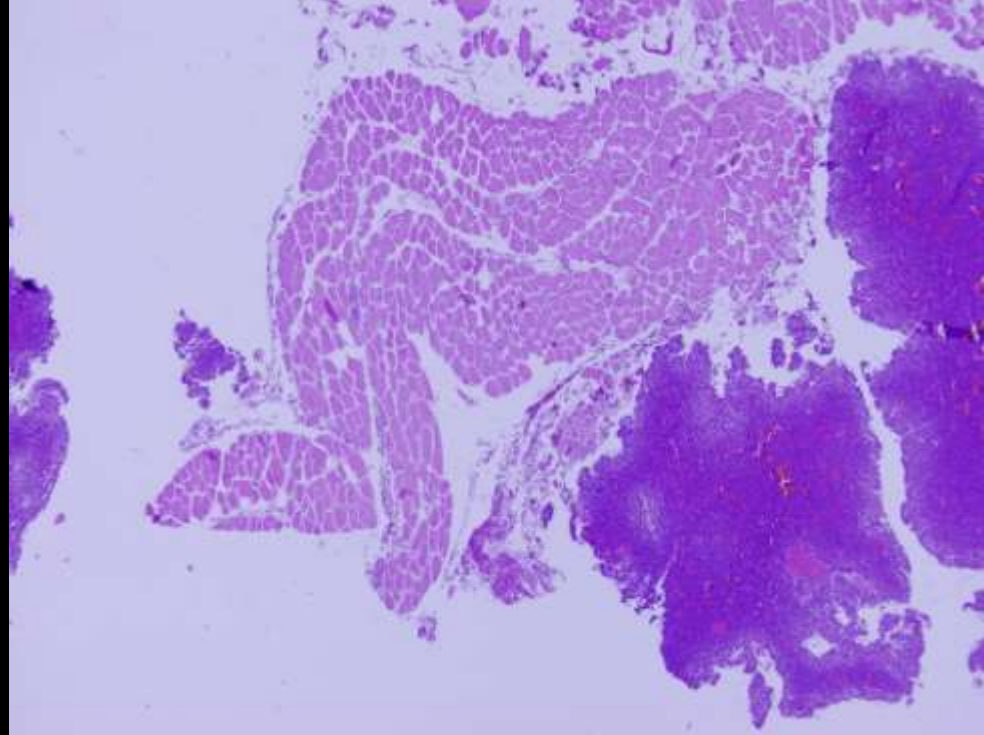
# IHQ-Diagnóstico Diferencial

- 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





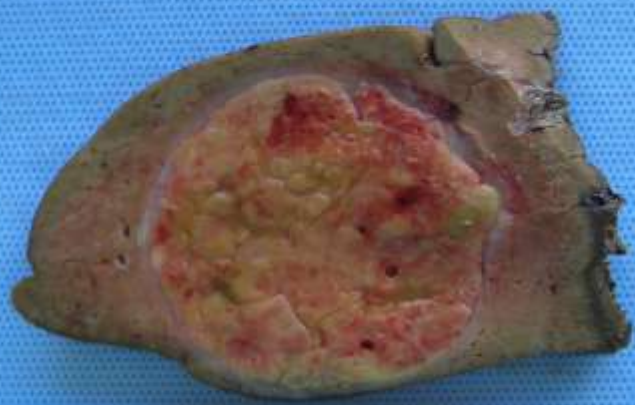
# Anatomía Patológica

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





227 W 227  
31 Pos. 148.5 84 L 31 Pos





# 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: basaliode, 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**

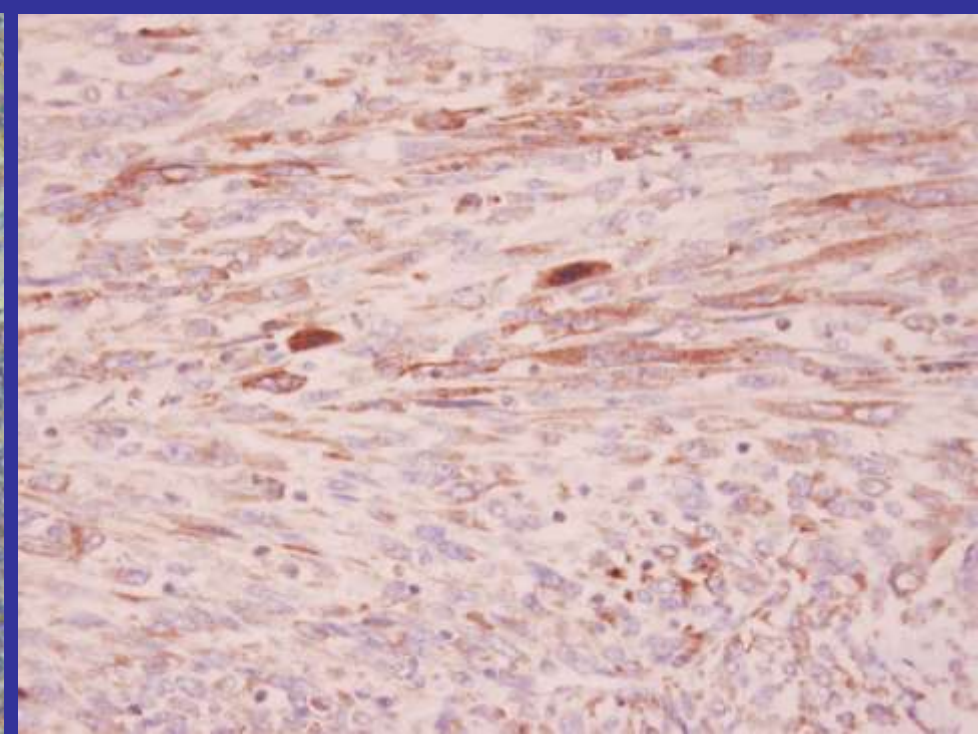
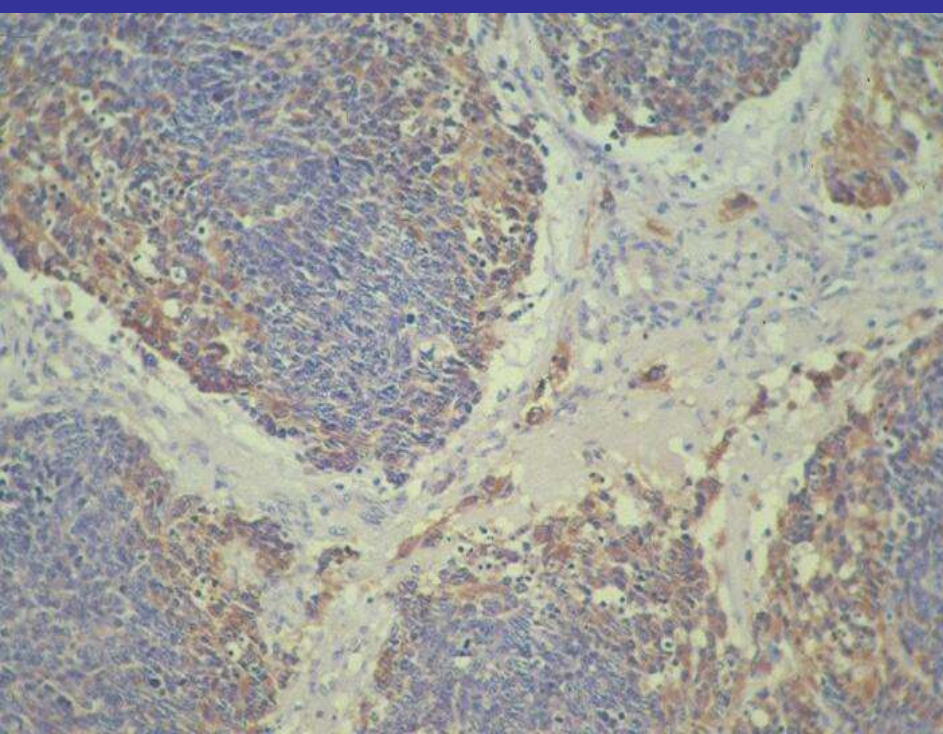
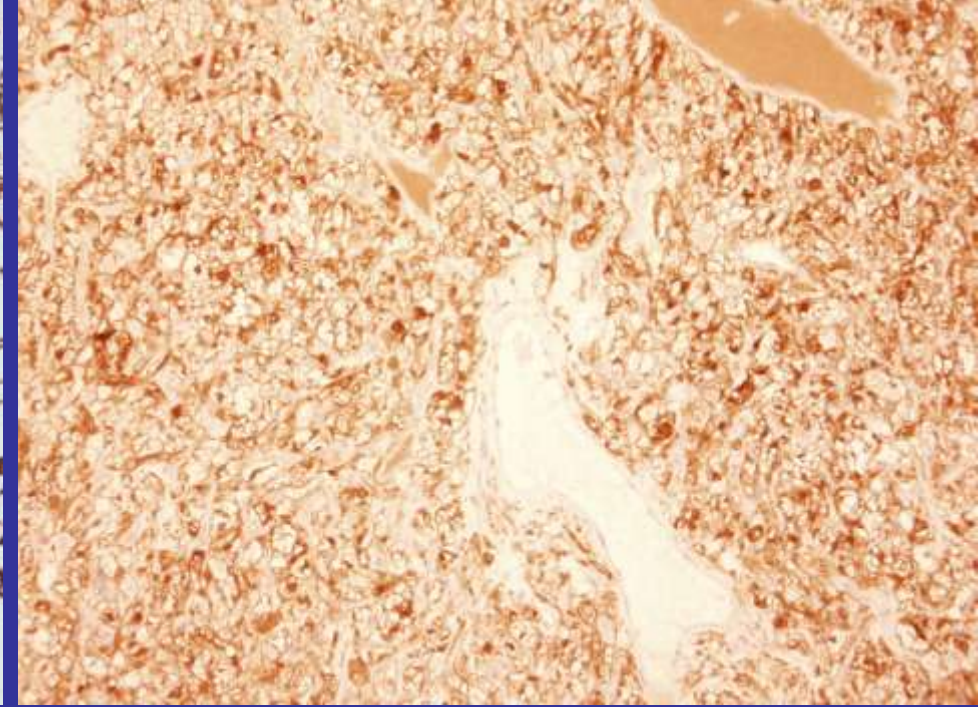
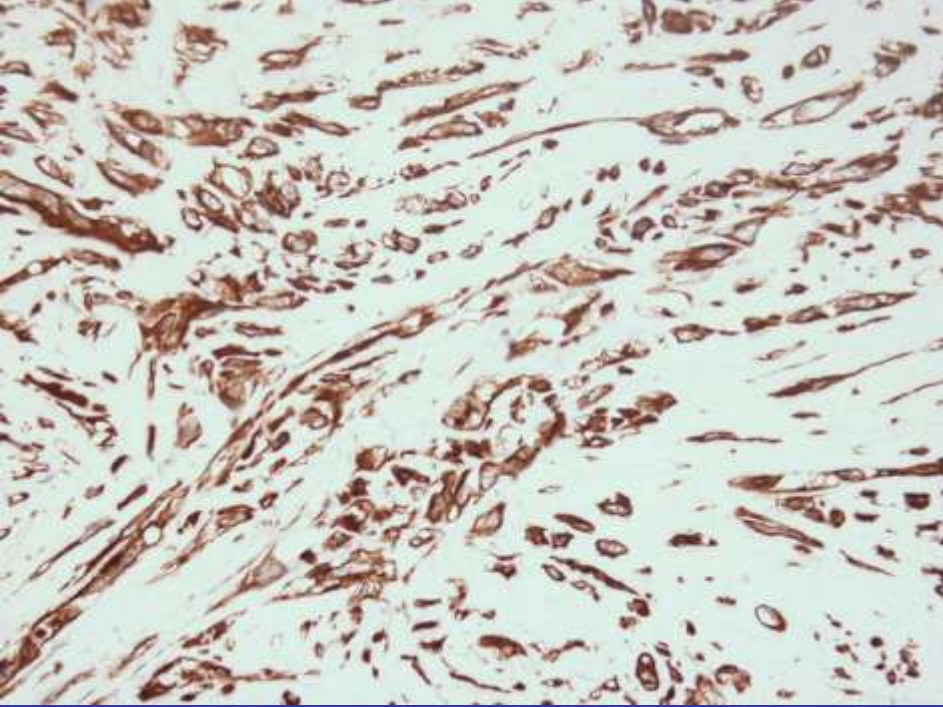
# Fenotipo tumoral

- 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

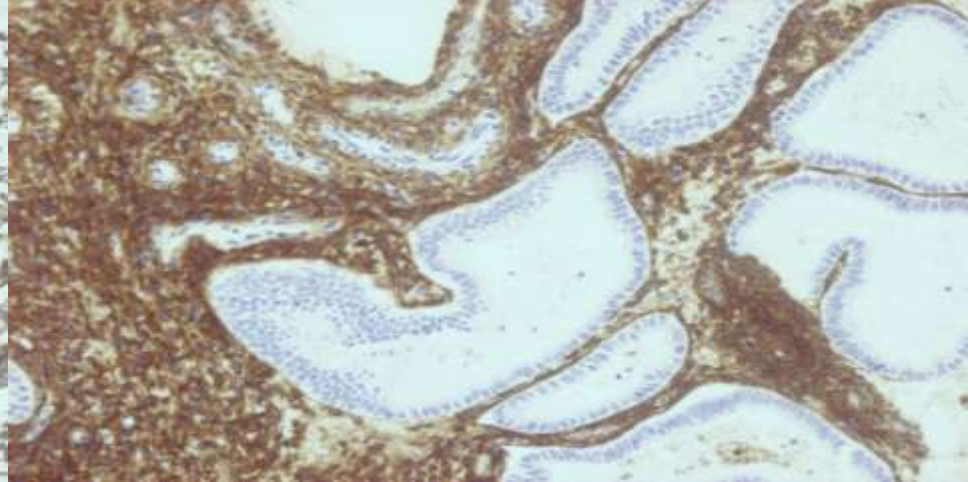
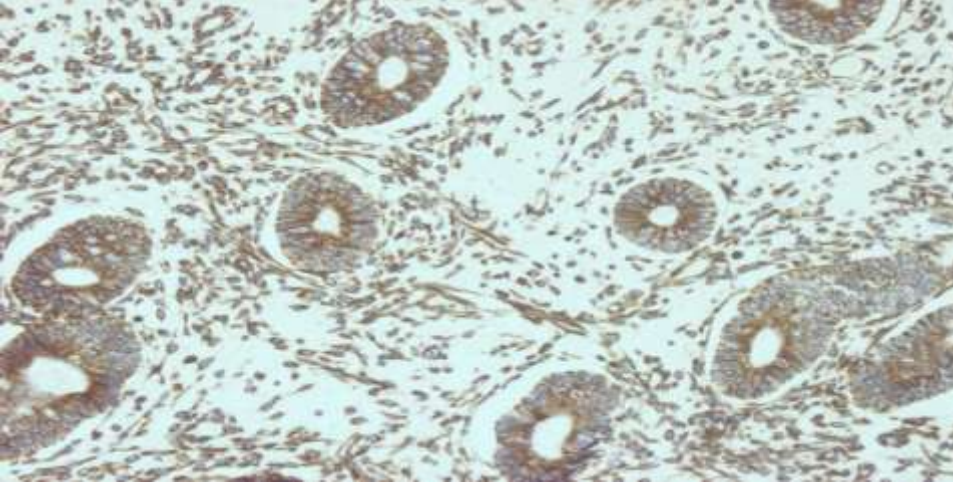
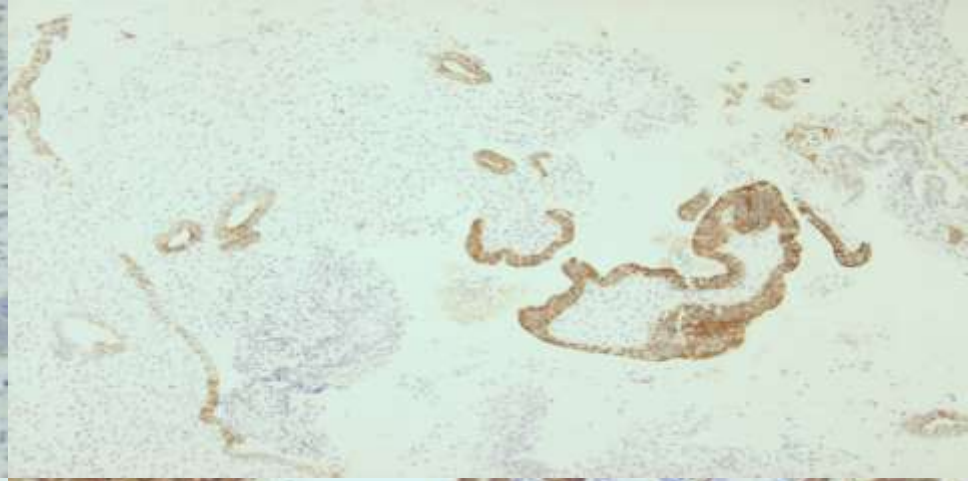
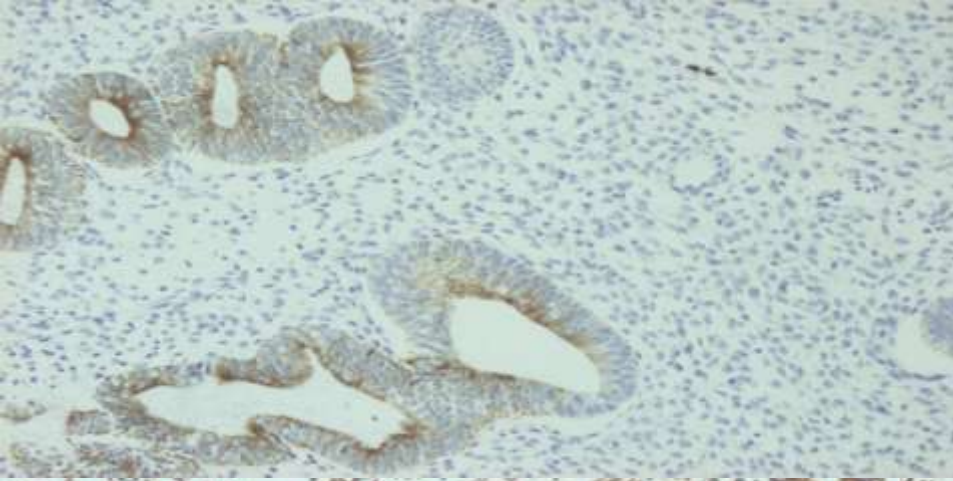
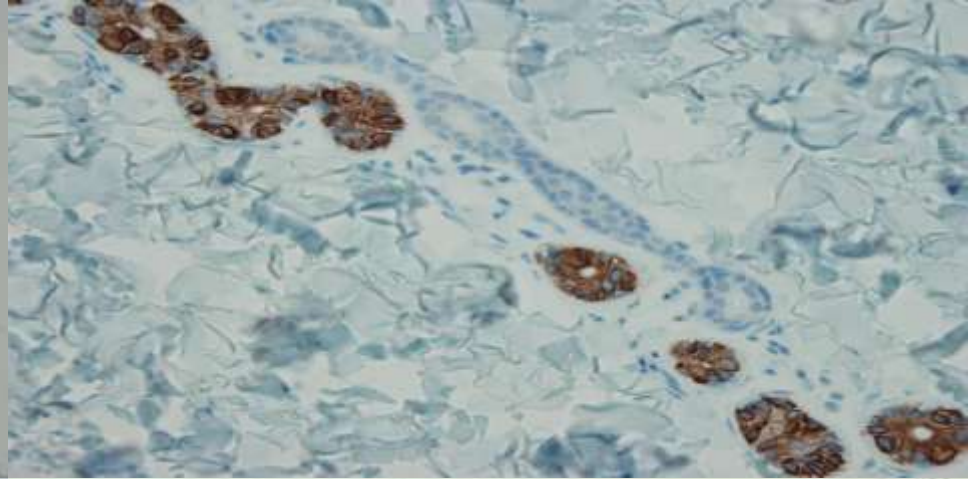
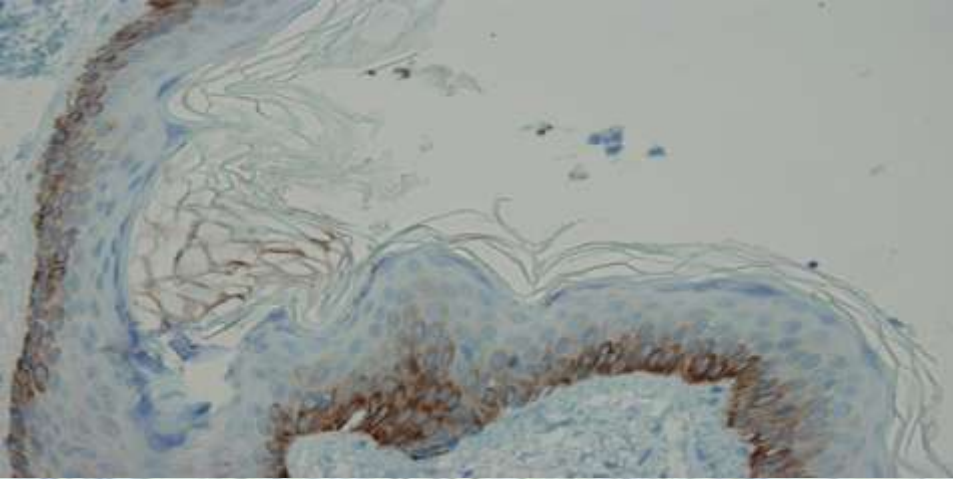


# A.-Filamentos intermedios

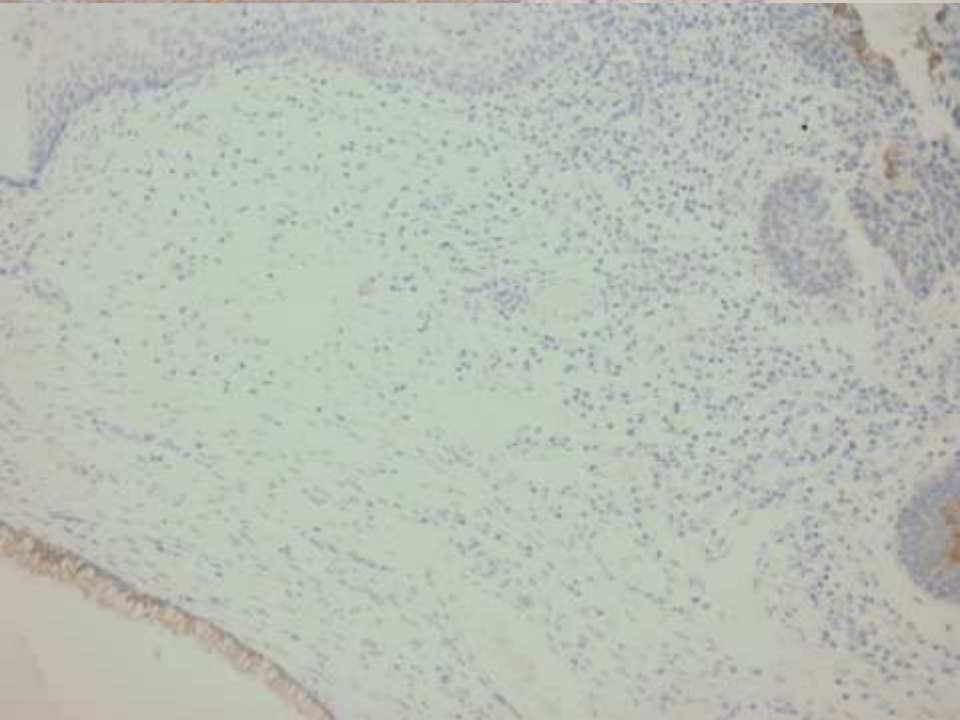
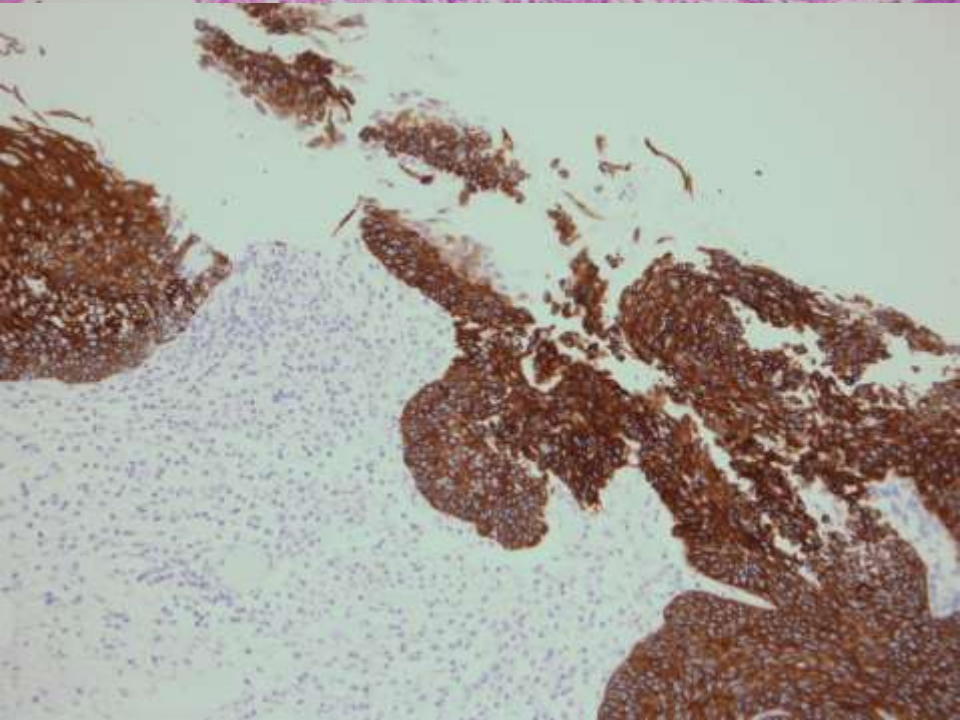
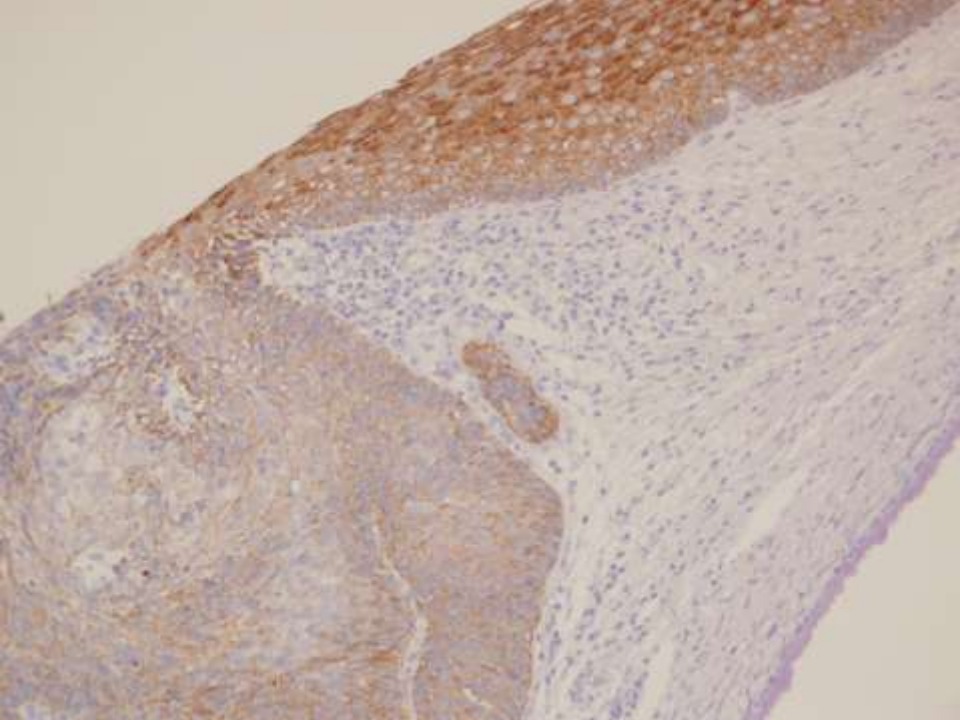
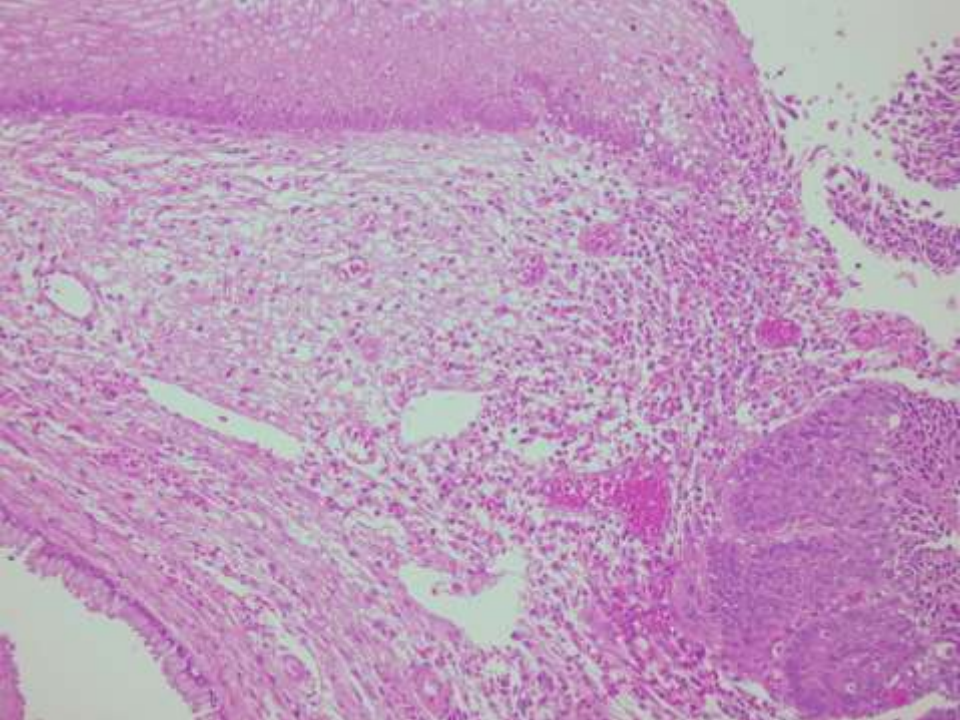
- Vimentina (Vim): **Mesenquimal**
- Proteína Ácida Glial Fibrilar (PAGF): **Glial**
- Neurofilamentos (NF): **Neural**
- Desmina (Des): **Muscular**
- Citoqueratinas (CKs): **Epitelial**



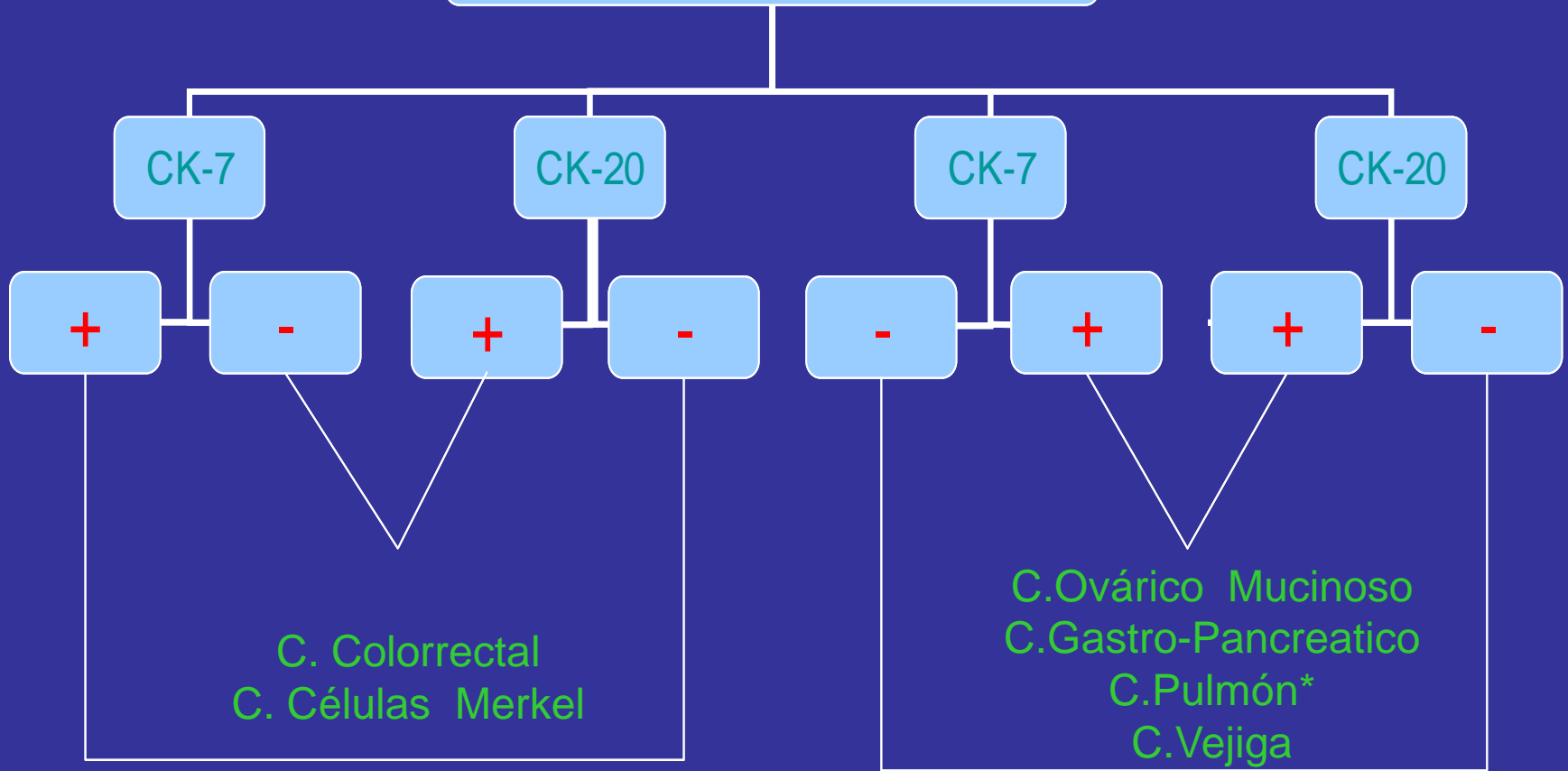








# ALGORITMO DIAGNOSTICO



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

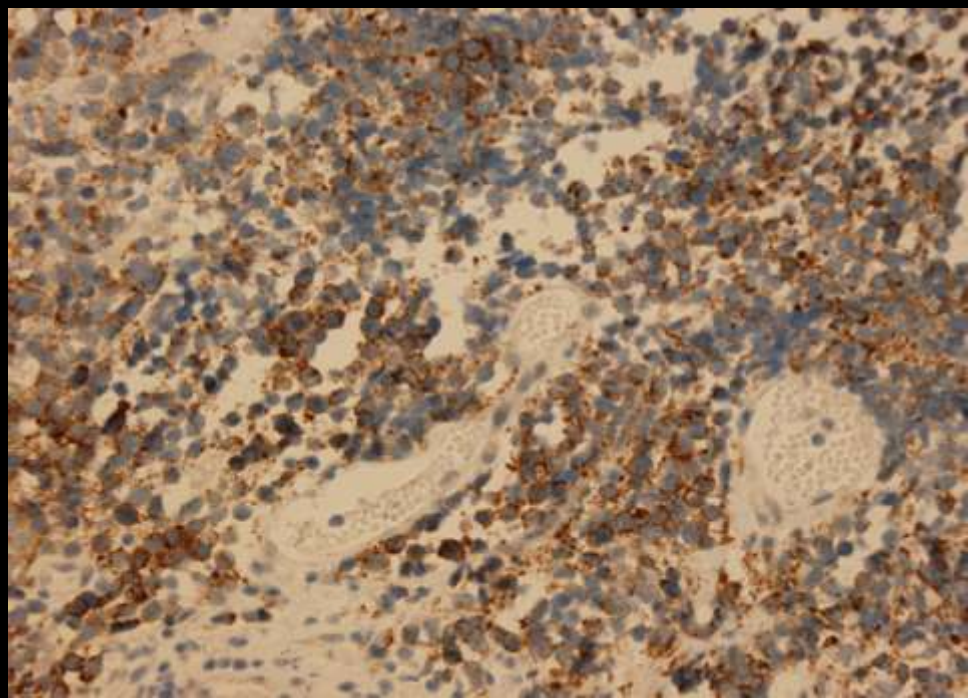
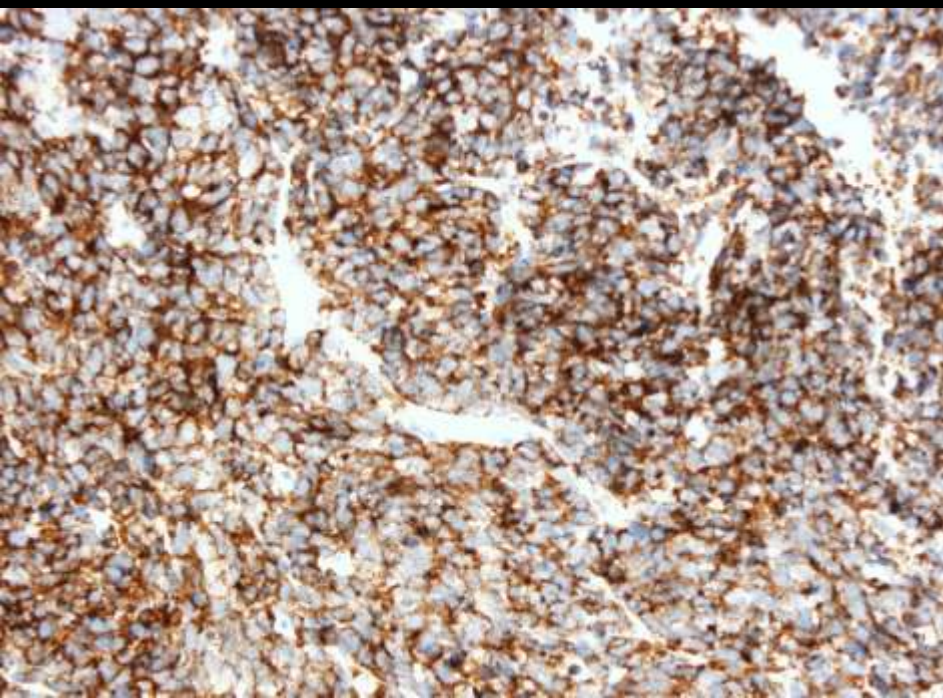
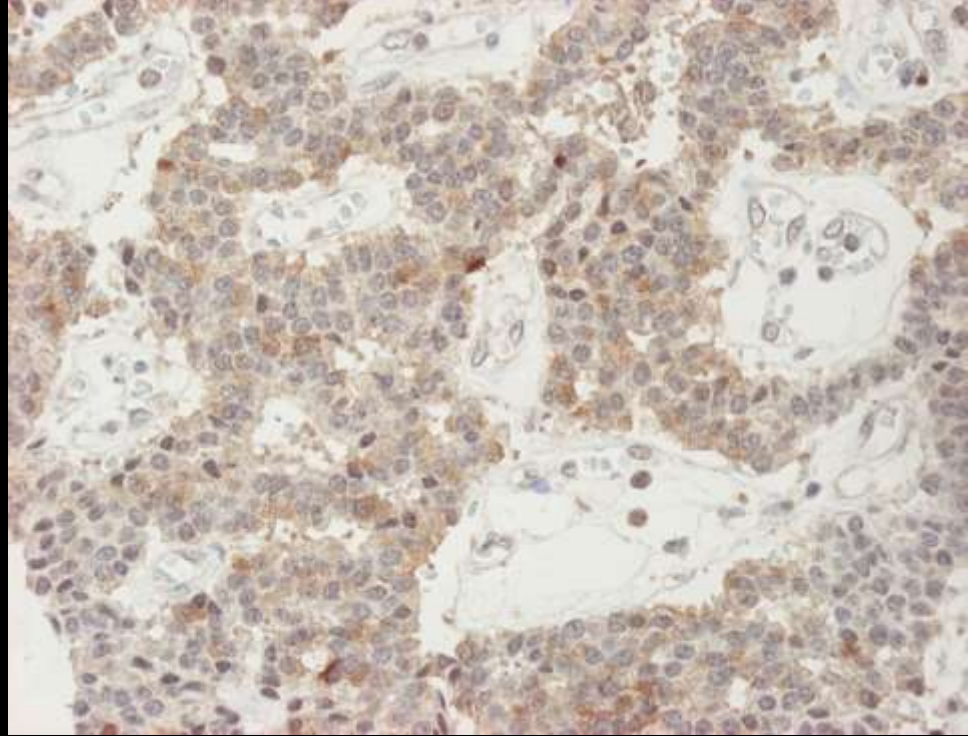
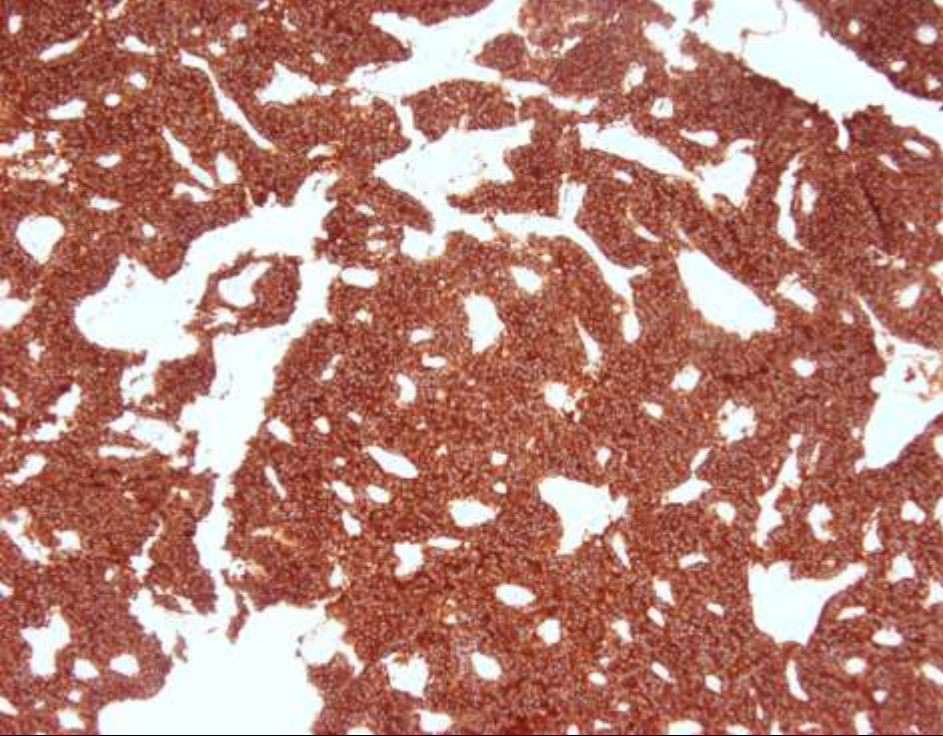
C.Pulmón oat cell  
C.Pulmón escamoso  
C.Nasofaríngeo  
C.Neuroendocrino



# 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-embrionario (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, endimarias 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,.....

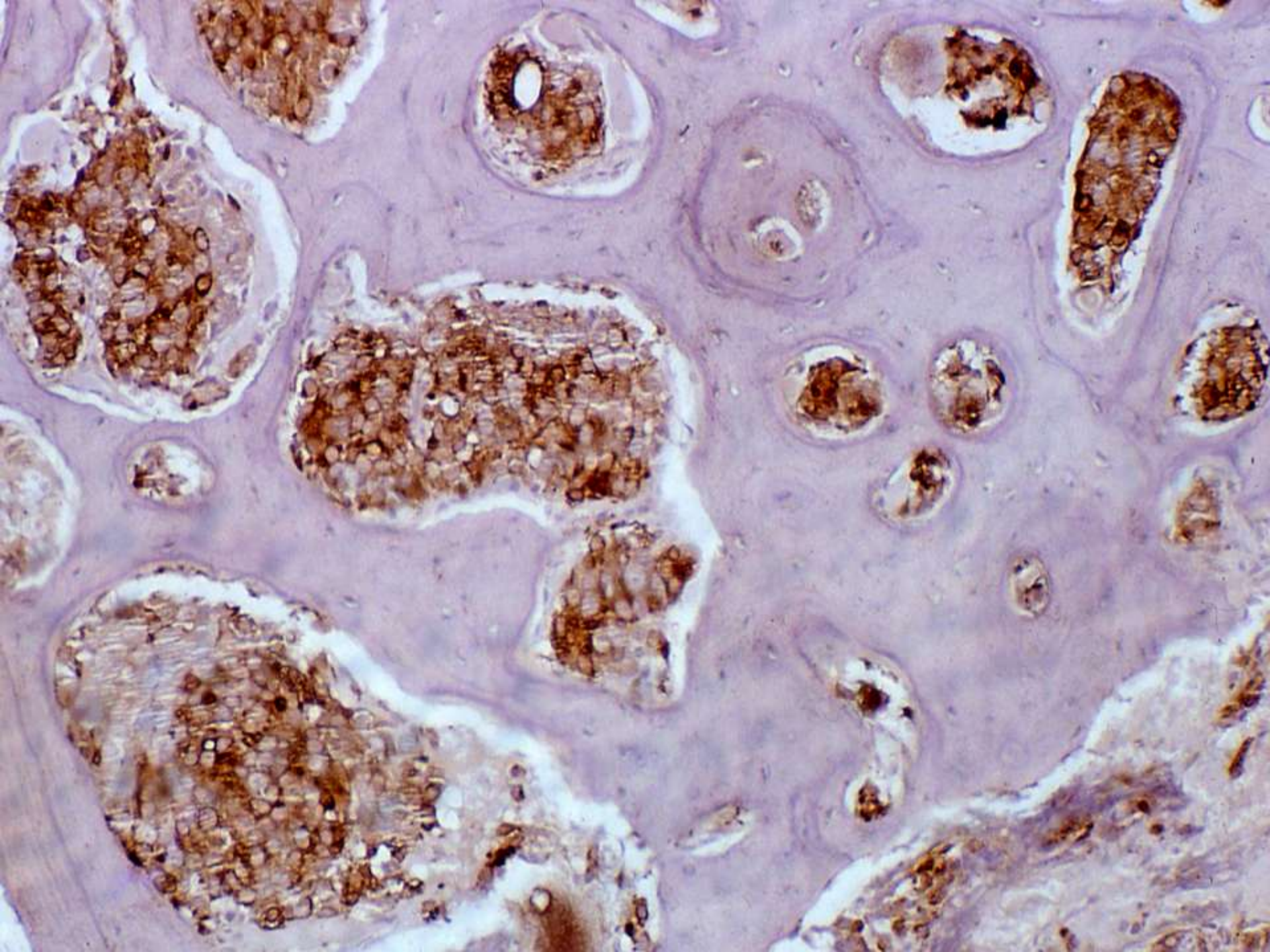
# Marcadores Específicos Diferenciación Tisular I

- 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**

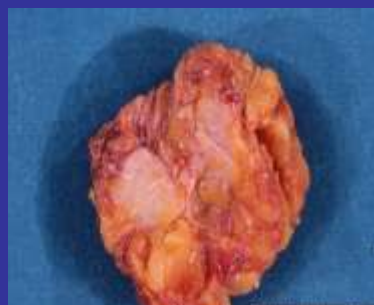
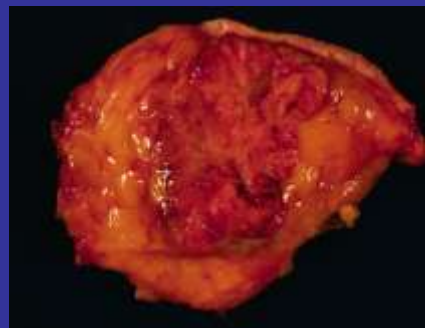
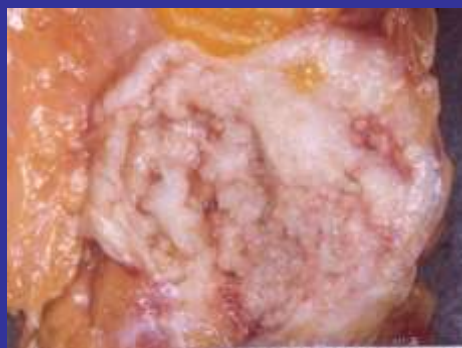
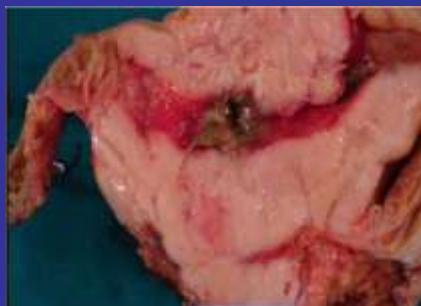
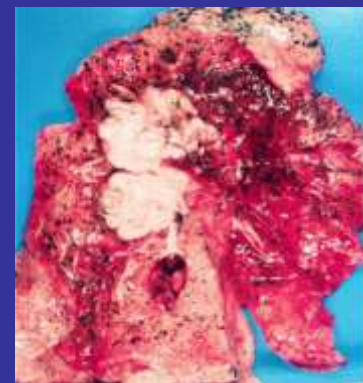
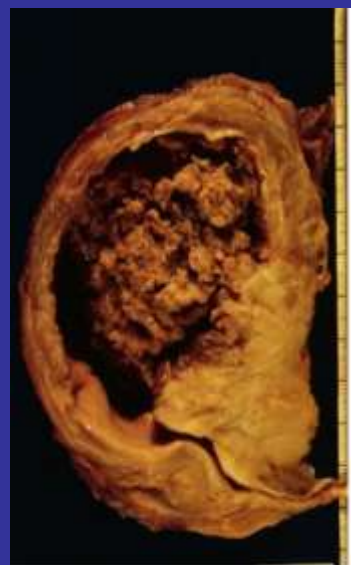
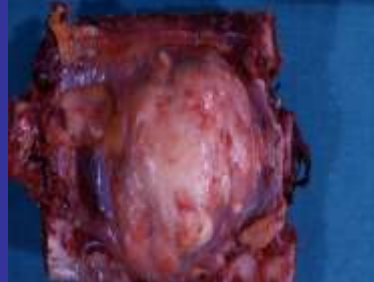
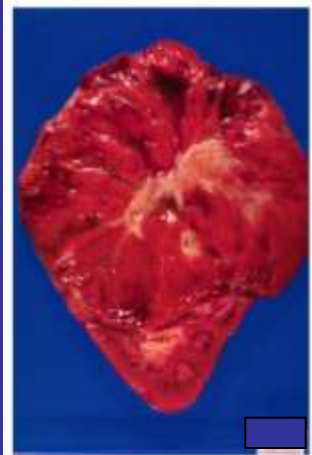
**AFP,  $\beta$ -HCG, PLAP, CAS, CD  
30,  $\alpha$ -inhibina**

**MELANOMA**

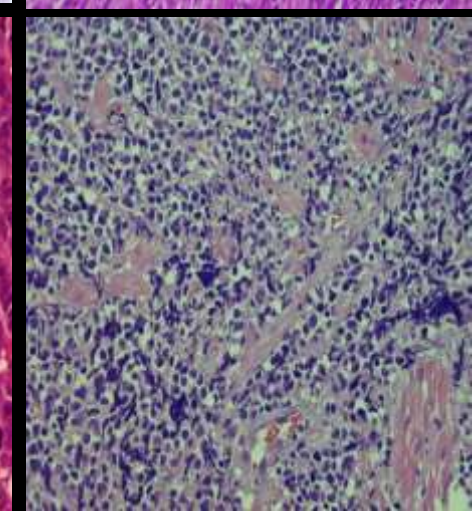
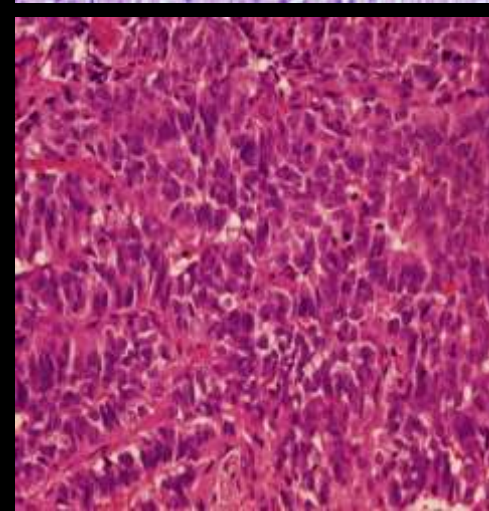
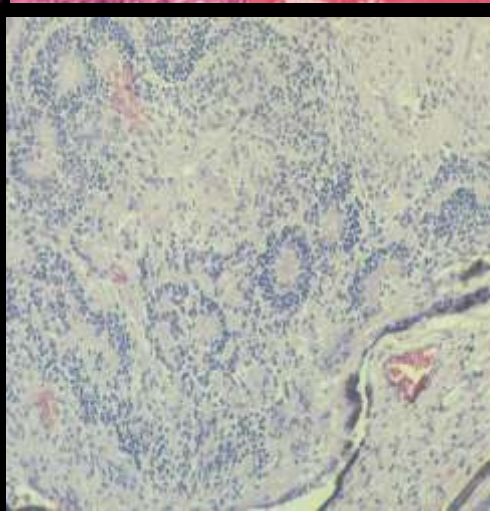
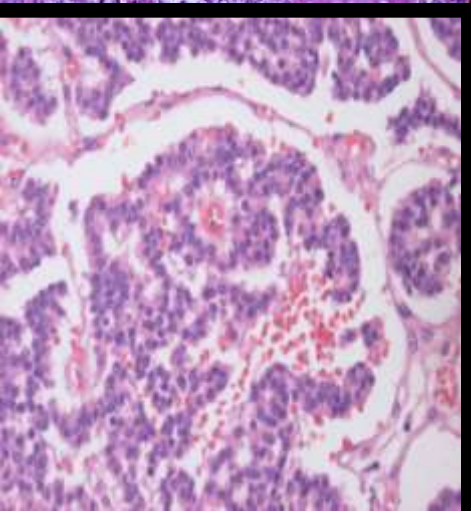
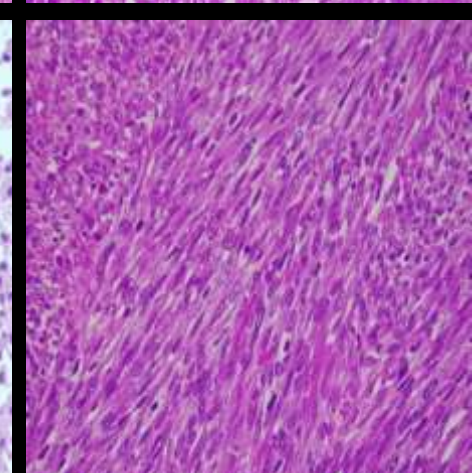
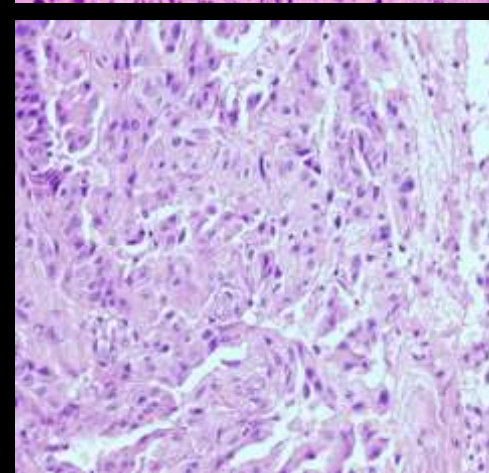
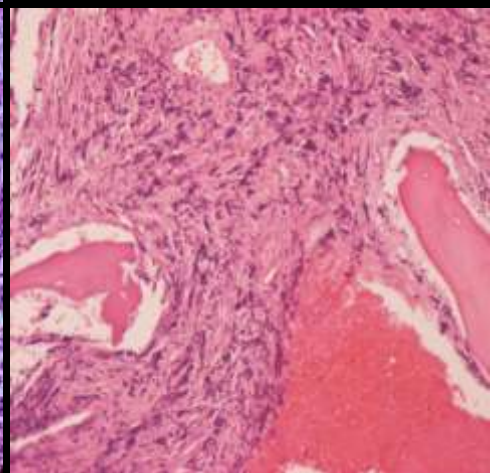
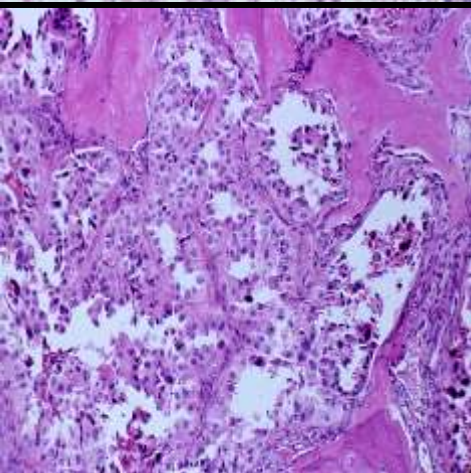
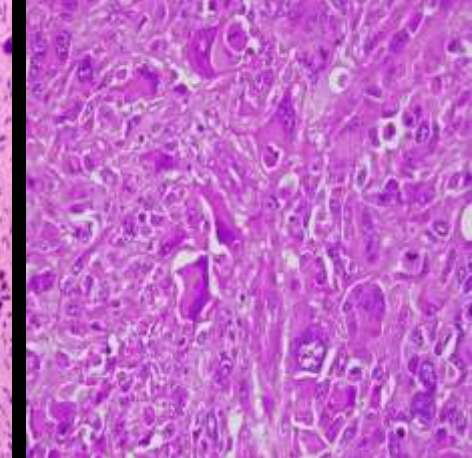
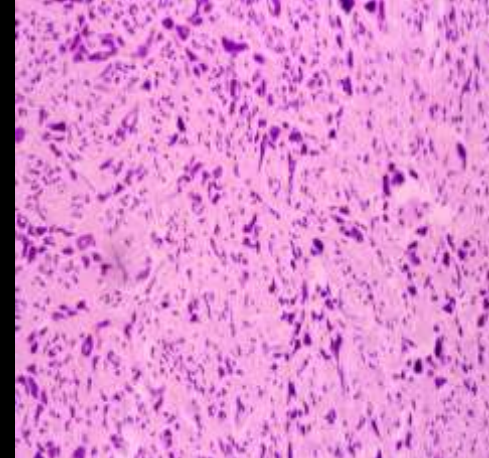
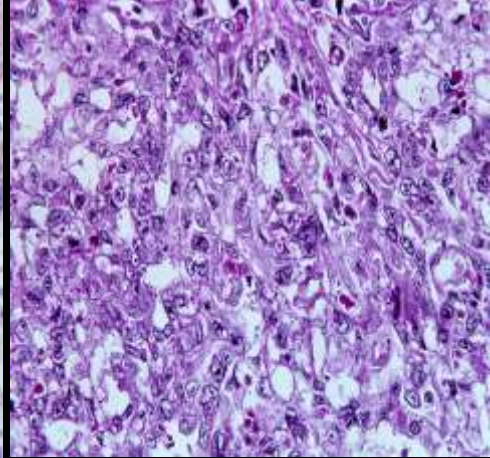
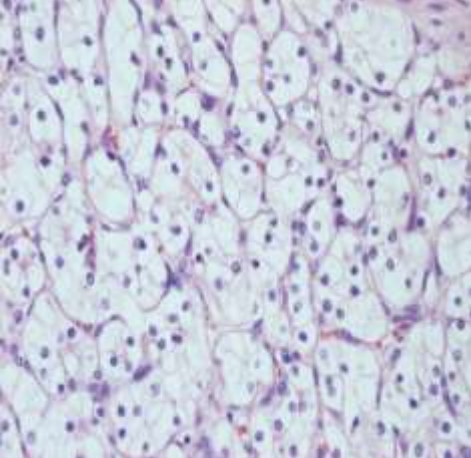
**HMB-45, MEL-AM, Mart-1**

**MESOTELIOMAS**

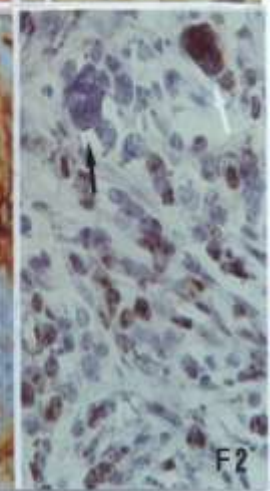
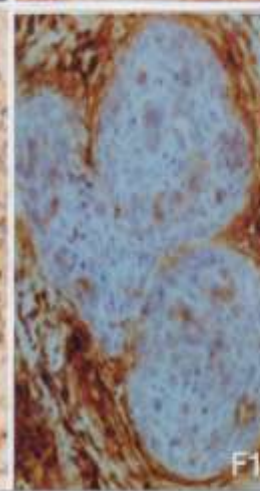
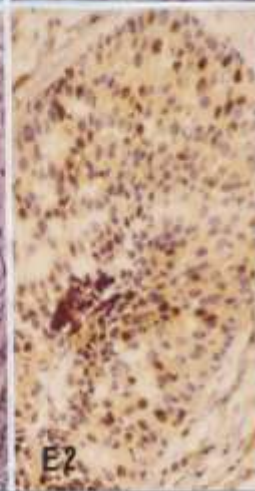
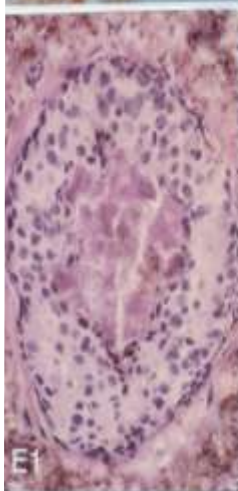
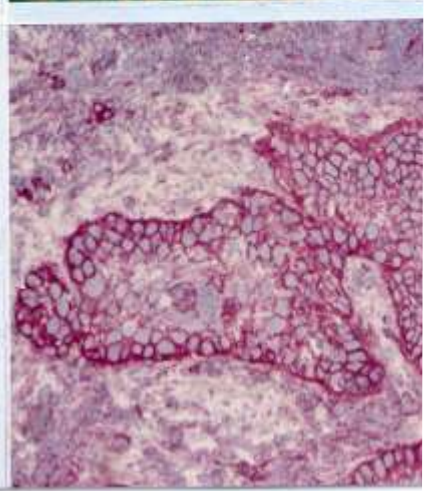
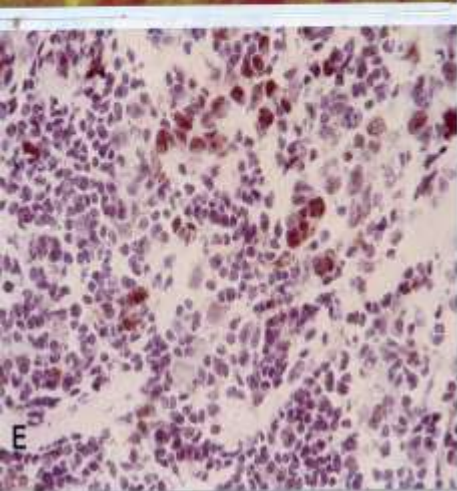
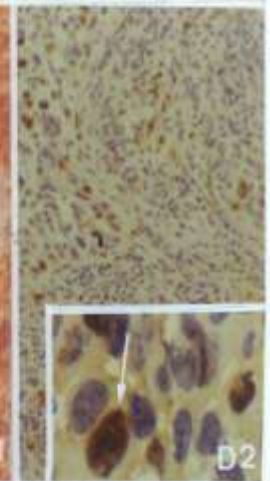
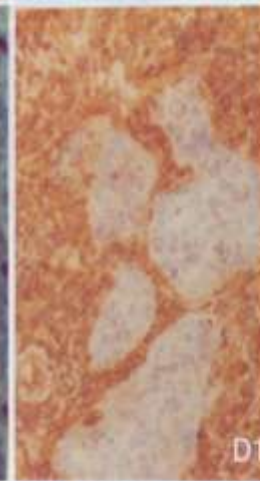
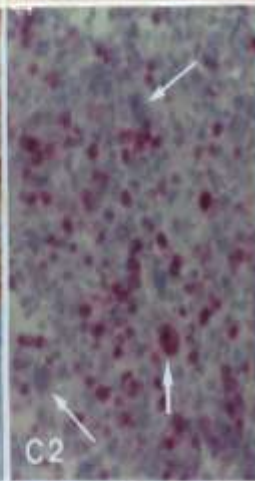
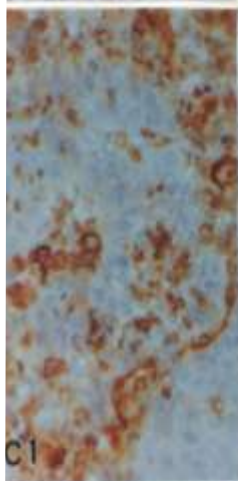
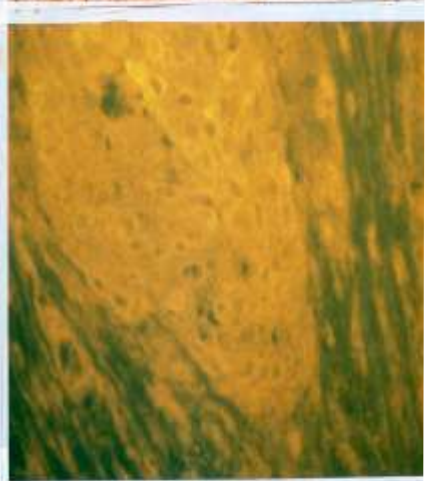
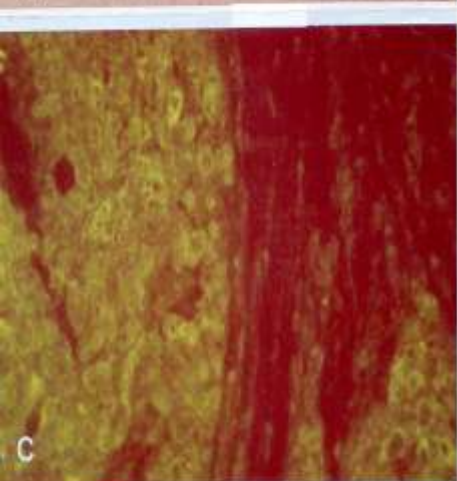
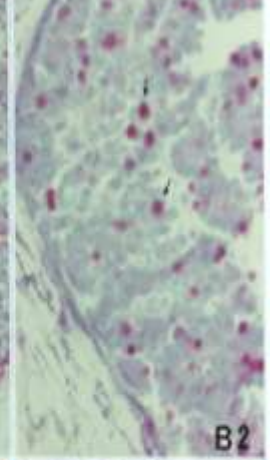
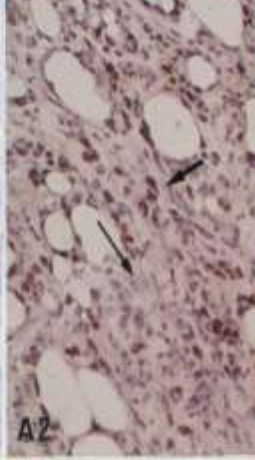
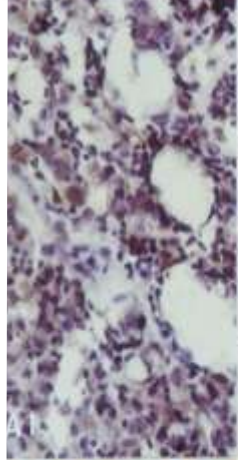
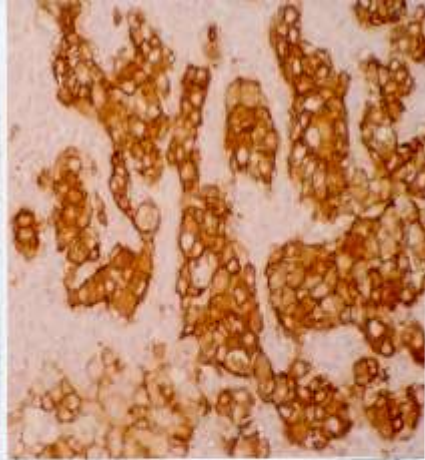
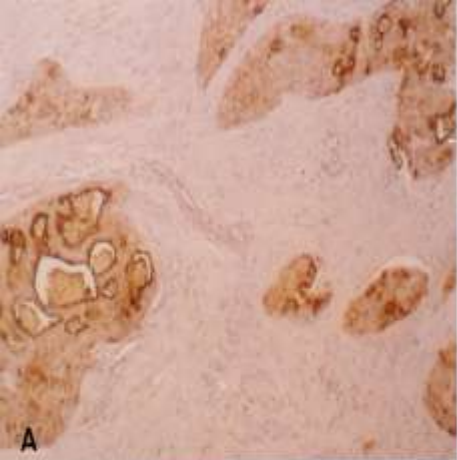
**Calretinina**





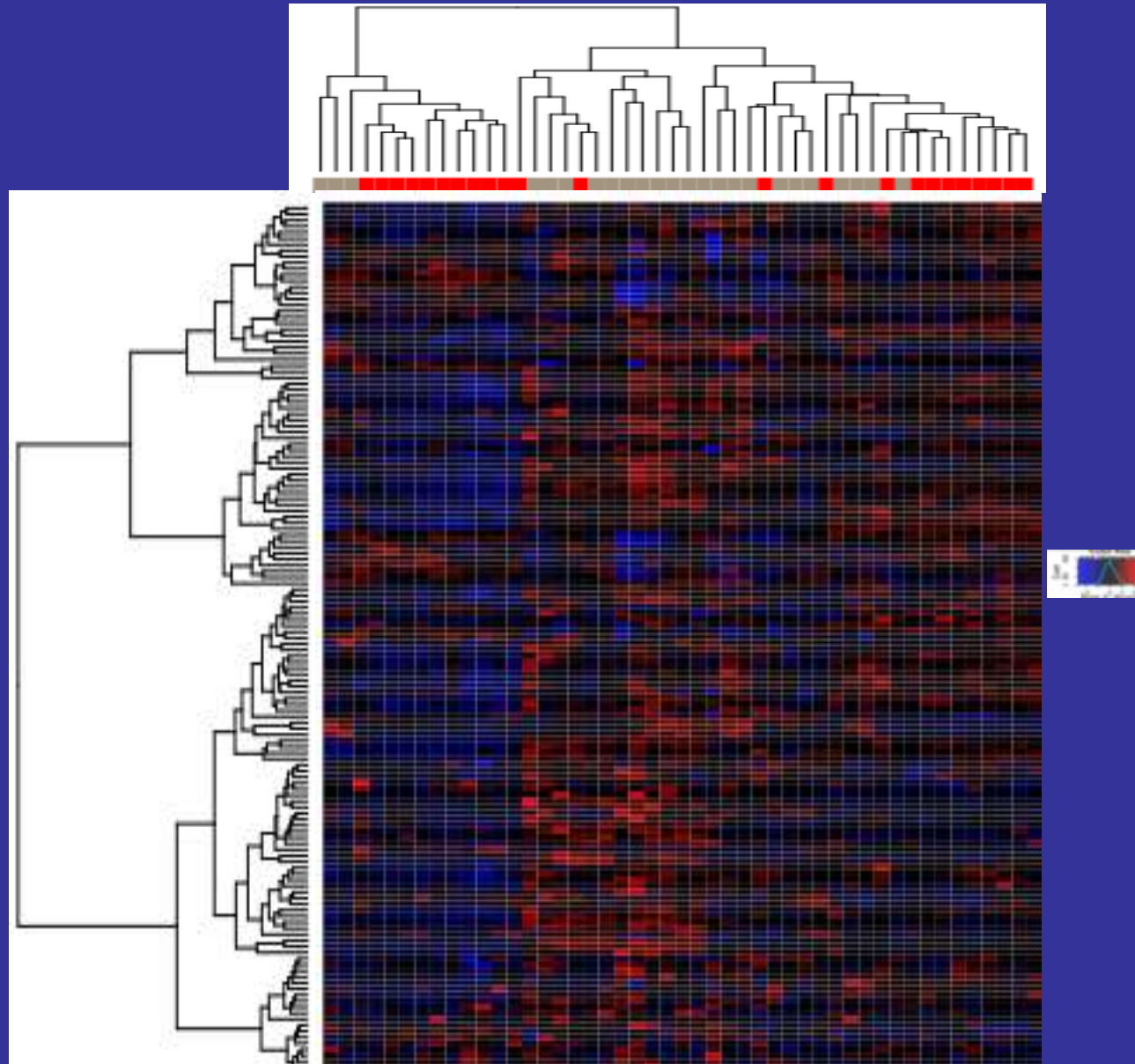








**Figure 1. b)** Clustering based on the expression of 143 genes with higher expression in HER2-positive tumors. Tumors with HER2 amplification appear in grey color while tumors without HER2 amplification are in red color. Blue color represents down-regulation in the gene expression and red means over-expression.







# 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**.

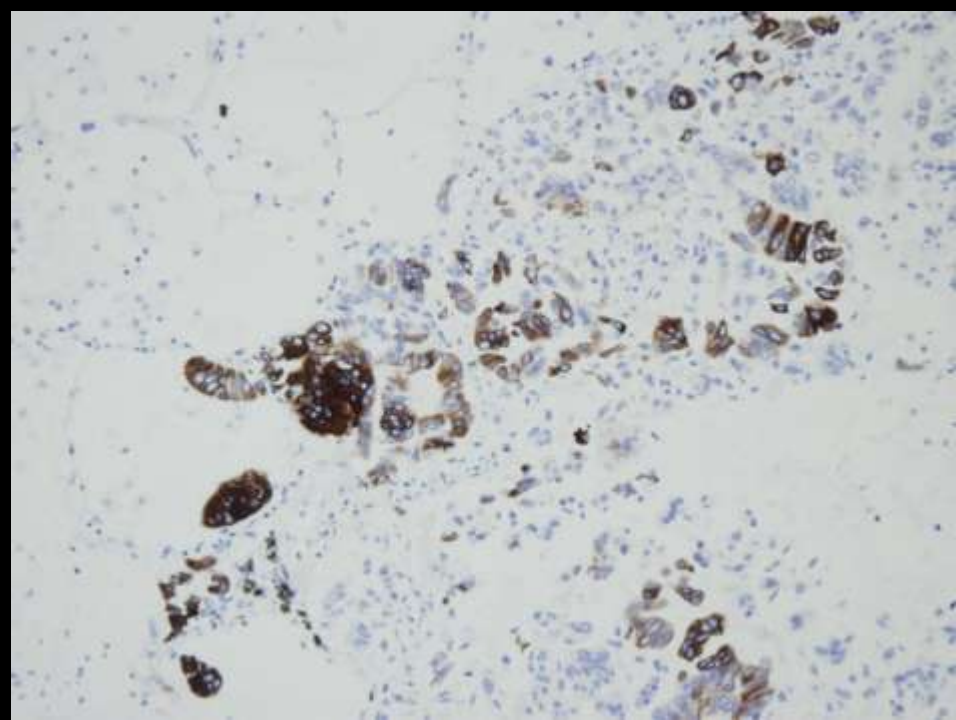
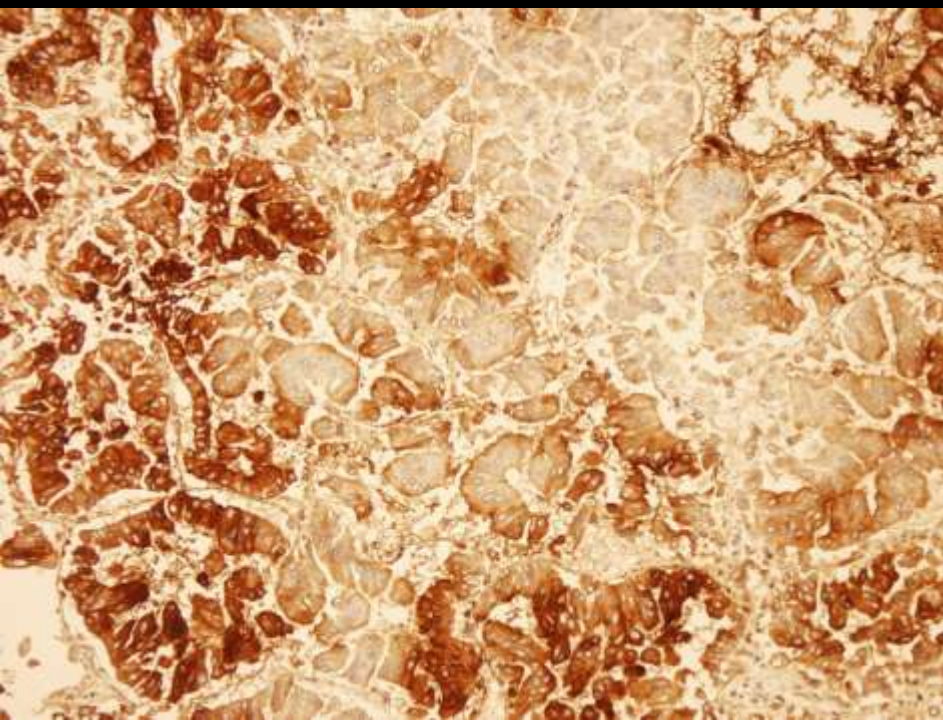
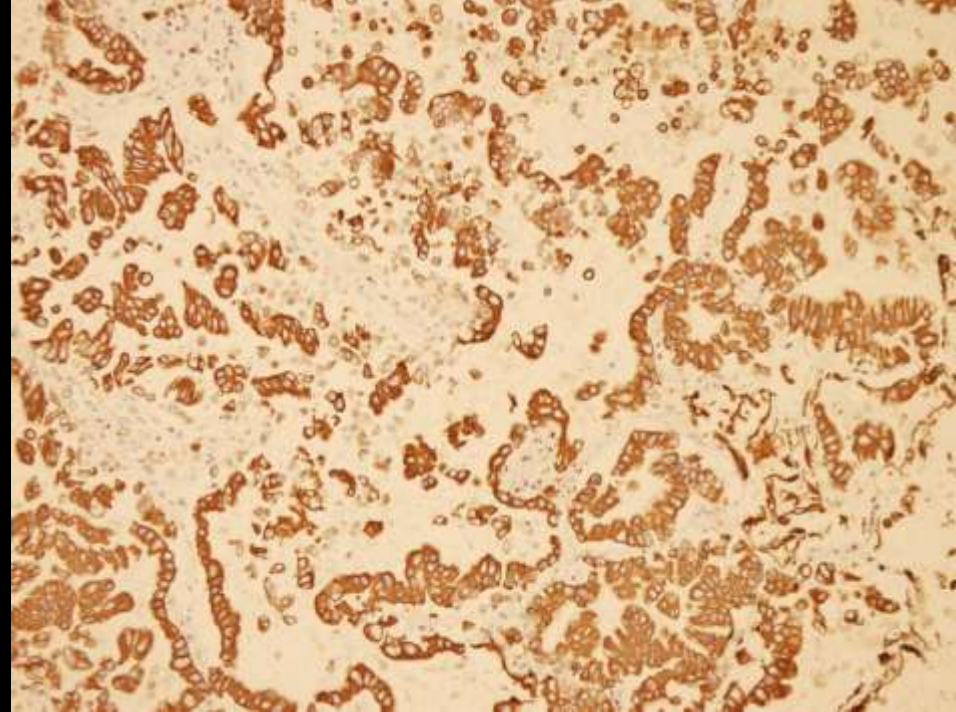
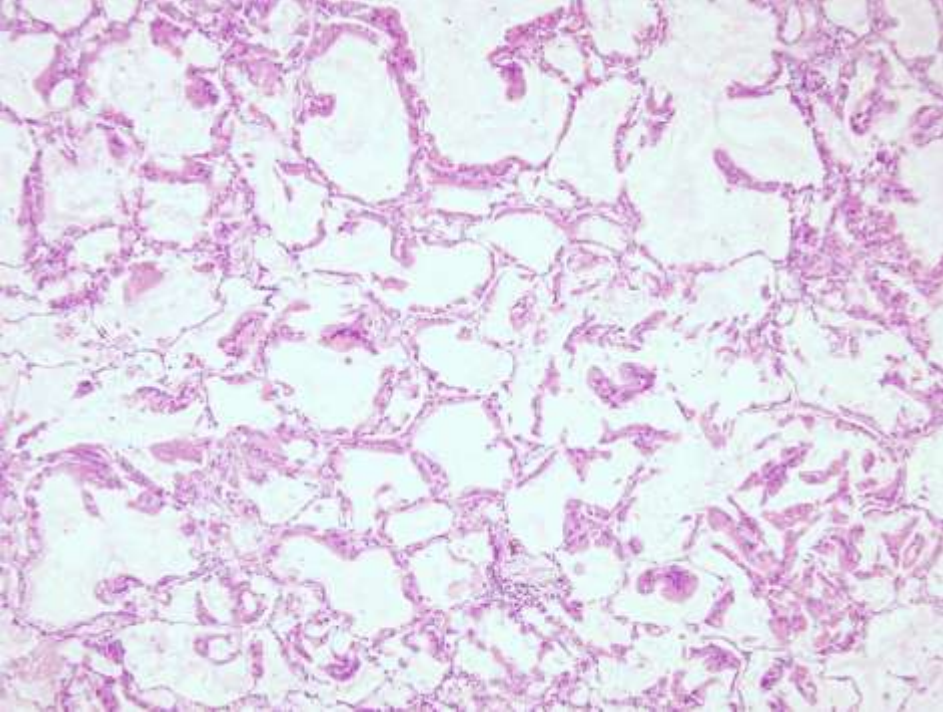


# Conclusiones IV

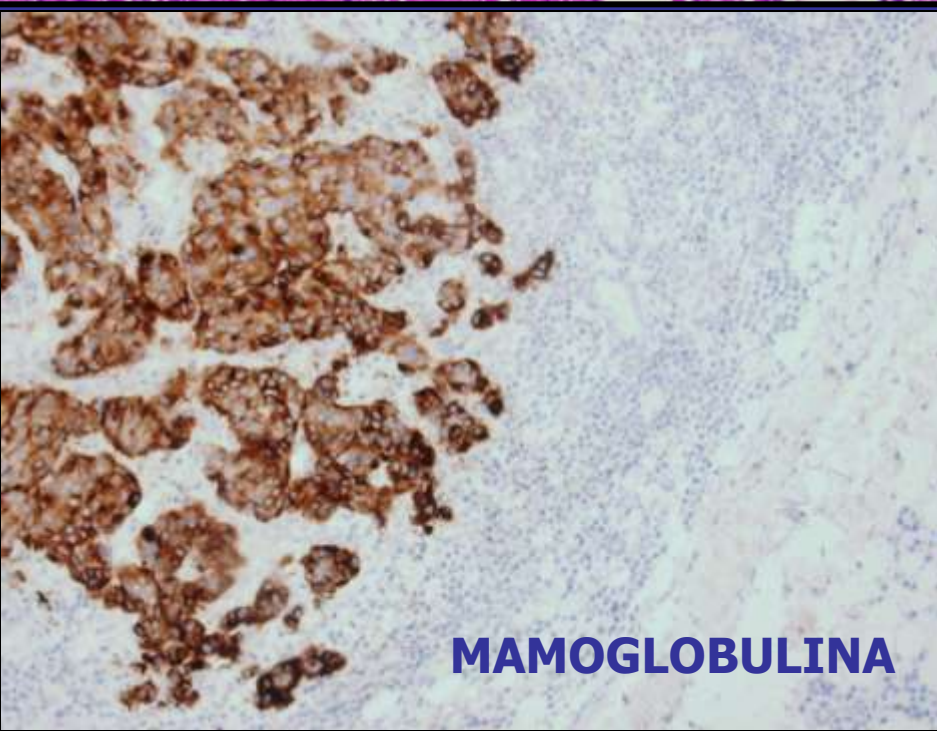
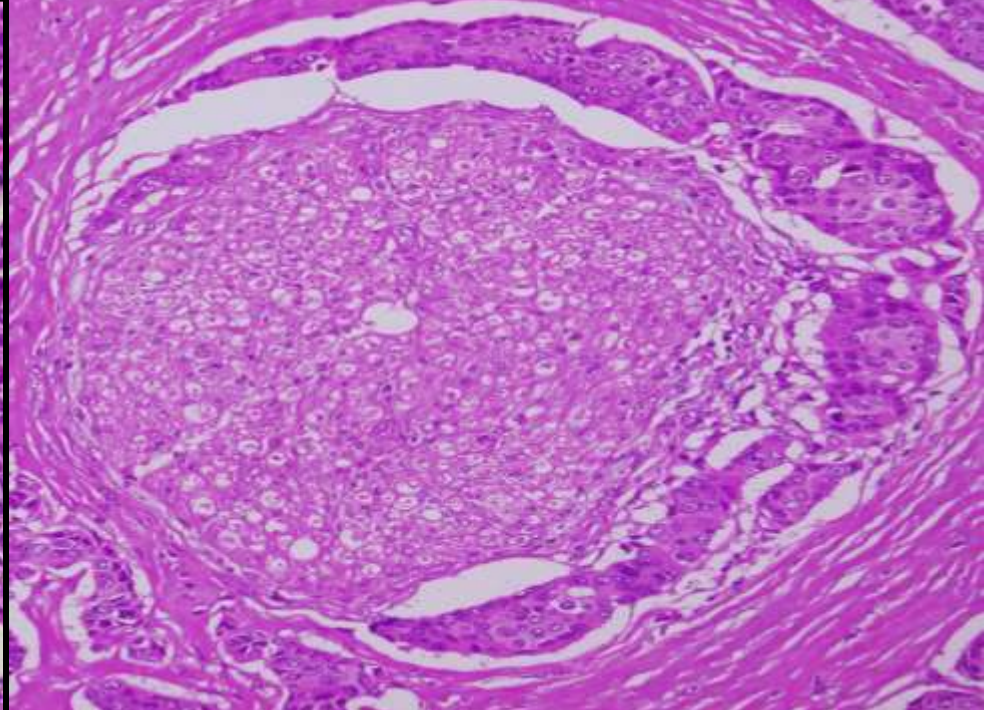
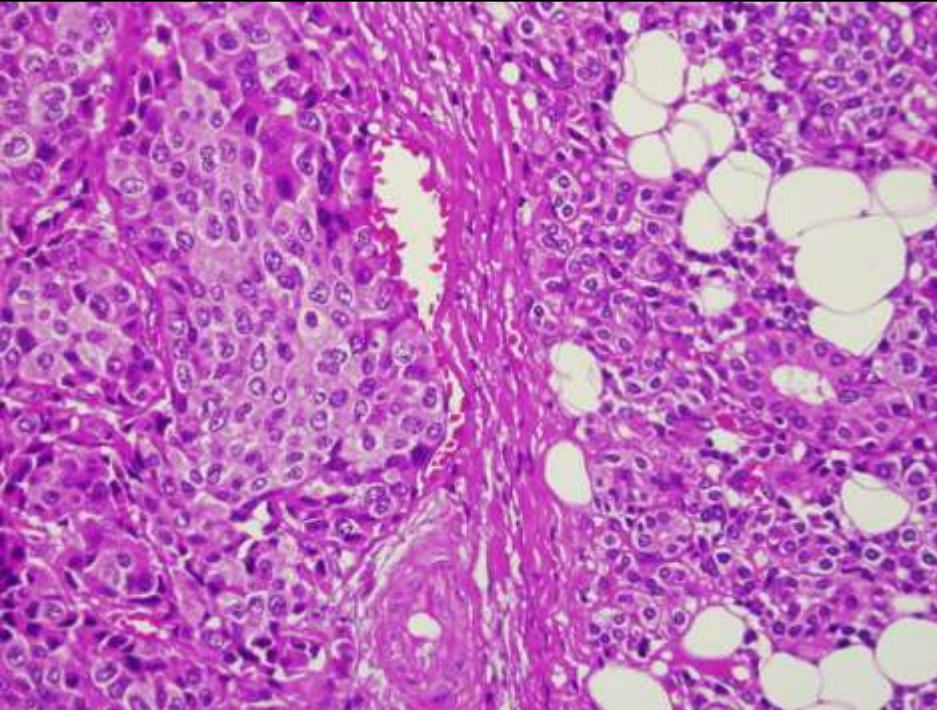
- El uso de procedimientos basados en estudios de **perfiles de expresión génica**, junto a los de **citogenética** y de **biología molecular** ayudará notablemente al establecimiento de estrategias terapéuticas personalizadas y dianas-específicas.
- La aparición de nuevos fármacos y protocolos de tratamiento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



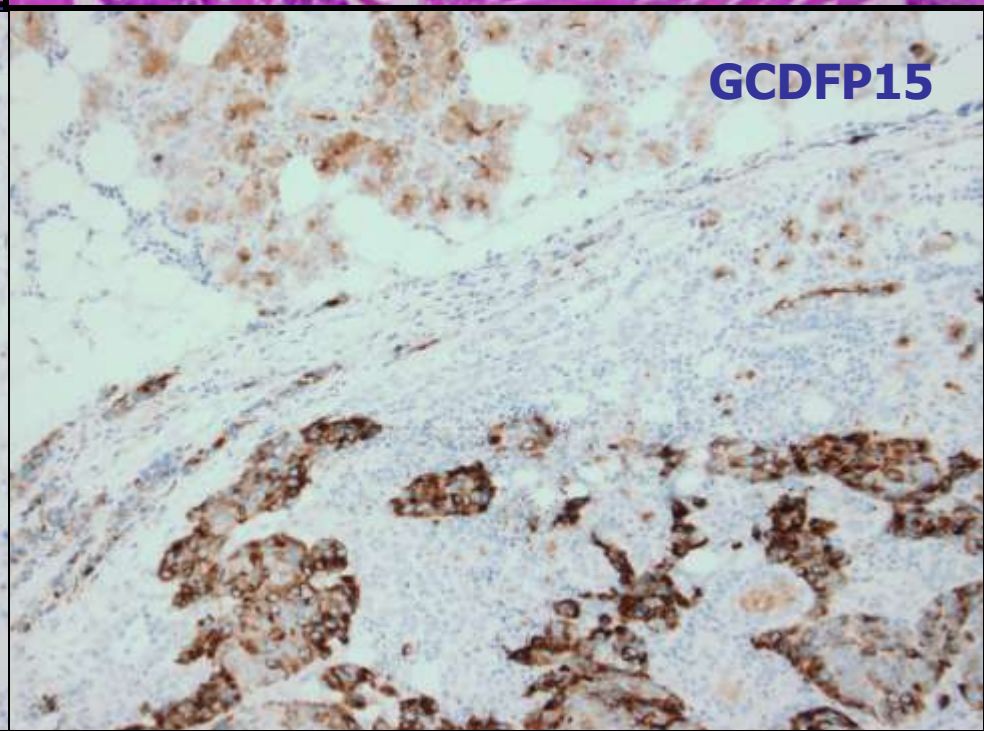






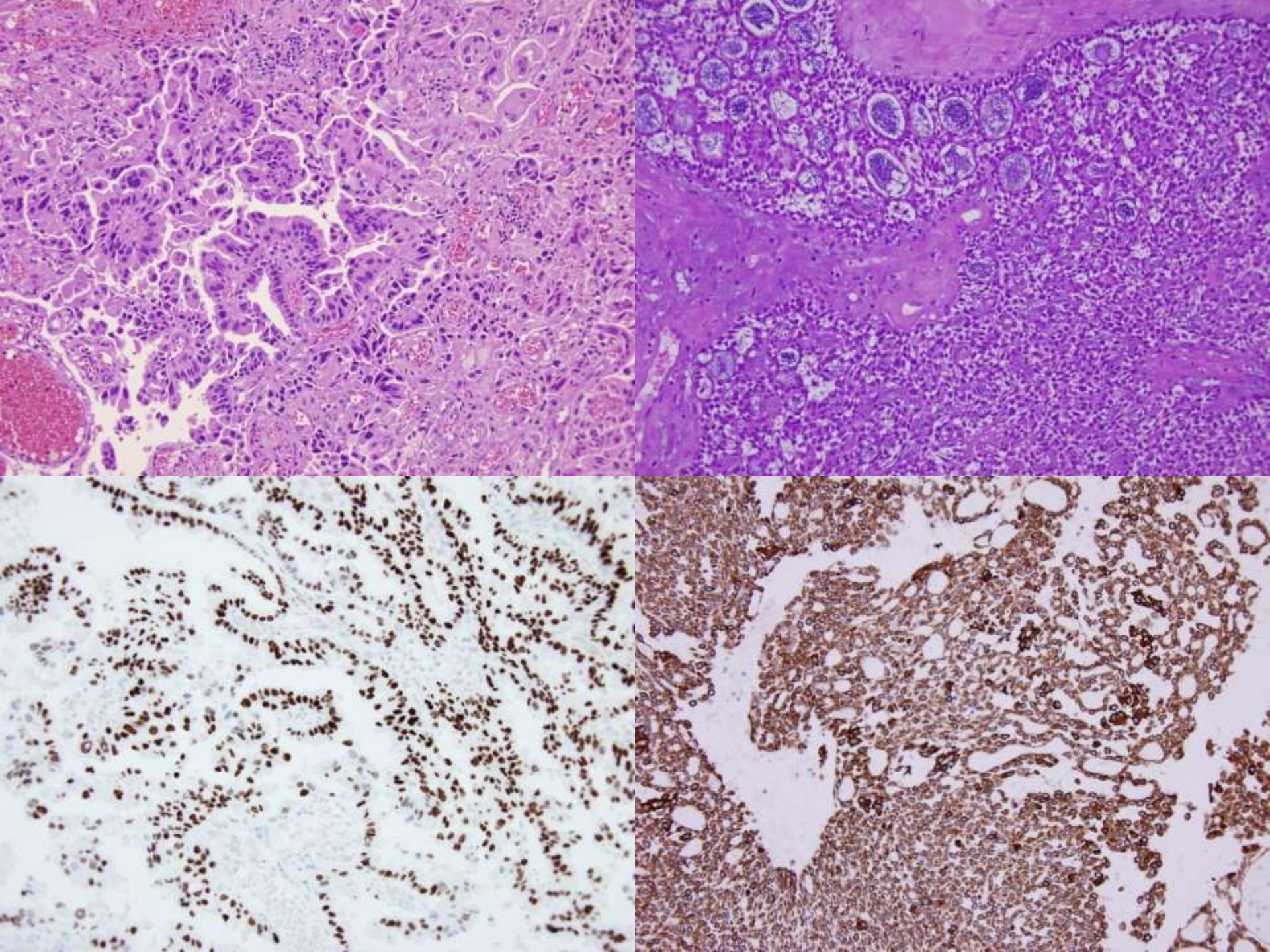


**MAMOGLOBULINA**

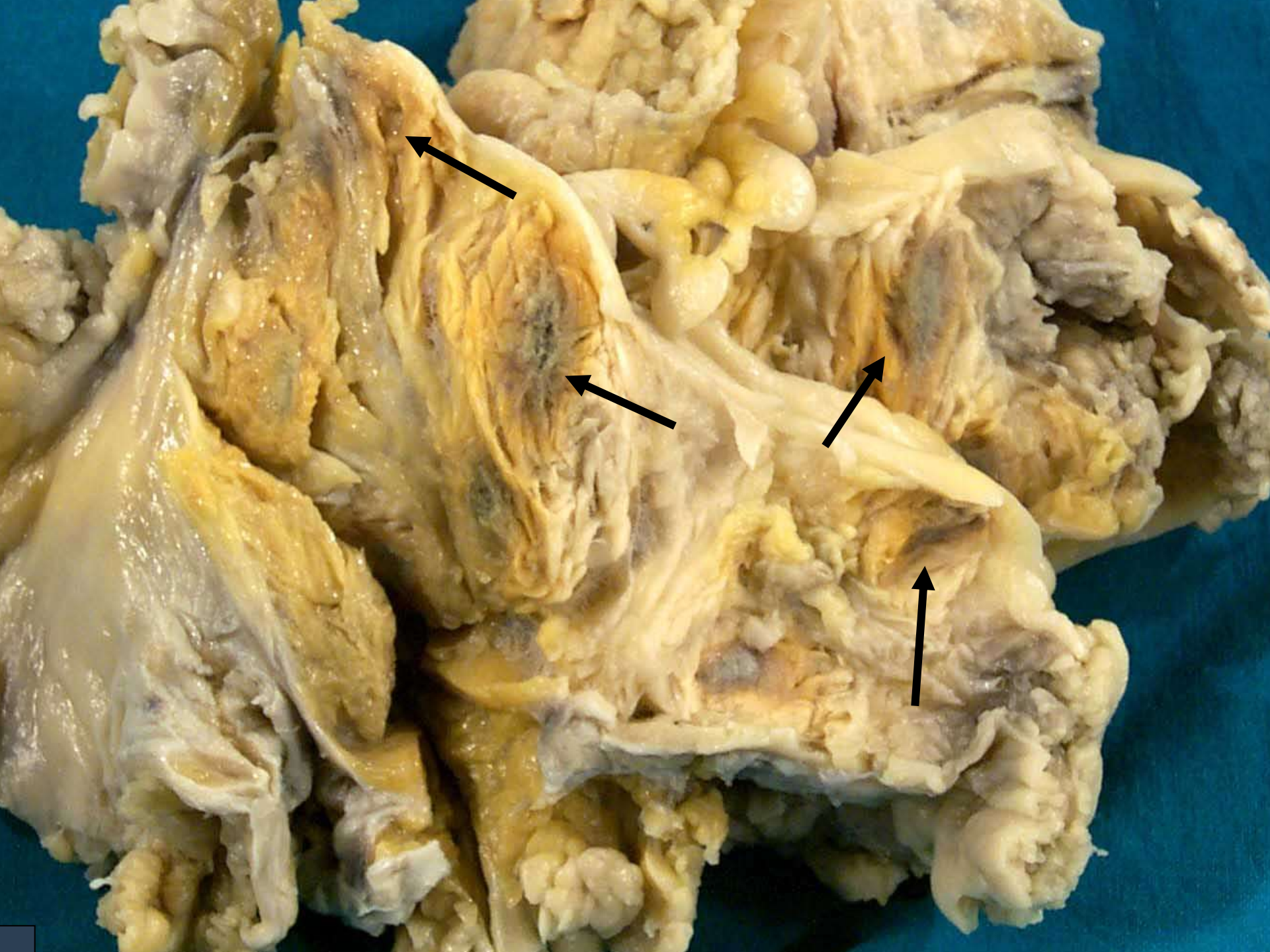


**GCDFP15**

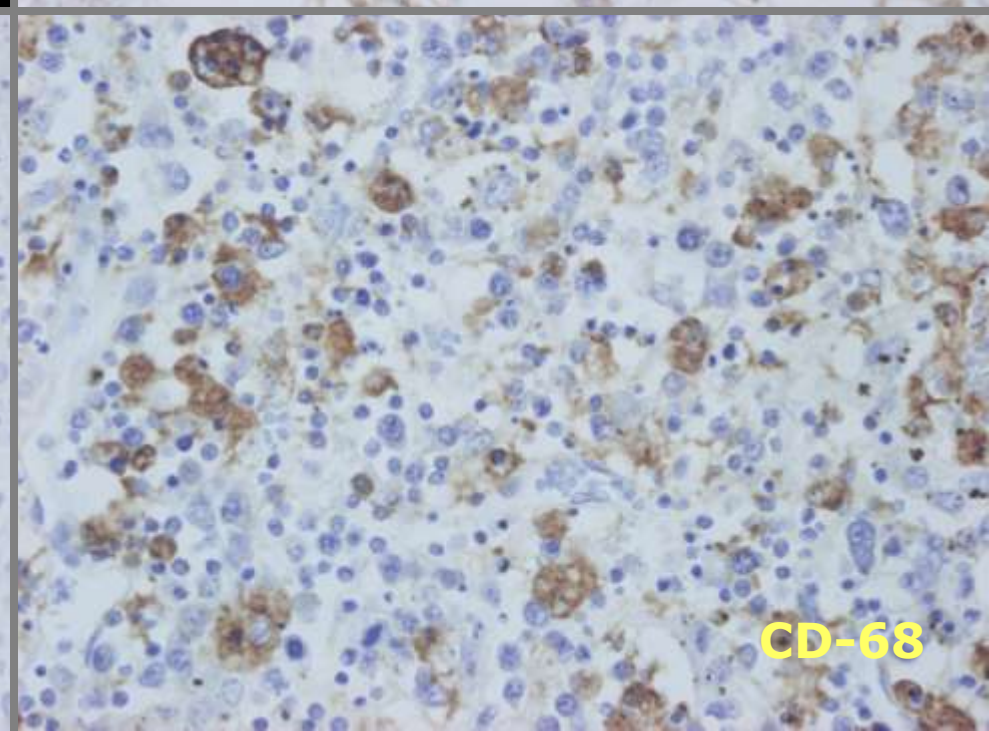
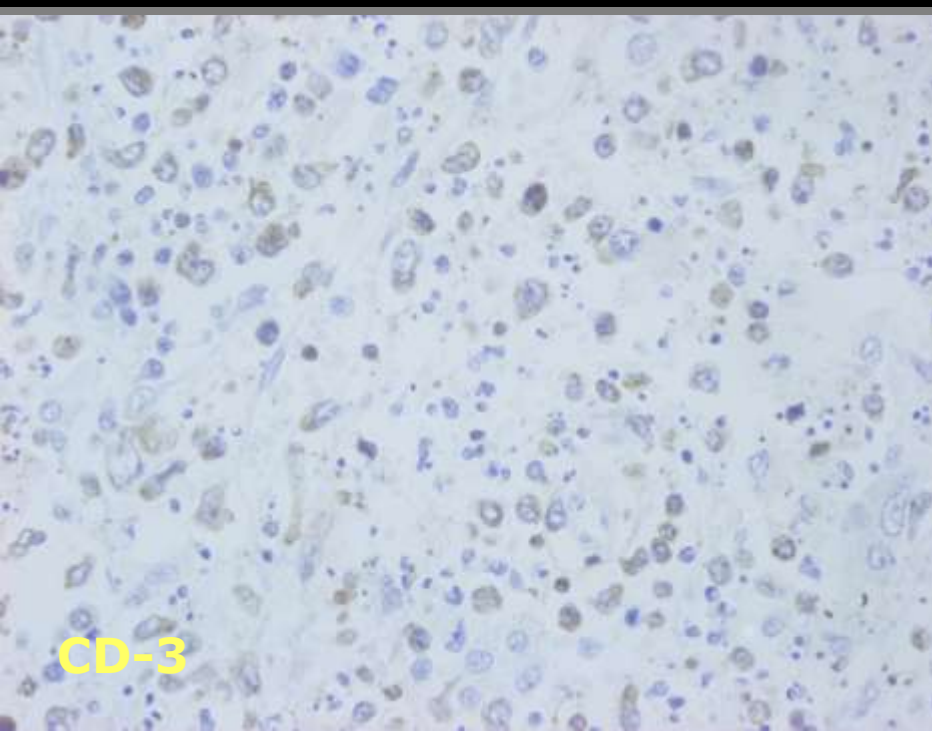
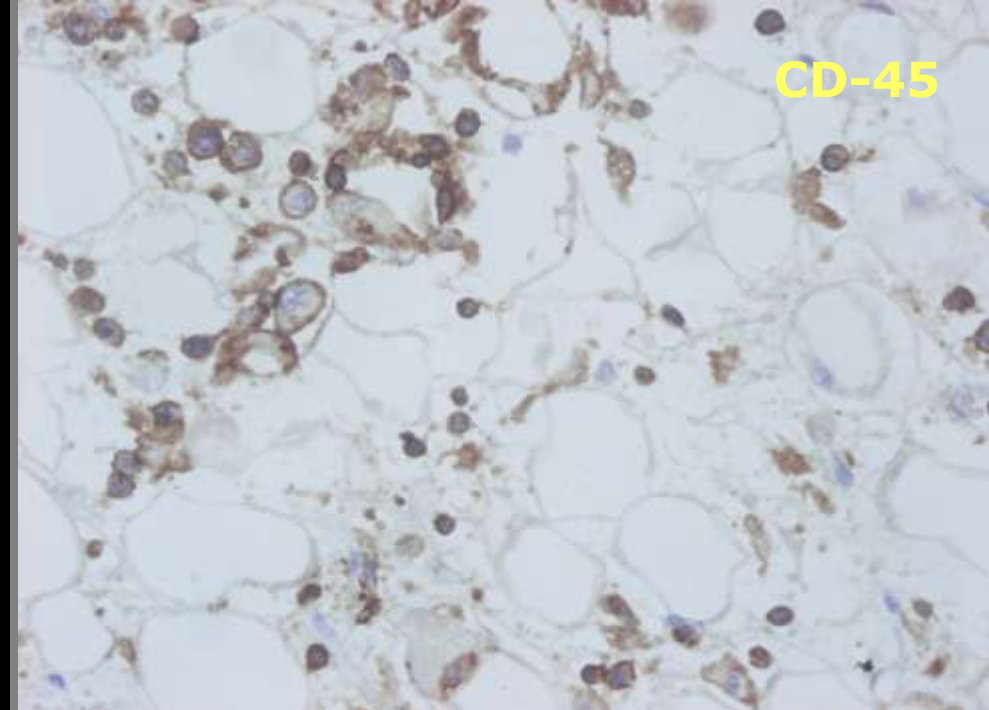
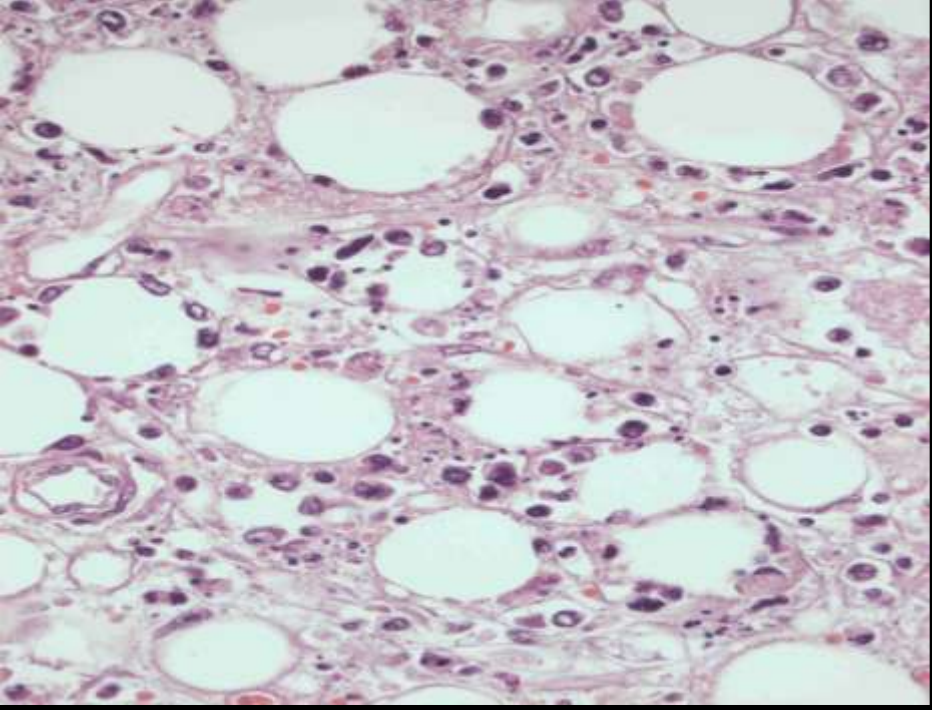










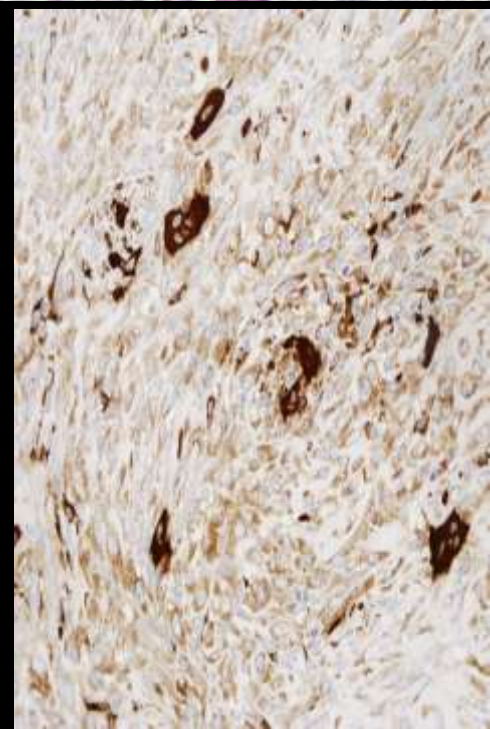
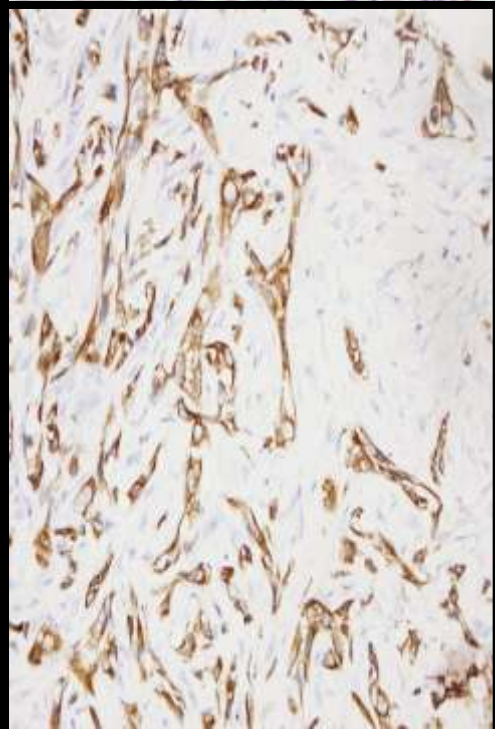
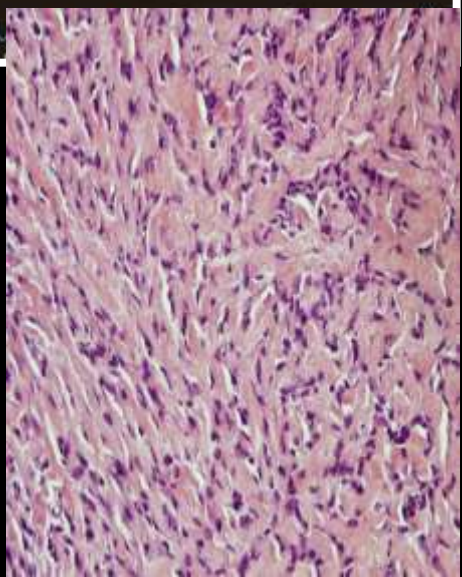
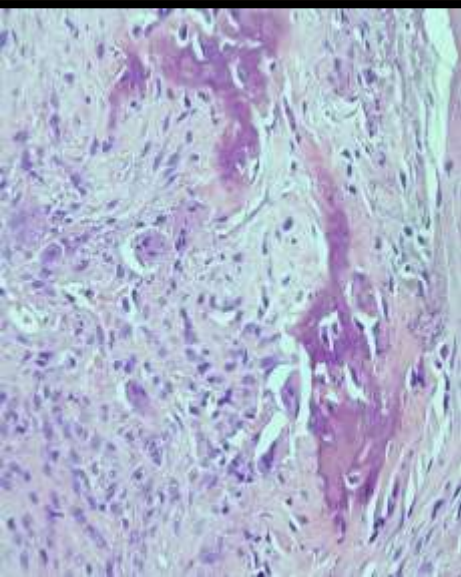
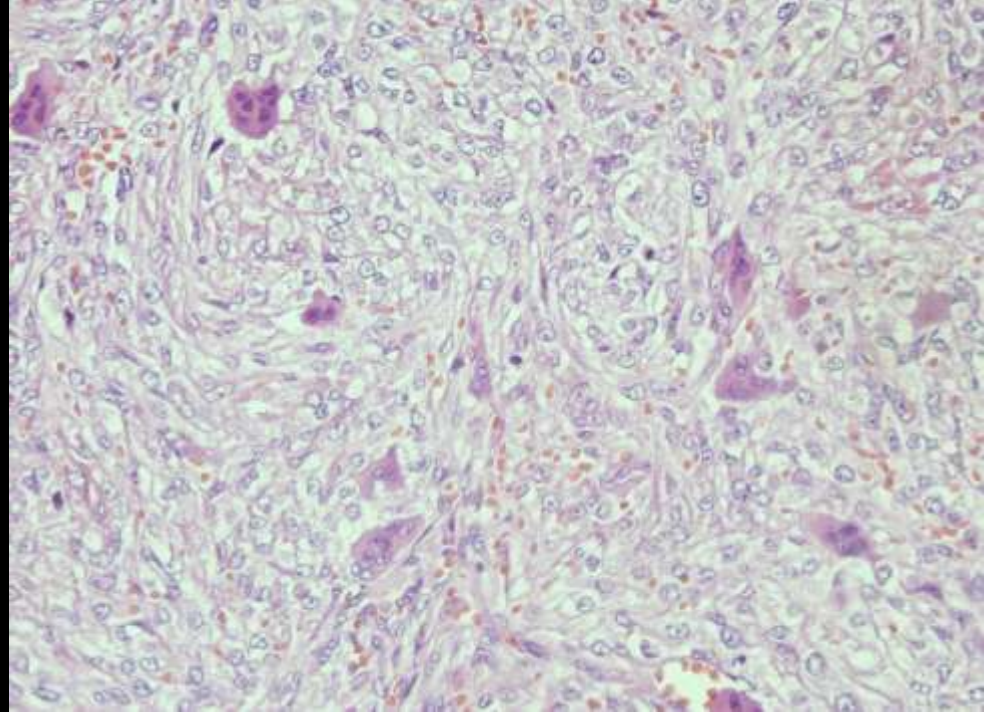
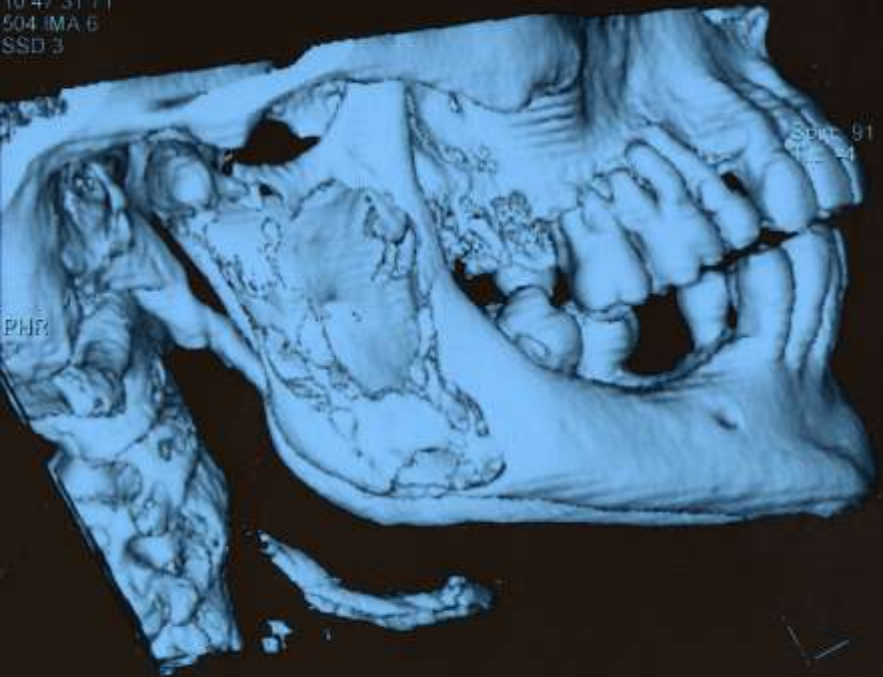




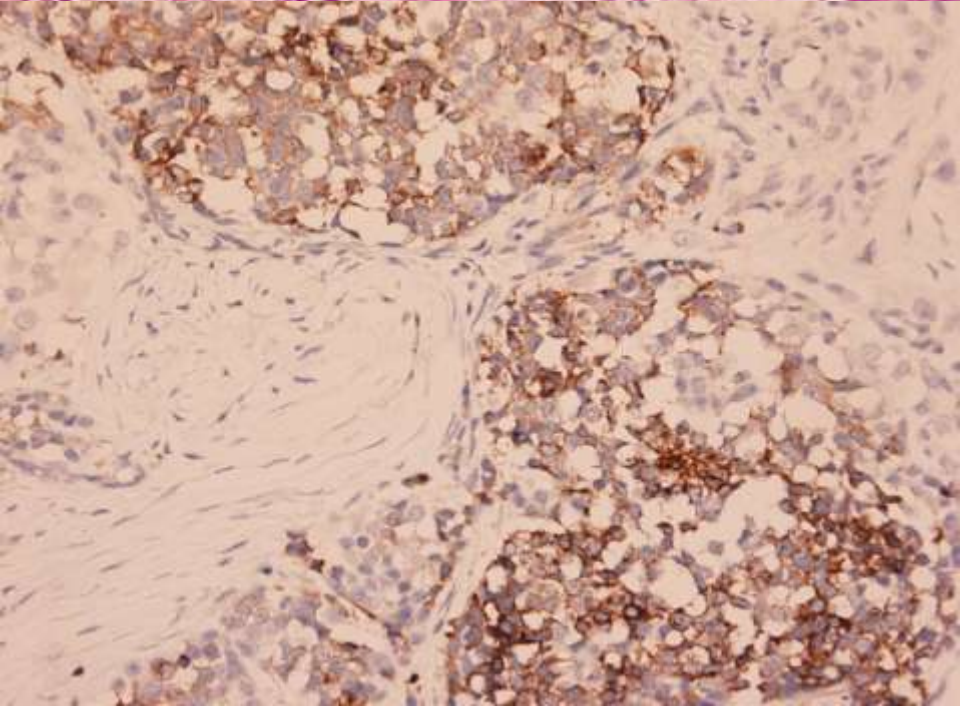
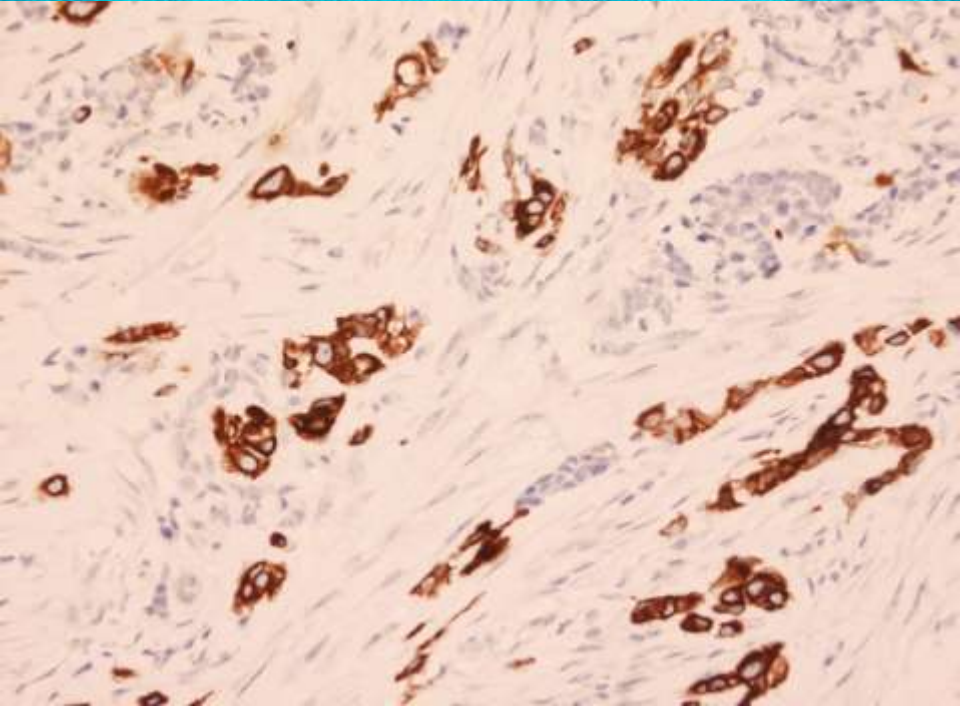
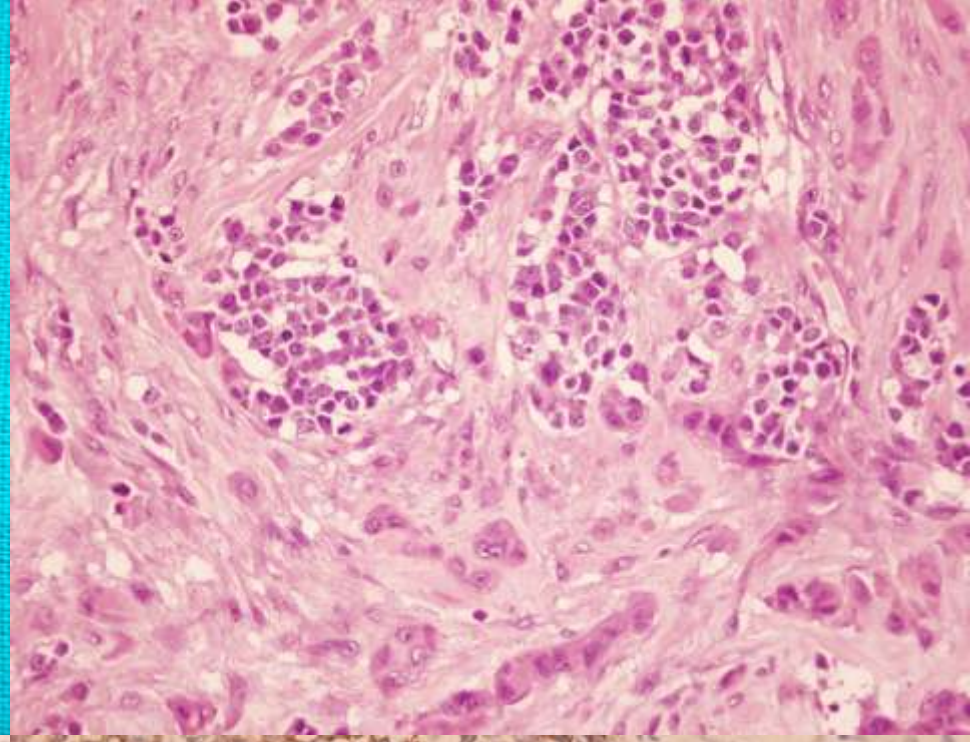
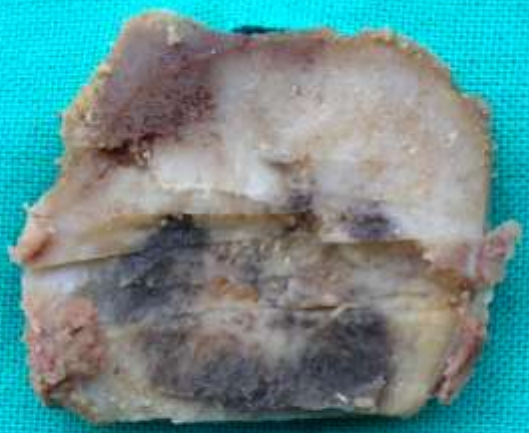
MARTÍ MASLLORENS, EDUARDA  
B3991  
6/10/27  
18/07/05  
10 47 31 71  
504 IMA 6  
SSD 3

MANDIBULAR DCHA  
HAR

Clinica Imagi  
Somari  
VA

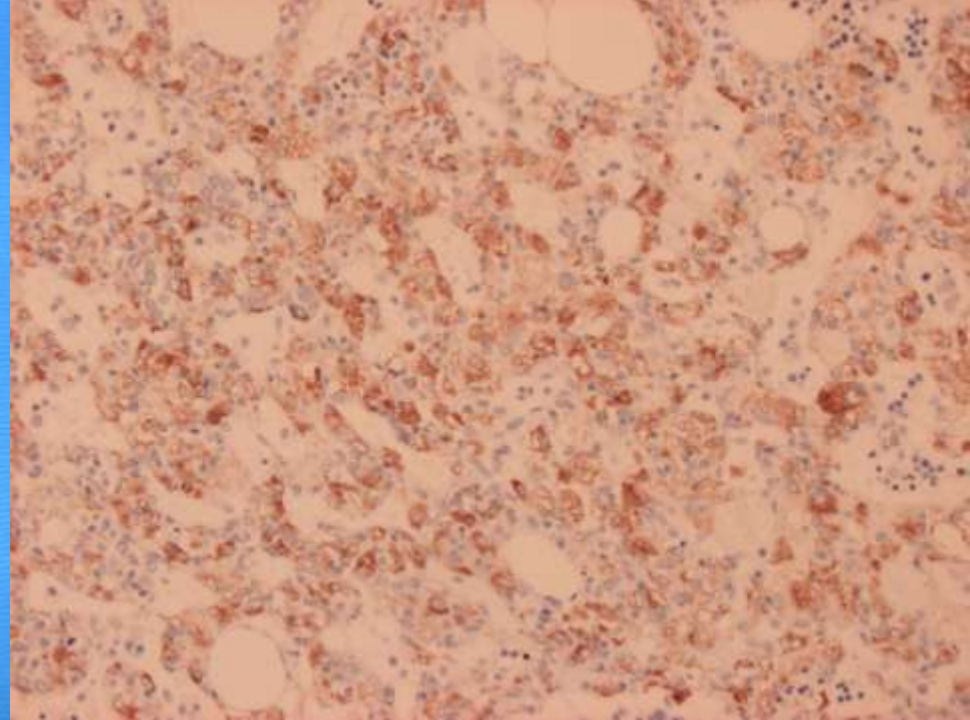
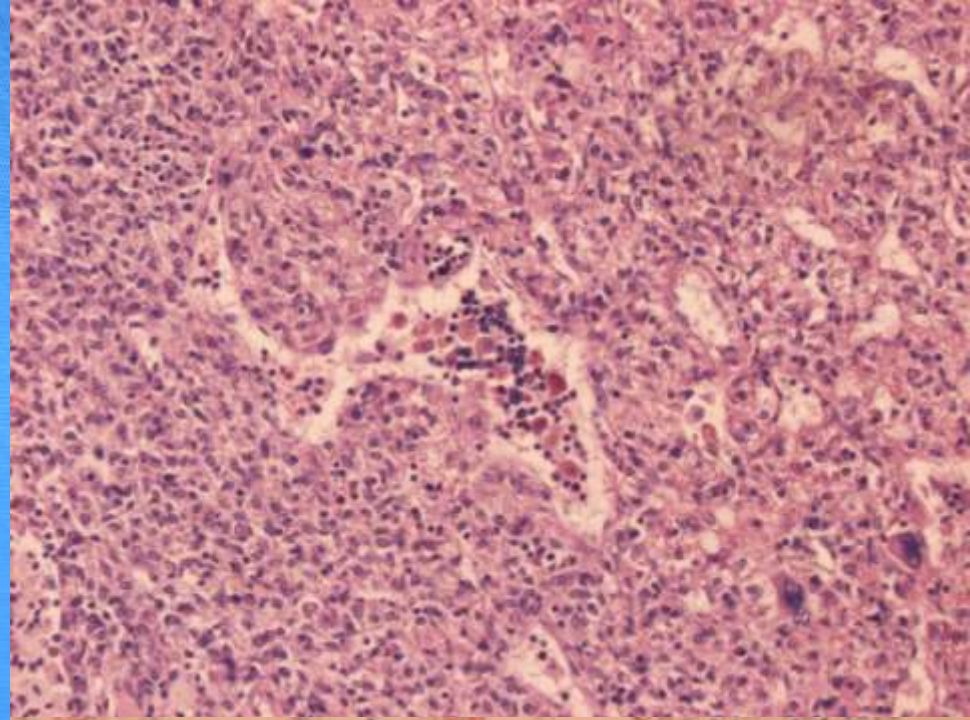
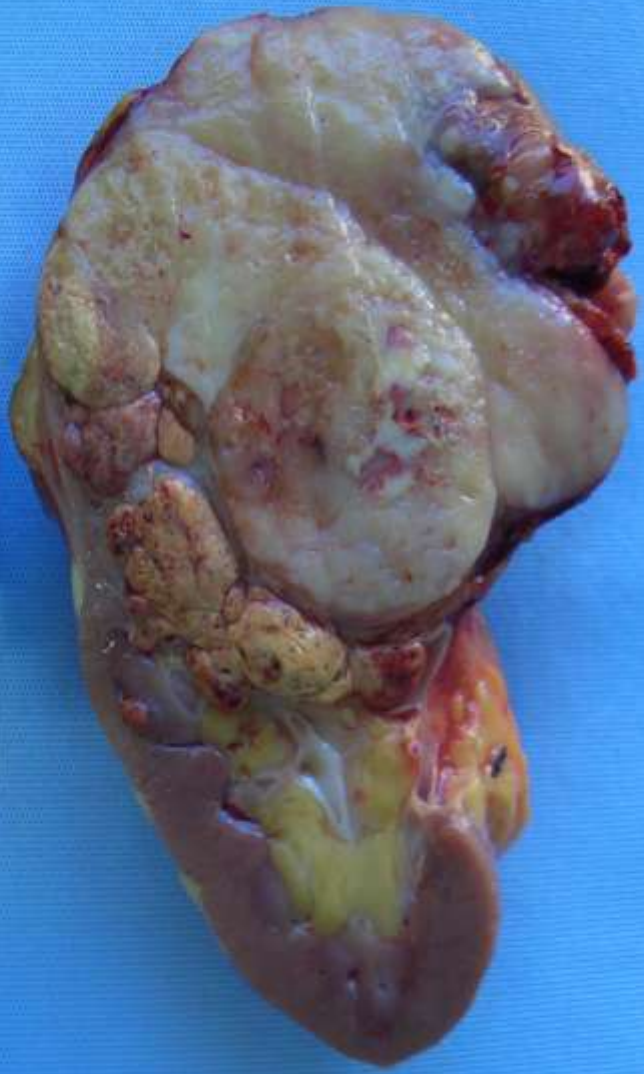






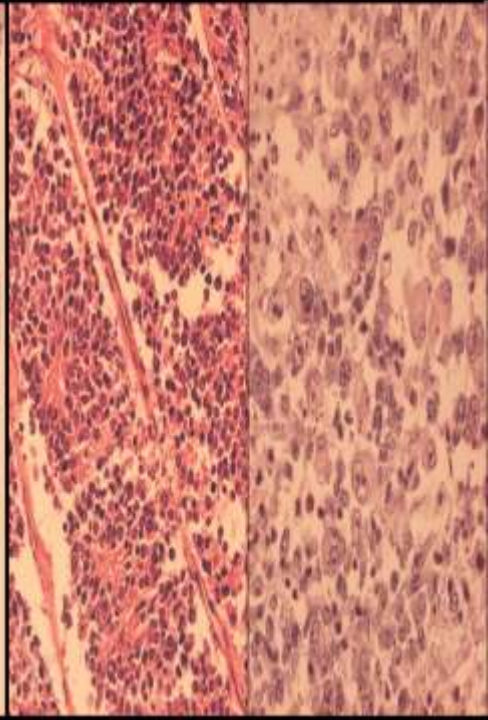
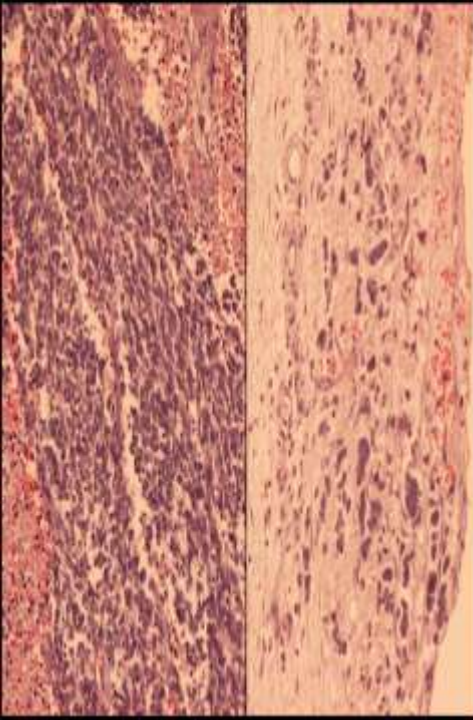
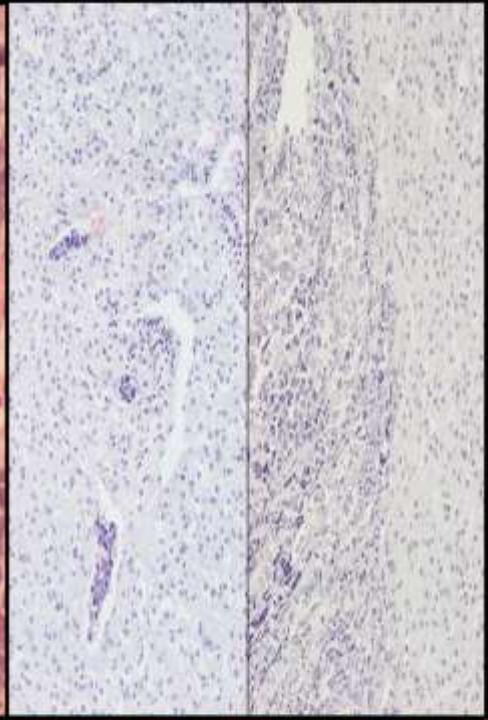
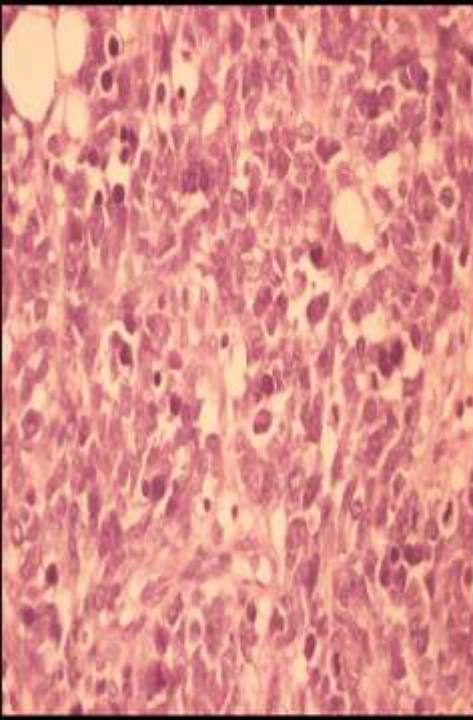
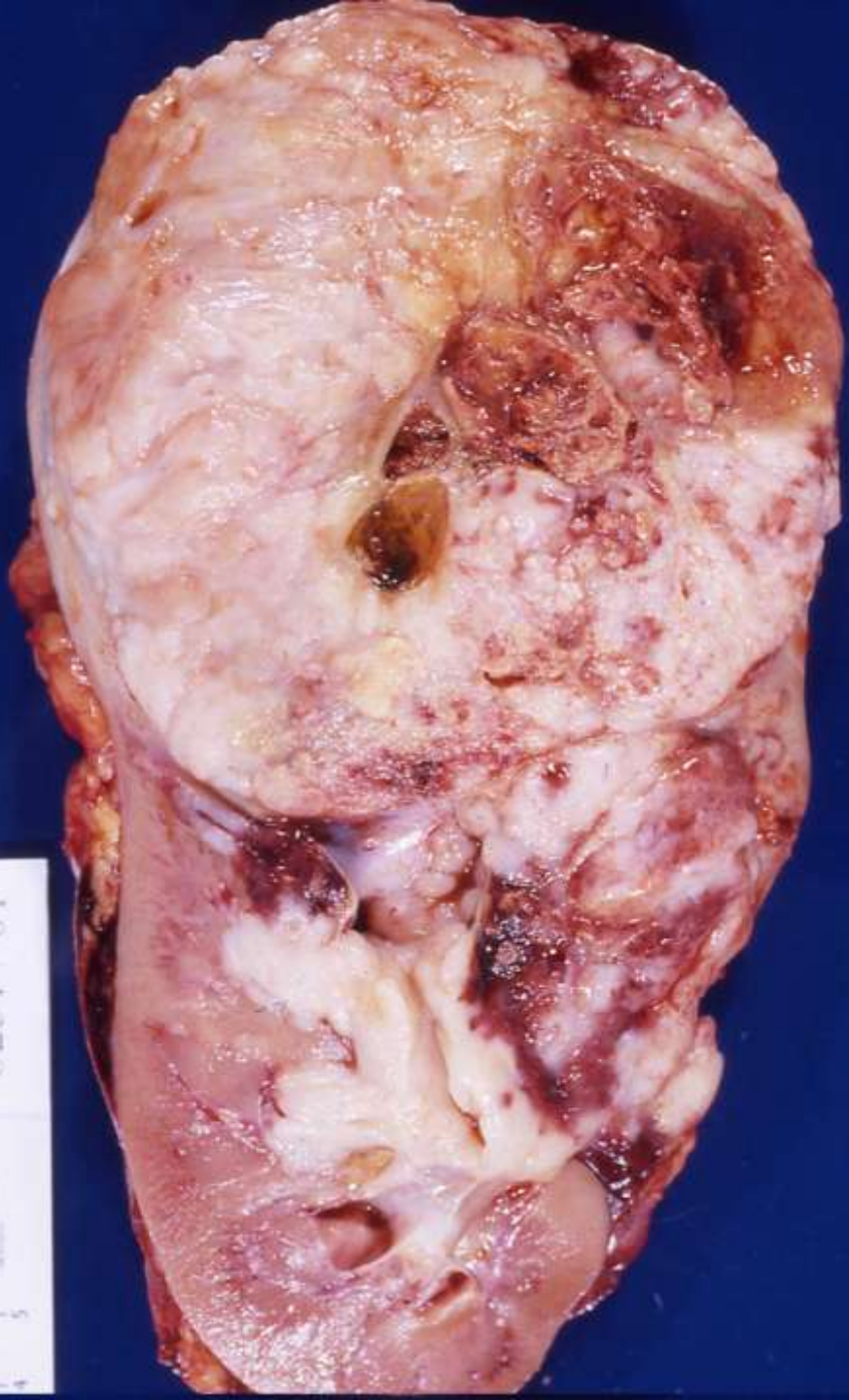


Logo of the University of Medicine and Health Sciences, Faculty of Medicine, Department of Pathology, and a ruler showing a scale from 0 to 6 centimeters.

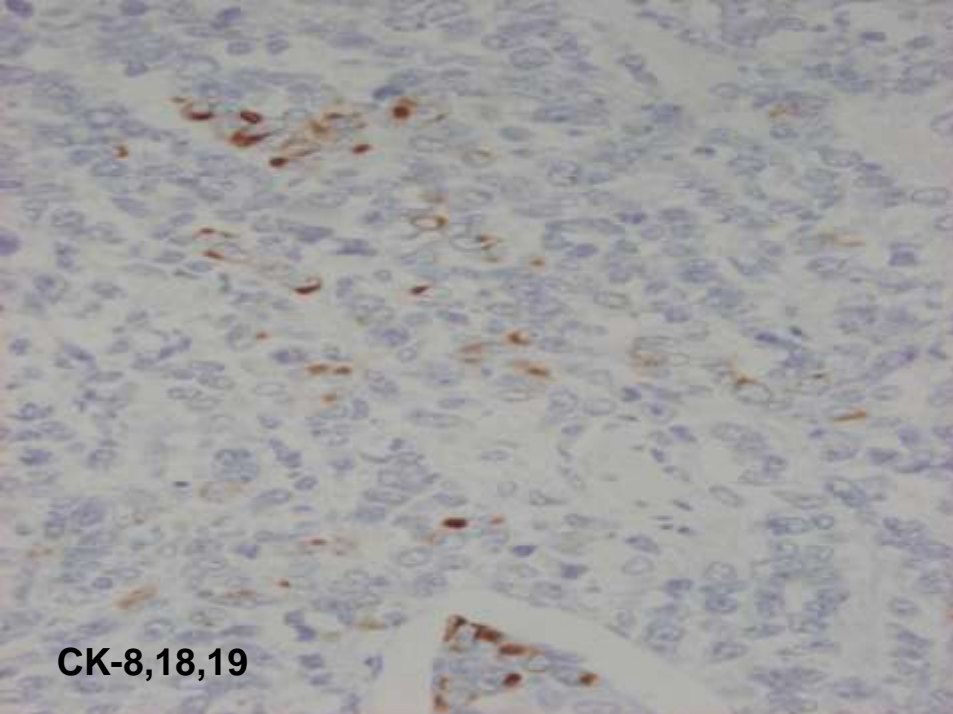




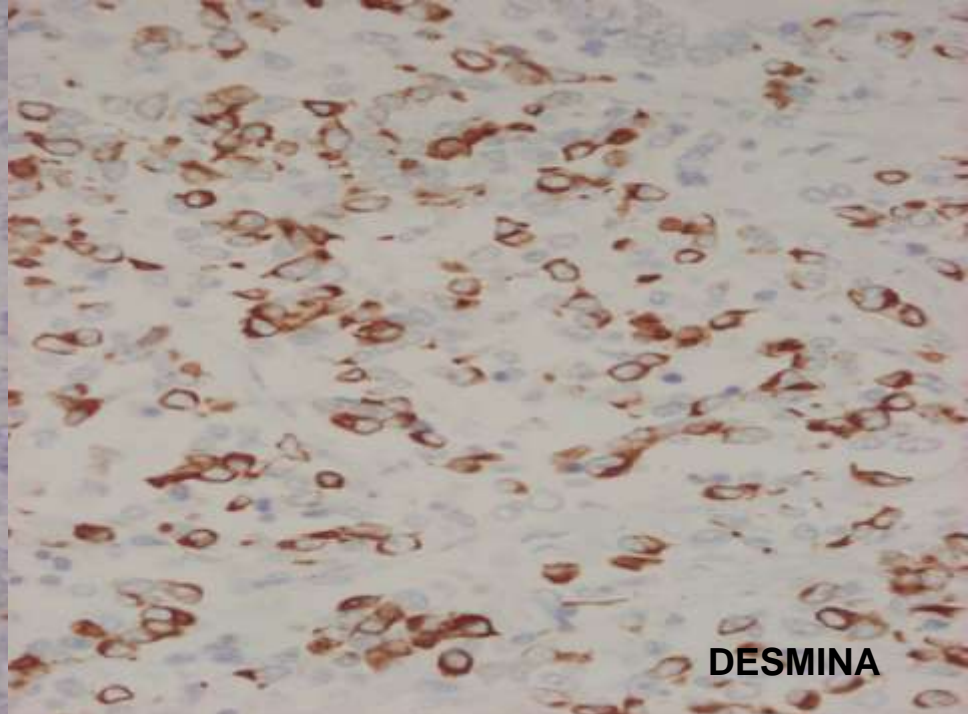
8251/01



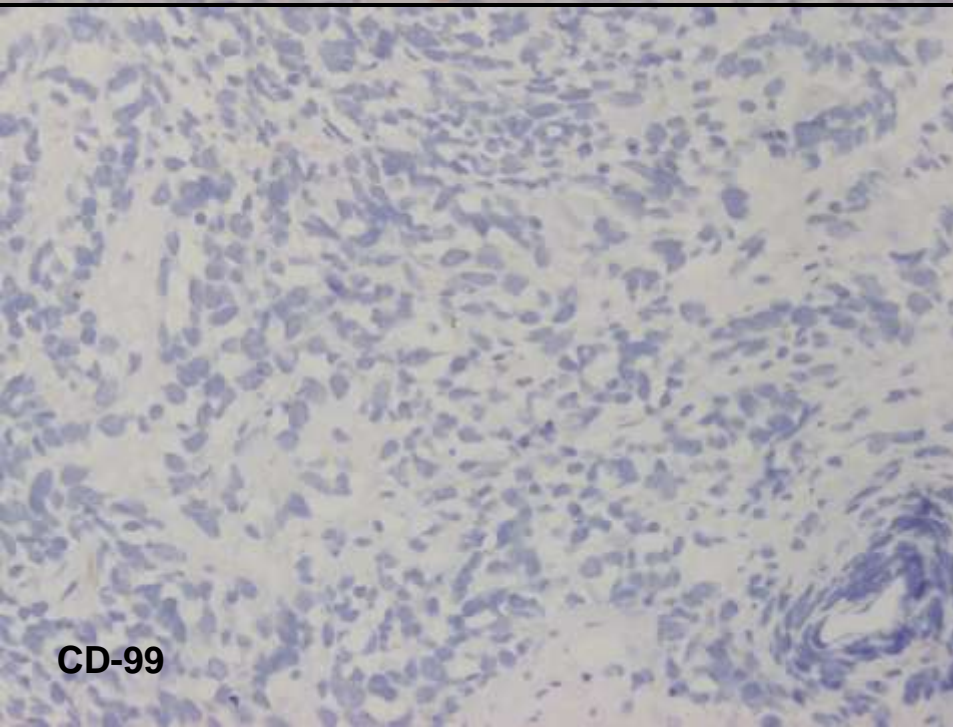




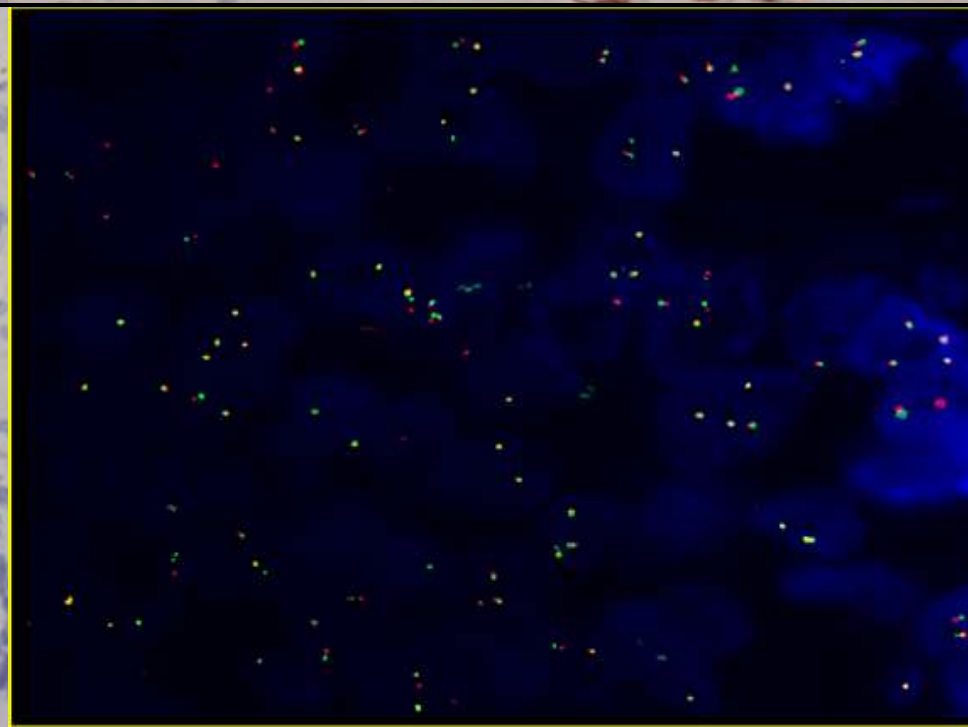
CK-8,18,19



DESMINA



CD-99







**PATOLOGIA**

**I DON'T NEED A  
SECOND OPINION.**

**Path. HUVN GENUINE SINCE 2001**

**Gracias**

