

CITOPAT.CAT

La revista de la **Societat Catalana de Citopatologia**

Any 2022 / Vol. 14

En aquest número

- Editorial
- Suport de les extensions citològiques a l'orientació diagnòstica
- Sessió de residents: Citologia en líquids
- Conferència: #PathArt y citopatologia
- Sessió de correlació cito-radiològica: Tiroide
- Sessió citocultural: Unitat de cribratge de displàsia anal
- Sessió de citotecnòlegs: Citologia ginecològica
- Introducció a la citopatologia digital i intel·ligència artificial
- Roda de casos
- Article especial: Implementació de la norma UNE-EN ISO 15189
- Article especial: Valor de la ROSE en el nòdul tiroïdal

TROBA EL TEU
CAMÍ CAP A LA

CITO PATOLOGÍA DIGITAL

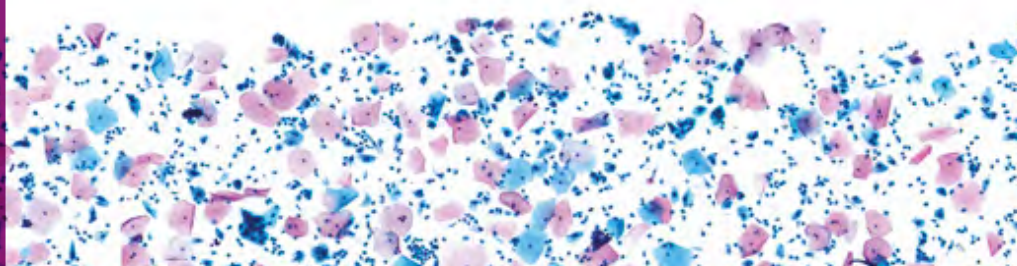
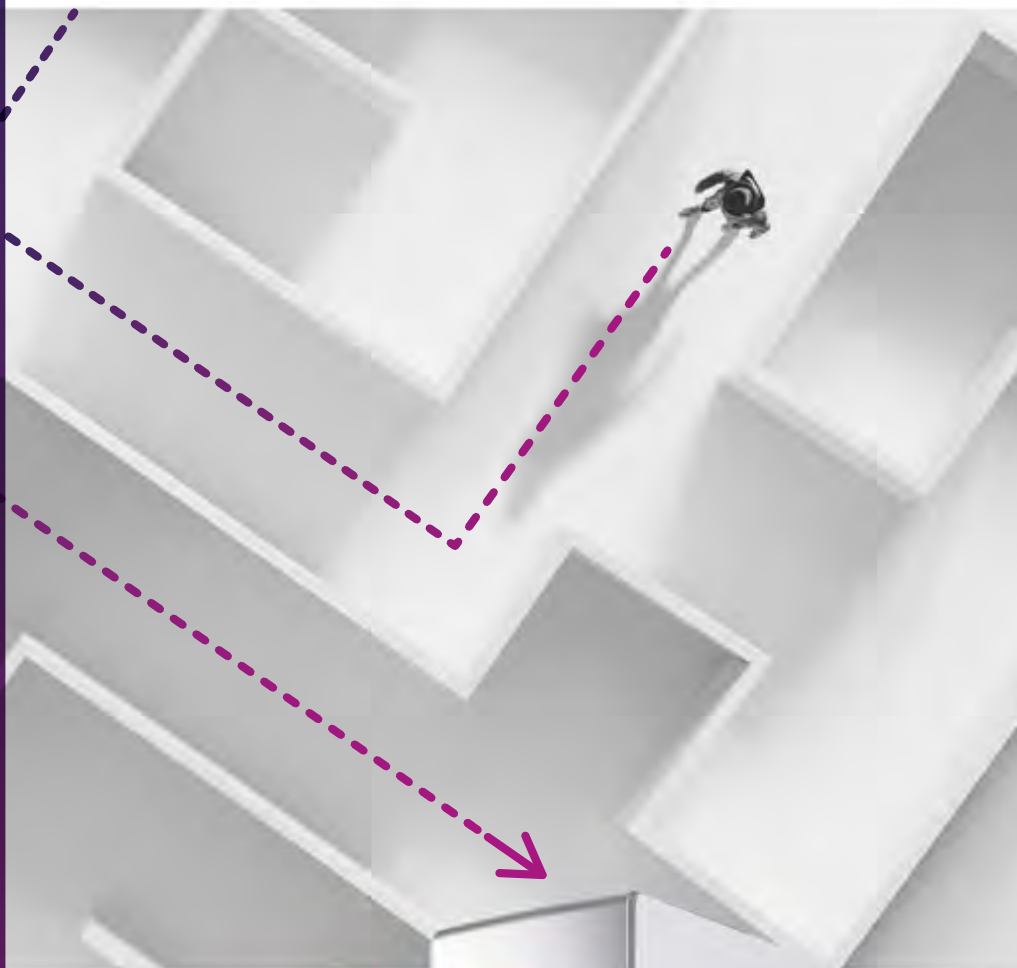
T'ajudem a trobar-lo!

MoticEasyScan FS-Live Series

Sistema automatitzat
d'escaneig de mostres en viu.

Escaneja a distància en temps real.

Prova el nostre MoticEasyScan de manera remota. Demana una demostració gratuïta o una versió de prova a info@moticeasycan.eu



Editorial

Benvolguts companys,

Ja tenim aquí de nou la nostra Revista *Citopat.cat* amb tota l'activitat del curs 21-22 i també amb articles originals que li donen una altra dimensió a la nostra activitat docent i formativa de la Societat i els seus membres. La creació del Comitè Editorial fa un parell d'anys junt amb la millora en els enviaments dels treballs fa que això vagi sent una realitat.

Des de la Junta hem seguit treballant per poder oferir el mateix nivell docent i formatiu en les activitats malgrat haver-les de mantenir online/híbrides i s'ha seguit apostant per la digitalització de la mítica Roda de Casos per tercer any consecutiu. Una de les novetats que haureu vist a l'acabar el curs acadèmic ha estat el canvi de la Web, la qual ara és més harmònica amb la resta de les Webs de les Societats de l'Acadèmia ja que ha sigut amb ella amb qui s'ha treballat per poder adaptar-la a la nostra que ja teníem i que ens l'havia creat i mantingut el nostre company el Dr. Jordi Temprana a qui li agraïm aquest esforç durant tots aquests anys.

També s'ha apostat per una segona edició del Curs «Citopractica», un curs online amb ponents de reconegut prestigi i amb organitzadors de la SCC que pretén apropar la docència en citologia a més territoris que no només el català i per això seguirà tenint un format online i seguirà treballant amb la digitalització de les imatges i amb el suport de varies companyies perquè això sigui una realitat.

Aquest any s'ha caracteritzat per la desescalada de la COVID19 pel què vam començar el curs acadèmic gairebé sense veure'ns en persona i es van realitzar les primeres sessions totalment online, la primera sessió dedicada al «Suport de les extensions citològiques a l'orientació diagnòstica» i la segona una de les més apreciades com és la Sessió dels Residents.

Al desembre vam fer el primer intent de retrobament físic per poder felicitar-nos les Festes en persona ja que la pandèmia ens donava una treva i vam poder gaudir de la conferència sobre «#pathart i citologia» de la mà d'una ponent convidada del Complejo Hospitalario de Navarra, la Dra. Tania Labiano.

L'any 2022 va començar amb la sessió de correlació cito-radiològica sobre la temàtica de tiroide encara de manera online però ja al febrer ens vam començar a retrobar de nou en format híbrid amb la Sessió conjunta amb la SCAP amb una sessió de Residents i una ponència sobre la «Citopatologia i docència dels residents» per la Dra. Isabel Català.

Aquest any només hem hagut de modificar el programa un cop perquè la incertesa del moment no ens deixava preparar bé la sessió Citocultural i es va passar del març al setembre per poder assegurar que ens retrobem tots a Tarragona. El curs acadèmic ha continuat amb l'esperada Sessió de Citotècnics sobre «Citologia Ginecològica» a l'abril, amb una conferència sobre «Citopatologia digital i intel·ligència artificial» pel Dr. Jordi Temprana al maig i finalment vam donar el punt i final amb la sala pràcticament plena amb la «Roda de Casos» en el calorós juny.

Esperem que totes les activitats ofertes aquest curs hagin superat les vostres expectatives, només dir que la Junta ja està treballant perquè l'any que ve siguem de nou capdavanters en la formació continuada en citologia i per poder oferir un Congrés de nou presencial.

Afectuosament,

Dra. Lara Pijuan Andújar
Presidenta de la Societat Catalana de Citopatologia

Comité Editorial

Des d'aquesta secció, el Comitè Editorial ens dirigim tant al autors com al lectors de la revista *Citopat.cat* per informar-vos de la evolució de la nostra Revista.

Fa dos anys ens vàrem plantejar modernitzar una mica la revista creant una plataforma d'enviament de manuscrits que facilites el procés de recepció, edició i processat de treballs de forma que fos còmode per l'autor i l'equip editorial pogués verificar el contingut i el format de les diferents contribucions. Dos anys després de la implementació d'aquesta eina, la pràctica totalitat dels treballs s'han enviat a través d'aquest sistema. Això significa una bona acollida per part dels usuaris ja que no hem detectat incidències significatives en el seu us.

També hem creat unes normes de publicació per tal de que els treballs de les diferents seccions siguin homogenis i segueixin tots un format comú. Hi ha unes normes pels treballs de les sessions, unes pels originals i unes pels treball de la Roda de Casos. Podeu consultar-les tant al final de la revista com a la pagina web.

La Revista inclou una secció de treball originals, que en aquest moments són per encàrrec i volem aprofitar per agrair als autors que han col·laborat amb aquestes aportacions. El objectiu de la Revista es que hi hagin originals de lliure participació en la que tots vosaltres esteu convidat a contribuir-hi. La presencia d'articles originals es el que fa que una revista tingui entitat i prestigi, es per això que us animem a participar-hi.

Com a projecte futur, se'ns ha demanat la possibilitat de crear un índex tant d'autors com de matèries en el que hi treballarem de cara al proper número.

No volem acabar sense agrair a tots els autors que de forma desinteressada han participat en aquest número fent que, un cop més la revista *Citopat.cat*, òrgan d'expressió de la nostra Societat, sigui una realitat.

Gràcies a tothom,

Comité editorial de *Citopat.cat*

Francesc Tresserra, Joana Gallardo,
Maria José Fantova, Jordi Temprana-Salvador.

Junta directiva de la Societat Catalana de Citopatologia

PRESIDENTA
Lara Pijuan Andújar

TRESORER
Ignacio Sánchez Güerri

VICEPRESIDENTA
Ivonne Vázquez de las Heras

VOCAL
Esther Sanfeliu Torres

PAST PRESIDENTA
Carme Dinarès Fernández

VOCAL PRIMER CITOTÈCNICS
Gemma Fabra Pañella

SECRETARIA
Carmen Vázquez Dongo

VOCAL SEGON CITOTÈCNICS
Alba Zanca Càlix

Comité Editorial Revista *Citopat.cat*

Francesc Tresserra Casas
Maria José Fantova Cosculluela

Joana Gallardo Campos
Jordi Temprana Salvador

Edita: Societat Catalana de Citopatologia
Tots els drets reservats © Octubre-2022
ISSN: 2013-5238 - D.L.: B-24.127-09
Maquetació: Jordi Temprana-Salvador
Impressió: Cergraf SL

Foto de la coberta: Isidre Munné-Bertran i Jordi Temprana-Salvador

Contingut

Sessions

Suport de les extensions citològiques a l'orientació diagnòstica

Moderadora: Dra. I. Vázquez

Sessió de residents: Citologia en líquids

Moderador: Dra. C. Vázquez

Conferència: #PathArt y citopatología

Moderadora: Dra. L. Pijuan

Sessió de correlació cito-radiològica: Tiroide

Moderadora: Dra. E. Sanfeliu

Sessió citocultural: Unitat de cribratge de displàsia anal

Moderadora: Dra. C. Dinarès

Sessió de citotecnòlegs: Citologia ginecològica

Moderadora: Sra. G. Fabra i Sra. A. Zanca

Conferència: Patologia digital i citologia

Moderador: Dr. I. Sánchez

Roda de casos

Moderadora: Dra. M.J. Fantova

Articles especials

Implementació de la norma UNE-EN ISO 15189, aspectes pràctics.

Punts forts i punts febles.

I. Català, E. Mancebo

Valor de la Rapid On-Site Evaluation (ROSE) en el diagnòstic del nòdul tiroïdal.

C. Iglesias, S. Ubalde, M. Serra, S. González, C. Zafón, S. Ramón y Cajal.

Paper de les empremtes citològiques en els tumors d'ovari

Angel García Jiménez.

Servei d'Anatomia patològica. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Donat l'alt desconeixement de les característiques específiques citològiques dels diferents tumors d'ovari, les empremtes directes sobre material en fresc tumoral ens ajudarà a augmentar a reconèixer l'estudi citològic.

El càncer d'ovari és encara el tumor ginecològic més letal, degut principalment a la absència de manifestacions clíniques primerenques. Aquest problema s'aguditzava per la gran quantitat de diferents tipus histològics (amb una morfologia barrejada en multitud d'ocasions) que precisen de tècniques complementàries, tant d'immunohistoquímica com de biologia molecular en molts casos. Aquest problema es veuria agreujat perquè la citologia emprada habitualment bàsicament s'enfoca per establir l'estadi, mitjançant rentats de líquids peritoneals.

CONCEPTE I METODOLOGIA

El concepte es basa en la pràctica de realització de empremtes citològiques de tumors d'ovari amb l'objectiu de conèixer a fons la morfologia de la citologia dels tumors ovàrics en la rutina clínica diària. Per realitzar les empremtes és necessari que el material arribi en fresc al Servei d'Anatomia Patològica. Per això caldrà un protocol entre els diferents serveis per fer

arribar el tumor en fresc o aprofitar quan es presenti com un estudi intraoperatori. El procés és senzill, podent triar sobre tocs directes del porta objectes sobre el teixit o bé fent un lleu raspallat amb full de bisturí i extensió mitjançant lliscament amb dos portes (Fig. 1). Aquest segon mètode és més emprat per nosaltres perquè ens dona més quantitat de material. Els portes s'introdueixen ràpidament en alcohol per la seva fixació (Fig. 2) i tinció amb Papanicolaou. Posteriorment s'obtenen les preparacions llestes per examinar i escanejar la imatge (Fig. 3).

Després d'examinar les preparacions, es descriu la morfologia citològica comparada amb la de la histologia (especialment en tumors poc freqüents) i s'emet un informe citològic complementari a l'estudi quirúrgic.

EXEMPLES DE CASOS PRÀCTICS

Tot i que els tumors epitelials serosos d'ovari són els més freqüents, no deixa de plantejar problemes de diagnòstic entre variants de baix potencial o alt potencial maligne, o amb altres formes de tumors, tant epitelial com no epitelials (cordons sexuals, germinals, etc.).

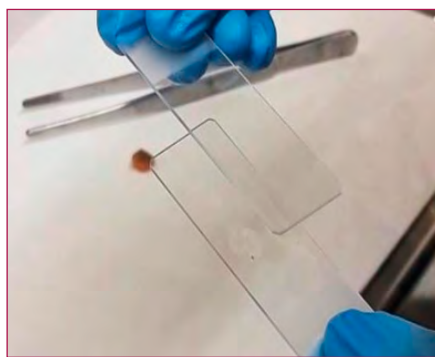


Figura 1. Extensió per lliscament.

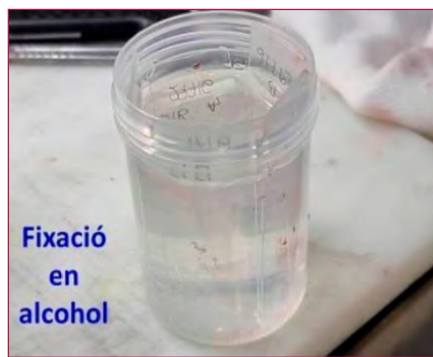


Figura 2. Fixació en alcohol.



Figura 3. Preparacions.

Per donar-nos una idea dels diferents tumor, només serà necessari veure l'última classificació de l'OMS de 2020, que es reflecteix en la següent taula (Taula 1).

WHO classification of tumours of the ovary

Serous tumours	Sex cord-stromal tumours
8441/0 Serous cystadenoma NOS	8610/0 Pure stromal tumour
8441/1 Serous surface papilloma	8610/1 Fibroma NOS
8441/2 Serous adenofibroma NOS	8610/2 Cellular fibroma
8442/0 Serous cystadenofibroma NOS	8600/0 Thecoma NOS
8442/1 Serous borderline tumour NOS	8601/0 Thecoma, luteinized
8460/2 Serous borderline tumour, micropapillary variant	8602/0 Stereoring stromal tumour
8460/3 Serous carcinoma, non-invasive, low grade	8590/0 Microcystic stromal tumour
8460/3 Low-grade serous carcinoma	8590/1 Signet ring stromal tumour
8461/3 High-grade serous carcinoma	8650/0 Leydig cell tumour of the ovary NOS
	8670/0 Steroid cell tumour NOS
	8670/3 Steroid cell tumour, malignant
	8610/3 Fibrosarcoma NOS
Mucinous tumours	Pure sex cord tumours
8470/0 Mucinous cystadenoma NOS	8620/2 Adult granulosa cell tumour of ovary
8470/1 Mucinous adenofibroma NOS	8620/1 Granulosa cell tumour, juvenile
8470/2 Mucinous borderline tumour	8640/1 Sertoli cell tumour NOS
8480/3 Mucinous adenocarcinoma	8623/1 Sex cord tumour with antral-like follicles
Endometrioid tumours	Mixed sex cord-stromal tumours
8380/0 Endometrioid cystadenoma NOS	8631/1 Sertoli-Leydig cell tumour NOS
8381/0 Endometrioid adenofibroma NOS	8631/2 Sertoli-Leydig cell tumour, well differentiated
8381/1 Endometrioid tumour, borderline	8631/3 Sertoli-Leydig cell tumour, moderately differentiated
8381/2 Endometrioid adenocarcinoma NOS	8631/3 Sertoli-Leydig cell tumour, poorly differentiated
8430/3 Seromucinous carcinoma	8633/1 Sertoli-Leydig cell tumour, retiform
Clear cell tumours	8590/1 Sex cord tumour NOS
8433/0 Clear cell cystadenoma	8632/1 Gynandroblastoma
8313/0 Clear cell cystadenofibroma	
8313/1 Clear cell borderline tumour	
8310/3 Clear cell adenocarcinoma NOS	
Seromucinous tumours	Germ cell tumours
8474/0 Seromucinous cystadenoma NOS	9080/0 Teratoma, benign
9014/0 Seromucinous adenofibroma	9082/3 Immature teratoma NOS
8474/1 Seromucinous borderline tumour	9060/0 Dysgermoma
	9071/3 Yolk sac tumour NOS
Brenner tumours	9070/3 Embryonal carcinoma NOS
9000/0 Brenner tumour NOS	9100/3 Choriocarcinoma NOS
9000/1 Brenner tumour, borderline malignancy	9085/3 Mixed germ cell tumour
9000/3 Brenner tumour, malignant	
Other carcinomas	Morodermal armbands and somatic-type tumours arising from a dermoid cyst
9111/3 Microgynphal-like adenocarcinoma	9090/0 Struma ovarii NOS
8320/3 Carcinoma, undifferentiated, NOS	9090/3 Struma ovarii, malignant
8320/3 Dedifferentiated carcinoma	9091/1 Stromal carcinoma
9085/3 Carcinosarcoma NOS	9084/3 Teratoma with malignant transformation
9320/3 Mixed cell adenocarcinoma	9080/0 Cystic teratoma NOS
	9084/3 Teratoma with malignant transformation
Mesenchymal tumours	Germ cell-sex cord-stromal tumours
8931/3 Endometrioid stromal sarcoma, low grade	9073/1 Gonadoblastoma
8930/3 Endometrioid stromal sarcoma, high grade	Disseminating gonadoblastoma
8880/3 Leiomyoma NOS	Undifferentiated gonadal stromal
8890/3 Leiomyosarcoma NOS	
8897/1 Smooth muscle tumour of uncertain malignant potential	8594/1 Mixed germ cell-sex cord-stromal tumour NOS
8840/0 Myxoma NOS	
Mixed epithelial and mesenchymal tumours	Miscellaneous tumours
8933/1 Adenosarcoma	9110/0 Adenoma of rete ovarii
	9110/3 Adenocarcinoma of rete ovarii
	9110/1 Wulffian tumour
	9450/1 Solid pseudopapillary tumour of ovary
	8944/3 Small cell carcinoma, hypercalcaemic type
	Small cell carcinoma, large cell variant
	8880/3 Wilms tumour

Taula 1. Classificació de la OMS de 2020.

Passem a detallar una mostra dels casos més representatius que hem tingut, comparant amb allò que diuen treballs publicats, en cas d'haver-ne.

Cistadenomes i cistadenofibromes serosos

Són tumors quístics entapissats per una filera de

cèl·lules columnars baixes, molt sovint ciliades, o cúbiques. En el cas dels cistadenofibromes comporten a més un sapor sòlid fibrós. Microscòpicament les extensions apareixen sobre un fons net, amb plaques monoestratificades o elements aïllats de cèl·lules cúbiques o polièdriques de nuclis monomorfs, rodons o ovals, de cromatina finament granular i citoplasmes escassos, vesiculars i vores mal definides (Fig. 4).

Tumors serosos borderline

Són aquells tumors que a l'igual que les neoplàsies malignes presenten signes de proliferació epitelial i/o atípia però en canvi manquen d'una invasió destructiva de l'estroma. Clínicament solen tenir un comportament incert, especialment la variant micropapil·lar. Les extensions són hipercel·lulars, amb elements cúbics o polièdrics que s'agrupen majoritàriament a manera de papil·les tridimensionals, de contorns ben definits, sense dehiscència cel·lular (Fig. 5), i menys freqüentment en plaques monoestratificades o cèl·lules aïllades. Solen ser visibles cossos càlcics tipus Psammoma (Fig. 6). Relativament les cèl·lules són uniformes, de lleugera a moderada atípia amb alteracions de les relacions nucli-citoplasma. A diferència dels carcinomes, el fons no presenta necrosi ni restes cel·lulars. En base només a la citologia el diagnòstic diferencial amb el carcinoma pot ser difícil o impossible.

Carcinoma serós d'alt grau

Són els tumors malignes més freqüents d'ovari i que més sovint es presenten com a estudi intraoperatori. També reflecteixen les imatges més conegudes pels citòlegs, degut als rentats peritoneals durant la cirurgia del càncer d'ovari. La major part es caracteritzen per extensions hipercel·lulars d'alt grau d'atípia. Freqüentment es poden veure grups tridimensionals

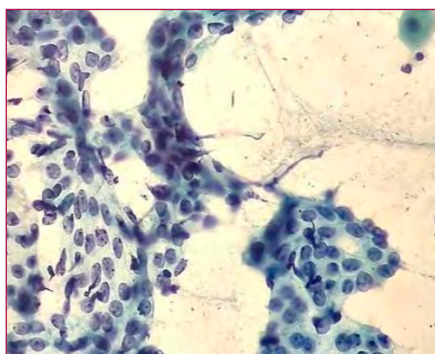


Figura 4. Cistadenoma serós.

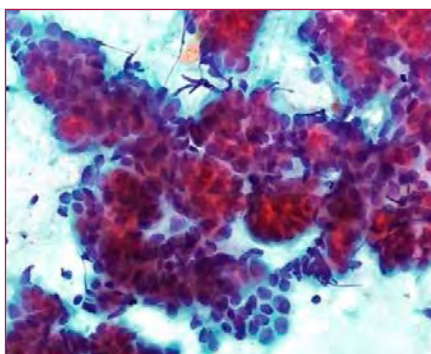


Figura 5. Papil·les de tumor serós borderline.

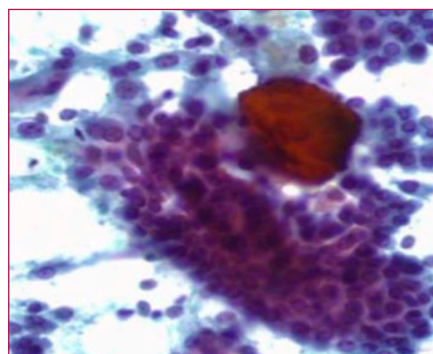


Figura 6. Cos càlcic de Psammoma.

(Fig. 7) amb alta dehiscència cel·lular perifèrica (Fig. 8), així com grups cohesius indescriptibles o bé cèl·lules soltes (Fig. 7). La atípia nuclear és marcada, amb gran pleomorfisme, anisocariosi (Fig. 9) amb cromatina grollera i sovint macronuclèols. Els citoplasmes són escassos, pàl·lids i de vores indefinides. El fons, i a diferència dels tumors *borderline*, acostuma a ser brut amb restes cel·lulars i/o component inflamatori afegit.

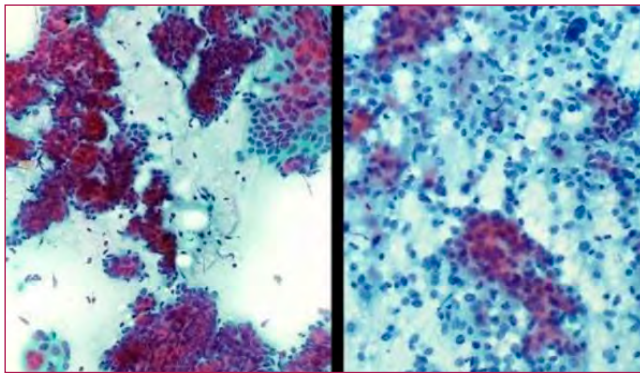


Figura 7. Grups TD i no cohesius.

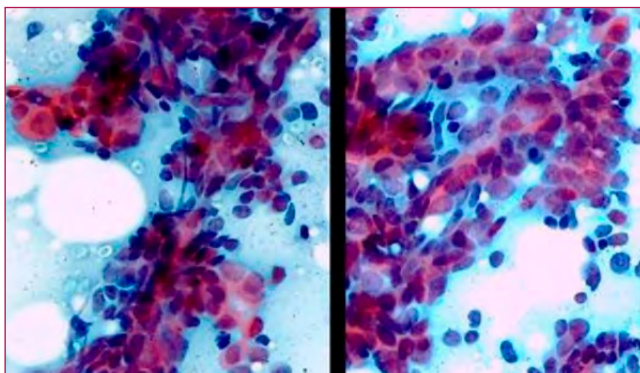


Figura 8. Gran dehiscència cel·lular.

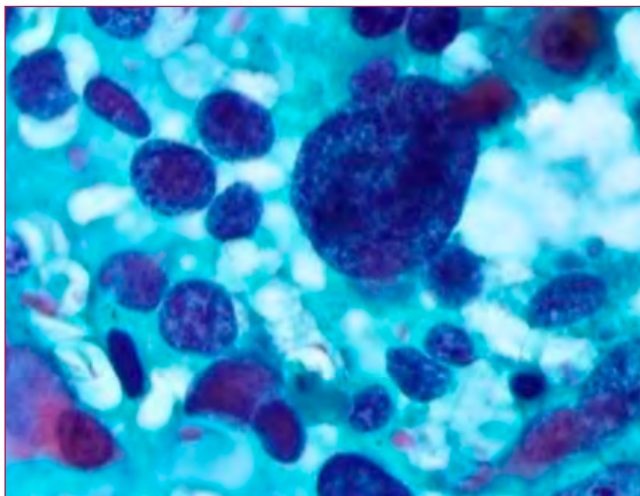


Figura 9. Alteració N-C.

Carcinoma serós de baix grau

Són poc freqüents, representant menys del 5 % dels tumors epitelials malignes de l'ovari. A diferència de l'anterior, la atípia es lleu o inexistent. Les cèl·lules s'agrupen en papil·les o plaques (Fig. 10), o bé cèl·lules soltes. Molt sovint s'aprecien cossos càlcics de Psammoma (tumors que també han estat coneguts com carcinomes psammomatosos) (Fig. 11). El fet de que la atípia sigui mínima o inexistent fa que el diagnòstic diferencial al tumor serós *borderline* només per la citologia sigui impossible en la major part dels casos. En la literatura existeix algun treball interessant del paper de la morfometria per la distinció entre serós *borderline* i serós de baix grau. En aquest sentit, Stemberger-Papic i col. al 2009, mesurant els perímetres i les àrees nuclears van establir diferències quantificables. De qualsevol manera, és un procés difícil i laboriós que no ha substituït de cap manera a la morfologia usual.

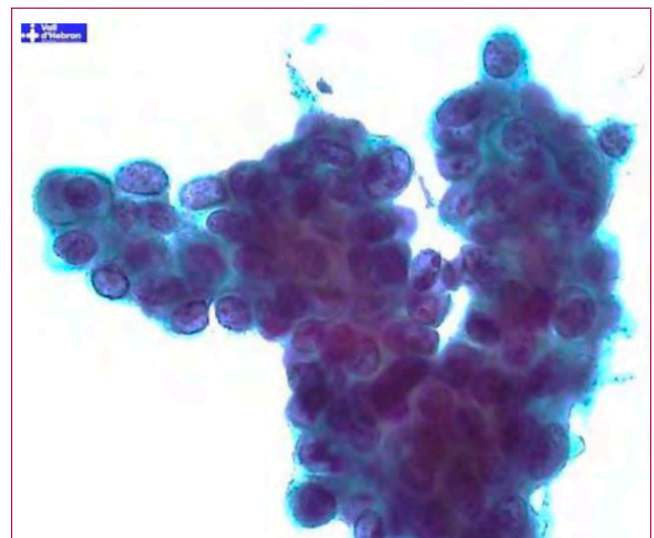


Figura 10. Papil·les: cèl·lules uniformes.

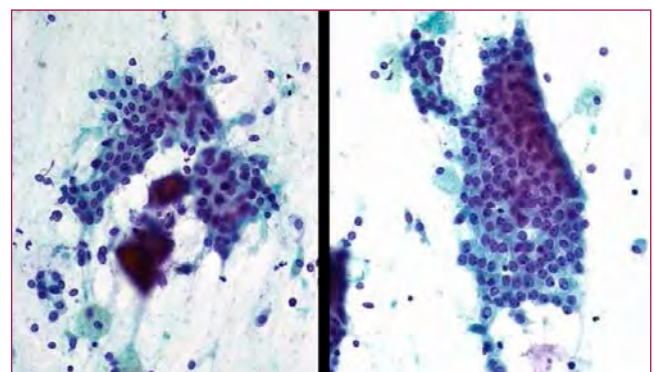


Figura 11. Grups cohesius indescriptibles i cossos de Psammoma.

Cistadenoma mucinós

Els tumors mucinosos, especialment els components malignes, són els tumors epitelials menys freqüents de l'ovari i molts d'ells no són propis d'aquest òrgan sinó que es tracta de metàstasis digestives.

El cistadenoma mucinós és la variant benigna. Són tumors quístics entapissats per una filera de cèl·lules cúbiques amb citoplasma mucinós que pot ser tipus gàstric o entèric. Les extensions solen ser pobrament cel·lulars d'elements uniformes sobre un fons net. Les cèl·lules són cúbiques o polièdriques amb nuclis rodons i citoplasmes amb àmplies vacuoles (Fig. 12).

Tumor *borderline* mucinós

Tumors mucinosos caracteritzats per una acusada proliferació cel·lular, sovint papil·lar i intraquística, però sense invasió destructiva de l'estroma més enllà de 5 mm. Les extensions són hipercel·lulars on aquestes s'agrupen a manera de papil·les TD (Fig. 13), grups cohesius indescriptibles o bé en forma de cèl·lules soltes i aïllades. A mida que es perd el grau de diferenciació, hi ha menys capacitat per la producció de mucina (Fig. 14). Des del punt de vista citològic, i moltes vegades també histològic, no es pot diferenciar clarament d'un carcinoma mucinós invasor. Els estudis intraoperatoris es diferiran al diagnòstic final en parafina.

Carcinoma mucinós

Tumors mucinosos amb invasió destructiva de l'estroma, més enllà de 5 mm. Les extensions solen ser altament cel·lulars, usualment sobre un fons brut, amb detritus. Al igual que els tumors *borderline*, poden presentar papil·les tridimensionals, grups cohesius indescriptibles o bé cèl·lules aïllades, motiu pel que

s'assemblen als tumors *borderline*, fent el diagnòstic citològic moltes vegades impossible.

Carcinoma endometriode

Són tumors malignes que s'originen sobre focus d'endometriosi de l'ovari. Representen aproximadament un 10 % dels carcinomes ovàrics. Tant la histologia com la citologia són reproduïbles a les que es donen en el carcinoma endometriode de cos uterí, essent en alguns casos tumors sincrònics. Les extensions solen aparèixer sobre un fons lleugerament inflamatori amb leucòcits polimorfonuclears (Fig. 15). Cèl·lules que s'agrupen en grans plaques cohesives, amb freqüència foradades, reminiscència de formacions de llums glandulars (Fig. 16). La relació nucli/citoplasma no es deteriora tant com en altres carcinomes. Els citoplasmes són vesiculars, de marges indefinits. Freqüentment es poden reconèixer cèl·lules de metaplasia escamosa associada (Fig. 17). Quan són escassament diferenciats, s'assemblen bastant als carcinomes serosos d'alt grau.

Carcinoma de cèl·lules clares

Neoplàsies epitelials malignes desenvolupades també sobre focus d'endometriosi ovàrica. Igual que el cas anterior no superen el 10 % del total de carcinomes ovàrics. Es caracteritzen per tenir un creixement lent i ser resistent a la quimioteràpia convencional. Citològicament sempre són tumors d'alt grau. Constituits per cèl·lules poligonals amb abundant citoplasma de tinció pàl·lida o amb vacuoles (Fig. 18). El nucli són grans i pleomòrfics amb cromatina grollera. Ocasionalment es distingeix material extracel·lular hialí, denominat «cossos de gerdó» (*Raspberry bodies*) (Fig. 19; fletxes).

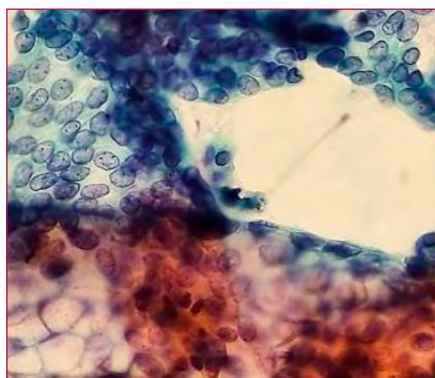


Figura 12. Cistadenoma mucinós.

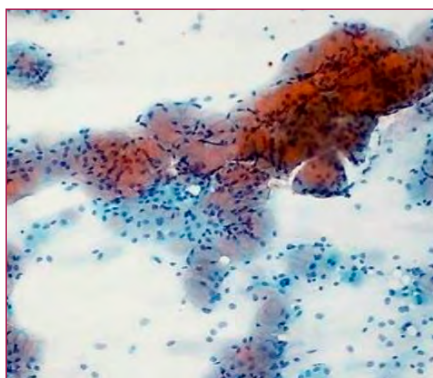


Figura 13. Papil·les mucinós *borderline*.

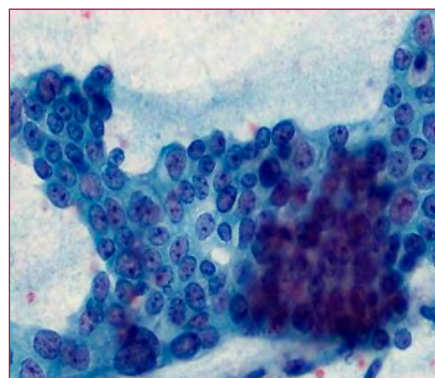


Figura 14. Plaques amb depleció de mucina.

SUPORT DE LES EXTENSIONS CITOLÒGIQUES A L'ORIENTACIÓ DIAGNÒSTICA

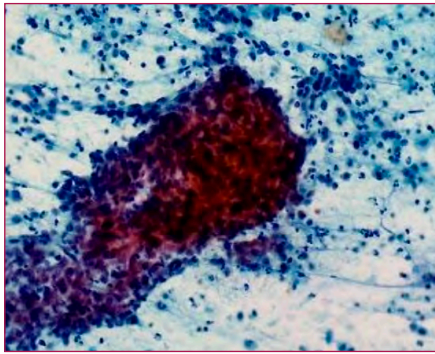


Figura 15. Fons amb leucòcits PMN.

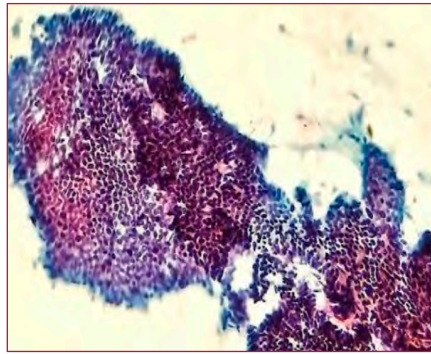


Figura 16. Plaques foradades (llums).

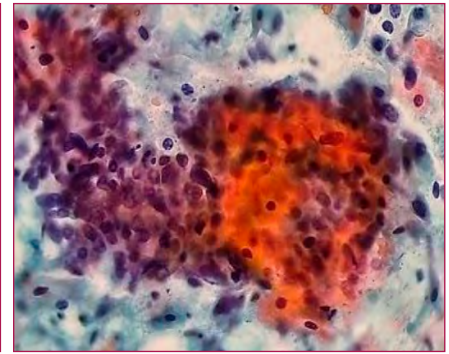


Figura 17. Metaplàsia escamosa.

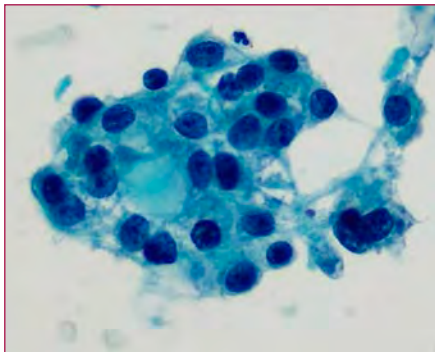


Figura 18. Cèl·lules poligonals pleomòrfiques de citoplasma clar.

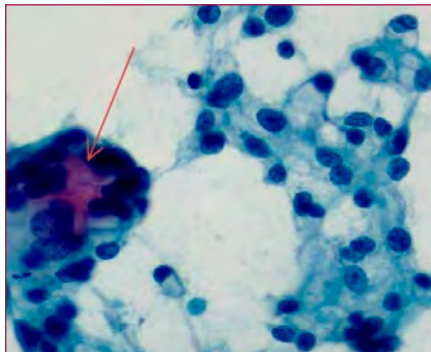


Figura 19. Material hialí extracel·lular.

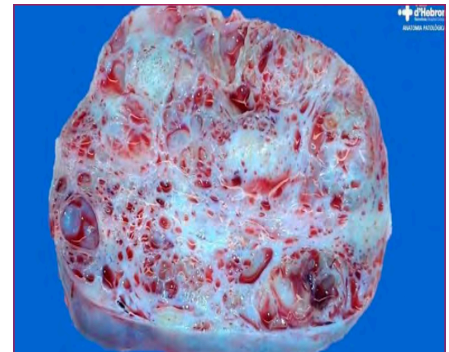


Figura 20. Superfície esponjosa. *Borderline* de cèl·lules clares.

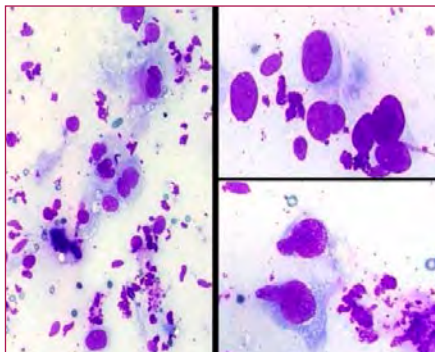


Figura 21. Acusada anisonucleosi i citoplasmes pàl·lids.

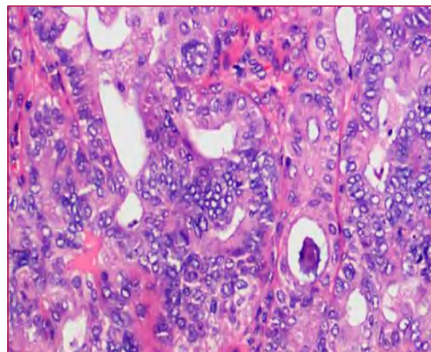


Figura 22. Glàndules i papil·les; nuclis clars.

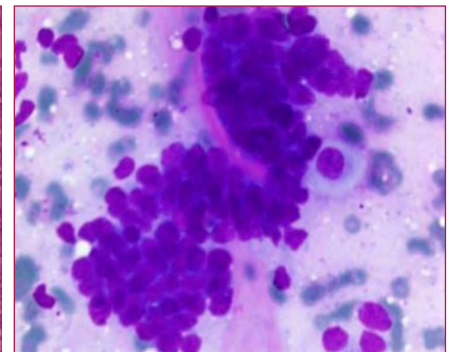


Figura 23: Plaques amb material hialí.

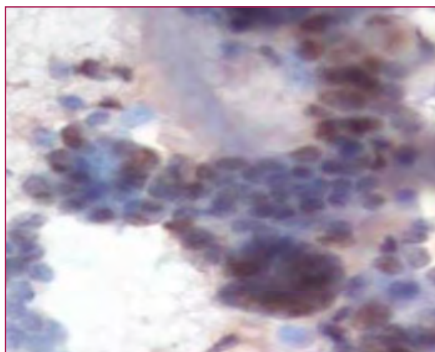


Figura 24: GATA3.

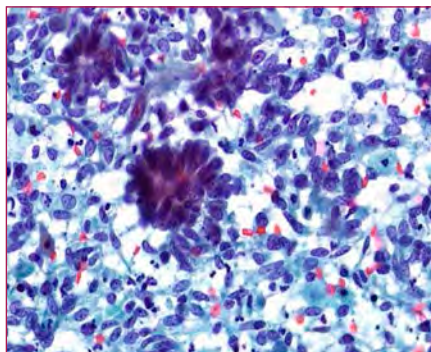


Figura 25: Grups de morfologia epitelial papil·lar sobre un fons amb alta cel·lularitat fusiforme.

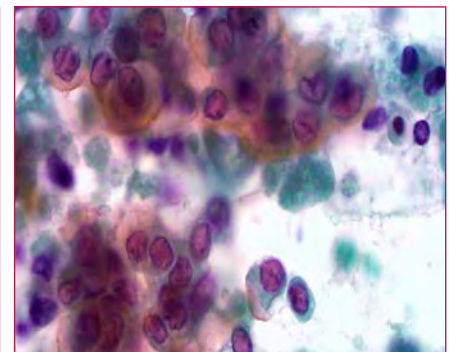


Figura 26: Rentat peritoneal de tumor de Krükenberg. Cèl·lules en anell de segell.

Tumors *borderline* de cèl·lules clares

Tumors extraordinàriament rars dels que no hi ha publicacions de les imatges citològiques a la literatura. Macroscòpicament solen ser tumors grans i al tall oferir una superfície esponjosa (Fig. 20). Les empremtes que vam fer es van caracteritzar per la aparició de cèl·lules grans, amb acusada anisonucleosi i citoplasmes pàl·lids (Fig. 21). Al igual que d'altres tumors *borderline*, en el nostre cas no vam tenir prou evidències per diferenciar-ho d'un carcinoma invasor.

Carcinoma tipus mesonèfric (*mesonephric-like*)

Neoplàsies rares en les que no hi ha dades epidemiològics suficients, ni tampoc s'han descrit les imatges citològiques. Constituïts per estructures o grups cohesius indescriptibles de cèl·lules cuboides, amb nuclis rodons de cromatina fina granular. Freqüentment la cromatina es dispersa cap a la perifèria nuclear, donant un aspecte clar (Fig. 22), similar als nuclis del carcinoma papil·lar de tiroïdes. En el nostre cas, tant les papil·les com les plaques s'acompanyaven d'un material hialí dens, a manera de membrana basal (Fig. 23). Amb les tècniques d'immunohistoquímica sobre les extensions citològiques, destacava una positivitat nuclear per a GATA3, tal com es descriu a la histologia d'aquests tumors (Fig. 24).

Carcinosarcoma d'ovari

Són tumors rars que s'han reclassificat com carcinomes, dins de l'última revisió de la OMS de 2020. Tenen un comportament agressiu i citològicament es caracteritzen per aparèixer cèl·lules atípiques de morfologia epitelial i mesenquimal, tot i que aquestes últimes semblen tenir un origen epitelial també. En les extensions, els elements epitelials s'agrupen en

grups cohesius o formacions papil·lars que recorden a les del carcinoma serós, mentre que la resta són més fusiformes i es troben soltes i aïllades en el fons (Fig. 25).

Tumor de Krükenberg

Caracteritzat per la presència de cèl·lules atípiques en anell de segell (Fig. 26) sobre un fons densament fibrós. Sovint, aquest tumors són bilaterals i en la major part d'ocasions tenen un origen en un carcinoma gàstric.

Tumor dels cordons sexuals: Granulosa

Els tumors dels cordons sexuals són poc freqüents i representen menys del 3% dels tumors primaris d'ovari. Hi ha que es diferencien per estructures fol·liculars femenines (Granulosa) o imiten component testicular (Sertoli i Leydig). De tots ells, el més freqüent és el tumor de la Granulosa, varietat de l'adult. Es tracta de tumors menys agressius que els anteriors però amb potencial de recurrències i de donar ocasionalment metàstasis a distància. Molts d'ells secreten hormones, tipus estrògens i debuten amb metrorràgies per hiperplàsies de l'endometri. Les extensions citològiques són a manera de cèl·lules cúbiques de petita o mitjana mida, de nuclis uniformes, rodons de cromatina fina, i citoplasmes escassos, nebulosos, de marges indefinits (Fig. 27). Eventualment pot haver fenèdres de membrana, donant un aspecte «en gra de cafè». Les variants més agressives són hipercel·lulars, i freqüentment fusiformes.

Tumor de l'estroma ovàric: Fibroma

Els fibromes són tumor benignes que s'originen de les cèl·lules de l'estroma al voltant dels fol·licles ovàrics. Els fibromes són con molt els més freqüents.

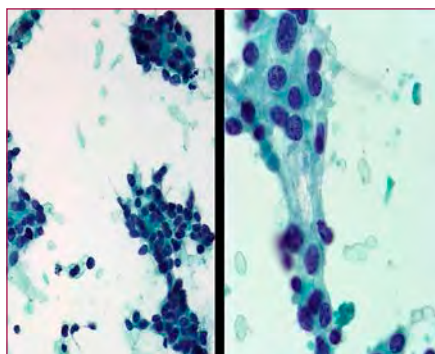


Figura 27: Tumor de la Granulosa. Cèl·lules fol·liculars uniformes. Cromatina finament granular.

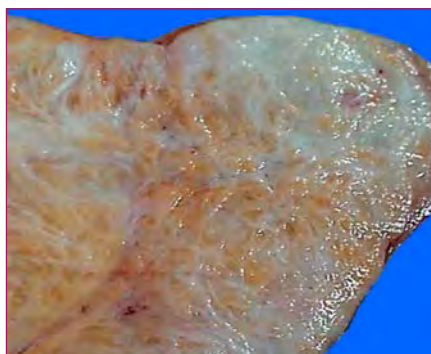


Figura 28: Superfície sòlida. Tractes fibrosos.

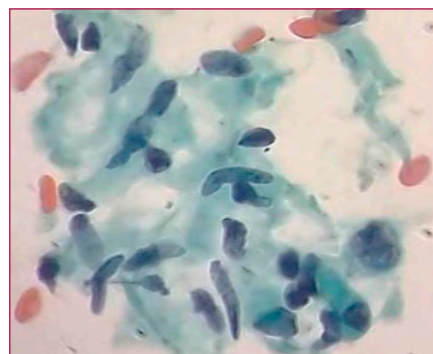


Figura 29: Nuclis afusats i citoplasmes pàl·lids.

Són ben delimitats i durs al tacte, podent tenir àrees de calcificacions. En ocasions són bilaterals. A la secció, mostren una superfície sòlida amb tractes blanquinosos a manera de fibrosis (Fig. 28). Les empremtes citològiques, al igual que molts tumors mesenquimals, solen ser pobrament cel·lulars sobre un fons net. Presenten usualment nuclis uniformes de forma afusada, amb cromatina finament granular i els citoplasmes són escassos, pàl·lids, de marges imperceptibles (Fig. 29). Quan hi ha component de tecoma afegit, el citoplasmes poden ser més amplis o vacuolars.

Tumors germinals: Teratoma quístic

Els tumors germinals de l'ovari representen menor proporció que la resta i els teratomes són els més freqüents. Podem tenir teixits derivats de les tres fulles embrionàries, essent més freqüents els derivats de l'ectoderma, com la pell i fàneres. La gran majoria de teratomes són benignes, a no ser que continguin components immadurs. Les empremtes reflecteixen molt sovint cèl·lules escamoses, superficials o intermèdies, sobre un fons granular i brut (Fig. 30).

Tumors germinals: Teratoma immadur

Es tracta d'aquells teratomes amb teixits immadurs, predominant especialment el component nerviós. Aquestes variants representen els tipus de tumors germinal malignes més freqüents. Macroscòpicament molts d'ells són sòlids i mostren una superfície semblant al còrtex cerebral (Fig. 31). En les extensions poden apreciar-se cúmuls de cèl·lules petites indiferenciades i de nuclis hiper cromàtics, barrejades amb cèl·lules escamoses (Figures 32).

Tumors germinals: Disgerminoma

El disgerminoma representa el segon tumor germinal maligne de l'ovari més freqüent, després del teratoma immadur. A l'igual que d'altres tumors germinals, afecten preferentment a nenes i adolescents, essent les neoplàsies malignes d'aquest grup que solen tenir una resposta favorable als tractaments oncològics. Les extensions estan constituïdes per cèl·lules no cohesives, de grans nuclis, amb freqüent nuclèol central, envoltats per escàs i pàl·lid citoplasma (Fig. 33), imitant a la cèl·lula primitiva o ovogònia (Fig. 34). Pot haver un fons amb infiltrat limfocitari. Es poden presentar problemes de diagnòstic diferencial amb el limfoma de cèl·lules grans, pel que una prova d'immunohistoquímica sobre les extensions pot ser recomanable.

Altres tumors poc freqüents

Rarament les malalties hematològiques s'originen en l'ovari perquè solen ser manifestacions secundàries del seu procés. Tot i això, ocasionalment alguns limfomes o malalties mieloides poden debutar clínicament com un tumor primari d'ovari. En aquests casos, seran determinants els estudis complementaris d'immunohistoquímica i/o moleculars. Entre les neoplàsies hematològiques que més assíduament afecten a l'ovari destaquem al limfoma B difús de cèl·lula gran (Fig. 35), limfoma de Burkitt (Fig. 36) o sarcoma mieloides (Fig. 37). Menys freqüentment altres processos poden donar-se inicialment en l'ovari com els sarcomes de qualsevol tipus, per exemple. Tampoc volem passar per alt que un 10 % del tumors de l'ovari són metàstasis d'altres orígens, i que inicialment poden aparèixer abans que el tumor primari. A això li afegim que en moltes ocasions poden imitar tant clínicament com morfològicament (histologia i citologia) un tumor primari d'ovari, complicant així el diagnòstic.

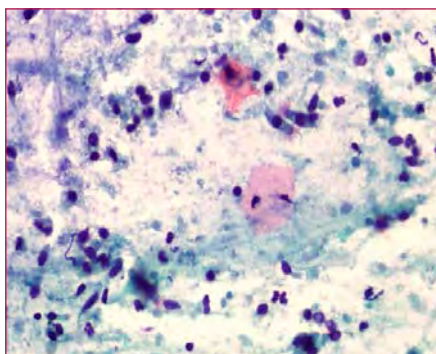


Figura 30: Cèl·lules escamoses superficials sobre un fons granular brut.



Figura 31: Superfície sòlida i cerebriforme.

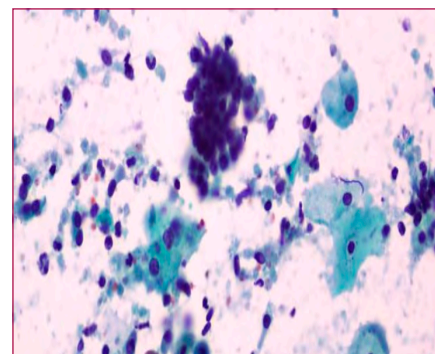


Figura 32: Cúmuls de cèl·lules petites basòfiles entre cèl·lules escamoses.

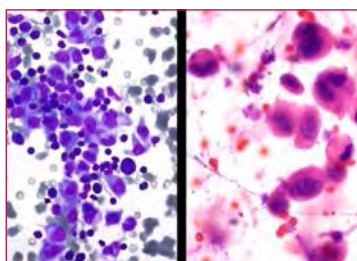


Figura 33: Cèl·lules no cohesives de nuclis grans.

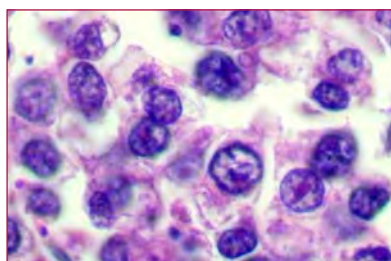


Figura 34: Cèl·lules que imiten a les ovogònies (1000x).

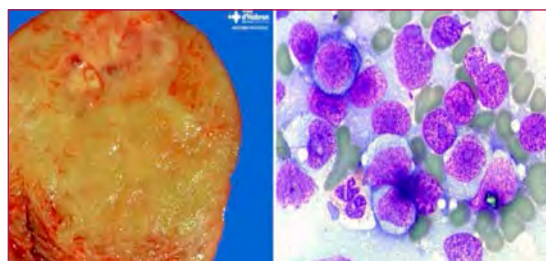


Figura 37: Superfície de color groguenc i verdós (Cloroma). Emprintes citològiques d'elements no cohesius, de nuclis rodons o ovals amb cromatina granular i ocasionals nuclèols.

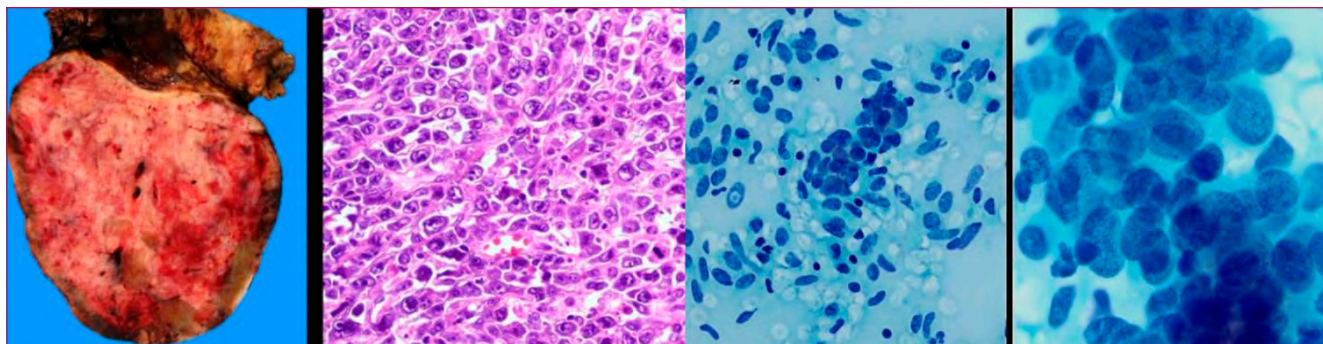


Figura 35: Limfoma B difús de cèl·lula gran. Superfície d'ovari, histologia i empremtes citològiques.

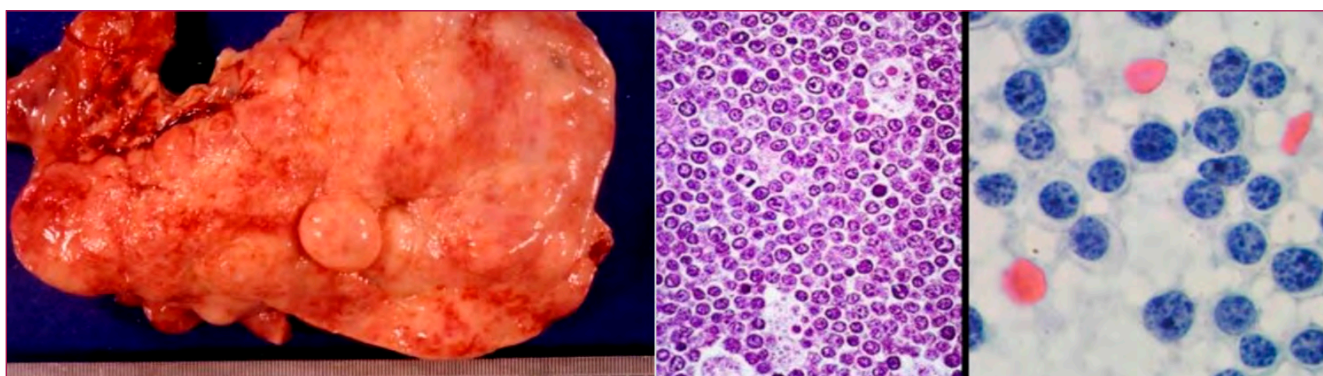


Figura 36: Limfoma de Burkitt. Massa ovàrica respectant la trompa. Imatge de cel estrellat a la histologia i cèl·lules soles, no cohesives, de nuclis rodons, cromatina irregular i ocasionals nuclèols. Citoplasmes imperceptibles.

CONCLUSIONS

Com hem pogut veure l'ovari és una font de diferents tipus de tumors, essent els epitelials els més freqüents. L'estudi citològic en la majoria dels casos és només per avaluar l'estadi, en funció de la presència o absència de cèl·lules malignes en els rentats peritoneals que es duen a terme en les cirurgies oncològiques.

El repte els tenim quan cada vegada s'espera més de la citologia. Concretament, casos que fa uns anys no eren operables, ara mitjançant un tractament de 3-4 cicles de quimioteràpia, es fa possible una cirurgia. Prèviament a la quimioteràpia es necessitarà un diagnòstic de la entitat. Normalment es vénen fent per biòpsia laparoscòpica, que implica també una cirurgia. Per mitigar els possibles riscos, s'anirà imposant

gradualment el diagnòstic previ mitjançant citologia, donat el seu possible rendiment, amb la obtenció de coàguls i possibilitat inclús de poder fer estudis moleculars.

Com hem pogut veure, la varietat de patologia ovàrica és molt intensa i poques referències específiques estan presents a la literatura. Per això, seria recomanable aprendre més de la morfologia citològica dels diferents tumors a través d'impulsar l'estudi d'empremtes citològiques de cada tumor ovàric que arribi com estudi intraoperatori, i comparar les seves imatges tant a la histologia com a la resta de citologies que s'hagin dut a terme (rentats de líquids, etc.). Solament continuant així podrem ser capaços de donar un valuós impuls a la citologia com primer i inicial diagnòstic pel tractament dels tumors d'ovari. ■

Correlació cito-histològica dels tumors renals

Gianni Ippoliti; Alejandro Lozano; Andrea Feu; Eider Rodiño; Lara Pijuan; Enric Condom; Isabel Català; Maria Pané.

Servei d'Anatomia patològica. Hospital Universitari Bellvitge.

INTRODUCCIÓ

La classificació histològica de les neoplàsies renals ha viscut grans avenços en els últims anys, passant de dos entitats definides als anys 50 (carcinoma de cèl·lules clares i carcinoma de cèl·lules granulars), a les més de 50 actuals. Aquests avenços han culminat en la nova classificació de la Organització Mundial de la Salut (OMS) dels tumors renals on s'han definit noves entitats, refinat criteris morfològics i immunohistoquímics i reportat noves tècniques diagnòstiques aplicables en patologia renal. Tanmateix, el camp segueix obert a nous descobriments en el futur. Algunes d'aquestes entitats que fins fa poc temps haguessin estat tributàries de tractament actiu, són actualment classificades com lesions de comportament indolent i no requereixen més que un seguiment clínic. Paral·lelament, els grans avenços tecnològics que també s'han produït en el camp de les tècniques d'imatge, permeten actualment la detecció de lesions molt incipients, petites, anomenades masses renals petites o «SRM» («small renal masses», per les seves sigles en anglès) definides com lesions de 4 cm o menys. Aquestes lesions segueixen generalment un curs indolent¹ i no solen requerir més que una conducta expectant, amb monitorització mitjançant TC abdominopèlvic. Es considera progressió d'aquests tumors quan hi ha una ràtio de creixement lineal major a 0,5 cm per any, mida major de 4 cm o presència de metàstasi¹. Donat el comportament d'aquests tumors, s'ha estudiat la possibilitat de realitzar trasplantaments renals de donants amb SMR, obtenint resultats prometedors².

La presa de decisions enfront d'un tumor renal s'inicia amb la valoració de les seves característiques radiològiques. Les lesions quístiques són caracteritzades mitjançant el Sistema de classificació de quists renals de Bosniak, que les subdivideix en lesions clarament benignes (I i II), probablement benignes (IIF), complexes o indeterminades (III) i clarament malignes (IV)³.

En el nostre medi la realització d'estudis cito o histològics prequirúrgics de lesions renals no està establerta de forma habitual. En altres països s'ha demostrat que la realització de punció-aspiració amb agulla fina (PAAF) pot aportar informació valuosa⁴⁻⁶ de ràtio de diagnòstic, sensibilitat i concordança amb diagnòstic en peces quirúrgiques fins a 72 %, 78 % i 96 % respectivament. A més a més, alguns estudis han determinat que en realitzar l'estudi citològic paral·lelament amb una prova histològica prequirúrgica com una biòpsia amb agulla gruixuda (BAG) augmenta aquests paràmetres fins a un 92 %, 92 % i 94 %, en el mateix ordre⁷. L'objectiu del nostre treball és conèixer la morfologia dels tumors renals en extensions citològiques, com a pas previ a una possible implantació de PAAF i/o BAG en el maneig clínic de les tumoracions renals.

MATERIAL I MÈTODES

La nostra sèrie abasta 58 casos dels quals es va fer extensions per rascat i/o imprompta de peces quirúrgiques de tumors renals en fresc, amb tincions amb Diff-Quik® i Papanicolaou. Les mostres foren revisades a cegues conjuntament per una uropatòloga (MP), un citotècnic (AL) i un metge resident (GI), emetent un diagnòstic citològic probable. Posteriorment es comparà amb el diagnòstic definitiu de la peça quirúrgica.

RESULTATS

En l'estudi histològic dels 58 casos (39 homes; 19 dones; edat mitjana de 64,5 anys [rang: 37-85]) es van identificar 8 tipus histològics: Oncocitoma (OR), Carcinoma de cèl·lules clares (CCRCC), carcinoma cromòfob (ChRCC), carcinoma papil·lar tipus 1 (CP), carcinoma urotelial, carcinoma mucinos tubular i fusocel·lular (MTSCC), carcinoma d'alt grau no tipificable i neoplàsia oncocítica no tipificable. A continuació detallarem les troballes citològiques observades per cada tipus histològic, així com algunes troballes infreqüents.

Oncocitoma

Les extensions citològiques d'aquests tumors solen ser hipercel·lulars amb fons granular i presència de grups cel·lulars poc cohesius i cèl·lules aïllades amb citoplasmes granulars amplis i nuclis rodons uniformes, així com abundants nuclis nus. La tinció de Papanicolaou mostra amb millor detall les característiques dels nuclis, de cromatina fina, membranes llises i petits nuclèols (Fig. 1). Ocasionalment poden observar-se formacions rosetoides. En alguns casos poden veure's multinucleacions, irregularitat de nuclis, hiper Cromàsia nuclear i altres canvis de caràcter degeneratiu. Aquets canvis poden causar problemes de diagnòstic diferencial, sobretot amb el ChRCC. A la nostra sèrie tots 10 casos d'OR van poder ser identificats correctament mitjançant citologia.

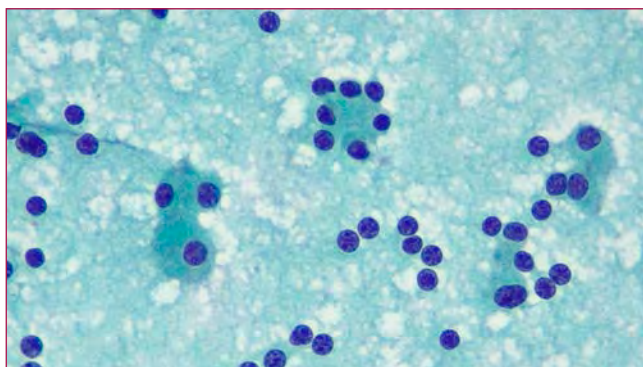


Figura 1: A les extensions dels OR s'observen grups cel·lulars poc cohesius i cèl·lules aïllades amb citoplasmes granulars amplis i nuclis rodons uniformes. També s'observen abundants nuclis nus i poden observar-se formacions rosetoides.

L'OR és una neoplàsia benigna de ronyó que macroscòpicament sol ser ben delimitada, no encapsulada, de color marró caoba o bru. Microscòpicament presenta nus sòlids de cèl·lules amb citoplasma eosinòfil i granular amb nuclis rodons i uniformes amb nuclèol central. El perfil immunohistoquímic (IHQ) característic és CD117 (c-KIT) positiu i CK7 negativa. Els diagnòstics diferencials principals són el ChRCC (sobretot la variant eosinofílica), el CCRCC (variant eosinofílica) i d'altres menys freqüents com l'angiomiolipoma epitelioides (oncocitoma-like)⁸. La presència de troballes cito-histològiques intermèdies entre OR i ChRCC en ocasions dificulta molt el diagnòstic d'aquestes entitats; en la nostra sèrie hem suggerit un cas d'OR que va ser diagnosticat posteriorment com un tumor de cèl·lules oncocítiques híbrid. A la nova classificació de l'OMS es va crear una categoria per a les diferents neoplàsies oncocítiques⁹.

Carcinoma de cèl·lules renals de tipus cèl·lula clara

En aquests tumors les extensions citològiques solen ser hipercel·lulars, de fons hemàtic o necròtic. És habitual la presència de vasos sanguinis fins i ramificats. Els citoplasmes de les cèl·lules són abundants, d'aspecte microvacuolat (a diferència de les preparacions histològiques on són més transparents), amb nuclis centrals i nuclèols més o menys prominents, depenent del grau histològic¹⁰ (Fig. 2). A la nostra sèrie 26 dels 28 casos de CCRCC van ser correctament diagnosticats per citologia. Dels casos no diagnosticats un va ser citològicament molt poc representatiu i l'altre va ser diagnosticat inicialment d'OR també poc representatiu. A les preparacions citològiques es molt difícil realitzar una gradació d'aquests tumors en relació amb els nuclèols i no es recomana utilitzar el sistema de Fuhrman. De totes maneres es possible fer una aproximació en els casos d'alt grau histològic a partir de la presència de necrosi, eosinofília citoplasmàtica, pleomorfisme nuclear i cel·lularitat amb morfologia sarcomatoide/rabdoide (Fig. 3). A la nostra sèrie vam ser capaços d'orientar els tumors cap a un alt grau histològic en 11 de 20 casos i d'identificar canvis sarcomatoides/rabdoides en 5/7 casos, intuïnt així que serien tumors d'alt grau histològic. A més, en un dels casos vam identificar la presència de cèl·lules tumorals gegants multinucleades i imatges d'emperipoiesi (Fig. 3), corresponent-se amb una entitat emergent d'alt grau histològic^{9,11,12}.

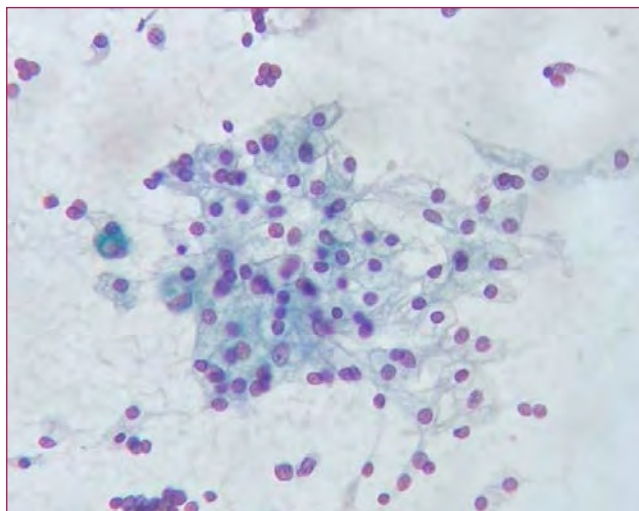


Figura 2: Els CCRCC de baix grau tenen citoplasmes abundants, d'aspecte microvacuolat amb nuclis centrals i nuclèols més o menys prominents.

El CCRCC és la neoplàsia maligna primària renal més freqüent. Generalment és un tumor macroscòpicament heterogeni, de color groc-ataronjat, amb àrees de

SUPORT DE LES EXTENSIONS CITOLÒGIQUES A L'ORIENTACIÓ DIAGNÒSTICA

necrosi, fibrosi, quistificació, hemorràgia, etc. A l'estudi microscòpic es presenta clàssicament amb cèl·lules de citoplasmes clars o granulars/eosinòfils, corresponent a zones de baix i alt grau respectivament, disposades en nius, alvèols o llençols sòlids separats per septes fibrovasculars fins i ramificats. El sistema de gradació de Furhman/OMS permet un grau histològic a aquests tumors segons la visibilitat del nuclèol o la presència de pleomorfisme, multinucleacions o canvis sarcomatoides o rabdoïdes. La transformació sarcomatoïde/rabdoïde confereix un pitjor pronòstic a aquests tumors. La IHQ d'aquests tumors és CK AE1/AE3, CD10, anhidrasa carbònica 9 positius amb racemasa variable i CK7 negatva i el diagnòstic diferencial es fa amb altres tumors amb presència de cèl·lules amb citoplasmes clars¹⁵.

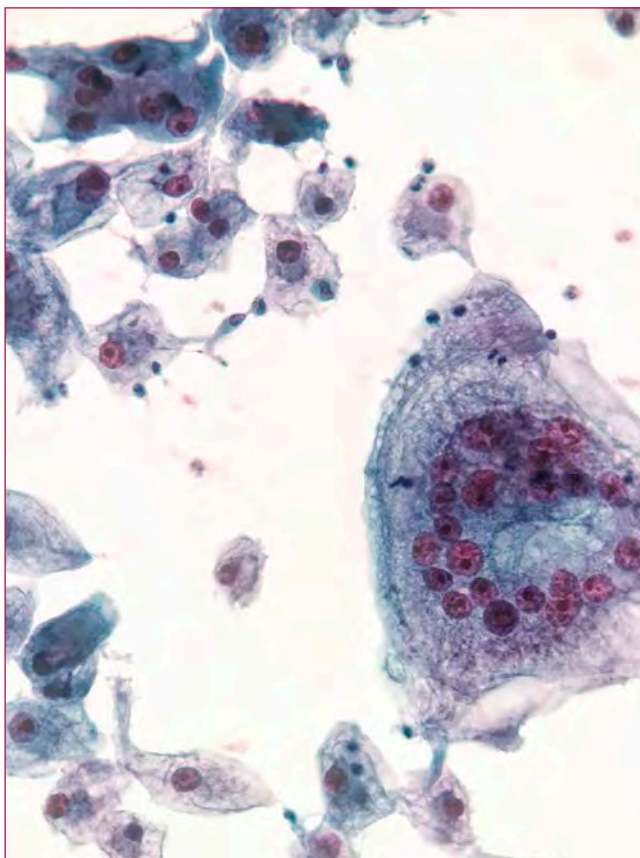


Figura 3: Podem intuir els CCRCC d'alt grau a partir de la presència de necrosi, eosinofília citoplasmàtica, pleomorfisme nuclear, així com la presència de cèl·lules tumorals gegants multinucleades i imatges d'emperipolesis.

Carcinoma de cèl·lules renals de tipus cromòfob

Les extensions citològiques d'aquests tumors són hiper cel·lulars amb una disposició vagament cohesiva de les cèl·lules sobre un fons net, generalment. Les cèl·lules són grans, rodones o poligonals amb

membranes cel·lulars fortament marcades (aparença vegetaloides) amb nuclis hiper cromàtics i arrugats i halos perinuclears (que li donen aspecte coilocític) (Fig. 4). Es poden observar binucleacions i pseudo inclusions. Les característiques nuclears són més patents a la tinció de Papanicolaou. A la nostra sèrie vam identificar correctament els 7 ChRCC mitjançant citologia.

Els ChRCC són tumors ben delimitats, no encapsulats, de coloració marró fosc - caoba i amb una cicatriu central en alguns dels casos. Les preparacions histològiques demostren una neoplàsia sòlida composta habitualment per una barreja de cèl·lules amb citoplasmes pàl·lids i altres densament eosinòfil i granular. Les característiques cel·lulars són idèntiques a les descrites citològicament. L'estudi IHQ es caracteritza per la positivitat de CD117 i CK7. El ChRCC pot mostrar transformació sarcomatoïde, la qual cosa implica un pitjor pronòstic. En la nostra sèrie, vam poder detectar citològicament un d'aquests casos. El principal diagnòstic diferencial cal fer-lo amb altres lesions renals eosinofíliques¹⁴.

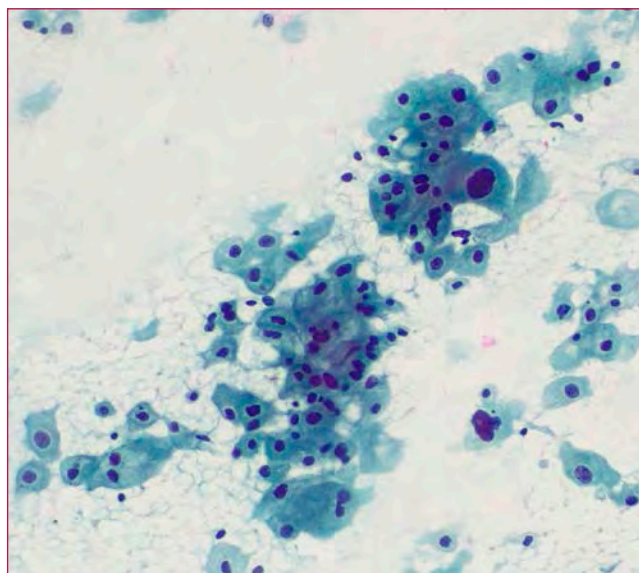


Figura 4: Els ChRCC tenen cèl·lules grans, rodones o poligonals amb membranes cel·lulars fortament marcades, nuclis hiper cromàtics i arrugats amb halos perinuclears (aspecte coilocític). Podem observar binucleacions i pseudo inclusions. Aquestes característiques són més patents a la tinció de Papanicolaou.

Altres neoplàsies oncocítiques

Dos casos de la nostra sèrie mostraven característiques citològiques intermèdies entre ChRCC i OR, i varen ser etiquetats citològicament com neoplàsia oncocítica indeterminada. L'estudi histològic definitiu tampoc va permetre tipificar-les i el diagnòstic fou el mateix. La nova classificació de la OMS⁹ incorpora noves entitats

dins de la categoria de lesions oncocítiques com «*Eosinophilic solid and cystic RCC*» i el «*Low-grade oncocytic renal tumour*», entre d'altres. Les troballes citològiques d'aquests nous tipus de tumors oncocítiques estan encara poc estudiades⁷.

Carcinoma papil·lar (tipus 1)

Citològicament les extensions d'aquests tumors són hipercel·lulars amb abundants eixos fibrovasculars o esfèrules (Fig. 5), recoberts per cèl·lules cuboïdals i petites amb nuclis rodons, uniformes, amb ocasionals fenedures. Els citoplasmes poden ser clars, eosinofílics o granulars. Pot observar-se hemosiderina intracel·lular, macròfags escumosos (dins o fora dels eixos papil·lars) i cossos de psammoma.

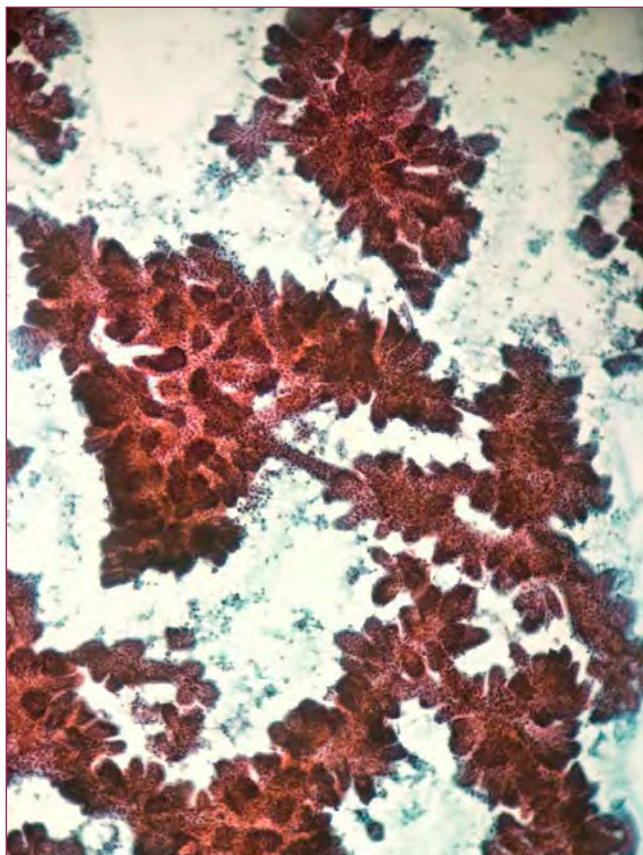


Figura 5: Els CP són hipercel·lulars amb abundants eixos fibrovasculars o esfèrules recoberts per cèl·lules cuboïdals i petites amb nuclis rodons i uniformes.

Aquests són tumors ben delimitats, per definició de més d'1,5 cm de diàmetre màxim (a diferència dels adenomes papil·lars [AP]) i de color marró o groc pàl·lid. Solen ser de consistència friable i poden mostrar àrees de necrosi, hemorràgia i canvis quàntics. Microscòpicament presenten un patró papil·lar clàssic amb eixos fibrovasculars revestits per cèl·lules epitelials.

A l'interior de les papil·les solen observar-se cúmuls de macròfags escumosos. L'antiga classificació de tumors renals distingia el carcinoma papil·lar en dos subtipus, tipus 1 i tipus 2. La nova classificació elimina el tipus 2 com una variant de carcinoma papil·lar i reclassifica aquests casos en altres entitats, que s'han anat perfilant en els últims anys¹⁵. El nom de carcinoma papil·lar queda restringit als antigament classificats com tipus 1. Immunohistoquímicament són positius per a CK AE1/AE3, CK7 (difús) i racemasa, amb CD10 variable. El diagnòstic diferencial principal són el AP i altres lesions amb patró papil·lar.

Altres tumors

La nostra sèrie inclou un exemple de carcinoma mucinos tubular i fusocel·lular renal. Les extensions d'aquests cas foren hipercel·lulars, amb presència d'abundant material mixoide d'aspecte metacromàtic i nius de cèl·lules rodones o fusiformes, relativament uniformes, de nuclis tous i citoplasmes granulars o clars, rarament vacuolats. Aquest cas va ser etiquetat citològicament com un CCRCC d'alt grau.

Un altre dels nostres casos va ser un carcinoma urotelial. La citologia mostrava el clàssic aspecte d'un carcinoma urotelial papil·lar, amb presència de cèl·lules epitelials agrupades en papil·les i llençols multicapa. Les cèl·lules presentaven citoplasmes densos, vores ben delimitades i nuclis amb cromatina granular i nuclèols visibles.

Finalment disposem de dos últims casos on citològicament tan sols poguérem orientar com carcinoma d'alt grau i neoplàsia sarcomatoide maligna respectivament. El diagnòstic definitiu en ambdós casos va ser de carcinoma renal no tipificable d'alt grau.

RESULTATS I CONCLUSIONS

L'obtenció d'extensions citològiques –per impronta o rascat– a partir de peces quirúrgiques en fresc és un bon mètode per a aprendre la citomorfologia dels tumors renals. La correlació cito-histològica a la nostra sèrie ha resultat ser del 93,1 % (54/58 casos), en harmonia amb les sèries publicades a la literatura anglesa, on es descriuen nivells de concordança diagnòstica cito-histològica de més del 95 %. Amb aquestes dades, sembla versemblant que la gran majoria dels tumors renals es poden identificar mitjançant extensions citològiques, sempre que hi hagi una bona representació del teixit tumoral, un bon processament de la mostra i tincions de bona qualitat.

Les troballes citològiques observades a la nostra sèrie, són superposables a les presents a les mostres histològiques definitives. Si més no, en gairebé tots els casos seria possible diferenciar lesions benignes o de baix grau de lesions més agressives. Això és especialment interessant en casos de SRM, ja que la PAAF i/o impromptes citològiques són tècniques promissòries que poden aportar informació valuosa a l'hora de guiar el maneig clínic d'alguns pacients i evitar tractaments agressius innecessaris. Les tècniques citològiques també ens poden ajudar a realitzar diagnòstic de metastasis de tumors d'origen renal que podrien causar problemes de diagnòstic diferencial.

La tècnica de Papanicolaou és, segons la nostra experiència, la més útil per a la valoració de lesions oncocítiques, ja que permet estudiar millor les característiques nuclears d'aquestes cèl·lules. ■

Bibliografia

1. Wang ZJ, Westphalen AC, Zagoria RJ. CT and MRI of small renal masses. *Br J Radiol.* 2018;91(1087). doi:10.1259/bjr.20180131
2. Cristea O, Warren J, Blew B, Rowe N. Transplanting kidneys from donors with small renal masses - a strategy to expand the donor pool. *Can Urol Assoc J.* 2019;14(2):E32-E38. doi:10.5489/CUAJ.5926
3. Kyeong Nah Y, Hee Heo S, Soo Shin S, Yeon Jeong Y. Imaging diagnosis and management of cystic renal masses: Introduction of an update proposal Bosniak classification version 2019. *J Korean Soc Radiol.* 2019;80(6):1030-1039. doi:10.3348/jksr.2019.80.6.1030
4. Barwari K, Kummerlin IP, ten Kate FJ, et al. What is the added value of combined core biopsy and fine needle aspiration in the diagnostic process of renal tumours? *World J Urol.* 2013;31(4):823-827. doi:10.1007/s00345-011-0703-2
5. Velez-Torres J, Guido LP, Jorda M. Adult Renal Neoplasms: Cytology, Immunohistochemistry, and Cytogenetic Characteristics. *Surg Pathol Clin.* 2018;11(3):611-631. doi:10.1016/j.path.2018.06.003
6. Scanga LR, Maygarden SJ. Utility of fine-needle aspiration and core biopsy with touch preparation in the diagnosis of renal lesions. *Cancer Cytopathol.* 2014;122(3):182-190. doi:10.1002/cncy.21371
7. Zhu B, Rohan SM, Lin X. Cytomorphology, immunoprofile, and management of renal oncocytic neoplasms. *Cancer Cytopathol.* 2020;128(12):962-970. doi:10.1002/cncy.22330
8. Baranovska V V, Romanenko AM, Zakhartseva LM. Histological differential diagnostics of renal oncocytoma. *Exp Oncol.* 2020;42(3):233-237. doi:10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-3.14968
9. Trpkov K, Hes O. New and emerging renal entities: a perspective post-WHO 2016 classification. *Histopathology.* 2019;74(1):31-59. doi:10.1111/his.13727
10. Lee CH, Chung SY, Moon KC, Park IA, Chung YR, Ryu HS. A Pilot Study Evaluating Fine-Needle Aspiration Cytology of Clear-Cell Renal Cell Carcinoma: Comparison of Ancillary Immunocytochemistry and Cytomorphological Characteristics of SurePath™ Liquid-Based Preparations with Conventional Smears. *Acta Cytol.* 2015;59(3):239-247. doi:10.1159/000430081
11. Lloreta J, Bielsa O, Munné A, et al. Renal cell carcinoma with syncytial giant cell component. *Virchows Arch.* 2002;440(3):330-333. doi:10.1007/s004280100522
12. Williamson SR, Kum JB, Goheen MP, Cheng L, Grignon DJ, Idrees MT. Clear cell renal cell carcinoma with a syncytial-type multinucleated giant tumor cell component: Implications for differential diagnosis. *Hum Pathol.* 2014;45(4):735-744. doi:10.1016/j.humpath.2013.10.033
13. Goyal R, Gersbach E, Yang XJ, Rohan SM. Differential Diagnosis of Renal Tumors With Clear Cytoplasm Clinical Relevance of Renal Tumor Subclassification in the Era of Targeted Therapies and Personalized Medicine. doi:10.5858/arpa.2012-0085-RA
14. Iczkowski KA, Czaja RC. Eosinophilic kidney tumors old and new. *Arch Pathol Lab Med.* 2019;143(12):1455-1463. doi:10.5858/arpa.2019-0203-RA
15. Lobo J, Ohashi R, Helmchen BM, Rupp NJ, Rüschoff JH, Moch H. The Morphological Spectrum of Papillary Renal Cell Carcinoma and Prevalence of Provisional/ Emerging Renal Tumor Entities with Papillary Growth. *Biomedicine.* 2021;9(10):1418. doi:10.3390/biomedicine9101418

Soporte de las extensiones citológicas en la orientación diagnóstica de la patología pulmonar

Ignacio Sánchez Güerri.

Servei d'Anatomia Patològica. Parc de Salut Mar.

INTRODUCCIÓN

La realización del estudio intraoperatorio en las lesiones torácicas resecaadas es fundamental en la toma de decisiones durante el acto quirúrgico. Este estudio intraoperatorio se realiza, de forma sistemática, mediante cortes histológicos congelados.

MATERIAL Y MÉTODOS:

La intención del trabajo realizado pretende evaluar la capacidad de la muestra citológica en la orientación diagnóstica durante el estudio de muestras intraoperatorias de lesiones torácicas. Todos los especímenes resecaados por el equipo quirúrgico de patología torácica son remitidos al laboratorio del servicio de Anatomía Patológica. Tras la revisión de la información clínica y los exámenes radiológicos realizados, se secciona la pieza quirúrgica con el objetivo de localizar la lesión a estudio. Tras la localización de la misma y la evaluación de la lesión respecto a los márgenes quirúrgicos y estructuras adyacentes que puedan modificar el estadiaje patológico, se toman muestras citológicas e histológicas para realizar un estudio microscópico. Mediante un portaobjetos, se raspa la lesión y se realiza una extensión citológica que se procesa según técnica Diff-Quik®, de forma paralela, se toma una muestra de tejido, se congela, se realizan cortes mediante criostato y se tiñen mediante tinción rápida de Hematoxilina-Eosina. Durante la ponencia, se revisan diez casos diferentes y se muestran las características morfológicas de las lesiones visualizadas a través de muestras citológicas y de las muestras histológicas.

CONCLUSIONES:

La muestra citológica es un material de buena calidad que permite realizar una buena aproximación diagnóstica en la interpretación de casos de intraoperatoria en patología torácica. El procesamiento de la muestra citológica es más rápido, sencillo y barato que el procesamiento de la muestra histológica. La muestra citológica requiere de menos cantidad de material para realizar el diagnóstico, por lo tanto, su uso puede ser de gran ayuda ante lesiones de pequeño tamaño. El estudio en paralelo de las lesiones evaluadas durante el examen intraoperatorio (extensión citológica y biopsia) permite realizar un aprendizaje integrado de ambos tipos de estudio y es de gran interés en la formación de patólogos en proceso de aprendizaje. ■

Un cas de cistitis herpètica

Miquel Piñol Ribas; Judit Pallarés Quixal; Pilar Buetas Cosculluela.
Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Cas clínic

Dona de 75 anys amb múltiples antecedents patològics, entre els que destaquen hipertensió arterial, hiperuricèmia, ex-tabaquisme, malaltia d'Alzheimer, cardiopatia isquèmica, malaltia renal crònica, còlic renal esquerre i infeccions del tracte urinari de repetició. Presentà diversos episodis d'hematúria franca amb coàguls, motiu pel qual acudí a Urgències. Donada la importància de l'hematúria es va efectuar una cistoscòpia, en la qual es va apreciar una extensa afectació difusa de la mucosa vesical esquerra, sense identificar-se lesions exofítiques. Es dugué a terme la coagulació dels punts sagnants, es biopsià la paret vesical i s'obtingueren citologies selectives d'ambdós urèters.

Troballes citològiques i histològiques

En les extensions citològiques destacava el fons marcadament hemàtic i una cel·lularitat abundant, on predominaven les cèl·lules de l'uroteli intermedi (Fig. 1). S'observaren alguns canvis reactius, però no s'identificaren indicis suggestius de malignitat, per la qual cosa el diagnòstic de la citologia d'orina fou «Negativa per a cèl·lules malignes».

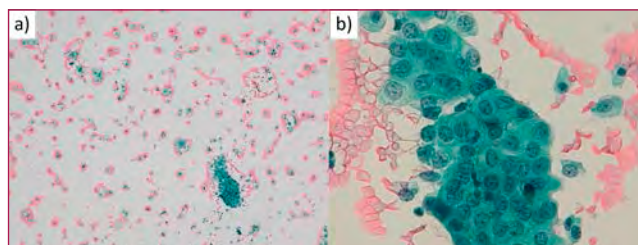


Figura 1. Citologia d'orina. Tinció de Papanicolau: A) 4x B) 40x.

D'altra banda, en la biòpsia vesical es podia apreciar una extensa denudació de l'uroteli, la presència d'àrees hemorràgiques i un marcat infiltrat inflamatori de predomini crònic en la làmina pròpia, enmig del qual hi havia nombroses cèl·lules de citoplasma ampli i nuclis grans i desllustrats, moltes d'elles multinucleades (Fig. 2). Donada la morfologia compatible amb una infecció vírica (entre d'altres diagnòstics diferencials, com ara el de carcinoma urotelial infiltrant o el de cistitis hemorràgica d'etiologia tòxica), es sol·licitaren tincions immunohistoquímiques per a virus i el marcatge fou intensament positiu per a Herpesvirus (Fig. 2).

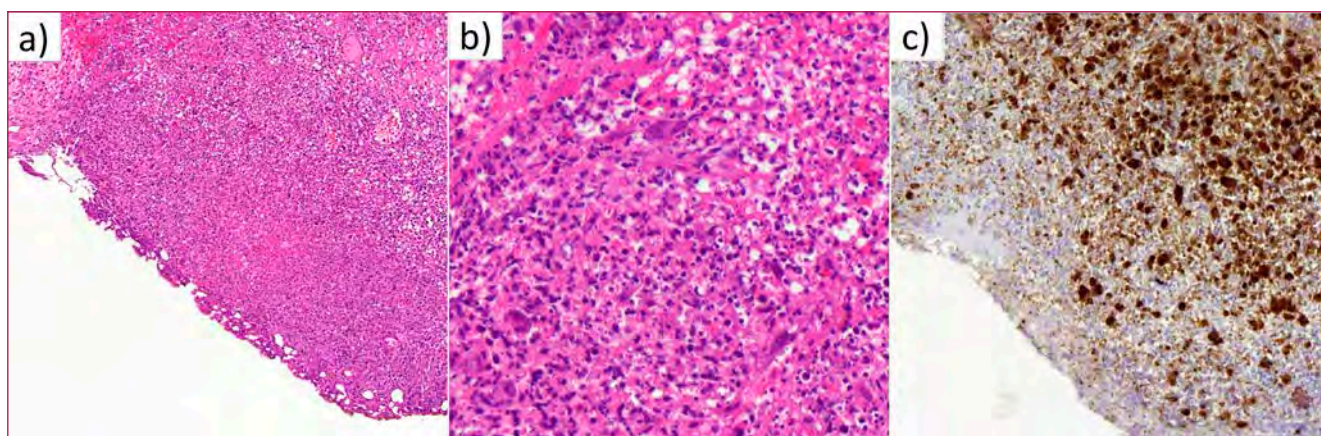


Figura 2. Biòpsia vesical: A) H-E 20x B) H-E 80x C) Tinció immunohistoquímica per a Herpesvirus (DAB, 40x).

S'arribà d'aquesta manera al diagnòstic de cistitis herpètica. Amb aquest diagnòstic en consideració, es tornaren a revisar les extensions citològiques a la recerca d'algun detall que hagués pogut passar desapercebut. Efectivament, es va identificar un parell de cèl·lules de mida gran, multinucleades i amb nuclis de cromatina d'aspecte desllustrat, canvis compatibles amb infecció per Herpesvirus (Fig. 3).

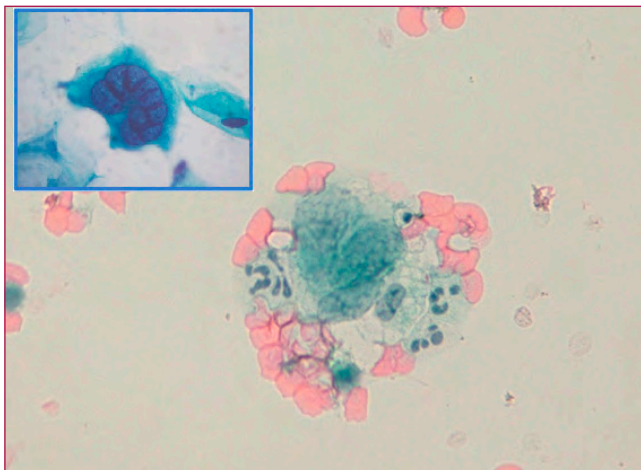


Figura 3. Citologia d'orina. Tinció de Papanicolau: 40x (detall). En el marge superior esquerre, imatge de referència de canvis citopàtics per Herpesvirus.

Discussió

La cistitis herpètica és una entitat clínica bastant infreqüent, descrita en tan sols unes poques ocasions a la bibliografia. Donat l'escàs nombre de publicacions, la majoria de les quals aporten a més pocs detalls sobre les troballes citològiques, resulta difícil saber si el reduït nombre de cèl·lules amb característiques compatibles amb infecció per Herpesvirus observat en les mostres citològiques és quelcom habitual. En el cas documentat per Nguyen i col., en efecte es va produir el mateix contrast que en el nostre: una cel·lularitat amb canvis citopàtics molt abundant a la biòpsia i, en canvi, amb una representació bastant exigua a la citologia. Això no obstant, caldrà esperar que puguem disposar de més literatura sobre el tema abans de poder establir amb certesa si es tracta del patró de presentació més comú d'aquest inusual tipus d'infecció. ■

Bibliografia

1. Nguyen ML, Borochovit D, Thomas G, McClure T, Ruben FL. Hemorrhagic cystitis with herpes simplex virus type 2 in the bladder mucosa. *Clin Infect Dis.* 1992;14(3):767–8.
2. McClanahan C, Grimes MM, Callaghan E, Stewart J. Hemorrhagic cystitis associated with herpes simplex virus. *J Urol.* 1994;151(1):152–3.
3. Dehertogh DA, Brettman LR. Hemorrhagic cystitis due to herpes simplex virus as a marker of disseminated herpes infection. *Am J Med.* 1988;84(3):632–5.
4. Ferreira GF, Oliveira RA, Lucon M, de Paula FJ, Lucon AM, Ianhez LE, et al. Hemorrhagic cystitis secondary to adenovirus or herpes simplex virus infection following renal transplantation: four case reports. *Transplant Proc.* 2009;41(10):4416–9.
5. Badawi H, Ahmed H, Aboul Fadl L, Helmi A, Fam N, Diab M, et al. Herpes simplex virus type-2 in Egyptian patients with bladder cancer or cystitis. *APMIS.* 2010;118(1):37–44.

Citologia en líquids: Limfoma primari de cavitats

Ana Belén Moreno García; Carmen Maria Blazquez Maña; Anna Ferran Gibert; Joana Gallardo Campos; Alex Arrieta Legorburu; Vanessa Escobedo Rodríguez; M. Rosa Escoda Giralt.

Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari Parc Taulí. Sabadell.

Introducció

El limfoma primari de cavitats és un limfoma de cèl·lula gran B, associat universalment a l'herpesvirus humà 8 (VHH8), i es presenta típicament com a efusió serosa sense masses tumorals destacables. La majoria de les vegades es produeix en context d'immunodeficiència i el pronòstic clínic és desfavorable.

Cas clínic

Home de 81 anys, amb antecedents patològics de malaltia d'Alzheimer i factors de risc cardiovascular, que consulta a urgències per dispnea ràpidament progressiva.

La radiografia de tòrax mostra vessament pleural dret de nova aparició. Es realitza toracocentesis evacuadora amb obtenció de líquid pleural d'aspecte hemàtic. L'estudi bioquímic del líquid pleural informa d'exsudat serohemàtic amb estudi microbiològic negatiu. Posteriorment es realitza TC de tòrax que mostra discret engruiximent pleural dret amb afectació en vidre desllustrat a base dreta (Fig. 1).

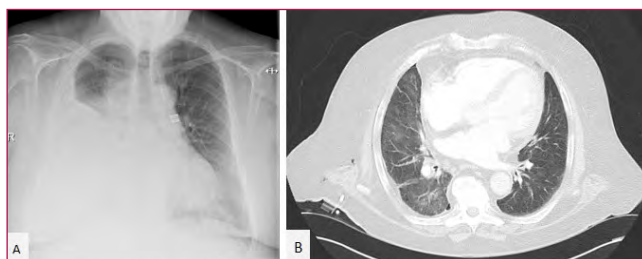


Figura 1. A) Radiografia de tòrax amb vessament pleural dret. B) TC de tòrax post-toracocentesis evacuadora, amb discret engruiximent pleural dret i afectació en vidre desllustrat a base dreta, sense evidència de massa tumoral ni limfadenopaties.

Les extensions citològiques i el bloc cel·lular del líquid pleural mostren fons hemàtic amb abundant cel·lularitat que es disposa de forma discohesiva, amb presència d'abundants cossos apoptòtics, figures de mitosi i limfòcits de mida petita acompanyants. Aquestes cèl·lules són de mida gran, nucli engrandit i irregular, amb cromatina grollera, ocasional nuclèol evident, i citoplasma de mida variable, ocasionalment microvacuolat (Fig. 2).

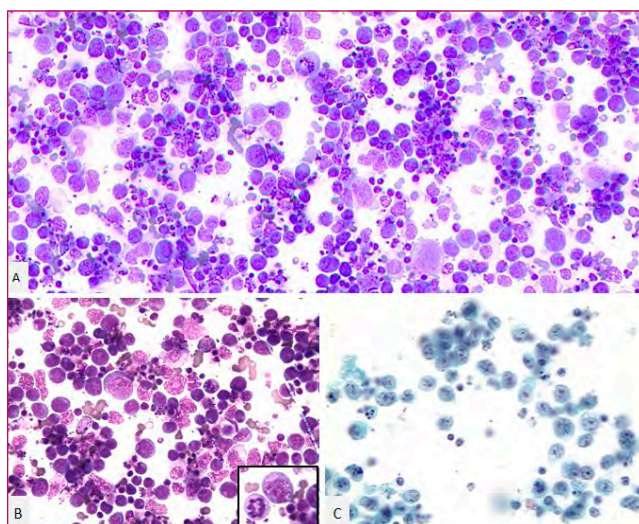


Figura 2. Extensions citològiques del líquid pleural. A) Abundant cel·lularitat de mida intermitja-gran, discohesiva, amb cossos apoptòtics i figures de mitosi (Giemsa, 20x). B) i C) Cèl·lules amb nucli engrandit i irregular, cromatina grollera, ocasional nuclèol evident, i citoplasma de mida variable, ocasionalment microvacuolat (Giemsa, 40x i Papanicolaou, 40x).

Davant les troballes morfològiques i la informació clínic, es planteja el diagnòstic diferencial entre mesotelioma, metàstasi de carcinoma o melanoma maligne o bé un procés limfoproliferatiu d'alt grau.

A l'estudi immunohistoquímic, les cèl·lules atípiques mostren negativitat per a marcadors mesotelials

(calretinina i WT-1), marcadors epitelials (CAM5.2, CK7, CK20, TTF-1 i p40) i marcadors melànics (S-100 i HMB-45), i mostren positivitat per a CD45, que demostren un origen limfoide.

Tenint en compte el perfil immunohistoquímic, el diagnòstic diferencial es redueix a procés limfoproliferatiu d'alt grau. Ens plantegem limfomes de fenotip B i T amb morfologia compatible. Els més freqüents són els processos limfoproliferatius de fenotip B i, tenint en compte les característiques citomorfològiques, ens plantegem el limfoma difús de cèl·lula gran B, el limfoma plasmablastic, el limfoma de Burkitt, el limfoma primari de cavitats i el limfoma primari de cavitats virus herpes 8 (VHH8) negatiu. També ens plantegem limfomes de fenotip T, que són menys freqüents, com ara el limfoma anaplàstic de cèl·lula gran.

A l'estudi immunohistoquímic, les cèl·lules atípiques mostren negativitat per a marcadors de cèl·lula B (CD20, CD79 i PAX5), marcadors de cèl·lula T (CD3 i CD5), BCL2, BCL6, CD10 i EBER, i presenten positivitat per a CD138, MUM-1 i CD30, positivitat intensa i difusa per a VHH8, i mostren un elevat índex proliferatiu (Ki67), proper al 90 % (Fig. 3).

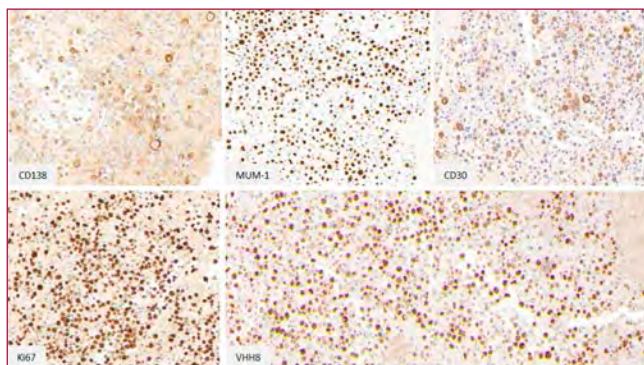


Figura 3. Estudi immunohistoquímic: positivitat per a CD138, MUM-1, CD30, VHH8 i índex proliferatiu (Ki67), elevat (90 %). (CD138, 10x; MUM-1, 10x; CD30, 10x; Ki67, 10x; VHH8, 10x).

Diagnòstic

El diagnòstic citològic definitiu, valorant la morfologia i el perfil immunohistoquímic, és compatible amb limfoma primari de cavitats.

Donada la comorbiditat del pacient i el pronòstic desfavorable, es consensua no realitzar estudis complementaris invasius, tractament específic ni mesures terapèutiques agressives. El pacient segueix controls clínics per la Unitat de Cures Pal·liatives assolint una estabilitat clínica de dos anys.

Dos anys després ingressa per insuficiència cardíaca biventricular. La radiografia tòrax mostra vessament pleural esquerre de nova aparició (Fig. 4) pel que es realitza toracocentesi diagnòstica amb obtenció de líquid pleural d'aspecte inflamatori amb estudi bioquímic que informa d'abundant cel·lularitat limfoide i amb estudi bacteriològic negatiu.



Figura 4. Radiografia de tòrax amb vessament pleural esquerre.

Les extensions citològiques i el bloc cel·lular del líquid pleural mostren les mateixes característiques citomorfològiques i el mateix perfil immunohistoquímic que l'anterior (Fig. 5), sent compatible amb limfoma primari de cavitats conegut, amb afectació de cavitat pleural esquerra, contra-lateral a l'inicial, amb supervivència de dos anys. S'aconsegueix estabilitat clínica, però tres mesos després, el pacient presenta empitjorament clínic ràpidament progressiu, sent finalment èxitus.

Discussió

El limfoma primari de cavitats és un limfoma de cèl·lula gran B associat universalment amb VHH8. Es manifesta clínicament com un vessament limfomatós a cavitats seroses, afectant típicament una única cavitat virtual, predominantment la cavitat pleural, sense evidència de massa tumoral, limfadenopaties ni organomegàlies.

La majoria dels pacients afectes són adults joves de sexe masculí amb infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH) i amb una situació d'immunodeficiència severa. En aquesta població és freqüent la co-infecció

amb el virus d'Epstein Barr. També pot afectar a pacients immunodeprimits, sense infecció pel VIH, i a pacients immunocompetents d'edat avançada i que viuen en regions endèmiques per a VHH8, sense associació amb coinfecció amb el virus d'Epstein Barr.

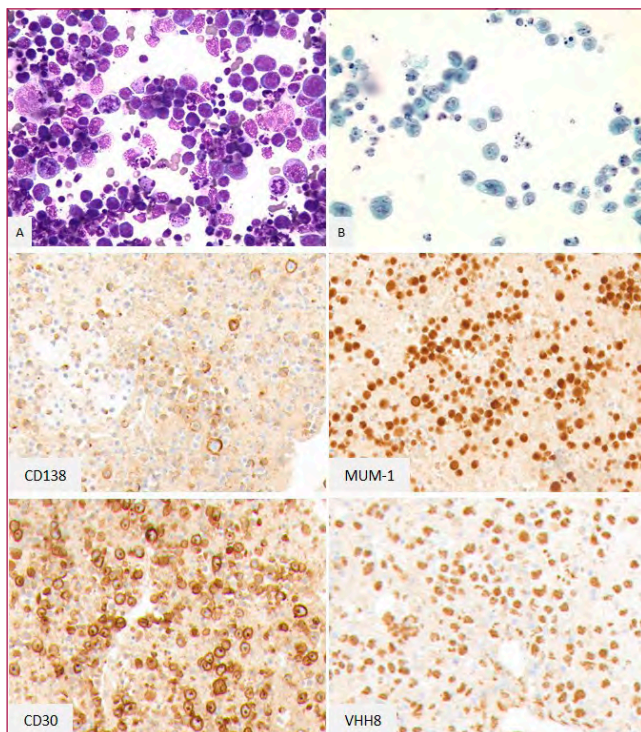


Figura 5. Extensions citològiques del líquid pleural amb característiques citomorfològiques A) Giemsa, 40x i B) Papanicolau, 40x i perfil immunohistoquímic similars a l'anterior (CD138, 10x; MUM-1, 10x; CD30, 10x; Ki67, 10x, VHH8, 10x).

Els criteris citomorfològics són els mateixos que hem exposat durant la presentació del cas clínic, i respecte a l'immunofenotip, les cèl·lules mostren positivitat per a CD45, CD138, MUM1, CD30, CD38 i EMA, positivitat nuclear per a VHH8, i positivitat variable per a VEB depenent la seva associació amb VIH. Presenten pèrdua d'expressió d'antígens de cèl·lula B, antígens de cèl·lula T, i de BCL6.

El pronòstic clínic és desfavorable, amb una supervivència estimada inferior a 6 mesos. El tractament no està ben establert, tot i que es recomana com a primera línia quimioteràpia estàndard en pacients amb limfoma primari de cavitats no associat a VIH, o tractament immunomodulador segons les característiques del pacient. En el cas de limfoma associat a VIH, es recomana afegir teràpia antiretroviral al tractament amb quimioteràpia estàndard.

En conclusió, el limfoma primari de cavitats és un limfoma agressiu de cèl·lula gran B confinat a cavitats seroses, sense evidència de massa tumoral,

limfadenopaties ni organomegàlies. La infecció pel VHH-8 és l'element clau en la patogènesi i la seva detecció és necessària per al diagnòstic. Donada la seva raresa, les recomanacions de maneig es basen en informes de casos o experiències de petites cohorts. El tractament amb quimioteràpia amb règim CHOP i dosis ajustades de EPOCH són els règims més utilitzats. El pronòstic continua sent desfavorable, i és necessari seguir avaluant les opcions de tractament actuals i desenvolupar millors teràpies dirigides. ■

Bibliografia

1. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Edited by Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe, Stefano A. Pileri, Harald Stein, Jurgen Thiele. - 4th edition.
2. Cytology Diagnostic Principles and Clinical Correlates. Edmund S. Cibas, Barbara S. Ducatman. Fifth Edition. Elsevier.
3. Shimada K, Hayakawa F, Kiyoi H. Biology and management of primary effusion lymphoma. *Blood*. 2018 Nov 1;132(18):1879-1888. doi: 10.1182/blood-2018-03-791426. Epub 2018 Aug 28. PMID: 30154110.
4. Aguilar C, Laberiano C, Beltran B, Diaz C, Taype-Rondan A, Castillo JJ. Clinicopathologic characteristics and survival of patients with primary effusion lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2020 Sep;61(9):2093-2102. doi: 10.1080/10428194.2020.1762881. Epub 2020 May 25. PMID: 32449626.
5. Kim Y, Park CJ, Roh J, Huh J. Current concepts in primary effusion lymphoma and other effusion-based lymphomas. *Korean J Pathol*. 2014 Apr;48(2):81-90. doi: 10.4132/KoreanJPathol.2014.48.2.81. Epub 2014 Apr 28. PMID: 24868220; PMCID: PMC4026813.
6. Arora, Nivedita; Gupta, Arjun; Sadeghi, Navid. Primary lymphoma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, Volume 23, Number 4, July 2017, pp. 365-370(6) (2017). Wolters Kluwer. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000384>
7. Narkhede M, Arora S, Ujjani C. Primary effusion lymphoma: current perspectives. *Onco Targets Ther*. 2018 Jun 28;11:3747-3754. doi: 10.2147/OTT.S167392. PMID: 29988764; PMCID: PMC6029609.
8. Wakely PE Jr, Menezes G, Nuovo GJ. Primary effusion lymphoma: cytopathologic diagnosis using in situ molecular genetic analysis for human herpesvirus 8. *Mod Pathol*. 2002 Sep;15(9):944-50. doi: 10.1038/modpathol.3880635. PMID: 12218212.
9. Antar A, El Hajj H, Jabbour M, Khalifeh I, El-Merhi F, Mahfouz R, Bazarbachi A. Primary effusion lymphoma in an elderly patient effectively treated by lenalidomide: case report and review of literature. *Blood Cancer J*. 2014 Mar 7;4(3):e190. doi: 10.1038/bcj.2014.6. PMID: 24608734; PMCID: PMC3972705.
10. Patel S, Xiao P. Primary effusion lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2013 Aug;137(8):1152-4. doi: 10.5858/arpa.2012-0294-RS. PMID: 23899073.

A propòsit de dos casos de limfoma de Burkitt amb presentació de massa a cèrvix

A. Pinedo Estalayo; C. Nienow Pereira; X. Pozo Ariza; N. Lloveras Guelque; M. Hernández Salleras; C. Vázquez-Dongo.
 Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta. Girona.

Introducció

En un curt període de temps, es presenten al nostre hospital dos casos amb clínica inicial, evolució de la malaltia i diagnòstics semblants.

Cas clínic 1

Dona de 58 anys que acudeix a urgències amb síndrome tòxic i dolor abdominal intens. Les proves d'imatge mostren una tumoració a cèrvix que s'acompanya de carcinomatosi peritoneal i múltiples masses a diferents nivells. El cas és orientat com a probable tumor primari de cèrvix. Es realitza estudi del líquid ascític (Fig. 1) i biòpsia cervical (Fig. 4). Després de 3 mesos de tractament, la pacient presenta clínica neurològica, motiu pel qual es fa estudi del líquid cefaloraquídi (LCR) (Fig. 1).

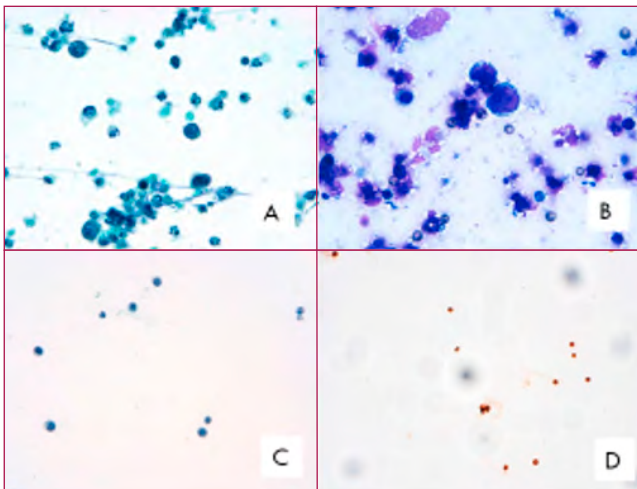


Figura 1. Cas 1: A) Líquid ascític (Pap 60x). B) Líquid ascític (DQ 60x). C) LCR (Pap 40x). D) LCR positiu per a CD20.

Cas clínic 2

Dona de 49 anys que acudeix a urgències amb cefalea, quadre tòxic, dolor abdominal, sudoració i febre. Les proves d'imatge mostren tumoració a cèrvix que s'acompanya d'afectació annexial bilateral, lesions osteolítiques i afectació de parts toves intracranials. Com en el cas anterior, inicialment s'orienta com a tumor primari de cèrvix realitzant-se estudi del LCR (Fig. 2) i biòpsia cervical (Fig. 5).

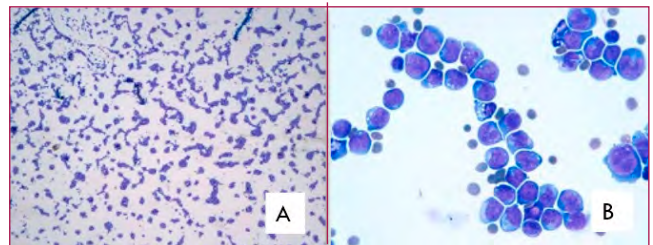


Figura 2. Cas 2: A) LCR (DQ 4x). B) LCR (DQ 60x)

Troballes citològiques

En el primer cas, les extensions cel·lulars del líquid ascític mostren un fons amb debris cel·lulars sobre el qual destaca la presència de cel·lularitat atípica d'hàbit limfoide amb patró discohesiu. Aquesta cel·lularitat és de mida mitjana amb escàs citoplasma. A les extensions de Diff-Quik® s'aprecia el detall citoplasmàtic identificant-se vacuoles intracitoplasmàtiques. El LCR no presenta pleocitosi cel·lular a causa del tractament quimioteràpic previ a la punció, però és evident l'atípic cel·lular amb augment de la mida nuclear i la positivitat per a CD20.

En el segon cas, les extensions del LCR presenten pleocitosi cel·lular que a major augment es correspon amb cel·lularitat d'hàbit limfoide de mida mitjana amb

SESSIÓ RESIDENTS: CITOLOGIA EN LÍQUIDS

escàs citoplasma i vacuoles intracitoplasmàtiques, els nuclis són lobulats emmotllant-se entre si i intuïnt-se la presència d'ocasional nuclèols.

En les dues situacions es realitza estudi del LCR amb citometria de flux (Fig. 3), per part dels hematòlegs, aportant una orientació diagnòstica ràpida i eficaç que juntament amb la tècnica citològica és de gran ajuda inicial. L'estudi citomètric revela una presència significativa de cèl·lules limfoides tumorals de gran mida (blasts) en el líquid que presenten marcadors B (CD19), CD10 i tenen restricció de cadenes lleugeres kappa.

Troballes histològiques

En tots dos casos la biòpsia evidència la presència d'un infiltrat limfoide difús amb extens artefacte d'aixafament i imatge en «cel estrellat» constituïda per nombrosos macròfags de cos tangible i detritus cel·lulars. A major augment les cèl·lules corresponen amb limfòcits atípics de mida intermèdia amb escàs citoplasma, nucli irregular amb cromatina en grumolls i un o diversos nuclèols basòfils evidents de localització paracentral. L'estudi IHC mostra en els dos casos expressió per a marcadors B (CD20, CD19 i CD79a), CD10, BCL6 i C-Myc, confirmada aquesta última mitjançant FISH.

Discussió

Davant les troballes prèviament exposades es realitza el diagnòstic diferencial entre les principals neoplàsies limfoides d'estirp B de mida mitjana: el limfoma difús de cèl·lula B gran, la variant blastoide del limfoma de mantell, el limfoma B limfoblàstic, el limfoma B d'alt grau i el limfoma de Burkitt. Finalment, les troballes citològiques, la immunohistoquímica i l'estudi FISH van donar suport al diagnòstic definitiu de limfoma de Burkitt.

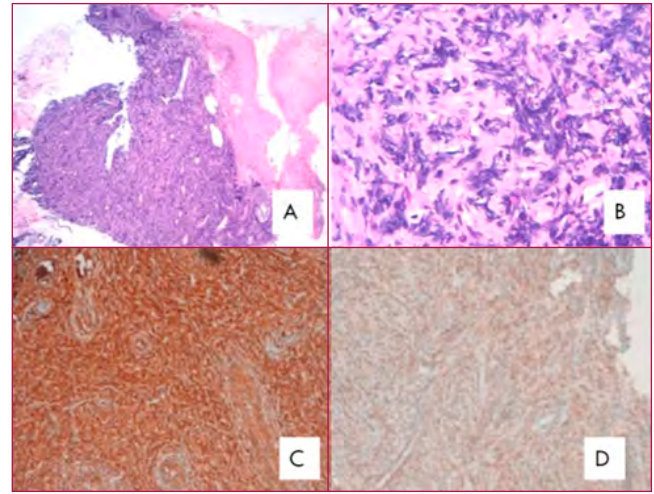


Figura 4. Cas 1: A) Biòpsia de cèrvix vista panoràmica. B) Biòpsia de cèrvix 40x. C) CD20 positiu. D) C-Myc positiu.

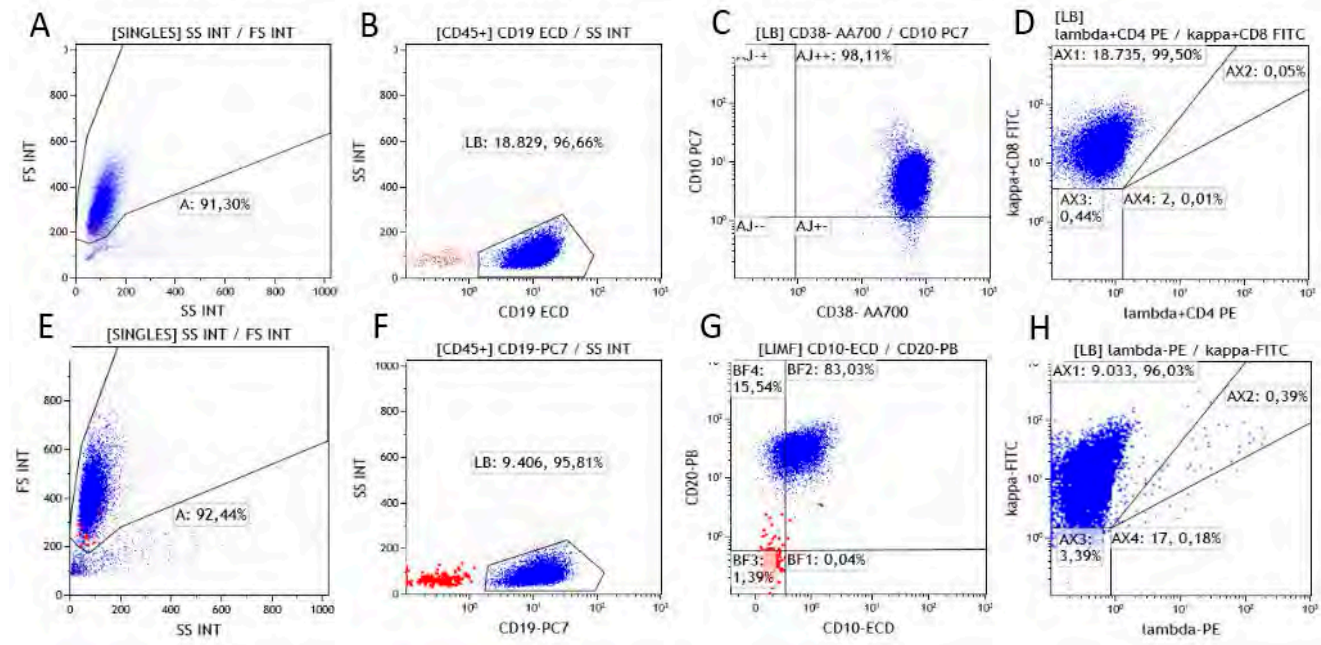


Figura 3. Cas 1: A) Hipercel·lularitat blàstica. B) Expressió de l'Ag CD19. C) Coexpressió dels Ag CD10/CD38. D) Expressió de la cadena lleugera de Ig Kappa. Cas 2: E) Hipercel·lularitat blàstica. F) Expressió de l'Ag CD19. G) Coexpressió dels Ag CD20/CD10. H) Expressió de la cadena lleugera de Ig Kappa.

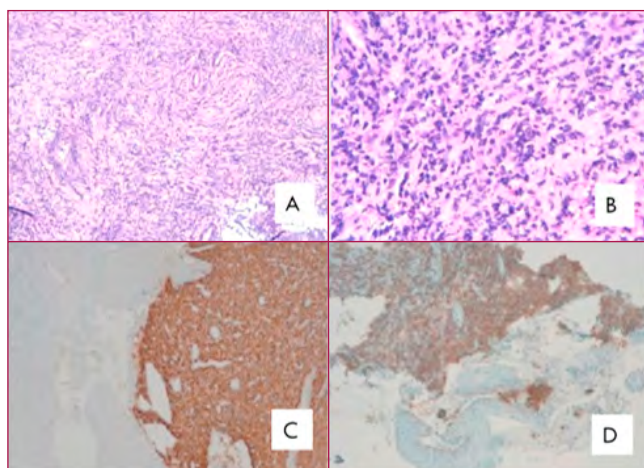


Figura 5. Cas 2: A) Biòpsia de cervix 10x. B) Biòpsia de cervix 40x. C) CD20 positiu. D) C-Myc positiu.

Conclusions

El limfoma de Burkitt sol tenir una presentació clínica abrupta i usualment es presenta com una massa

de localització extranodal. Sovint és diagnosticada en estadis avançats i clínicament es classifiquen en diferents variants. La variant endèmica es localitza a Àfrica i en àrees amb malària endèmica, es caracteritza per l'aparició de masses extranodals usualment de localització facial amb implicació del VEB en fins a 95 % dels casos. La variant esporàdica, la qual representa l'1-2 % dels limfomes als EUA i Europa, es caracteritza per l'aparició de masses intraabdominals i el VEB està involucrat en la seva patogènia fins a un 30 % dels casos. Finalment, la variant relacionada amb la immunodeficiència sol tenir relació amb el VIH sent el VEB positiu fins al 40 % dels casos. En aquesta variant el limfoma es pot presentar amb afectació nodal i de MO.

El pronòstic de la malaltia està relacionat amb la seva extensió i sol ser pobre en estadis avançats. Tots dos casos presentats en aquesta publicació van rebre el diagnòstic definitiu de limfoma de Burkitt estadi IV (afectació d'òrgans) sent èxits uns mesos després del diagnòstic. ■

	Limfoma difús de cèl·lula B gran	Limfoma de mantell (blastoide)	Limfoma B limfoblàstic	Limfoma B d'alt grau	Limfoma de Burkitt
Citologia	Variants: · Centroblastica · Inmunoblastica · Anaplàstica	Escàs citoplasma · Limfoblastes (cromatina vesicular) · Centroblastes (nuclèol) Mitosi	Cèl·lules petites/grans Vacuoles i grànuls azurofíl·lics Mitosi Cel estrellat (-)	Cèl·lules interm-grans Mitosi Apoptosi Cel estrellat	Cèl·lules mitjanes Vacuoles lipídiques IC Nucli rodó Irregular Paracentral Cel estrellat
IHC	Marcadors B Ig superf-citopl BCL6 + CD10 + (30-60 %) MUM1 + (35-65 %)	Marcadors B Ciclina D1 + CD5 + SOX11 + MUM1 + (50 %) BCL2 + Ki67 alt CD10 i BCL6 -	Marcadors B TdT + CD34 + BCL6 -	Marcadors B CD10 +/- BCL6 + MUM1 +/- BCL2 +/- Ki67 alt MYC +/-	Marcadors B CD10 + BCL6 + CD38 + BCL2 -
Molecular	BCL6 (30 %) BCL2 (20-30 %) C-MYC (Cariotip complex) (10 %)	Delecció 17p, 9p Translocació MYC i BCL6 t(11;14)	t(12;21), t(9;22) Hiper/Hipoploidies ...	Myc BCL2 +/- BCL6 +/- Cariotip complex	Translocació MYC No cariotip complex

Taula 1. Diagnòstic diferencial de limfomes B de mida mitjana.

Bibliografia

- Kocjan, G. I. L. Gray, W. Vielh, P. Levine, T. & Kardum-Skelin, I. (2013). Diagnostic Cytopathology Essentials E-Book (English Edition) (1.a ed.). Churchill Livingstone.
- Who Classification of Tumours Editorial Board, Campo, E, Harris, N. L, Jaffe, E. S, Pileri, S. A, Stein, H, Thiele, J, Arber, D, Hasserjian, R, & Beau, L. M. (2017). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4th Revised ed.). World Health Organization.
- Pambuccian, S. E, & Bardales, R. H. (2010). Lymph Node Cytopathology (Essentials in Cytopathology Book 10) (English Edition) (2011.a ed.). Springer.

Meningitis per criptococ. Presentació d'un cas clínic

Laia Adalid Llansa; Ana Fernández Mármol; Elena Goyda; Salomé Martínez González.

Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona.

Introducció

La criptococosi és una micosi ocasionada per les espècies del complex *Cryptococcus neoformans*. El *Cryptococcus neoformans* és un fong dimòrfic que pot ser potencialment mortal, especialment en persones immunodeprimides.

Cas clínic

Home de 40 anys que acut amb una clínica de 2 setmanes d'evolució consistent en cefalea i febre, que en els últims 3 dies s'associa a fotofòbia, nàusees i vòmits sense altra clínica destacable. L'exploració física destaca lleu rigidesa nucal sense focalitat neurològica ni alteracions sensitivo-motores, sense d'altres alteracions. Les proves complementàries realitzades són normals. Davant aquest quadre, s'orienta com una possible meningitis limfocítica i s'extreu líquid cefaloraquidi per anàlisi a Anatomia Patològica.

Es rep 1 mL de líquid cefaloraquidi transparent sobre el que es realitza una extensió de citologia líquida, on s'observa un fons net amb escassa cel·lularitat, amb algun limfòcit ocasional, i unes estructures esfèriques de petita mida, encapsulades, de coloració rosada amb un centre basòfil (Fig. 1). Mostren gemmació ocasional. Aquestes estructures es tenyeixen mitjançant tincions especials com la tinció de Grocott, Mucicarmin i PAS (Fig. 2). Dites troballes són suggestives de criptococ.

Davant el diagnòstic emès, es prossegueix a seguir estudiant al pacient realitzant-se una serologia de VIH que resulta positiu, amb una càrrega viral de 34.000 còpies/mL i uns limfòcits T CD4+ de menys de $0,01 \times 10^9/L$, diagnosticant-se de SIDA estadi C3. S'inicia tractament antiretroviral i antifúngic, obtenint una curació completa de la meningitis per criptococ.

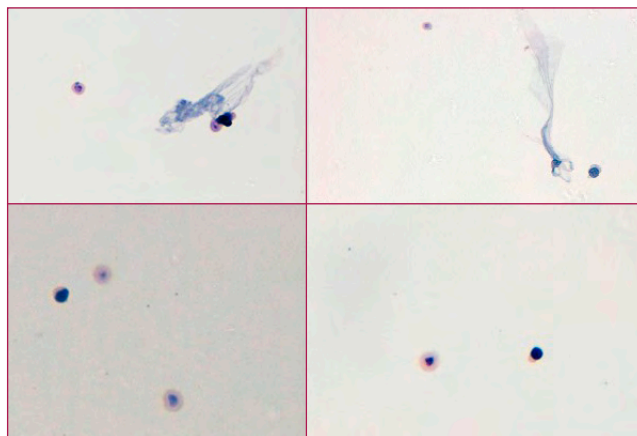


Figura 1. Tinció de Papanicolaou 40x. Estructures esfèriques de petita mida, encapsulades, de coloració rosada amb un centre basòfil.

Discussió

El *Cryptococcus neoformans* és una llevadura encapsulada, esfèrica, d'entre 2 i 15 μm de diàmetre, amb una incidència estimada de 3 casos per milió d'habitants.

La principal via d'entrada és a partir de la inhalació d'excrements de coloms en persones immunodeprimides, especialment en SIDA però també en pacients trasplantats o afectes per neoplàsies hematològiques entre d'altres.

Pot presentar diverses manifestacions clíniques com la pneumònia atípica, sepsis o infeccions cutànies, tot i que en un 70-90 % dels casos la clínica es produeix a nivell de sistema nerviós central en forma de meningitis subaguda o crònica.

El mètode d'elecció per al diagnòstic és l'obtenció de líquid cefaloraquidi mitjançant una punció lumbar, i detectar el microorganisme mitjançant tincions

especials com la tinta xina o la tinció de Mucicarmin. Altres mètodes per al diagnòstic inclouen el cultiu en medi Agar Sabouraud, prova d'aglutinació en làtex o PCR múltiplex per a meningoencefalitis.

Conclusions

La meningitis per criptococosi és una malaltia cada cop menys freqüent gràcies al diagnòstic precoç de la SIDA

i a les seves millores terapèutiques, però degut a la seva alta mortalitat el diagnòstic precoç és crucial per iniciar un tractament ràpid.

El diagnòstic diferencial cal fer-lo amb la infecció per tuberculosi, una meningitis vírica o diferents neoplàsies. El diagnòstic en histologia es realitza mitjançant la identificació de la càpsula o paret cel·lular del microorganisme amb tincions especials com el Grocott o Mucicarmin. ■

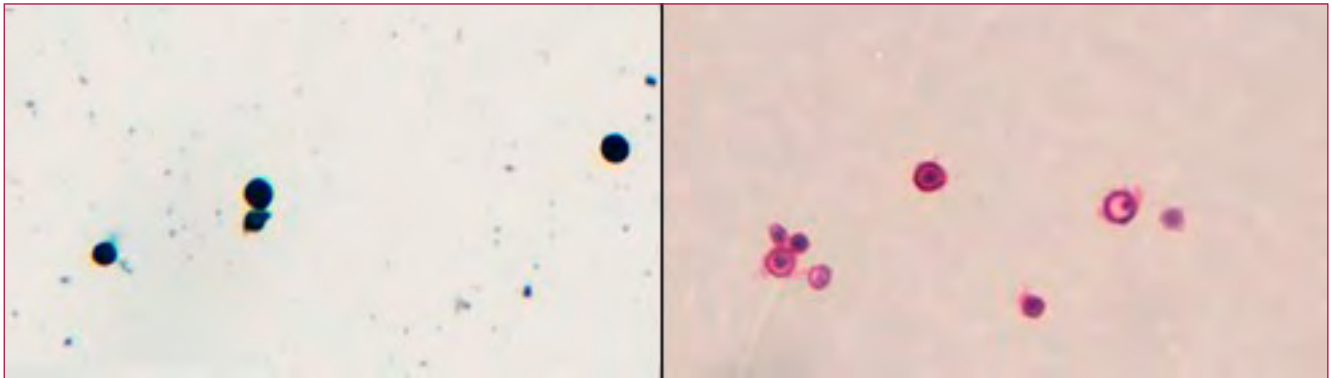


Figura 2. Tinció de Papanicolaou 40x. Dites estructures mostren positivitat per a les tincions de Grocott (esquerra) i Mucicarmin (dreta).

Bibliografia

1. Protocolo de estudio y manejo de los pacientes con criptococosis. Elizabeth Castañeda, Jairo Lizarazo. *Infectio*, 2012;16 (Supl 3): 123-125. DOI: 10.1016/S0123-9392(12)70038-3.
2. Systemic Fungal Infections in Patients with human immunodeficiency virus. C Rodríguez-Cerdeira, R Arenas, G Moreno-Coutiño, E Vázquez, R Fernández, P. Chang. *Actas Dermosifilogr*. 2014; 105(1):5-17. DOI: 10.1016/j.ad.2012.06.017.
3. Criptococosis diseminada en anciano con VIH. Ana María Escobar, Ricardo Díaz, Alfredo Posada. *Acta Médica Colombiana* 2011; 36(2):85-89. DOI: 10.36104/amc.2012.1489.

Citología del derrame pleural maligno: a propósito de un caso

María Concepción Campos Mármol; Laura López Vilaró; Agustín Clua González; Eulàlia Esteva de Llobet; Maitane Pérez Olabarria; Enrique Lerma Puertas.

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Introducción

Los líquidos de cavidades suponen un reto diagnóstico ya que en numerosas ocasiones representan la primera manifestación del cáncer en pacientes con un tumor primario desconocido o constituyen el único signo de la recidiva de su enfermedad. Presentamos un caso clínico de derrame pleural maligno en un paciente sin antecedentes patológicos relevantes, para enfatizar las principales dificultades diagnósticas.

Caso clínico

Varón de 62 años hipertenso, diabético, dislipémico, que acude por disnea, edema en extremidades inferiores y distensión abdominal. Niega fiebre o clínica infecciosa, pero refiere pérdida de 4-5 kg de dos meses de evolución. A la exploración muestra un ligero trabajo intercostal y mala saturación al aire. En la ecocardiografía se objetiva derrame pericárdico y FEVI disminuida. La espirometría muestra un patrón restrictivo severo. En el TC de tórax se objetiva derrame pleural bilateral de predominio derecho. Se orienta clínicamente como una insuficiencia cardíaca congestiva descompensada y se realiza toracocentesis con extracción de 1200 mL de líquido, del que se envía una muestra a nuestro servicio para su estudio citopatológico.

Se procesan dos extensiones y un bloque celular. Las extensiones, que destacan por su hiper celularidad, están fundamentalmente constituidas por células mesoteliales monomorfas, con citoplasma denso, núcleo redondo y centrado, ocasionalmente binucleadas, que se disponen de forma aislada o en parejas, mostrando un espacio claro o ventana entre

ellas, o formando pequeñas placas monocapa. Se acompañan de abundantes linfocitos e histiocitos. Se identifican, además, múltiples agregados tridimensionales densos, cohesivos, de forma irregular, formados por una segunda población celular de mayor tamaño, pleomórfica, con citoplasma globuloso que contiene una única vacuola clara que desplaza el núcleo a la periferia. Estas células con morfología en anillo de sello se identifican también de forma aislada sobre el fondo inflamatorio (Fig. 1).

Ante estos hallazgos, descartamos que se trate de un trasudado por desequilibrio oncótico, como se planteaba clínicamente, y asumimos que estamos ante un derrame pleural maligno. En un paciente sin antecedentes oncológicos ni tumor primario conocido actual, nos planteamos el diagnóstico diferencial entre un adenocarcinoma (con alta sospecha de origen gastrointestinal debido al llamativo cambio de tipo «*signet-ring*») y el mesotelioma (que puede ser indistinguible del adenocarcinoma, puede presentarse en ausencia de exposición al amianto y en etapas iniciales es difícilmente detectable radiológicamente).

En el estudio inmunohistoquímico realizado sobre el bloque celular, las células tumorales resultan positivas para BerEP4 y CEA, y negativas para WT1 y calretinina, lo que confirma el diagnóstico de carcinoma. Una segunda batería revela expresión difusa e intensa para CK7, CK20, CDX2 y SMAD4, con negatividad para TTF1 y SATB2. Ante estos resultados, la citología se informa como positiva para células malignas de adenocarcinoma metastásico con células en anillo de sello, planteándose el diagnóstico diferencial principal entre la metástasis de adenocarcinoma gastrointestinal y pancreatobiliar.

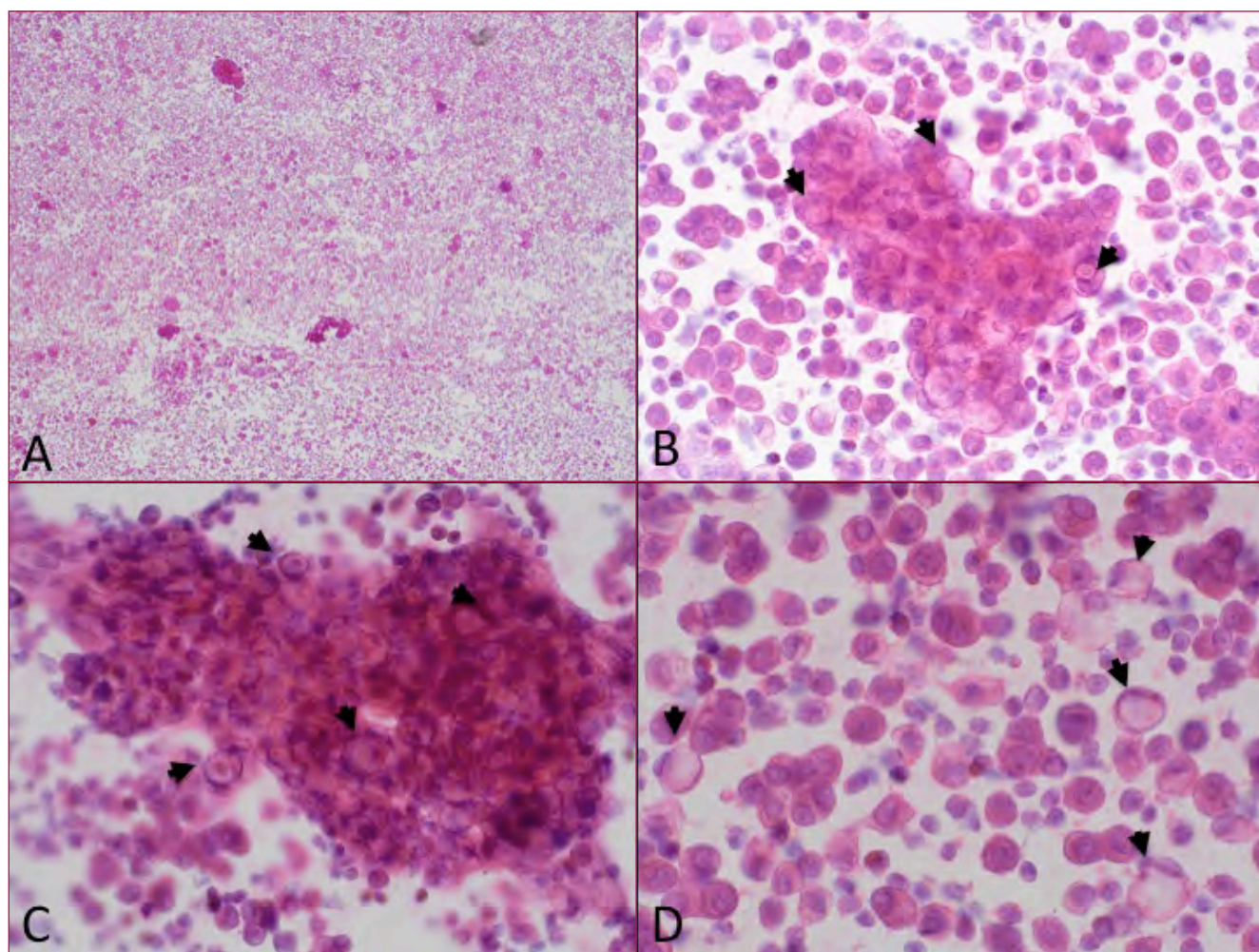


Figura 1. A) Extensión hipercelular con algunos agregados (Pap, 4x). B) Fondo constituido por células mesoteliales monomorfas que se acompañan de histiocitos y linfocitos, y presencia de grupos celulares densos, cohesivos, de contorno irregular (Pap, 40x). C) Los agregados están formados por células grandes, pleomórficas, con morfología en anillo de sello (Pap, 40x). D) Estas células se encuentran también de forma aislada sobre el fondo celular benigno (Pap, 60x).

Se procede a la búsqueda radiológica del primario mediante PET-TC oncológico, que no identifica focos sugestivos de malignidad, y una gastroscopia, que muestra una linitis plástica en el cuerpo gástrico. La biopsia de esta lesión permite el diagnóstico de carcinoma gástrico pobremente cohesivo con células en anillo de sello.

El paciente ingresa para la realización de una pleurodesis debido a la persistencia del derrame pleural bilateral. Más tarde desarrolla ascitis importante, con requerimientos regulares de paracentesis evacuadoras. Se inicia un primer ciclo de quimioterapia paliativa con esquema FOLFOX, que se discontinúa debido a la aparición de insuficiencia renal aguda refractaria al tratamiento. La evolución posterior es tórpida, falleciendo a los dos meses del diagnóstico.

Discusión

La práctica totalidad de los derrames pleurales con características de malignidad (hipercelularidad, fondo hemático, segunda población celular no mesotelial, agregados cohesivos) representa enfermedad metastásica, la mayoría de primario conocido¹. Sin embargo, hasta el 40 % de casos supone la primera manifestación de la enfermedad, siendo el origen más frecuente en ambos sexos el pulmón, seguido del tracto gastrointestinal en hombres y de la mama y el ovario en mujeres². Debe considerarse, además, que más del 75 % de las neoplasias que metastatizan a la pleura son adenocarcinomas³. Esto presenta un reto diagnóstico en la interpretación de un líquido pleural maligno de debut en un paciente sin historia oncológica previa, ya que los distintos adenocarcinomas comparten entre sí muchas características (vacuolización, formación acinar o

SESIÓ RESIDENTS: CITOLOGIA EN LÍQUIDS

papilar, presencia de mucina, cambio signet-ring) y existen pocos elementos morfológicos específicos de un órgano en concreto, a lo que debemos sumar que los mesoteliomas pueden ser morfológicamente indistinguibles de los adenocarcinomas⁴. Esto hace que el estudio inmunohistoquímico cobre una importancia cada vez mayor.

En este sentido, algunos autores han propuesto rentabilizar el abordaje diagnóstico del derrame pleural usando un primer panel básico de anticuerpos que comprenda la doble tinción queratina AE1/AE3-WT1 y claudina-4, un nuevo marcador de membrana que ha demostrado ser más sensible y específico que BerEP4 o MOC31 en la distinción de las células de adenocarcinoma frente a las células de origen

mesotelial⁵. Una vez se identifica un carcinoma, los autores proponen añadir un segundo panel de tinciones tras valorar la presentación clínica, las técnicas de imagen y buscar cuidadosamente en la muestra aquellos rasgos morfológicos distintivos que permitan orientar el órgano de origen (Tabla 1).

En definitiva, ante un derrame maligno de primario desconocido, es fundamental un enfoque global que aúne la familiaridad con las características citomorfológicas específicas de las neoplasias más frecuentes, la presentación clínica y los hallazgos radiológicos, todo lo cual proporciona información complementaria valiosa que nos ayudará a dirigir y rentabilizar el estudio inmunohistoquímico posterior. ■

Diagnóstico	Citomorfolología	Perfil IHQ			
Adenocarcinoma pulmón	+/- pleomorfismo, vacuolización, nucléolo evidente, grupos acinares, papilares.	CK7+	CK20-	TTF1+	Napsina+
Carcinoma ductal mama	+/- pleomorfismo, bolas de cañón >50 cels.	CK7+ ER+	CK20- PR+	GATA3+	Mamaglobina+
Carcinoma lobulillar mama	Cels dispersas o en fila india, inclusiones targetoides, anillo de sello.	CK7+ e-cadherina-	CK20-	GATA3+	ER+
Carcinoma seroso ovario	Atípi severa, ratio N-C alto, grupos papilares, cuerpos de psammoma.	CK7+	CK20-	PAX8+	WT1+ ER+
Adenocarcinoma gástrico	Cels dispersas, vacuolización, anillo de sello.	CK7+	CK20+	CDX2+/-	
Adenocarcinoma pancreático	+/- pleomorfismo, vacuolización, nucleolo evidente, grupos acinares.	CK7+	CK20+	CDX2+/-	SMAD4- (54 %)
Mesotelioma	Esferas sólidas tipo mórula, glándulas, papilas, binucleación, citoplasma denso, halo perimembrana (ventanas).	CK7+ BerEP4- BAP1- (55-80 %)	CK20- MOC31-	WT1+ Claudina4-	Calretinina+

Tabla 1. Principales características morfológicas y perfil inmunohistoquímico de los adenocarcinomas que más frecuentemente metastatizan a la superficie pleural. Se incluye el mesotelioma para su comparación.

Bibliografía

1. Samedí VG, Bloklage T. Pitfalls in diagnostic cytopathology with key differentiating cytologic features. 1ª ed. Nueva York: Springer; 2016.
2. Ali SZ, Cibas ES. Serous cavity fluid and cerebrospinal fluid cytopathology. 1ª ed. Nueva York: Springer; 2012.
3. Lepus CM, Vivero M. Updates in effusion cytology. Surg Pathol Clin. 2018;11(3):523-544.
4. Cibas ES, Ducatman BS. Cytology. Diagnostic principles and clinical correlates. 5ª ed. Filadelfia: Elsevier; 2020.
5. Sundling KE, Cibas ES. Ancillary studies in pleural, pericardial, and peritoneal effusion cytology. Cancer Cytopathol. 2018;126(8):590-598.

#PathArt y citopatología

Tania Labiano Miravalles.
Hospital Universitario de Navarra.

ABSTRACT

El hashtag #PathArt fue creado en marzo de 2014 por el patólogo y gurú de las redes sociales Jerad Gardner y desde entonces su popularidad ha ido creciendo entre la comunidad de profesionales dedicados a la Citopatología. Hay belleza en la Citopatología y esa belleza y arte se transmite y comparte a través de imágenes divertidas, creando unión entre una comunidad de profesionales, que comparen rasgos de personalidad creativa y tienen un sentido del humor único.

Introducción: Pinceladas de historia

La Citopatología es el diagnóstico de las enfermedades mediante el estudio al microscopio de las células. Esta disciplina nació en el siglo XIX con la descripción de células cancerígenas. George Papanicolaou es considerado el padre de la citopatología actual por desarrollar el cribado del cáncer de cérvix como lo conocemos en la actualidad^{1,4}. George Papanicolaou y colaboradores en 1939 comenzaron a estudiar frotis vaginales, descubriendo un considerable número de casos asintomáticos de tumores uterinos, algunos tan iniciales que eran invisibles a la simple inspección ocular. Este esfuerzo finalmente culminó en un aporte crucial para la historia del Citodiagnóstico: «El valor diagnóstico del frotis vaginal en el cáncer de útero»³ y el célebre Atlas de Citología Exfoliativa⁴ (Fig. 1). Las imágenes presentes en las numerosas páginas dibujadas por su técnico Mr. Murayama recorren las más diversas patologías con exquisitos detalles de fidelidad morfológica y cromática, mostrando las células tal y como las vemos en nuestros microscopios y como las cámaras de hoy en día son capaces de capturar. A pesar de la contundencia de los resultados los siguientes años se dedicó a publicar nuevos estudios que apoyaban los anteriores, mostrando sus datos en conferencias y reuniones, haciendo docencia y convenciendo a escépticos e incrédulos (Fig. 1).

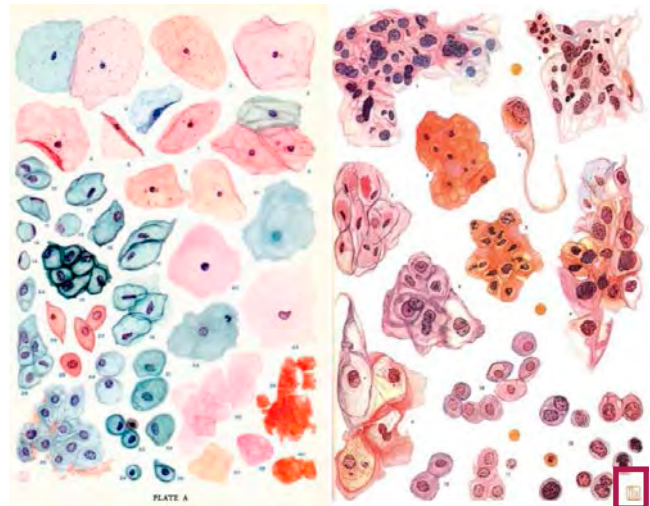


Figura 1. Láminas en las que se muestra en detalle el contraste entre los hallazgos normales y los hallazgos neoplásicos. Nótese que en las láminas se podía observar la marca de agua del autor de los dibujos Hashime Murayama con las iniciales HM (Recuadro rojo) (Abajo a la derecha).

#PathArt: Un concepto que une arte y Patología en redes sociales

Patología y arte son dos conceptos unidos para los profesionales que nos dedicamos a la Citología, ya que en el proceso intelectual de diagnóstico ambos conceptos están vinculados. Este hecho, para nosotros es obvio y quizá no es difícil de explicar a aquellos que se inician o son ajenos a la profesión; nuestro objetivo es asignar a cada paciente el diagnóstico más preciso y completo de su enfermedad, y para esto, en nuestro día a día necesitamos observar y analizar las formas y colores de las células y sus detalles en cada mm² de cada laminilla o cristal. Diagnosticar es similar a reconocer a un artista detrás de una obra de arte por su estilo, la dirección de las pinceladas, el contenido, etc⁵.

Durante el proceso diagnóstico sacamos al artista que llevamos dentro, y de nuestra imaginación

CONFERÈNCIA: #PATHART Y CITOPATOLOGÍA

surgen pensamientos e imágenes fruto a veces de la comparación de lo que se ve a través del microscopio, e incluso otras imágenes indirectamente vinculadas. Se crean fusiones de imágenes y conceptos dando lugar a nuevas creaciones de imágenes. Como decía el ilustre y más conocido patólogo Don Santiago Ramón y Cajal, amante de la fotografía: «Sabido es que el hombre mezcla a todo su personalidad y cuando cree fotografiar el mundo exterior, a menudo se contempla y retrata a sí mismo»⁶.

Hoy en día cada vez se usan más las redes sociales. Los hashtag son palabras clave que marcan un tema y van precedidas de un símbolo de almohadilla; sirven para etiquetar contenido en redes y de esa forma sea rastreable^{7,8}. El hashtag #PathArt fue creado en marzo de 2014 por el patólogo y gurú de las redes sociales Jerad Gardner (Fig. 2)⁹ y desde entonces, se usa etiquetando estas fotos en las que se unen ambos conceptos, Patología y Arte⁷. La red social donde más entradas puedes encontrar de este tipo son Instagram y Twitter, con más de 20000 publicaciones siendo el perfil más popular que destaca por ser el primero y más popular @IHeartHisto. También Facebook es una red social muy usada y por ejemplo, existe un grupo privado que se llama «#PathArt: Art in Pathology» con 14000 miembros, creado por la Dra Pembe Otulu.

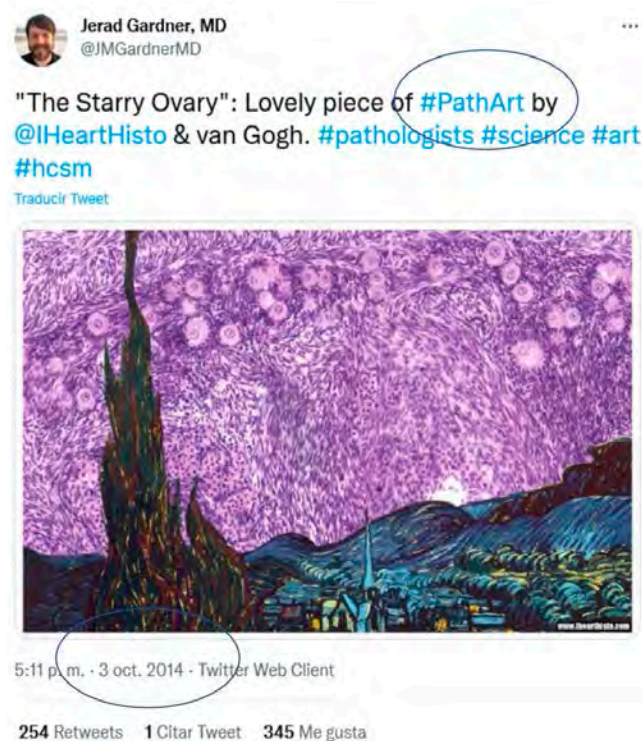


Figura 2. Primer Tweet en el que se usa el hashtag #PathArt en octubre de 2014. La imagen es una fusión de un cuadro de Van Gogh, «La noche estrellada» y la histología de ovario original de @IHeartHisto⁹.

Citología en las redes sociales: Una comunidad fuerte y visible.

Cientos de citopatólogos y profesionales que se dedican a la Citología utilizan Twitter para su desarrollo personal y profesional, sobre todo después de la pandemia COVID19¹⁰. Realizan un seguimiento de las noticias actualizadas de congresos y sociedades científicas, comparten sus trabajos de investigación, casos difíciles y publicaciones con otras personas con los mismos intereses^{11,12}. También se comparten imágenes artísticas con la etiqueta #PathArt; lo que antes habría sido la fuente de risas para uno o dos usuarios de microscopios, ahora es una tendencia popular en todo el mundo, cada día son imágenes más imaginativas y los «me gusta» que generan son elevados. Por tanto, podemos decir que #PathArt en Citología ciertamente está reforzando la unión de la comunidad de Citología en redes, ya de por sí unida.

Los trabajadores de los laboratorios por las características de su labor tienen una personalidad característica. Por un lado, los citopatólogos y citotécnicos mantienen el contacto con pacientes en las consultas de PAAF, van a diferentes salas del hospital, deben dar una interpretación citológica rápida (ROSE o rapid on site evaluation), necesitan la información clínica, y la información que ellos dan es necesaria para obtener buenas muestras. Como consecuencia de esto, aprenden a comunicarse efectivamente. Además, están familiarizados con las imágenes microscópicas y a compartir y/o consultar esos hallazgos microscópicos, buscando siempre asignar la categoría más adecuada. Todo esto hace que sean personas dinámicas y comunicativas.

Existen estereotipos asentados relacionados con la Anatomía Patológica en la que parece que tenemos «fama» de ser gente solitaria, «friki», enfrascada en sus cosas y poco sociales. Esto es lo que más se conoce entre los estudiantes y gente que no conocen en profundidad la especialidad. Las imágenes #PathArt, generan impresiones y comentarios o discusiones atractivas de profesionales dedicados a lo mismo en diferentes países, pacientes y a otros tipos profesionales, como periodistas o profesores. Cuando un grupo de patólogos comparten ideas afines, el resultado es una explosión de creatividad que se contagia incluso a nuevos profesionales y estudiantes. Además, profesionales dedicados a otras materias como periodistas, con su interacción ayudan a dar visibilidad y buena publicidad a la especialidad, lo que es muy bueno para romper posibles estereotipos y ayudar a entender a la gente qué hacemos y por qué es importante¹³⁻¹⁴. Crear una

comunidad en línea, saber quiénes son sus colegas en todo el mundo, dónde trabajan y qué especialidades y habilidades tienen puede ser la clave para resolver casos complicados en un futuro^{10,15}, de modo que cuanto más patólogos y profesionales relacionados se conozcan e interactúen, incluso a través de contenido «poco serio», mejor.

Las imágenes artísticas se han usado además en algunos concursos, sorteos y exhibiciones de sociedades científicas y revistas, como por ejemplo en la Revista de la Societat Catalana de Citologia, *Citopat. cat.*

Tipos de imágenes de #PathArt

Una de los rasgos de personalidad que nos caracteriza a los patólogos es el gusto por clasificar las cosas, nos es útil para entender las enfermedades y diagnosticarlas. Así que voy a intentar clasificar los diferentes tipos de imágenes artísticas #PathArt que existen en Instagram, Twitter y Facebook.

Hay dos grandes grupos, por un lado lo que se llaman en lenguaje «fotos de libro» que son imágenes de rasgos característicos o incluso patognomónico de determinadas enfermedades y en segundo lugar imágenes artísticas que de alguna forma, por el color

o por la disposición de las células, formando patrones complejos hacen recordar aspectos de Citología en la mente de la gente que está familiarizada con esta disciplina. Este fenómeno se denomina paraidolia. En esta última categoría hay bonitas imágenes en las que las células se disponen formando formas simples como corazones o animales; otro gran grupo es el de complejos patrones que se asemejan a otras cosas y algunas que suponen un reto, un juego de palabras o un «misterio». Es destacable, además, un tipo de imágenes #PathArt que son elementos de la naturaleza que recuerdan a imágenes y conceptos relacionados con la Citología, por ejemplo, flores o árboles y también bonitos paisajes o por ejemplo puestas de sol que recuerdan a rasgos citopatológicos como los colores de determinadas tinciones o rasgos citológicos.

En todas estas imágenes la calidad visual y esa recompensa de descifrar y ver más allá produce una sensación de bienestar, es divertido y crea unión entre los que sienten lo mismo. Algunos de estas sensaciones se han estudiado en psicología como, por ejemplo, el efecto que tienen las flores en las personas, provocan en éstas una reacción inigualable que realmente influye en el estado de ánimo¹⁶.

Algunos tweets con imágenes que ilustran lo anterior se muestran en la Fig. 3.

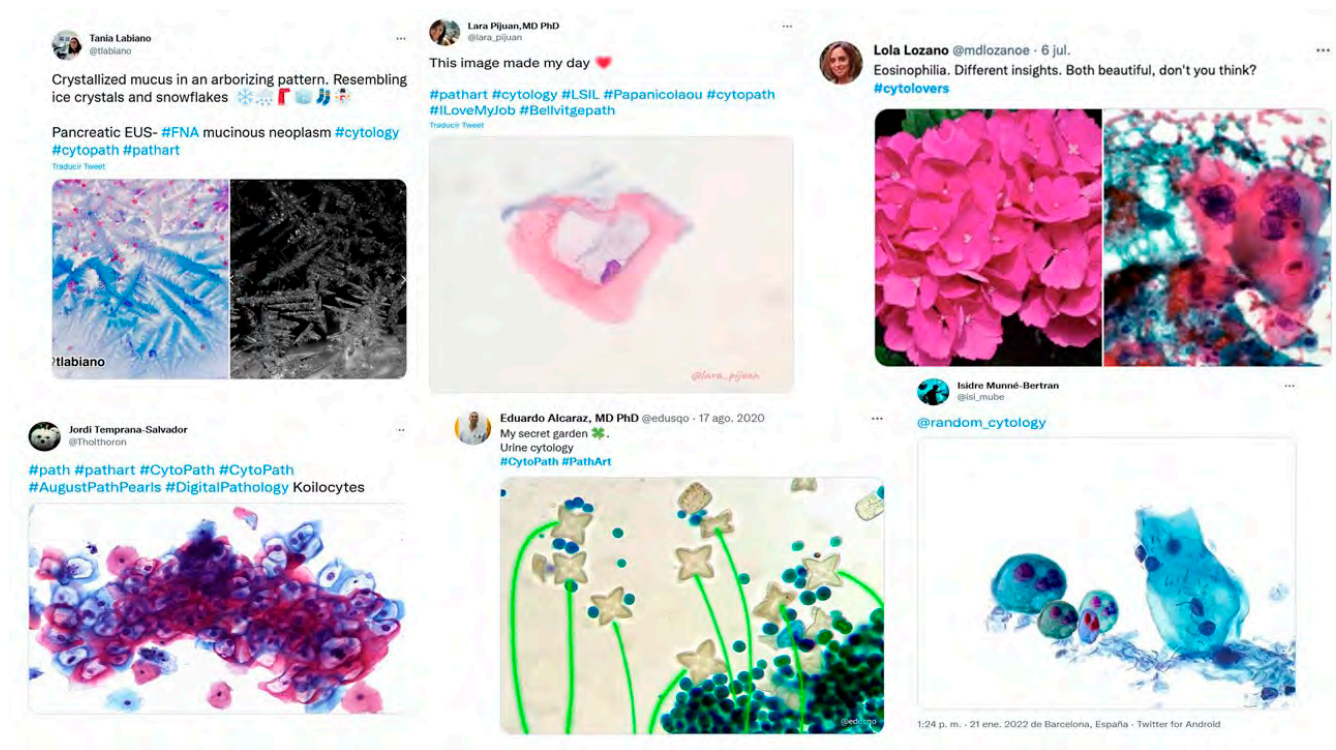


Figura 3. Algunos ejemplos de imágenes etiquetadas como #PathArt y #cytopath de citopatólogos tuiteros.

Herramientas, trucos y consejos para hacer y compartir imágenes #PathArt

Empezar a utilizar un cuenta profesional en redes sociales para aquellos que no están familiarizados con las redes sociales puede no ser sencillo pero hay múltiples ventajas, por ejemplo establecer redes de trabajo o «*networking*», actualización bibliográfica, enterarse de cursos y otras actividades organizadas por sociedades científicas, etc^{8,16}. En la época actual los teléfonos móviles o smartphones son una herramienta habitual de trabajo, por lo tanto tenemos acceso a internet y redes casi las 24 horas del día, y además los teléfonos móviles cuentan con cámaras de fotos con elevada calidad de las lentes. Para tomar la foto tan solo se necesita acercar la cámara del móvil al microscopio, anclar los dedos al ocular del microscopio para mantener la estabilidad, y así tener una mano libre para hacer la captura. Al acercar el móvil se irá viendo el campo iluminado y hay que encontrar la distancia y posición óptima donde el campo es más amplio y lo que queremos fotografiar quede enfocado. Esta técnica se denomina técnica Morrison¹⁵. Se requiere práctica porque «al buscar la luz» los movimientos son contrarios, si quieres enfocar algo que está más arriba hay que hacer el movimiento contrario hacia abajo.

Las fotos obtenidas pueden editarse con algunas de las innumerables aplicaciones de edición fotográfica (Photoshop, PhotoDirector, Enlight, etc.). Para editar una foto cuanto mejor calidad y homogeneidad de iluminación inicial mejor porque en edición de fotos microscópicas «menos es más». Una foto demasiado retocada indica que tiene poca calidad inicial. Algunas herramientas muy usadas son el recorte, que sirve para resaltar aquello que queremos destacar, y eliminar bordes que no aportan nada y también las marcas de agua o lo que es lo mismo, el nombre de quién ha hecho la foto. Esto último es una cuestión de reconocimiento, el objetivo no es proteger ni evitar que se difunda una foto, si no que, aunque la foto se difunda, se conozca quién la hizo.

En cuanto los aspectos laterales y éticos, hay que tener en cuenta que el autor de una fotografía microscópica es el propietario intelectual de la misma. Siempre y

cuando en una fotografía histológica el paciente no se reconozca o se identifique a sí mismo de ninguna forma, no se necesita el consentimiento de éste para usarla, en caso contrario sí se necesita el consentimiento. Ser propietario intelectual de una fotografía no quiere decir que se tenga total libertad para hacer pública una fotografía, existen algunas normas que hay que tener en cuenta: las fotografías no pueden ser identificadas por los pacientes de ninguna forma, por supuesto no debe aparecer ningún nombre ni número de historia o número de biopsia/citología, ningún datos clínicos particular como la edad, sobre todo en niños; grupo étnico, localización o fechas, y tampoco ningún código de barras o código QR, ya que estos podrían ser rastreables aunque estén anonimizados. Además, hay que cuidar el tono del texto que acompañe las fotos y evitar hacer comentarios o chistes de mal gusto que puedan herir a pacientes o familiares de pacientes. En resumen, hay que mantener la confidencialidad y procurar mantener una actitud profesional de respeto al paciente¹⁸. Estos aspectos hay que tenerlos en cuenta en todas las redes sociales aunque el perfil de usuario sea privado o cerrado a unos pocos amigos ya que hay que tener presente que siempre que se comparte contenido en redes, éste siempre podría llegar a hacerse público, y es un contenido que de alguna forma puede permanecer en red para siempre¹⁹.

Conclusiones

El arte y la Citopatología son dos conceptos que están relacionados inherentemente y el hashtag #PathArt, que se usa en internet para etiquetar contenido que une ambos conceptos Arte y Patología, suscita gran interés en los profesionales que tienen interés en la especialidad. Ha ayudado a crear unión en la comunidad de los profesionales que se dedican a esta subespecialidad ya de por sí fuerte, creando aún más interacción, interconexión y colaboración profesional de valor, contribuyendo positivamente a difundir contenido científico, crear grupos de trabajo e investigación; lo que sin duda repercute y repercutirá en la mejorar la calidad de estudios y los diagnósticos y por tanto, en los resultados del tratamiento en los pacientes. ■

Bibliografia

1. The Art and Science of Cytopathology. Richard Mac DeMay (2nd Edition) Vol3. Deep Aspiration Cytology. (p 1627-1631) History of Cytodiagnosis.
2. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1941;42:193-206
3. Papanicolaou GN. Atlas of exfoliative cytology: Harvard University Press; 1954.
4. The Beauty of Pathology, Fedra Pavlov <https://thepathologist.com/outside-the-lab/the-beauty-of-pathology> (Fecha de publicación: 06-22-2015)
5. Lishman S. Art History and Me [Internet]. Association of Art History. 2018 [citado 8 enero 2022]. Disponible en: <https://forarthistory.org.uk/art-history-and-me-5/>
6. Cajal: Un grito por la ciencia. J.R Alonso, JA. De Carlos (Libro)
7. The Power of Pathart, <https://thepathologist.com/subspecialties/the-power-of-pathart> (Fecha de publicación: 02-08-2016)
8. Choo EK, Ranney ML, Chan TM, Trueger NS, Walsh AE, Tegtmeier K, et al. Twitter as a tool for communication and knowledge exchange in academic medicine: A guide for skeptics and novices. Vol. 37, *Medical Teacher*. 2015. p. 411–6. DOI: 10.3109/0142159X.2014.993371
9. Jerad Gardner "The Starry Ovary": Lovely piece of #PathArt by @IHeartHisto& van Gogh. #pathologists #science #art #hscm Available from: <https://twitter.com/jmgardnermd/status/518055640905048064?lang=g>
10. Jiang X "Sara", Madrigal E. Innovations: Innovating together while social distancing. *Cancer Cytopathol*. 2021;129(2):99–101. DOI: 10.1002/cncy.22325
11. Expósito-Afonso IJ, Alcaraz-Mateos E, Labiano T, Pijuan L, Temprana-Salvador J, Fitzhugh V, et al. #FNATuesday: How cytopathologists learn, teach, and share knowledge on Twitter. *Diagn Cytopathol*. 2020 Aug 1;48(8):706–10.
12. Lepe M, Oltulu P, Canepa M, Wu RI, Deeken A, Alex D, et al. #EBUSTwitter: Novel Use of Social Media for Conception, Coordination, and Completion of an International, Multicenter Pathology Study. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Mar 7];144(7):878–82. DOI: 10.5858/arpa.2019-0297-OA
13. Lepe M, Gardner JM. Fine social aspiration: Twitter as a voice for cytopathology. Vol. 45, *Diagnostic Cytopathology*. 2017. p. 705–13. Available from: DOI: 10.1002/dc.23713
14. Faquin WC. Cancer Cytopathology 2020: Keeping the field of cytopathology strong. Vol. 128, *Cancer Cytopathology*. 2020. p. 12–3. DOI: 10.1002/cncy.22227
15. Gardner JM. The Bellina-Missoni method and the Morrison technique: two variations of free-hand no-adaptor smartphone microscopic photography. *J Cutan Pathol* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2020 Jul 13];43(9):805–6. DOI: 10.1111/cup.12752
16. Dirilenoglu F, Onal B. A welcoming guide to social media for cytopathologists: Tips, tricks, and the best practices of social cytopathology. Vol. 16, *CytoJournal*. 2019. DOI: 10.4103/cytojournal.cytojournal_1_18
17. Haviland-Jones, J, Rosario, H. H, Wilson, P, & McGuire, T. R. (2005). An Environmental Approach to Positive Emotion: Flowers. *Evolutionary Psychology*, 3(1), 147470490500300. doi:10.1177/147470490500300109
18. Gardner JM, Allen TC. Keep calm and tweet on: Legal and ethical considerations for pathologists using social media. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(1):75–80. DOI: 10.5858/arpa.2018-0313-SA
19. Fuller MY, Allen TC. Let's Have a Tweetup: The Case for Using Twitter Professionally. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2022 Mar 7];140(9):956–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27195434/> DOI: 10.5858/arpa.2016-0172-SA

Correlació citoradiològica en tiroide: Nòdul cervical en pacient amb hiperparatiroidisme

Carmela Iglesias Felip; Xavier Serres Créixams.
Vall d'Hebron Hospital Campus. Barcelona.

Dona de 51 anys sense antecedents clínics rellevants que és remesa a la consulta d'endocrinologia per la troballa casual d'una elevació de la paratirina (PTH), amb nivells de fins a 483 pg/mL, en una analítica rutinària. A l'exploració física es palpa un nòdul endurit en el lòbul tiroïdal esquerre sense evidència de ganglis cervicals patològics. Es sol·licita una nova analítica amb perfil calci/fòsfor, una ecografia cervical, una densitometria òssia i gammagrafies tiroïdal (99mTc Pertecnectat) i paratiroidal (99mTc MIBI).

L'ecografia posa de manifest un goll multinodular, amb múltiples nòduls bilaterals, sobretot en l'istme i en el lòbul esquerre, tots ells d'aspecte benigne. Un dels nòduls del lòbul esquerre fa 21 mm, és més hipoecògen i en el context clínic, tot i no quedar clar si és intratiroidal o extratiroidal, es suggereix que pugui ser el responsable de la clínica.

La gammagrafia i l'SPECT (tomografia computeritzada per emissió de fotó únic) posa de manifest una captació del radiotracador en un dels nòduls situats en el lòbul esquerre.

Amb el resultat de totes les tècniques d'imatge i en el context clínic i bioquímic de la pacient, és diagnosticada d'un goll multinodular en el context d'un hiperparatiroidisme primari.

Uns mesos més tard s'indica la realització d'una ecografia amb punció que demostra que el nòdul hipoecògen del lòbul esquerre persisteix i se n'obté material per a fer-ne un estudi citològic.

Les extensions citològiques es tenyeixen amb Diff-Quik® i amb Papanicolaou, i s'obté addicionalment un bloc cel·lular. La citologia mostra un fons hemàtic, net, sense evidència de col·loide, on es disposen uns grups cel·lulars d'aspecte epitelial, de vores dehiscentes i on destaca una trama vascular prominent. Les cèl·lules presenten nuclis rodons i hiper cromàtics, de mida

petita, amb una cromatina granular característica i un petit nuclèol ocasional (Fig. 1). Els citoplasmes són fràgils i mal definits, de vegades finament vacuolats, amb abundants nuclis despallats de fons. Sobre el material del bloc cel·lular es realitza estudi immunohistoquímic que demostra positivitat per a citoqueratina 19, PAX8 i Gata3, essent negatius el TTF1 i la tiroglobulina. El diagnòstic emès és de «nòdul paratiroidal, probable adenoma». La pacient és sotmesa a una paratiroidectomia inferior esquerra, verificant-se el diagnòstic citològic.

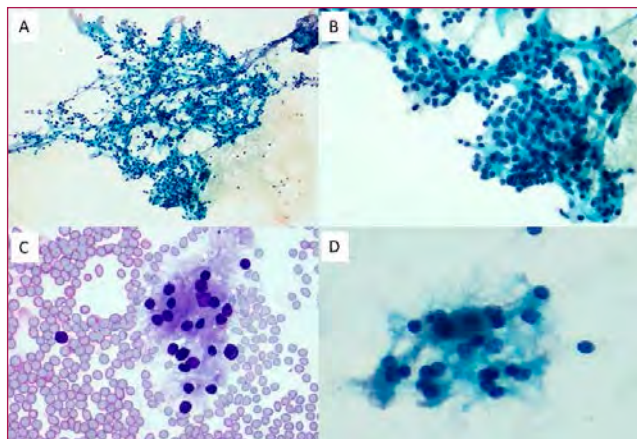


Figura 1. Imatges citològiques de la PAAF del nòdul cervical: A) Pap 10x B) Pap 20x. C) Diff-Quik® 40x. D) Pap 40x.

Es realitza seguiment clínic per part d'endocrinologia tant del goll multinodular com de la funcionalitat paratiroidal, presentant PTH lleugerament elevades i calcèmies inicialment dins de la normalitat però en ascens progressiu.

Es realitza, novament, una ecografia cervical de control, on s'evidencia una estabilitat del goll multinodular amb la presència d'una imatge arrodonida i marcadament hipoecògena, de 9 mm. de diàmetre, que planteja dubtes sobre la seva localització tiroïdal o extratiroidal, suggestiva, però, en el context clínic, d'adenoma paratiroidal. Es fa una PET-TC (tomografia per emissió de positrons amb tomografia computada) i es confirma

que aquest nòdul mostra tenir una captació molt important de glucosa marcada. D'aquest nòdul també se'n fa una punció per a fer-ne un estudi citològic.

Aquesta segona punció citològica presenta característiques similars a la prèvia i idèntic perfil d'expressió immunohistoquímica, interpretant-se en conjunt com un adenoma paratiroidal persistent.

A la revisió de la literatura constatem escassa experiència publicada en PAAF de glàndula paratiroidal, amb sèries relativament petites de pacients i centrades sobretot en l'anàlisi de les indicacions i limitacions d'aquesta prova diagnòstica i en els possibles errors d'interpretació morfològica¹⁻⁵. Un dels articles revisats ha estat d'especial interès, donat que desenvolupa de manera exhaustiva i a partir d'una sèrie de 46 pacients el diagnòstic diferencial entre la citologia tiroïdal i la paratiroidal, agrupant els diferents criteris d'una forma estructurada i entenedora⁴. Els autors fan èmfasi en la dificultat de definir exclusivament amb la citologia l'estirp paratiroidal d'una mostra citològica, especialment en aquells casos on no partim (o desconeixem) d'una sospita clínica o ecogràfica ferma. En aquesta sèrie, només el 67 % de les mostres han estat correctament catalogades com d'origen paratiroidal, essent interpretades la resta com a cèl·lules fol·liculars tiroïdals i amb diferents categories diagnòstiques. La Taula 1 resumeix els diferents criteris proposats pels autors com de major utilitat en aquest diagnòstic diferencial.

	Paratiroide	Tiroide
Grups papil·lars	arborescents i dehiscentes	ben definits
Patró vascular	prominent	inaparent
Tridimensionalitat	present	predomini de la monocapa
Dispersió cel·lular	evident, amb nuclis despullats	ocasional
Col·loide	«pseudocol·loide» ocasional	present i característic
Cromatina	densament granular	finament granular
Anisonucleosi	present	ocasional
Hiper Cromasia	present	ocasional
Nuclis «tipus CPT»	possible	característics de CPT
Granularitat citoplasmàtica	present i característica	poc evident
Oxifilia	ocasional	en neoplàsies oncocítiques
Contorn citoplasmàtic	mal definit	ben definit
Macròfags	molt ocasionals	freqüents

Taula 1. Resum dels criteris citològics d'utilitat en el diagnòstic diferencial tiroide/paratiroide (a partir de referència bibliogràfica 4)

En aquells casos on els criteris morfològics siguin

insuficients, i si ens és possible, un mínim panell immunohistoquímic complementari pot donar-los la solució definitiva (Taula 2).

	PARATIROIDE	TIROIDE
TTF1	-	+
TIROGLOBULINA	-	+
PAX8	+	+
GATA3	+	-
CROMOGRANINA	+	-
PTH	+	-

Taula 2. Panell immunohistoquímic d'utilitat en el diagnòstic diferencial tiroide/paratiroide

La PAAF no és a dia d'avui la tècnica d'elecció en el diagnòstic de la patologia paratiroidal, essent la ecografia i el ^{99m}Tc MIBI les eines diagnòstiques de rutina. Malgrat això, pot estar indicada si fracassen les altres tècniques i idealment acompanyada de la determinació de PHT en la mostra de punció. Aquest ús limitat de la PAAF s'ha atribuït tant als possibles efectes secundaris intrínsecs a la pròpia tècnica (hemorràgia o paratiromatosi) com a les dificultats diagnòstiques descrites.

Finalment, la identificació amb citologia intraoperatòria de la naturalesa paratiroidal d'un nòdul teòricament limfàtic és crítica en la implementació de la biòpsia selectiva del gangli sentinella en el càncer papil·lar de tiroide, donat que la positivitats per a citoqueratina 19 compartida per ambdós ens podria conduir a un diagnòstic erroni de metàstasi. ■

Bibliografia

1. Heo I, Park S, Jung CW, Koh JS, Lee SS, Seol H i altres. Fine needle aspiration cytology of parathyroid lesions. *Korean J Pathol.* 2013;47(5):466-71.
2. Shi C, Guan H, Qi W, Ji J, Wu J, Yan F i altres. Intrathyroidal parathyroid adenoma: Diagnostic pitfalls on fine-needle aspiration: Two case reports and literature review. *Diagn Cytopathol.* 2016;44(11):921-925.
3. Domingo RP, Ogden LL, Been LC, Kennedy GC, Traweek ST. Identification of parathyroid tissue in thyroid fine-needle aspiration: A combined approach using cytology, immunohistochemical, and molecular methods. *Diagn Cytopathol.* 2017;45(6):526-532.
4. Ha HJ, Kim EJ, Kim JS, Shin MS, Noh I, Park S i altres. Major Clues and Pitfalls in the Differential Diagnosis of Parathyroid and Thyroid Lesions Using Fine Needle Aspiration Cytology. *Medicina (Kaunas).* 2020;24;56(11):558.
5. Suzuki A, Hirokawa M, Kanematsu R, Tanaka A, Yamao N, Higuchi M i altres. Fine-needle aspiration of parathyroid adenomas: Indications as a diagnostic approach. *Diagn Cytopathol.* 2021;49(1):70-76.

Metàstasis tardanes de carcinoma fol·licular tiroïdal

Maria Rosa Bella Cueto; Víctor Perez Riverola.

Hospital Universitari Parc Taulí. I3PT. UAB. Sabadell.

PRESENTACIÓ DEL CAS

Es tracta d'una dona de 67 anys, ex-fumadora des de fa 20 anys amb una dosi acumulada de 30 paquets/any, fractura de fèmur fa 40 anys, i tiroidectomia total l'any 2002 per un nòdul tiroïdal, amb diagnòstic histològic de benignitat, i tractament substitutiu amb levotiroxina des de llavors. Des de fa 3 anys nota dolor a l'espatlla esquerra i a regió costal antero-superior esquerra en relació al moviment. Finalment consulta a un traumatòleg per sensació de cruixit a regió costal esquerra després d'esternut, qui indica una tomografia computeritzada (TC).

La TC mostra dues lesions osteolítiques, una al tercer arc costal anterior esquerre i l'altre a l'apòfisi espinosa de D12, un nòdul subcutani de parts toves a la regió de l'espatlla dreta i tres petits nòduls pulmonars subcentimètrics.

Sota la sospita diagnòstica d'una neoplàsia disseminada es completa l'estudi amb una tomografia per emissió de positrons amb tomografia computeritzada (PET/TC) amb 18F-fluorodesoxiglucosa (18-FDG PET-TC) amb contrast endovenós que mostra absència d'hipermetabolisme glicídic a les lesions descrites al TC, així com una lesió pelviana hipermetabòlica que ocupa i distén la cavitat endometrial, sospitosa de neoplàsia primària. Al llit de la tiroidectomia total s'observen diverses lesions nodulars sòlides bilaterals, també sense hipermetabolisme glicídic.

Es realitza punció-aspiració amb agulla fina (PAAF) i biòpsia amb agulla gruixuda (BAG) guiades per TC de la lesió òssia costal. Les extensions van resultar acel·lulars, però tant el bloc cel·lular de la punció com els cilindres obtinguts amb la BAG mostraven una població cel·lular disposada en fol·licles de mida predominantment petita, tot i que també se n'observaven alguns de mida mitjana i gran, amb nuclis predominantment arrodonits, i material d'aspecte col·loide al centre dels fol·licles. Per immunohistoquímica es va confirmar positivitat per a TTF-1, Tiroglobulina i CD56, i

negativitat per a citoqueratina 19 (Fig. 1). Per tant, es va emetre el diagnòstic de «Compatible amb metàstasi de carcinoma fol·licular de tiroide». Addicionalment es va confirmar per piroseqüenciació la mutació C228T del promotor de la transcriptasa reversa de la telomerasa (TERTp) a la cel·lularitat neoplàstica.

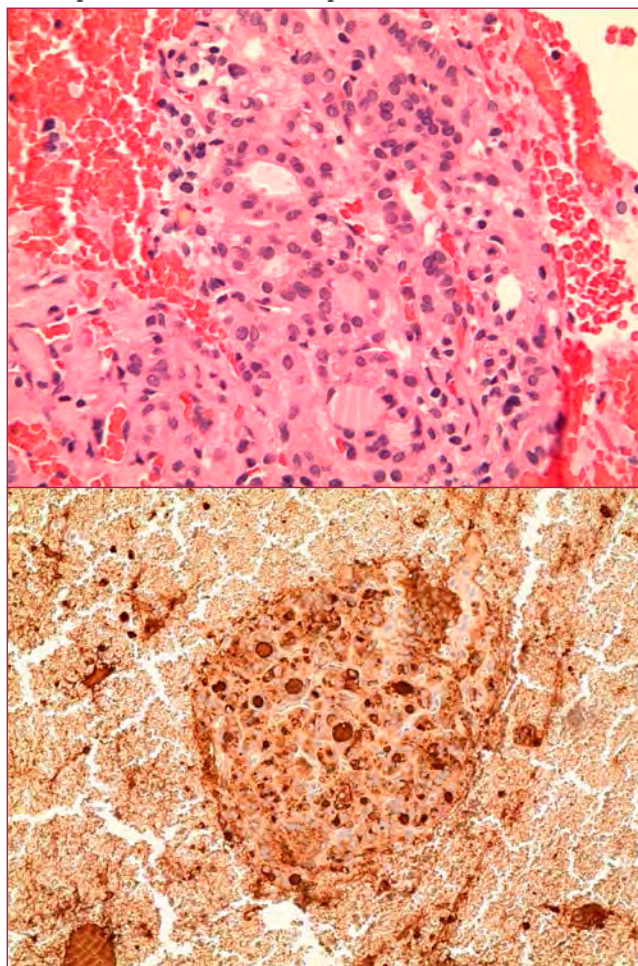


Figura 1. Bloc cel·lular de la PAAF de la lesió òssia. A) H-E 40x; B) Tiroglobulina 10x.

Es van revisar les imatges i el material histològic de l'estudi realitzat l'any 2002. A l'ecografia s'identificaven múltiples nòduls tiroïdals sòlids isoecoics bilaterals, catalogats com TI-RADS 3, destacant un de més gran

de 42 mm, que es va punccionar. A les extensions només s'observaven escassos acúmuls de material col·loide de mida petita, i al bloc cel·lular s'identificava cel·lularitat fol·licular sense atípia disposada en fol·licles de mida petita, per el que es va emetre un diagnòstic de «compatible amb neoplàsia fol·licular» (Bethesda IV). A la peça de tiroïdectomia total es van observar múltiples nòduls, el més gran de 42 mm, encapsulat. Tot i que es va realitzar estudi exhaustiu d'aquest nòdul, no es van identificar imatges d'invasió capsular ni vascular, i es va realitzar un diagnòstic histològic d'hiperplàsia nodular.

Després del diagnòstic de la metastasi òssia costal i davant de les troballes del PET-TC, es va realitzar una ecografia al llit de la tiroïdectomia, observant la presència de 4 lesions nodulars sòlides i d'una ecogenicitat que simulava la del parènquima tiroïdal normal en localització paratraqueal bilateral i pretraqueal esquerra, ben delimitades (TI-RADS 3), la més gran de 20 mm de diàmetre major, de la que es va realitzar PAAF.

La PAAF mostrava abundants acúmuls de material col·loide de mida variable, així com cel·lularitat fol·licular sense atípia formant petites plaques, teixit fibrós, i estructures fol·liculars de mida variable al bloc cel·lular, amb el que es va realitzar el diagnòstic citològic de compatible amb hiperplàsia (Bethesda II). Es va estudiar la presència de la mutació C228T de pTERT, però el resultat no va ser informatiu.

En quant a la lesió observada la PET-TC a nivell pèlvic, es va realitzar una RM dirigida que va confirmar la sospita d'una neoplàsia endometrial. L'estudi es va completar amb una biòpsia histeroscòpica que va confirmar un adenocarcinoma d'endometri, de tipus endometriode, ben diferenciat (FIGO 1).

Després de l'estimulació amb tirotròpina recombinant (TSHr), es va realitzar un rastreig corporal total que va identificar acumulacions de ràdio-iodo a les lesions abans descrites i es va repetir un 18-FDG PET-TC, que va demostrar reversió de les lesions ametabòliques a hipermetabòliques (Fig. 2).

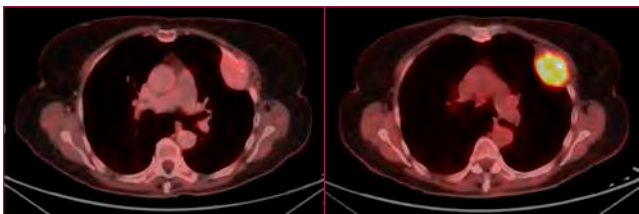


Figura 2. PET-TC amb 18F-FDG i contrast EV, abans (A) i després (B) de l'estimulació amb TSHr.

Es va realitzar resecció quirúrgica de les lesions identificades al llit tiroïdal, amb rebuda de fragments on s'identificaven nòduls constituïts per cel·lularitat fol·licular tiroïdal rodejats per càpsula fibrosa, amb imatges d'invasió capsular i a múscul estriat, compatibles amb carcinoma fol·licular (Fig. 3). Es va realitzar determinació de la mutació C228T de pTERT tant a aquest material com al nòdul encapsulat de 42 mm de la peça de tiroïdectomia total de l'any 2002, amb resultat positiu a les dues mostres.

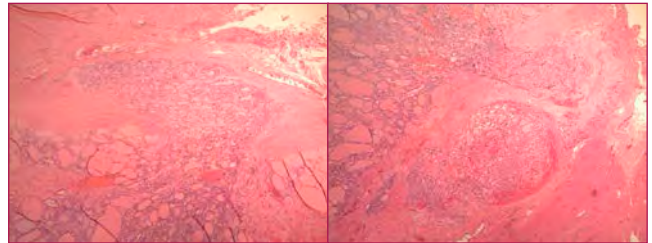


Figura 3. A) Imatges d'invasió capsular i B) d'infiltració de múscul estriat a la resecció de restes tiroïdals. H-E 4x.

Es va ressecar la lesió identificada a regió deltoidea dreta, que també va resultar una metastasi de carcinoma fol·licular tiroïdal. Posteriorment es va realitzar la histerectomia total, annexectomia bilateral i limfadenectomia pèlvica, amb el diagnòstic d'adenocarcinoma endometriode, FIGO 1b, pT1b pN0, classificació molecular p53wt/NSMP.

Els tractaments posteriors han consistit en 200 mCi de radioiodo, i braquiteràpia per a l'adenocarcinoma d'endometri. Al darrer TC, 11 mesos després del primer diagnòstic histològic de metastasi, s'observa estabilitat d'algunes de les lesions òssies i progressió en altres, trobant-se pendent de tractament addicional amb radioiodo.

DISCUSSIÓ

De resultes d'aquest cas, voldríem incidir en quatre aspectes:

Paper de l'estudi de les mutacions de TERTp en punció aspirativa de tiroide

El promotor és un component catalític de la transcriptasa reversa de la telomerasa (TERT), habitualment silenciada. Quan hi ha una mutació activadora o hipermetilació de la regió A del mateix, augmenta la seva expressió, que comporta un augment del nombre de còpies de TERT. Això condiciona un augment de l'activitat telomerasa a les cèl·lules tumorals, que les converteix en immortals a

L'evitar la senescència replicativa pròpia de les cèl·lules somàtiques al perdre una part dels telòmers a cada divisió cel·lular¹.

Les mutacions de TERTp s'han identificat en 5-26 % de carcinomes papil·lars, 0-36 % de carcinomes fol·liculars, 21-52 % de carcinomes pobrament diferenciats, i 13-50 % de carcinomes anaplàstics, sent la més freqüent la C228T. El seu interès radica en que són pràcticament exclusives de malignitat, que els tumors amb mutacions de TERTp tenen més sovint un comportament clinicopatològic agressiu (en forma d'invasió extratiroidal, metàstasis ganglionars o a distància, recurrència o mort per malaltia), que són un factor de risc de transformació en carcinoma anaplàstic en el cas dels carcinomes papil·lars, i també un indicador d'escassa resposta al tractament amb radioiode².

Malauradament, la determinació sistemàtica de mutacions de TERTp en punció aspirativa de tiroide té un escàs rendiment³⁻⁷. Tot i així, segons la nostra experiència, la rendibilitat augmenta quan es realitza en casos amb diagnòstic citològic de categoria IV de la classificació de Bethesda (11,6 %), especialment en els casos que es demostra posteriorment que tenen un component pobrament diferenciat⁸. Per tant, considerem que aquesta determinació pot ser útil en alguns casos per a confirmar malignitat, podent així contribuir a la decisió de tiroidectomia total en casos on es podria plantejar una cirurgia conservadora. Com a limitacions, considerem que la seva determinació sistemàtica en citologies indeterminades es baixa, i excepcionalment s'han descrit mutacions de TERTp en adenomes fol·liculars o en lesions de potencial maligne incert, tot i que algunes posteriorment s'han comportat com carcinomes fol·liculars⁹⁻¹¹.

Dificultat en el diagnòstic de carcinoma fol·licular en goll multinodular

La presència de múltiples nòduls pot dificultar el diagnòstic de carcinoma fol·licular, ja que podem tenir tendència a considerar que tots els nòduls formen part de la patologia multinodular. A la sèrie de Ito i col., amb 2978 casos amb diagnòstic histològic d'hiperplàsia nodular, identifiquen 0,17 % de casos amb metàstasis ganglionars o a distància diagnosticades simultàniament o a posteriori. Revisada la histologia disponible, no identifiquen criteris de malignitat. Per altra banda, destaca en aquest mateix estudi que d'un total de 4760 casos amb diagnòstic prequirúrgic de goll multinodular, només en 107 es va fer el diagnòstic simultani d'adenoma fol·licular¹².

Cal dedicar especial atenció en el cas de pacients amb mutació de DICER-1, complex de Carney o síndromes PTEN-hamartoma, ja que poden tenir tant hiperplàsia nodular com neoplàsies benignes i malignes¹³. També cal conèixer el carcinoma papil·lar variant fol·licular multinodular, que pot simular un goll multinodular si no ens fixem prou en la morfologia nuclear¹³.

Recordem, doncs la necessitat de realitzar estudi complet de la càpsula en lesions amb càpsula evident, que al goll multinodular hem de buscar els nòduls que tinguin una càpsula ben definida, que les seccions sempre s'han de realitzar perpendiculars a la càpsula, i que en cas d'imatges dubtoses d'invasió cal realitzar nivells addicionals del bloc de parafina¹⁴.

Interval prolongat entre cirurgia i metàstasis

Slutzki-Shraga i col., al llarg de 41 anys en una única institució, identifiquen 7 casos amb diagnòstic histològic de benignitat (adenomes) i aparició posterior de metàstasis. L'interval entre diagnòstic inicial i metàstasis va oscil·lar entre 2 i 37 anys. En alguns casos la revisió del material inicial va fer variar el diagnòstic. Molts dels casos es van identificar per una elevació de la Tiroglobulina sèrica¹⁵. També hem identificat altres publicacions de casos aïllats, amb intervals des de la cirurgia inicial fins a l'aparició de les metàstasis de fins a 23 anys, tant amb diagnòstic inicial d'adenoma fol·licular com d'hiperplàsia nodular¹⁶⁻¹⁸.

La possible explicació d'aquests intervals tan prolongats es pot trobar en la teoria que considera que les cèl·lules tumorals es podrien originar en cèl·lules similars a cèl·lules mare (SCS), i sobretot que part de les cèl·lules tumorals es podrien acantonar en forma de SCS. L'aparició d'aquestes SCS podria venir condicionada per factor ambientals com els nínxols preneoplàstics, els nínxols immunes, la matriu extracel·lular i els fibroblasts associats al càncer¹⁹.

Limitacions de l'estudi ecogràfic i la punció aspirativa en la detecció de càncer de tiroide

Hem de recordar que els carcinomes de morfologia fol·licular no sempre tenen una aparença ecogràfica sospitosa: de fet, en els nòduls de baixa sospita ecogràfica (TI-RADS 3), s'estima un risc de malignitat de 5 %²⁰. Així mateix, les citologies tiroïdals de la categoria benigna de Bethesda (Bethesda II) tenen un risc estimat de malignitat de fins a un 3 %²¹.

CONCLUSIONS

A manera de resum, arran de la presentació d'aquest cas, voldríem fer aquestes recomanacions pràctiques:

- Cal fer un estudi exhaustiu de les lesions encapsulades, encara que es tracti d'un goll multinodular.
- Excepcionalment els carcinomes tiroïdals poden presentar TI-RADS baixos i citologies Bethesda II.

- El càncer de tiroide pot donar metàstasis molts anys després de la tiroïdectomia.
- L'estudi de les mutacions de TERTp en material de punció aspirativa amb agulla fina de tiroide (especialment la C228T) pot contribuir al maneig del pacient, especialment per a decidir entre fer una lobectomia o una tiroïdectomia total. ■

Conflicte d'interessos: Ajuda Merck d'investigació 2016 per a estudi de mutació pTERT a citologia tiroïdal. Fundació Merck Salut.

Bibliografia

- Juhlin CC. A Clinical Overview of Telomerase-Associated Aberrancies in Follicular Thyroid Tumors as Diagnostic and Prognostic Markers: Tert Alert! *Scand J Surg.* 2020;109(3):187-192. PMID: 31131695.
- Yuan X, Liu T, Xu D. Telomerase reverse transcriptase promoter mutations in thyroid carcinomas: implications in precision oncology—a narrative review. *Ann Transl Med.* 2020;8(19):1244. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.21037/atm-20-5024>. PMID: 33178776.
- Liu R, Xing M. Diagnostic and prognostic TERT promoter mutations in thyroid fine-needle aspiration biopsy. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(5):825-30. PMID: 25121551.
- Censi S, Barollo S, Grespan E, Watutantrige-Fernando S, Manso J, Iacobone M et al. Prognostic significance of TERT promoter and BRAF mutations in TIR-4 and TIR-5 thyroid cytology. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(1):1-11. PMID: 31042674.
- Decaussin-Petrucci M, Descotes F, Depaepae L, Lapras V, Denier ML, Borson-Chazot F et al. Molecular testing of BRAF, RAS and TERT on thyroid FNAs with indeterminate cytology improves diagnostic accuracy. *Cytopathology.* 2017;28(6):482-487. PMID: 29094776.
- Macerola E, Rago T, Proietti A, Basolo F, Vitti P. The mutational analysis in the diagnostic work-up of thyroid nodules: the real impact in a center with large experience in thyroid cytopathology. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(2):157-166. PMID: 29704233.
- Dell'Aquila M, Fiorentino V, Martini M, Capodimonti S, Cenci T, Lombardi CP et al. How limited molecular testing can also offer diagnostic and prognostic evaluation of thyroid nodules processed with liquid-based cytology: Role of TERT promoter and BRAF V600E mutation analysis. *Cancer Cytopathol.* 2021;129(10):819-829. PMID: 34076961.
- Bella-Cueto MR, Carrera R, Ramos MC, Rodriguez M, Vazquez JA, Onieva R et al. Contribution of TERT promoter mutation status to preoperative diagnosis of thyroid carcinoma. *Virchows Arch.* 2019; 475(Suppl 1):S14. <https://doi.org/10.1007/s00428-019-02631-8>.
- Wang N, Liu T, Sofiadis A, Juhlin CC, Zedenius J, Hoog A et al. TERT promoter mutation as an early genetic event activating telomerase in follicular thyroid adenoma (FTA) and atypical FTA. *Cancer.* 2014. 120(19):2965-79. PMID: 24898513.
- Topf MC, Wang ZX, Tuluc M, Pribitkin EA. TERT, HRAS, and EIF1AX Mutations in a Patient with Follicular Adenoma. *Thyroid.* 2018;28(6):815-817. PMID: 29669480.
- Hysek M, Paulsson JO, Wang N, Jatta K, Lindh C, Fuentes-Martinez N et al. TERT promoter mutational screening as a tool to predict malignant behaviour in follicular thyroid tumours—three examples from the clinical routine. *Virchows Arch.* 2018;473(5):639-643. PMID: 29669480.
- Ito Y, Yabuta T, Hirokawa M, Fukushima M, Inoue H, Urano T et al. Distant and lymph node metastases of thyroid nodules with no pathological evidence of malignancy: a limitation of pathological examination. *Endocr J.* 2008;55(5):889-94. PMID: 18552462.
- Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J ed. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs (4th Edition). IARC. Lyon 2017. ISBN 978-92-832-4493-6.
- Cameselle-Teijeiro JM, Bella Cueto MR, Eloy C, Abdulkader I, Amendoeira I, Matias-Guiu X et al. Tumores de la glándula tiroidea. Propuesta para el manejo y estudio de las muestras de pacientes con neoplasias tiroideas. *Rev Esp Patol.* 2020;53(1):27-36. PMID: 31932006.
- Slutzky-Shraga I, Sternov Y, Robenshtock E, Tzvetov G, Benbassat C, Hirsch D. Be Aware of the Patient With Benign Follicular Thyroid Lesion Histology and Rising Thyroglobulin Level. *Endocr Pract.* 2018;24(8):740-745. PMID: 30106632.
- Boronat M, Cabrera JJ, Perera C, Isla C, Nóvoa FJ. Late bone metastasis from an apparently benign oncocyctic follicular thyroid tumor. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2013;130051. Disponible a: <http://www.edmcase reports.com>. PMID: 24616777.
- Klonaris D, Kefalogianni T, Karakostas E, Mastorakis G, Lagoudianakis G. Cutaneous thyroid carcinoma sixteen years after benign total thyroidectomy: a unique case. *Hippokratia.* 2020;24(2):88-90. PMID: 33488058.
- Kara M, Akgul T, Yegen G, Aksakal N. Late Onset of an Overlooked Follicular Thyroid Carcinoma Presenting as a Chest Wall Tumor 10 Years Following Thyroidectomy. *AACE Clin Case Rep.* 2021;7(4):268-272. PMID: 34307851.
- Grassi ES, Ghiandai V, Persani L. Thyroid Cancer Stem-Like Cells: From Microenvironmental Niches to Therapeutic Strategies. *J Clin Med.* 2021;10(7):1455. Disponible a: <https://doi.org/10.3390/jcm10071455>. PMID: 33916320.
- Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol.* 2017;14(5):587-595. PMID: 28372962.
- Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2017;27(11):1341-1346. PMID: 29091573.

Nòdul tiroïdal en pacient amb tiroïditis de hashimoto

I. Castells; N. Pardo; E. Fernández; I. Méndez; J. Esquiús.
Hospital General de Granollers.

La tiroïditis autoimmunitària és una entitat molt freqüent essent la causa més habitual d'hipotiroïdisme en el nostre entorn. A nivell ecogràfic la variabilitat és molt gran, existint diferents patrons suggestius. Sovint la glàndula es presenta molt desestructurada, dificultant la interpretació de les imatges.

D'altra banda el carcinoma papil·lar de la tiroide és la neoplàsia endocrina més freqüent. En general les troballes ecogràfiques de sospita del carcinoma papil·lar són les mateixes quan aquest coexisteix amb un tiroïditis de quan no ho fa. No obstant l'heterogeneïtat del parènquima pot dificultar-ne la detecció.

Cas clínic

Noia de 17 anys, remesa a 2017 per valoració de goll detectat per la seva mare i sospita d'hipotiroïdisme.

Es diagnostica un hipotiroïdisme d'origen autoimmunitari: TSH: 30 uUI/mL [0,30 - 4,20]. T4 lliure 0,68 ng/dL [0,80 - 1,80]. Anticossos antiperoxidasa i antitiroglobulina >1000 IU/mL (0,1 - 34) i s'inicia tractament substitutiu amb tiroxina a dosi progressives fins normalitzar la TSH.

Una ecografia tiroïdal practicada a l'ambulatori, informava de goll amb lòbul tiroïdal dret heterogeni, sense imatges nodulars definides i lòbul tiroïdal esquerre heterogeni, amb imatges nodulars hiperecoïques la major de 18 mm, sense adenopaties destacable. L'orientació diagnòstica va ser de canvis suggestius de tiroïditis autoimmunitària i nòduls sense sospita (Fig. 1).

En controls posteriors, l'ecografia segueix mostrant un patró de tiroïditis autoimmunitària i la presència de dos nòduls sòlids hiperecogènics amb patró «white-knight» que en el context clínic en que ens trobem són categoritzats com a TI-RADS 2, de menys de 15 mm.

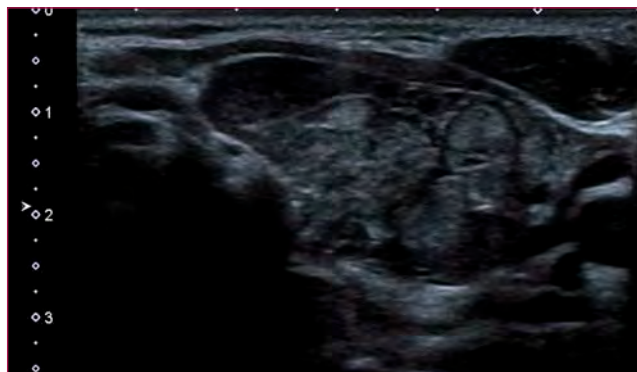
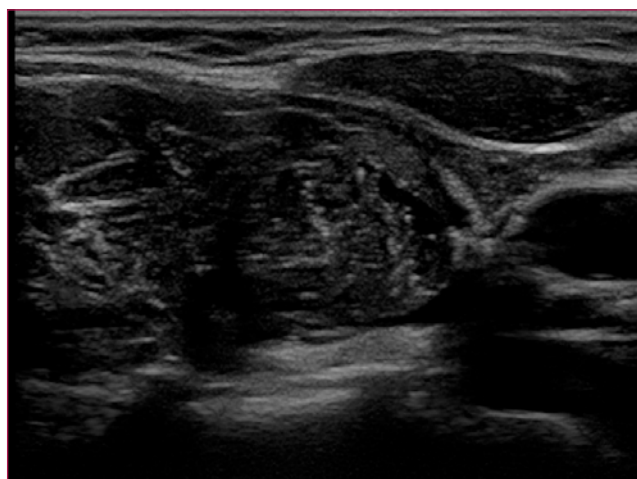


Figura 1. Lòbul tiroïdal esquerre heterogeni, amb imatges nodulars hiperecoïques la major de 18 mm.

Cridal'atenció la presència a lòbul tiroïdal esquerre d'una àrea nodular hipoeecòica amb imatges hiperefringents no detectada prèviament, de 10 × 13 × 17 mm (TI-RADS 5 per sospita de microcalcificacions) tributària de PAAF (Fig. 2) i la presència de petites adenopaties paratraqueals bilaterals i una de laterocervical esquerra. Es realitza PAAF del nòdul sospitós TI-RADS 5 de lòbul tiroïdal esquerra, del nòdul amb patró «white knight» de lòbul dret i de l'adenopatia laterocervical esquerra.



× 13 × 17 mm (TI-RADS 5).

Troballes citològiques

Les extensions procedents de la punció del nòdul del lòbul esquerre mostren abundant col·loide lax al fons, abundants macròfags escumosos i cèl·lules fol·liculars en plaques que a poc augment mostren poca atípia (Fig. 3). A més augment s'observen nuclis ovalats, amb cert polimorfisme i ocasionals fenedures i pseudoinclusions intranuclears amb citoplasmes amplis i laxos (Fig. 4). Les extensions procedents de la punció del nòdul al lòbul dret són molt cel·lulars. Les cèl·lules fol·liculars es presenten en plaques i grups de patró microfol·licular i mostren transformació oncocítica (Fig. 5). S'observen ocasionals limfòcits al fons sense col·loide.

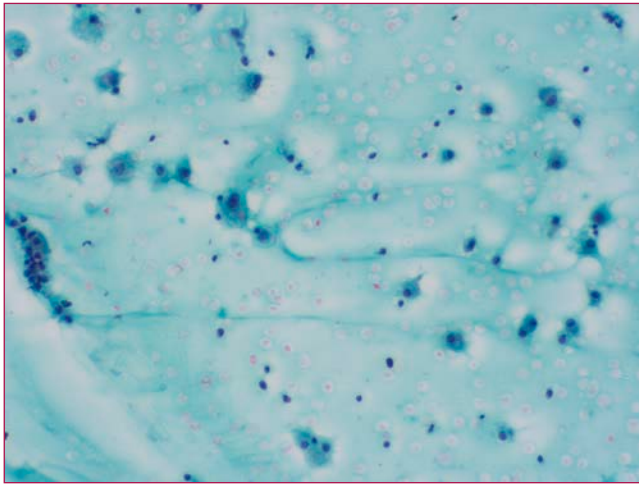


Figura 3. Abundants macròfags escumosos i cèl·lules fol·liculars en plaques que a poc augment mostren poca atípia.

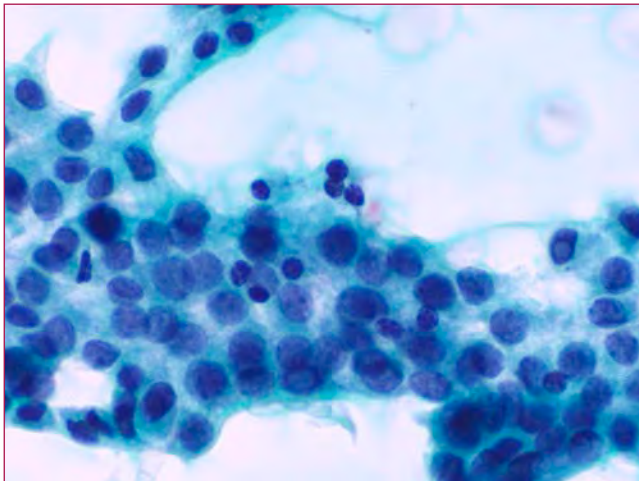


Figura 4. Nuclis ovalats, amb cert polimorfisme i ocasionals fenedures i pseudoinclusions intranuclears amb citoplasmes amplis i laxos.

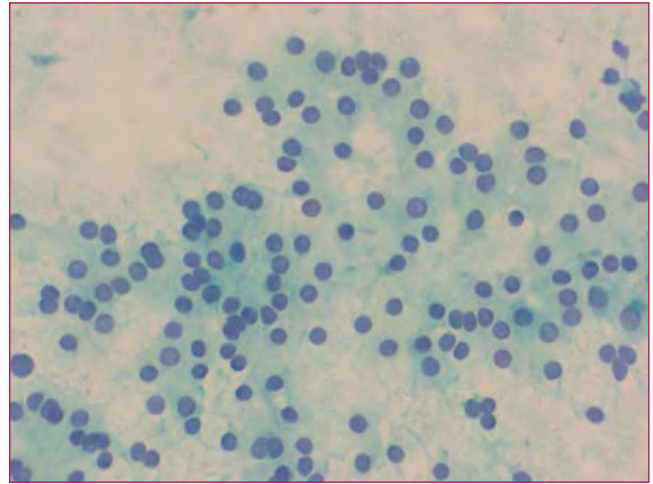


Figura 5. Les cèl·lules fol·liculars es presenten en plaques i grups de patró microfol·licular i mostren transformació oncocítica.

Diagnòstic citològic

Nòdul LTE: Citologia sospitosa de carcinoma papil·lar quístic (Bethesda V).

Nòdul LTD: Lesió fol·licular oncocítica amb ocasionals limfòcits (Bethesda III). Nota: En el context de tiroïditis de Hashimoto, la presència de cèl·lules oncocítiques no permet discriminar si la lesió és un nòdul epitelial hiperplàstic o un altre tipus de lesió oncocítica.

Gangli laterocervical esquerre: Citologia negativa per a cèl·lules malignes.

Diagnòstic histològic

Amb aquestes troballes citològiques i ecogràfiques es realitza Tiroidectomia total i limfadenectomia central bilateral amb el següent resultat:

Carcinoma papil·lar subtipus convencional de 13 mm al lòbul esquerre, sense necrosi tumoral, parcialment encapsulat i sense invasió angiolímfàtica. Ganglis limfàtics sense evidència de neoplàsia (0/13) pT1bN0. Altres troballes: Goll multinodular amb canvis adenomatosos bilaterals i tiroïditis limfocítica.

Discussió

La variant quística del carcinoma papil·lar és molt freqüent. La proporció d'àrees quístiques és molt variable, i només el 10 % són totalment quístics. Normalment conserva l'arquitectura papil·lar. Segons el grau de quistificació la citologia mostra diferents

proporcions de col·loide, macròfags i cèl·lules tumorals. Aquestes, solen tenir un aspecte «histiocític», amb citoplasmes més abundants i vacuolats o granulars. Els canvis nuclears del CPT (fenedures i pseudoinclusions) solen ser menys aparents, pel que, a vegades, és una font de falsos negatius. Sovint el diagnòstic citològic no és conclouent, essent de Bethesda V, AUS o FLUS.

Pel que fa a l'ecografia, en pacients amb tiroïditis autoimmunitària, l'aparença ecogràfica de la glàndula és del tot heterogènia, havent-se descrit presentacions radiològiques molt variables. Aquesta heterogeneïtat pot dificultar la interpretació de les troballes ecogràfiques, essent en ocasions més difícils la detecció d'un nòdul cancerós subjacent.

Un dels aspectes que pot succeir, sobretot en fase d'hipotiroïdisme inicial, és que les parts del parènquima tiroïdal més sanes es nodulin talment com a veritables hiperplàsies compensadores del dèficit hormonal. Sovint aquest fet es tradueix en l'aparició d'un nòdul hiperecogènic que en un pacient amb tiroïditis autoimmunitària, en el que el parènquima sol ser predominantment hipoecòic, s'anomena patró «*white knight nodule*» o del cavaller blanc. És majoritària l'opinió que aquest patró és pràcticament sempre benigne i per tant, no cal fer un estudi citològic.

En pacients amb tiroïditis autoimmunitària, la identificació del càncer de tiroide és possible, ja que les característiques ecogràfiques dels nòduls cancerosos són similars en pacients amb i sense tiroïditis. El cert, però, és que sovint els límits d'aquests nòduls es confonen amb el parènquima circumdant, dificultant la visualització i donant lloc a la percepció d'un marge poc definit o irregular o a infravalorar-ne l'existència.

Es ben sabut que el carcinoma papil·lar de tiroides, és el càncer més freqüent, i que amb relativa facilitat mostra afectació ganglionar tan dels espais del compartiment central com dels laterocervicals. També es sabut que sovint es quistifica. Quan això passa, a nivell ecogràfic poden coexistir imatges que suggereixin malignitat (microcalcificacions) amb d'altres que suggereixin benignitat (cristalls de col·loide).

D'altra banda des de fa anys s'ha descrit l'associació que hi ha entre la presència d'adenopaties paratraquals i la presència de tiroïditis autoimmunitària.

Conclusions

El cas exemplifica la varietat de signes radiològics que podem trobar en un mateix pacient i que poden dificultar el correcte diagnòstic. En el context de tiroïditis autoimmunitària cal seleccionar molt bé els nòduls tributaris d'estudi citològic en nom de diagnosticar la patologia maligna i no sobretractar la benigna.

La presència d'adenopaties paratraqueals, un cop hi ha sospita de malignitat, en el cas d'un pacient amb tiroïditis autoimmunitària, encara posa major dificultat al veritable estadiatge del cas.

Sovint, quan el Carcinoma Papil·lar té part quística, les extensions citològiques mostren gran quantitat de col·loide i macròfags que poden donar una falsa imatge de benignitat. Cal una observació acurada de les característiques nuclears per tal de trobar els canvis típics del CPT. ■

Bibliografia

1. Fortuna GMG, Rios P, Rivero A, Zuniga G, Dvir K, Pagacz MM, Manzano A.J Papillary Thyroid Carcinoma With Cystic Changes in a Patient With Prior History of Toxic Nodule. *Investig Med High Impact Case Rep.* 2020 Jan-Dec;8:2324709620942672. doi: 10.1177/2324709620942672.PMID: 32666838
2. Darwin Totesora 1, Ma Theresa Chua-Agcaoili 1 Cystic Papillary Thyroid Carcinoma: A Case Report *Epub* 2019 Nov 9. 2019;34(2):215-219. doi: 10.15605/jafes.034.02.14.
3. Syed Z. Ali, Edmund S. Cibas (eds.) *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*, DOI 10.1007/978-0-387-48666-5_8. Springer Science+Business Media. LLC 2010

Unitat de cribratge de displàsia anal. L'experiència a l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron

**M. Carme Dinarès¹; Stefania Landolfi¹; Joaquin Burgos²; Javier Hernández¹;
Jorge García²; Adrià Curran².**

1. Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

2. Servei de Malalties Infeccioses. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Introducció

El carcinoma escamós anal és un carcinoma poc freqüent que representa aproximadament el 2 % de les neoplàsies malignes del tracte gastrointestinal, atribuïble en més del 90 % dels casos a la infecció persistent del virus del papil·loma humà (VPH). Al igual que en el càncer de coll uterí, es pot originar en qualsevol part de l'epiteli escamós de l'anus, entre la zona de transformació activa anal (que es troba entre l'epiteli escamós de l'anus i l'epiteli glandular del recte) i el marge anal i a la zona perianal. La patogènesis és similar al cèrvix, de manera que la persistència de la infecció del VPH d'alt risc provoca uns canvis displàstics en aquest epiteli escamós (neoplàsia intraepitelial anal) que amb el temps passaran d'ésser una lesió premaligna de baix (LSIL) a alt grau (HSIL) fins a poder desenvolupar una lesió maligne invasora (carcinoma) en alguns casos.

En la població general el carcinoma escamós anal és una neoplàsia poc freqüent amb una incidència de 1,8 casos per cada 100.000 persones/any, per aquest motiu no es considera una neoplàsia tributària d'un programa de cribratge. Malgrat aquesta dada, s'ha observat un increment preocupant de la incidència de càncer anal (arribant fins a 130 casos per cada 100.000 persones/any, segons la literatura publicada) en varis grups, entre els que hi figuren: pacients infectats pel virus de la immunodeficiència humana (VIH), homes que tenen sexe amb homes (HSH), pacients amb trasplantament d'òrgans sòlids i dones amb antecedents de displàsia genital baixa (cèrvix, vagina, vulva...) o que practiquen sexe anal receptiu. De tots aquests grups que presenten un risc augmentat demostrat de patir càncer anal, els que més risc presenten són els HSH infectats pel VIH. En aquest col·lectiu el càncer anal és ja la segona neoplàsia

més freqüent no definitiva de SIDA. Molt recentment s'ha publicat al *New England Journal of Medicine* un gran estudi aleatoritzat, de Palefsky i col·laboradors, que ha demostrat que tractar les displàsies d'alt grau (HSIL) redueix la incidència de càncer anal en homes i dones vivint amb VIH.

La unitat de cribratge de displàsia anal de l'Hospital Vall d'Hebron (UCDA)

Coneixedors de que la incidència de càncer anal en els grups de risc esmentats i en concret pel grup d'homes HSH infectats amb VIH és de 30 a 100 vegades més freqüent que en la població general i supera en escreix la incidència del càncer de coll d'úter (7,5 casos per cada 100.000 dones/any), pel qual existeixen programes de cribratge, l'any 2009 el servei de Malalties Infeccioses de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron decideix muntar una unitat de detecció de displàsia anal i seguiment en pacients HSH VIH positius a fi de detectar de forma precoç les lesions precursors del carcinoma escamós anal i prevenir-ne el seu desenvolupament.

La Dra. Sara Villar al 2009 i tres anys més tard al 2012 el Dr. Adrià Curran, actual coordinador de la unitat, van desplaçar-se a San Francisco (USA) per una estada formativa amb el Dr. Palefsky a la Universitat de Califòrnia San Francisco (UCSF). Actualment en la UCDA hi treballen 3 facultatius (Drs. Adrià Curran, Joaquin Burgos i Jorge Garcia) que visiten 3 dies a la setmana, realitzen aproximadament 30 anuscòpies setmanals i atenen entre 800 i 900 pacients a l'any. Des de la creació de la UCDA, ara ja fa 13 anys, l'activitat s'ha vist molt incrementada, donant servei també a altres hospitals que no disposen d'aquesta infraestructura.

SESSIÓ CITOCULTURAL: UNITAT DE CRIBRATGE DE DISPLÀSIA ANAL

Donat que no hi ha un programa de cribratge definit i consensuat per el càncer anal, al llarg dels anys d'experiència, amb la anàlisi de l'activitat realitzada i els resultats obtinguts, la UCDA ha definit el seu propi protocol de cribratge que es basa en quatre proves diagnòstiques que es realitzen de forma simultània en la mateixa visita: la citologia anal recollida en medi líquid, la determinació del VPH en aquesta mateixa mostra, un examen digital d'anús i recte i finalment l'anuscòpia d'alta resolució (AAR). Mitjançant l'AAR, de manera similar a la colposcòpia, i amb l'ajuda de tincions com l'àcid acètic i el lugol, el que es pretén és visualitzar alteracions microscòpiques en l'epiteli de transició suggestives de lesió intraepitelial d'alt grau, a fi d'obtenir biòpsies per confirmar-ne el diagnòstic, d'acord amb les Guies Internacionals de la IANS. Depenent dels resultats d'aquestes proves diagnòstiques, han definit la periodicitat amb què els pacients són visitats dins del programa de cribratge de la UCDA (Fig. 1).

Per aquest motiu es treballa amb estreta col·laboració amb el servei d'Anatomia Patològica del mateix centre, on es fa la determinació del VPH i el diagnòstic de totes les citologies i les biòpsies anals.

Els facultatius responsables de la UCDA són autors de nombrosos articles publicats en diferents revistes mèdiques (referenciats a la bibliografia). La UCDA ha participat en les guies nacionals de VPH de Gesida i a més a més mitjançant el curs «The BCN HPV Course. Jornades sobre el VPH», han format a professionals per crear altres unitat semblants a altres hospitals de Catalunya, Espanya i Portugal.

Diagnòstic anatomopatològic

La citologia anal és una prova on s'estudien les cèl·lules que amb l'ajuda d'una turunda de Dacron o cotó, s'exfolien de forma mecànica de l'epiteli de l'anús, recte i zona de transició. S'utilitza com un test de cribratge per a la lesió intraepitelial anal, a l'igual que en el cribratge de càncer de cèrvix, i malgrat pot ser processada en extensió convencional és preferible fer-ho en medi líquid. Aquesta mostra ha d'ésser interpretada per un patòleg i en la seva avaluació es segueix el Sistema Bethesda per informar la citologia de cèrvix que en la seva tercera edició (2014) inclou un capítol sencer que fa referència al tipus de mostra, adequació de la mateixa per la valoració diagnòstica i interpretació/diagnòstic de la citologia anal. Així doncs les categories diagnòstiques que s'utilitzen són: Negatiu per lesió intraepitelial, cèl·lules escamoses atípiques de significat indeterminat (ASCUS), cèl·lules escamoses atípiques que no permeten excloure HSIL (ASCH), lesió intraepitelial de baix grau (LSIL), lesió intraepitelial d'alt grau (HSIL) i carcinoma. Les anomalies en cèl·lules glandulars són molt infreqüents en la citologia anal.

La cel·lularitat pròpia i normal que observem en una citologia anal són cèl·lules escamoses superficials i intermitges i cèl·lules de metaplàsia escamosa i de l'epiteli glandular rectal (representatives de la zona de transformació). Malgrat la citologia anal és molt similar a la del frotis cervicovaginal presenta certes particularitats com: absència de canvis relacionats amb el trofisme, abundants escames còrnies anucleades pròpies del canal anal distal, donat que l'anús és una pell i no una mucosa, i presència de fons brut o restes

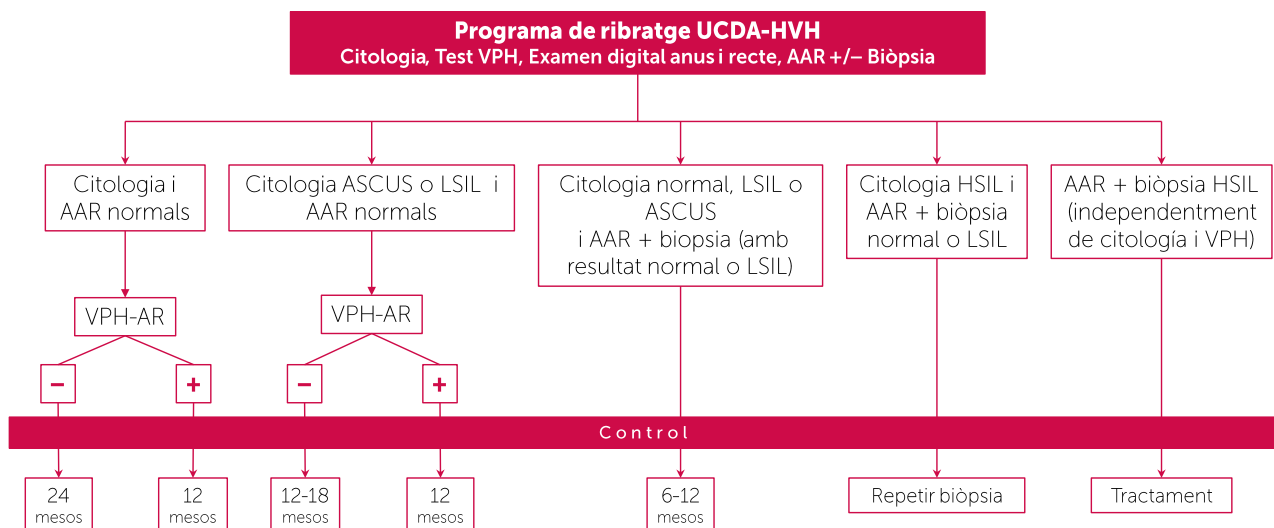


Figura 1. Periodicitat en el programa de cribratge de displàsia anal proposat per UCDA.

fecals, que en ocasions poden dificultar la visualització de la cel·lularitat.

La sensibilitat de la citologia anal per HSIL està entre el 69 i el 93 % però l'especificitat és menor, entre el 32 i 59 %, això fa que la correlació entre el diagnòstic de la citologia amb el de la biòpsia sigui baix. Una explicació per aquests resultats és el mostreig ja que la mostra de citologia anal es pren «a cegues» sense visualització directa de la zona de transformació, i a més a més la circumferència del canal anal presenta múltiples replecs que fa més difícil que la turunda pugui mostrejar la totalitat del perímetre de la mucosa del canal anal.

Donat que en la població de risc a qui va dirigit el cribratge de càncer anal (HSH i VIH positius) la prevalença d'infecció per VPH d'alt risc (VPH-AR) pot arribar a ser superior al 85 %, i que hi ha una gran diversitat de genotips que poden donar displàsia anal, la determinació de VPH-AR no millora la detecció de lesió intraepitelial d'alt grau respecte a la citologia i no es recomana d'utilitzar en substitució de l'estudi citològic com a test primari, tal com ja passa en protocols més recents de programes de cribratge de càncer de cèrvix. A més a més, sabent que la població d'estudi presenta un gran nombre de coinfeccions, s'ha optat per realitzar un estudi de VPH mitjançant genotipat extens capaç de detectar fins a 35 genotips d'alt i baix risc amb l'objectiu d'identificar aquells genotips que poden aportar un valor predictiu positiu de progressió que complementi a la citologia (estudis en curs).

Actualment en el nostre centre el resultat del genotipat del VPH pot ajudar en aquells pacients en els que el VPH és negatiu i tenen una citologia normal, en els quals se'ls allarga el seguiment a 2 anys. També influeix si el resultat de la citologia és ASCUS o LSIL amb VPH-AR negatiu on aleshores també s'allarga una mica més el següent control.

El diagnòstic de les biòpsies anals segueixen les indicacions de la OMS (edició 2019). Actualment la última classificació contemplada per la OMS es la proposada en el projecte LAST (*Lower Anogenital Squamous Terminology*). Aquesta classificació té la finalitat de estandarditzar la nomenclatura de totes les lesions escamoses del tracte anogenital inferior relacionades amb VPH i aconsella aplicar la terminologia utilitzada en el Sistema Bethesda també en les biòpsies anals. D'aquesta manera s'estratifiquen les lesions anals en: LSIL (incloent també els condilomes), HSIL, SICCSA (carcinoma de cèl·lules escamoses amb invasió superficial) i el carcinoma escamós. Les principals limitacions que presenten les

biòpsies en el diagnòstic de les lesions intraepiteliais anals són la falta d'orientació de la mostra, que no permet avaluar adequadament el grau de maduració de l'epiteli i la superficialitat de la biòpsia realitzada sense representació de teixit connectiu subepitelial que no permet descartar la presència d'infiltració en els casos d'HSIL.

Durant els 13 anys d'activitat en el cribratge de displàsia anal d'alt grau, el servei d'anatomia patològica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron hem processat i diagnosticat més de 5.000 mostres biològiques (entre citologies i biòpsies) i més de 3.000 determinacions de VPH.

Tractament de la lesió intraepitelial d'alt grau en pacients d'alt risc

A diferència del que passa en el cèrvix amb la conització, en la displàsia anal no hi ha una opció de resecció quirúrgica completa de la zona de transformació escamosa-glandular degut a la morbiditat que comportaria. És per això que es tendeix a tractar cadascuna de les lesions HSIL identificades de forma individual.

Hi ha diferents opcions terapèutiques entre les quals es troben la ablació quirúrgica amb electrocauteri, la coagulació amb infraroigs, o tractaments tòpics amb fluorouracil, imiquimod i àcid tricloroacètic, i d'aquests, els que tenen més acceptació, en l'actualitat, són l'ablació quirúrgica amb electrocauterització (AEC) i l'àcid tricloroacètic tòpic (ATT). En la UCDA s'utilitza l'AEC i ATT pel tractament de l'HSIL anal d'igual manera i amb protocols de tractament similars. La UCDA, en l'estudi de comparació de l'efectivitat i seguretat d'ambdós tractaments per HSIL anal publicat al 2018 (J Acquir Immune Defic Syndr) van concloure que ATT mostrava efectivitat no inferior que AEC amb menor grau d'efectes secundaris i la menor infraestructura i complexitat alhora d'aplicar-lo, pel que recomanen ATT en la primera línia de tractament de l'HSIL anal.

El futur de les unitats de cribratge de displàsia anal

Està demostrat que la prevenció secundària del càncer de coll uterí ha contribuït favorablement a disminuir-ne la incidència. Tot i que en l'actualitat no hi ha programes de cribratge de càncer anal estandarditzats per a persones amb alt risc a desenvolupar-lo, hi ha diferents grups de metges que, malgrat l'absència

SESSIÓ CITOCULTURAL: UNITAT DE CRIBRATGE DE DISPLÀSIA ANAL

d'estudis que demostrin que tractar la lesió intraepitelial anal d'alt grau (HSIL anal) redueix el risc de progressió a càncer anal, han començat a utilitzar diferents eines de diagnòstic per detectar-la, imitant les utilitzades en els programes de cribratge de càncer de cèrvix.

Amb l'estudi ANCHOR, publicat aquest passat mes de juny al *New England Journal of Medicine*, el Dr. Palefsky i col·laboradors han demostrat que en una població de pacients a risc de patir càncer anal (persones amb infecció pel VIH), el grup dels pacients amb HSIL anal que han rebut tractament tenen un risc de progressió a càncer anal d'un 60 % menys en comparació amb els del grup que han rebut seguiment però no tractament de les mateixes. Aquest resultat dona suport a l'ús de cribratge i tractament per l'HSIL anal, al igual que pel càncer de cèrvix, per reduir el risc a desenvolupar càncer anal en una població de pacients de risc (Fig. 2).

Aquest estudi de ben segur serà un punt d'inflexió en el camí de dissenyar programes de cribratge i guies de tractament estandarditzades. Per aquest motiu pensem que les unitats de cribratge de displàsia anal esdevindran unitats imprescindibles i necessàries en centres i hospitals de referència i no en tots els centres de salut donat que es requereix de professionals entrenats i qualificats tant en el maneig del pacient inclòs en

els grups de risc esmentats, com en la realització de l'anuscòpia d'alta resolució i d'igual manera professionals amb experiència amb el diagnòstic a nivell anatomopatològic (citologies i biòpsies) així com laboratoris qualificats en la determinació del VPH. A més a més tots els serveis i eines diagnòstiques implicats en aquests programes de cribratge hauran de complir els estàndards de qualitat requerits. ■

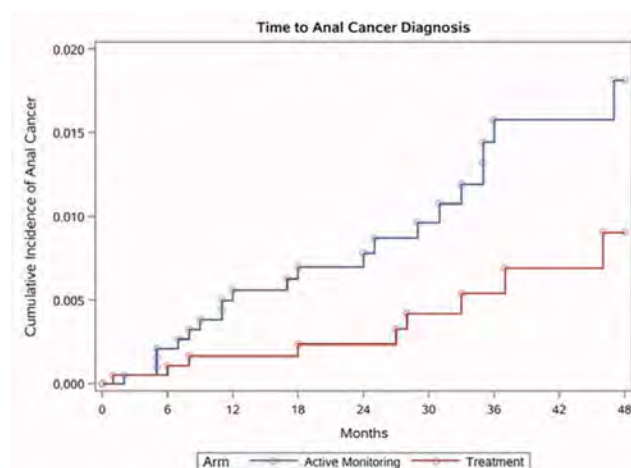


Figura 2. Corba de Kaplan-Meier estudi ANCHOR, temps de progressió a càncer anal (Palefsky. *N Engl J Med* 2022;386.2273-82).

Bibliografia

1. Clifford G et al. Meta-analysis of anal cancer incidence by risk group. *Int J Cancer* 2020 148(1):38-47.
2. Burgos J, Curran A, Tallada N, Guelar A, Navarro J, Landolfi S, Villar J, Crespo M, Ribera E, Falcó V. Risk of progression to high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected MSM. *AIDS*. 2015 Mar 27;29(6):695-702.
3. Joaquín Burgos y Adrián Curran. Diagnóstico precoz de las neoplasias intraepiteliales anales asociadas con el virus del papiloma humano ¿Cuál es la mejor estrategia?. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(7):397-399.
4. Burgos J, Curran A, Landolfi S, Guelar A, Miguel L, Dinares M, Villar J, Navarro J, Hernández-Losa J, Falcó V. Risk factors of high-grade anal intraepithelial neoplasia recurrence in HIV-infected MSM. *AIDS*. 2017 Jun 1;31(9):1245-1252.
5. JM. Palefsky, JY. Lee, N. Jay, SE. Goldstone, et al. Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions to prevent Anal Cancer. *N Engl J Med* 2022;386.2273-82. DOI: 10.1056/NEJMoa2201048
6. Burgos J, Hernández-Losa J, Landolfi S, Guelar A, Dinares M, Villar J, Navarro J, Ribera E, Falcó V, Curran A. The role of oncogenic human papillomavirus determination for diagnosis of high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected MSM. *AIDS*. 2017 Oct 23;31(16):2227-2233.
7. Ritu Nayar, David C. Wilbur. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*. 3rd Edition. Springer
8. Leo Rodríguez. Citología del HPV en el canal anal. *Citopat. Cat*. 2018;10:3-6
9. Marta Pascual. Neoplasia intraepitelial anal. Diagnòstic i tractament. *Citopat.Cat*. 2018;10:7-10
10. Stefania Landolfi. Protocolos de seguimiento y tratamiento de las lesiones anales: manejo de las biòpsies anales. *Citopat.Cat*. 2018;10:11-14.
11. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Digestive system tumours*. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer;2019. (WHO Classification of tumours series, 5th ed.;vol. 1). <http://publications.iarc.fr/579>.
12. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, McCalmont T, Nayar R, Palefsky JM, Stoler MH, Wilkinson EJ, Zaino RJ, Wilbur DC; Members of the LAST Project Work Groups. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol*. 2013 Jan;32(1):76-115.
13. Burgos J, Curran A, Landolfi S, et al. The effectiveness of electrocautery ablation for the treatment of high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr*.2009;52:474-479.
14. Burgos J, Martín-Castillo M, Landolfi S, Dinares MC, Villar J, Navarro J, Ribera E, Falcó V, Curran A. Brief Report: Effectiveness of Trichloroacetic Acid vs. Electrocautery Ablation for the Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion in HIV-Infected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018 Dec 15;79(5):612-616.

Citologia de neoplàsia uterina

Mariona Martínez; Alberto Gallardo; Borja González; Pepi Miró.
Clínica Girona. Girona.

Introducció del cas clínic

Presentem el cas d'una dona de 68 anys, que presenta una massa exocervical. Concretament, el ginecòleg descriu que observa una massa a l'úter que surt cap a la vagina amb aspecte molt necrosat. L'última revisió quatre anys enrere era normal. S'obtenen inicialment dues mostres: dues extensions citològiques mitjançant un raspallat endometrial i una biòpsia exocervical que es descriu macroscòpicament com a material mucoide. Després del seu diagnòstic inicial, arriba una tercera mostra que correspon a una expulsió espontània de la mateixa massa, de mida considerable (9 × 8,5 × 2,2 cm).

Estudi citològic

En l'estudi citològic s'observen extensions amb fons marcadament hemàtic i abundant cel·lularitat constituïda per cèl·lules atípiques amb nuclis grans, irregulars, hiper cromàtics, amb escàs citoplasma, queratinització, i presència d'algunes cèl·lules atípiques fusocel·lulars i marcada necrosi (Figs. 1-3).

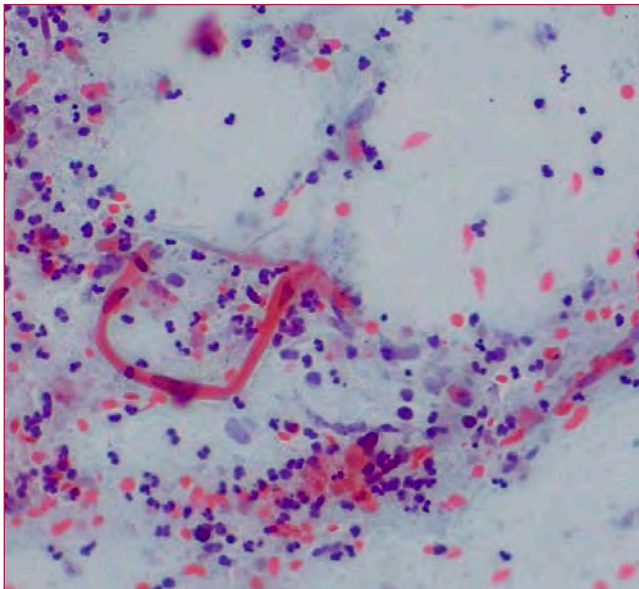


Figura 1. Citologia del raspallat.

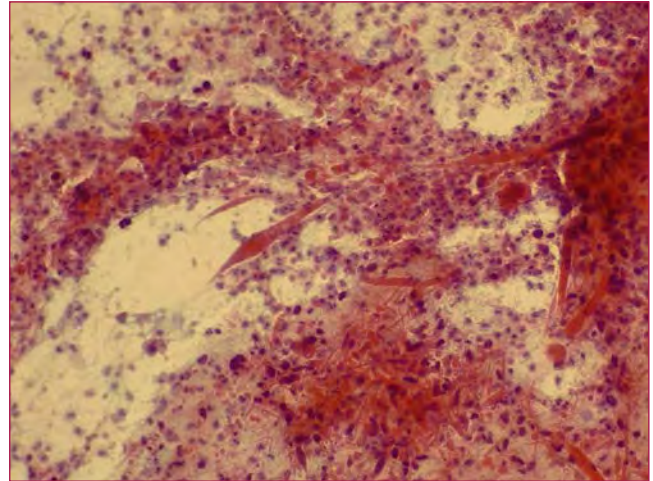


Figura 2. Citologia del raspallat.

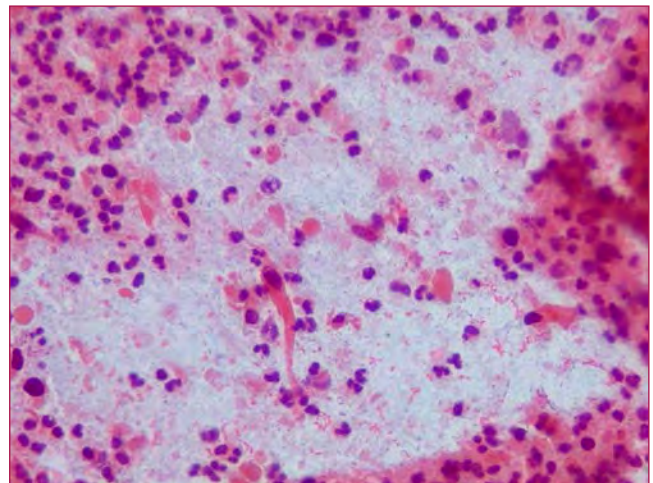


Figura 3. Citologia del raspallat.

Davant la imatge citològica descrita, podríem pensar en varis diagnòstic diferencials, des de tumors epitelials, com podria ser el carcinoma escatós (per la presència del fons necròtic, la coloració orangòfila/eosinòfila dels citoplasmes i les característiques morfològiques de les cèl·lules), a diversos tipus de tumors mesenquimals.

Estudi histològic

L'estudi histològic de la primera biòpsia, es descriu com a teixit constituït quasi en la seva totalitat per a teixit necròtic amb àrees perifèriques de teixit fibroleucocitari barrejat amb escasses cèl·lules amb nuclis irregulars hiper Cromàtics amb marcada atípia citològica, alguns pleomòrfics i altres ovals o fusiformes, envoltats per citoplasmes amplis, eosinòfils. La segona biòpsia es descriu de manera molt similar a l'anterior, afegint la presència de multinucleació i l'observació d'algunes figures mitòtiques, algunes de les quals amb atípia (Fig. 4).

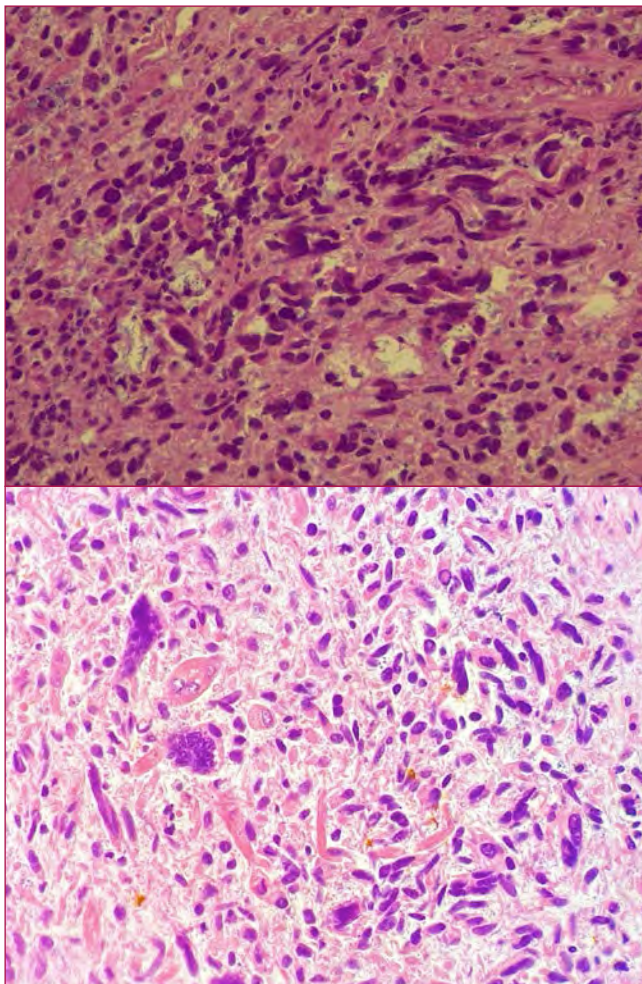


Figura 4. Imatge de la primera biòpsia.

Davant la dificultat per a reconèixer l'origen del teixit neoplàsic, i sospitant de la possibilitat que fos algun tipus de neoplàsia maligne sarcomatoide, es realitzen tècniques d'immunohistoquímica per a decantar-se cap a un tumor de tipus epitelial o de tipus mesenquimal. Les tècniques es realitzen sobre la segona biòpsia, ja

que l'extensió de teixit de la primera era bastant limitat. Els marcadors que se seleccionen són Caldesmon, Desmina i Actina, per a reconèixer un component mesenquimal, i la CK AE1/AE3, epitelial. (Taula 1)

Positiu	Negatiu
Actina +	Caldesmon -
Desmina +	CK AE 1/3 -

Taula 1. Resultat de la immunohistoquímica.

Després d'observar les extensions i les biòpsies, i de valorar les proves immunohistoquímiques, el cas es va diagnosticar de Leiomioma.

Discussió

Els sarcomes primaris al tracte genital femení són poc freqüents, sent els uterins els més comuns. Aquests tenen un comportament molt agressiu, amb tendència a recidivar i fer metàstasis, i per tant tenen molt mal pronòstic. Poden ser purs (sols component sarcomatós) o mixtes (component epitelial i sarcomatós). Dels sarcomes uterins, el més comú és el leiomioma (aprox. 40-50 % dels casos) i afecta més freqüentment en dones de més de 50 anys. La seva principal clínica és:

- Massa pèlvica.
- Sagnat vaginal.
- Pot donar dolor pèlvic/abdominal.
- Poden haver símptomes regionals en tracte gastrointestinal i urinari.

En aquest tipus de neoplàsia s'observen principalment cèl·lules fusiformes, atípia nuclear, cèl·lules multinucleades, necrosi i mitosi (en diferents proporcions i graus d'atípia segons el subtipus). Els marcadors immunohistoquímics que donen positiu són els de tipus mesenquimal com l'Actina i la Desmina, i la Caldesmon sempre que no sigui una variant mixoide o sigui un tumor molt desdiferenciat. Les citoqueratines, al ser un marcador epitelial, són negatives.

De les característiques citològiques observades, tant la necrosi com la presència de cèl·lules amb atípia i cèl·lules fusiformes, es poden associar a aquest diagnòstic, tot i que la citologia no és suficient per a realitzar-lo. Les característiques cel·lulars observades en la histologia, juntament amb la clínica i el resultat de la immunohistoquímica, ha estat la clau per a poder arribar al diagnòstic final.

Conclusions:

- En el diagnòstic citològic de lesions a l'aparell reproductor, tot i ser la patologia d'origen epitelial la més freqüent, hem de tenir en compte la possibilitat de tumors de tipus mesenquimal.
- Realitzar un diagnòstic de Leiomioma únicament amb l'observació de la citologia és molt complicat. De totes maneres, és un diagnòstic a tenir en compte i a afegir en el llistat de diagnòstics diferencials davant l'observació d'algunes de les imatges citològiques descrites.
- Els marcadors immunohistoquímics són de gran ajuda quan tenim la sospita de tumors mesenquimals, davant l'existència de diferents tipus de neoplàsies malignes amb característiques similars.
- L'Actina i la Desmina era esperable que fossin positives en el cas dels tumors mesenquimals, i la Citoqueratina negativa ens confirma que no és epitelial.
- La Caldesmon (marcador muscular) hagués estat esperable que fos positiu, però la bibliografia diu que en cas de pobrament diferenciat o mixoid la seva expressió pot ser molt pobre. ■

Bibliografia

1. WHO, Classification of Tumors: Female Genital Tumors, 5th Edition, 2021.
2. SOLOMON, D, NAYAR, R, KURMAN, R.J.; DAVEY, D.D, WILBUR, D.C. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. (second edition), Springer, 2004.
3. D'ANGELO, E. Uterine sarcomas: immunohistochemical and molecular alterations with prognostic implications, Tesis doctoral, Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Ciències Morfològiques. Novembre 2013, disponible en <http://hdl.handle.net/10803/129160>.
4. VARGAS-HERNÁNDEZ, V. M. SOSA-Durán, E. E-. Carcinosarcoma uterino. Neoplasia rara y mortal. Rev Hospital Juárez Mexico. Medigraphic.org. 2018, disponible en <https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2018/ju181f.pdf>.

Carcinoma serós d'ovari en citologia de líquids de cavitats: Experiència al nostre centre

L. Codina; N. De la Torre; O. Rosiñol; C. Vergara; V. Villa; F. Sant.
 Servei d'Anatomia Patològica. Althaia. Xarxa Assistencial Universitària de Manresa.

Introducció

El carcinoma serós d'ovari és una neoplàsia epitelial maligne que en la última classificació de la OMS de càncer d'ovari, es divideix en carcinoma serós d'alt i baix grau. Encara que tenen terminologia comuna, són neoplàsies amb vies patogèniques i de comportament ben diferenciades.

El carcinoma serós d'alt grau és la neoplàsia maligne d'ovari més freqüent, correspon al 70 % del total i és el vuitè tumor maligne més freqüent en les dones. La incidència és més alta en la població blanca. És un tumor altament agressiu i la taxa de supervivència als 5 anys del diagnòstic, és entre el 15-55 %.

Les franges d'edat en les quals pot aparèixer són àmplies, però la mitjana d'edat és als 65 anys. A més de l'edat, altres factors de risc són la història familiar de càncer de mama i/o ovari, així com la nuliparitat. Factors que esdevenen protectors són la multiparitat, la lactància materna, les pastilles anticonceptives, la menarquia tardana o la menopausa precoç.

L'origen dels carcinomes serosos d'alt grau ha estat àmpliament debatut i actualment es considera que la gran majoria s'originen a l'epiteli de la trompa de Fal·lopi, concretament a la fimbria, la seva part més distal. La patogènia molecular, en un percentatge elevat dels casos, involucra mutacions P53 amb pèrdua del control del cicle cel·lular i mutacions en gens de la línia germinal BRCA1/2. Les pacients tenen una clínica de símptomes abdominopèlvics inespecífics, i la gran majoria tenen el marcador CA-125 elevat en sèrum, un marcador que, no obstant és inespecífic ja que el trobem elevat en moltes altres patologies.

La majoria de pacients arriben en estadis avançats de la malaltia, presentant ascitis o vessament pleural. Per tant, la citologia d'aquests líquids esdevé fonamental en el diagnòstic inicial del carcinoma serós d'alt grau.

Hem fet una revisió retrospectiva dels diagnòstics de carcinoma serós d'ovari en el nostre hospital a partir de les citologies de líquids de cavitats de les mostres de líquids pleurals, pericàrdics, ascítics i rentats peritoneals, entre els anys 2017 i 2021.

Durant aquest període tenim registrades 1765 mostres de líquids de cavitats (l. pleural, l. pericàrdic, l. ascític/rentat peritoneal). Un 12 % d'aquestes mostres (217), van ser diagnosticades de malignes. Els adenocarcinomes d'origen ginecològic són els més freqüents en els l. ascítics/rentats peritoneals, seguit dels adenocarcinomes d'origen digestiu. Per contra, en els líquids pleurals, els carcinomes d'origen ginecològic són el segon més freqüents, després dels carcinomes d'origen pulmonar. No tenim cap cas de carcinoma d'origen ginecològic en líquids pericàrdics (Fig. 1).

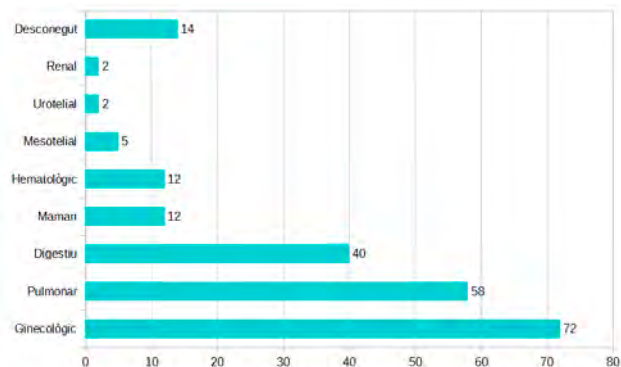


Figura 1. Distribució de citologies de líquids malignes (2017-2021) segons origen primari.

Dins dels carcinomes d'origen ginecològic, el 78 % són d'origen ovàric i d'aquests, el 93 % correspon a un carcinoma serós d'alt grau.

La citologia ha estat decisiva en el diagnòstic de la meitat dels casos (27/52). Són aquells en què la pacient no té un diagnòstic previ i debuta amb ascitis o vessament pleural. La confirmació histològica posterior a aquestes citologies diagnòstiques, s'ha realitzat en el 60 % dels casos (16/27), i en tots ells hi ha hagut concordança diagnòstica.

També tenim líquids d'estadiatge de carcinomes ja diagnosticats per biòpsia prèviament o simultàniament. En aquests casos, la majoria de marcadors immunohistoquímics per tipificar el tumor els realitzem en la biòpsia. La quantitat de rentats peritoneals que tenim és poc nombrosos perquè actualment la cirurgia de càncer d'ovari en estadis avançats es realitza fora del nostre hospital.

Com arribem al diagnòstic?

En el nostre laboratori, els líquids els rebem majoritàriament en fresc. Després de fer-ne una descripció macroscòpica de volum i color, passem al centrifugat i recuperació del sediment. Per cada líquid, de rutina, en fem 2 tècniques, una extensió de citologia líquida, que es tenyeix amb Papanicolau i un bloc cel·lular, que es fixa en formol i es processa com a teixit. Prèviament s'aglutina amb Histogel, en cas que sigui necessari.

Troballes citològiques

Les extensions del carcinoma serós d'ovari normalment són bastant cel·lulars, hi trobem cel·lularitat neoplàsica acompanyada amb més o menys mesura de cèl·lules mesotelials i cel·lularitat inflamatòria.

Les cèl·lules tumorals formen grups tridimensionals, molts d'ells amb estructures papil·lars, barrejats amb cèl·lules disperses. Les cèl·lules són grans i pleomòrfiques, amb vacuoles citoplasmàtiques de diferents mides i marcada atípia nuclear. El nucleòl pot ser prominent (Fig. 2). És freqüent observar figures mitòtiques atípiques, així com cossos de psammoma (estructures amb calcificacions concèntriques). La seva troballa s'associa a carcinoma ovàric papil·lar però no són diagnòstiques perquè les podem trobar en altres patologies (Fig. 3).

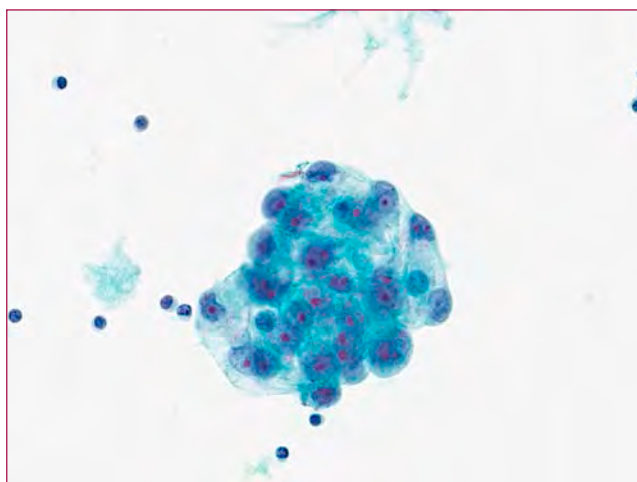


Figura 2. Carcinoma serós ovàric (Pap, 40x).

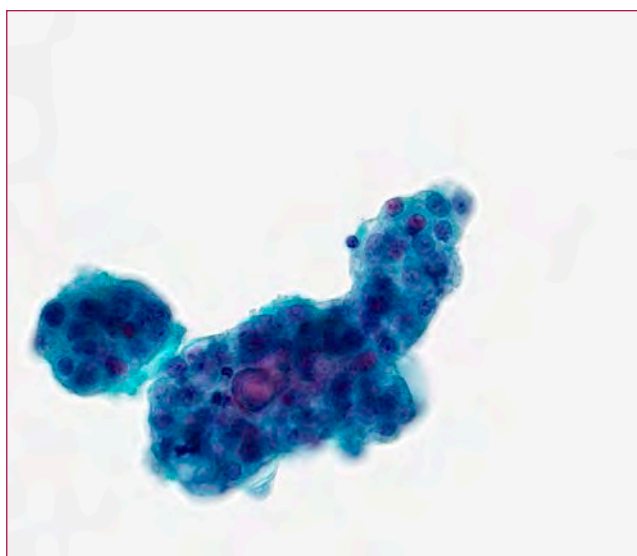


Figura 3. Cos de psammoma en grup papil·lar (Pap, 40x).

Els blocs cel·lulars revelen aspectes histològics de la neoplàsia (Fig. 4).

Tant els blocs com les extensions, ens permeten realitzar marcadors d'immunohistoquímica per fer un diagnòstic el més acurat possible. En el nostre laboratori preferim fer-ho sobre el bloc cel·lular sempre que sigui possible.

Les cèl·lules del carcinoma serós d'ovari d'alt grau són positives per WT1, p16, Pax8, CK7. Característicament tenen un patró de tinció de p53 mutat amb sobreexpressió en la majoria dels casos (tinció nuclear en més del 80 % de les cèl·lules) o nul·la expressió (Fig. 5). L'index de proliferació amb Ki-67 és elevat.

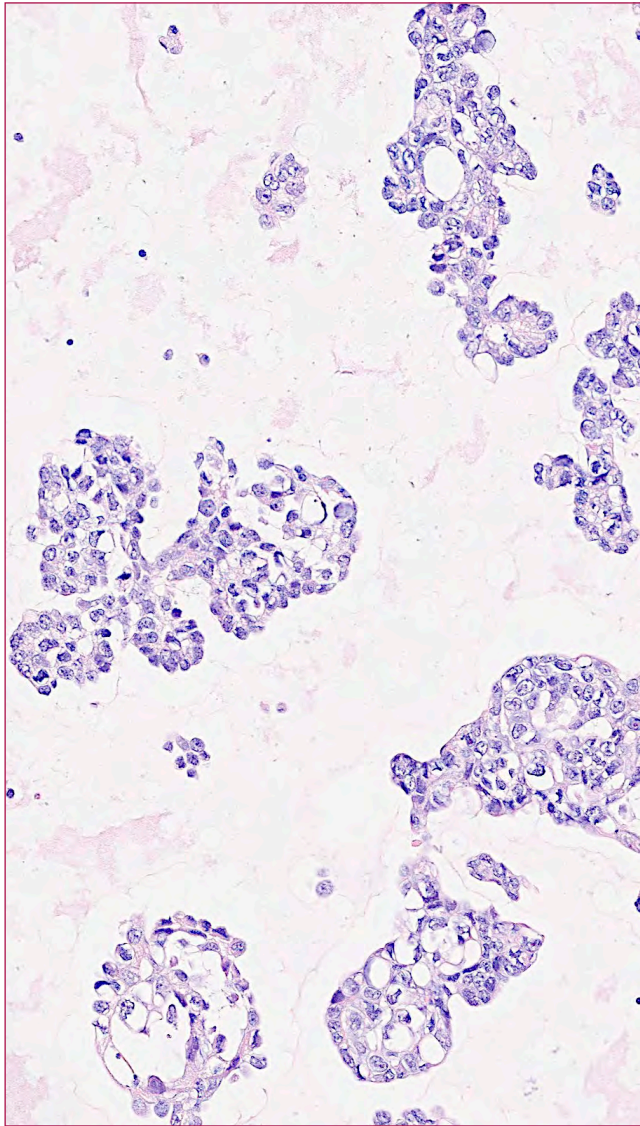


Figura 4. Bloc cel·lular amb grups papil·lars.

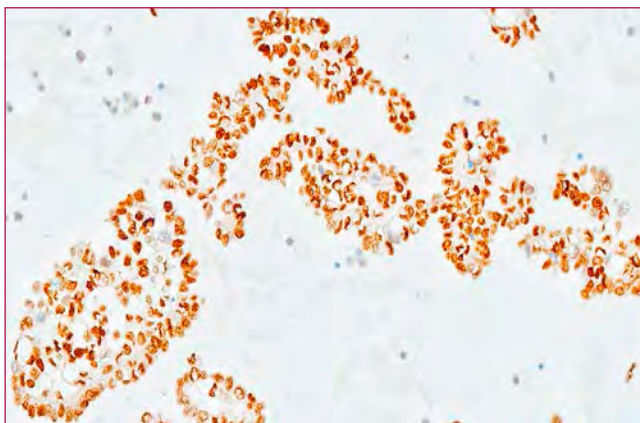


Figura 5. p53 patró mutat (40x).

Diagnòstic diferencial

El diagnòstic diferencial per citologia es planteja principalment amb cel·lularitat mesotelial ja sigui reactiva o maligne i amb altres tipus de carcinomes.

1. Cel·lularitat mesotelial benigne/neoplàsica

Per realitzar el diagnòstic diferencial, en primer lloc ens fixarem en l'existència d'una o dues poblacions cel·lulars. Les característiques citològiques de les cèl·lules mesotelials les coneixem bé: cèl·lules rodones, de nucli central o excèntric, mono o binucleació, de cromatina fina amb membrana nuclear regular i citoplasmes densos. Tot i així a vegades presenten característiques molt reactives amb nucleòls evidents, anisonucleosis, vacuolització del citoplasma, mitosis, disposició en grups de dos o més cèl·lules adosades amb finestres, en boles de marges festonejats, que morfològicament ens plantegen el diagnòstic diferencial amb cel·lularitat epitelial maligne.

Arribat aquest punt ens anirà bé fer tècniques d'immunohistoquímica. Els dos marcadors que més usem són la Calretinina (positiu en cèl·lules mesotelials i negatiu en epitelials) i Ber-Ep4 (positiu en adenocarcinomes i negatiu en cèl·lules mesotelials). Hi podem afegir CK5/6 i CEA segons el cas.

2. Adenocarcinomes de diferents orígens

Les característiques citològiques entre els diferents adenocarcinomes són bastant similars, amb alguns trets característics segons origen o tipus histològic, però no diagnòstics, com la vacuolització citoplasmàtica, la disposició en grups papil·lars i la presència de cossos de psammoma en els adenocarcinomes d'ovari. Per això, moltes vegades necessitem fer immunohistoquímica per conèixer l'origen del tumor primari.

Per escollir quin tipus de marcadors realitzar, el que més tenim en compte és la història clínica de la pacient i els criteris morfològics que ens orienten. El ventall disponible és ampli. Davant una sospita d'origen ginecològic, realitzem Pax8, CK7, Receptors hormonals d'estrògens i progesterona, WT1, p53 i p16. La interpretació dels resultats dels marcadors s'ha de fer en conjunt, per augmentar la sensibilitat i especificitat.

Els trets morfològics i el perfil immunohistoquímic en que utilitzem, depenent del cas, bàsicament calretinina, CK20, RHormonals, BerEp4, CK7, Pax 8, WT1, p16 i p53, ens permet arribar al diagnòstic citològic de Carcinoma serós ovaric d'alt grau.

Conclusions

- La citologia dels líquids ascítics i pleural és d'utilitat en el carcinoma serós d'ovari. Una dona que es presenta amb vessament ascític i la citologia mostra grups papil·lars i cel·lularitat atípica amb abundants vacuoles citoplasmàtiques, obliga a pensar com a opció diagnòstica amb un carcinoma serós d'alt grau.
- El resultat d'una citologia positiva es relaciona amb estadis avançats de la malaltia.
- El bloc cel·lular permet fer un ampli ventall de marcadors immunohistoquímics, que en els carcinomes serosos d'ovari, ens acosten a un diagnòstic citològic molt precís. Això és d'especial importància en el diagnòstic inicial davant d'un vessament ascític.
- Hi ha una alta correlació diagnòstica entre la citologia del vessament i l'estudi histopatològic posterior.
- Els trets morfològics del carcinoma serós d'ovari en líquids són ben coneguts, que, juntament amb la histomorfologia del bloc cel·lular i el panell immunohistoquímic adequat, permet el diagnòstic de Carcinoma serós d'alt grau d'origen ovàric/tubàric/superfície peritoneal. ■

Bibliografia

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours. International Agency for Research on Cancer;2020. (WHO classification of tumours series, 5th ed; vol 4)
2. Akriti Bansal, et al. Morphologic and Immunocytochemical Features of High-Grade Serous Carcinoma of Ovary in Ascitic Fluid Effusion and Fine-Needle Aspiration Cytology. *Am J Clin Pathol* July 2020;154:103-114 DOI: 10.1093/AJCP/AQAA028.
3. Felipe Serman V, Miguel Saavedra C. Càncer serosopèlvico de alto grado: evidencia sobre su origen en la trompa de Falopio. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2015;80(5):414-420
4. Michael-Antony Lisio et al. High-Grade Serous Ovarian Cancer: Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Stanpoints. *Int. J. Mol. Sci.* 2019,20,952; doi:10.3390/ijms20010952
5. Yuichiro Hatano, MD, PhD et al. A Comprehensive Review of Ovarian Serous Carcinoma. *Adv Anat Pathol* 2019;26:329-339)
6. Naz, et al. Role of peritoneal washing cytology in ovarian malignancies: correlation with histopathological parameters. *World Journal of Surgical Oncology.* 2015.13:315
7. Zhang X et al. Improving the cytological diagnosis of high-grade serous carcinoma in ascites with a panel of complementary biomarkers in cell blocks. *Cytopathology.* 2018;29:247-253.
8. Bunde S. et al. Educational case: High-Grade Serous Carcinoma of the Ovary. *Academic Pathology.* 2021, Volume 8.
9. Bibbo M, Wilbur D. *Comprehensive Cytopathology.* 3rd ed. Elsevier;2008.

Metastasi axil·lar d'adenocarcinoma serós d'alt grau ovàric

Míriam Castella i Rufat; Francesc Tresserra Casas; Olga Luque Marcos; Carmen Fernandez-Cid Villasenín; Gemma Fabra Pañella; Maria Dolors Amalrich Siurana.

Salut de la dona Dexeus-Hospital Universitari Quirón Dexeus. Barcelona.

Introducció

El càncer d'ovari és una de les principals causes de mortalitat d'entre totes les neoplàsies ginecològiques, i el carcinoma serós d'ovari d'alt grau n'és el subtipus més freqüent i més letal. L'afectació ganglionar axil·lar és molt infreqüent i quan ho fa, aquest subtipus és el més comú.

Presentem el cas d'una pacient diagnosticada per citologia de metastasi d'adenocarcinoma en un gangli limfàtic axil·lar amb diagnòstic final de metastasi d'Adenocarcinoma Serós d'Alt Grau Ovàric.

Cas clínic

Dona de 67 anys, que visita urgències per dolor abdominal de 12 hores d'evolució, que no millora tot i la presa d'analgèsics i antiinflamatoris. La pacient informa que havia iniciat la primera dosi de quimioteràpia feia tres dies per una carcinomatosi peritoneal en estudi amb sospita de neoplàsia d'ovari.

A urgències es fa una exploració física de la pacient, es demana una anàlítica amb serologia completa i es revisen els informes i les proves prèvies fetes fins al moment. Una d'aquestes proves és una TC de tòrax-abdomen i pelvis on destaquen, entre altres coses a part de la imatge voluminosa en relació al procés ovàric, la presència d'adenopaties axil·lars esquerres indeterminades de 13 mm de diàmetre aproximat. Es realitza una ecografia ginecològica (Es visualitza conglomerat tuboovàric bilateral compatible amb creixement neoforatiu. Probable carcinomatosis), una mamografia (Mames de predomini adipós sense signes d'alerta actuals) i una ecografia mamària (Adenopaties d'aspecte ecogràfic metastàtic en aixella esquerra) que es punciona i s'envia al laboratori de citologia.

La citologia mostrava un fons brut amb limfòcits madurs, cèl·lules reticulars, histiòcits, plaques connectiu adiposes i grups densos de cèl·lules glandulars amb citoplasmes vacuolats, nuclis hipertròfics irregulars i nuclèols prominents. El resultat citològic va ser d'«Extensió compatible amb procés maligne. Metàstasi d'adenocarcinoma.» (Fig. 1).

Amb aquest resultat es va programar una biòpsia per punció on en els talls histològics es podia veure fragments de tumoració constituïda per glàndules, algunes d'elles de patró cribiforme o sòlid amb nuclis grans, irregulars i hipercromàtics, així com abundants figures de mitosis atípiques. Els citoplasmes eren lleugerament eosinòfils i de contorns imprecisos. L'estroma amb retracció desmoplàstica; focalment i en la perifèria d'alguns dels fragments, hi havia teixit limfoide. Amb això el resultat anatomopatològic va ser de «Carcinoma metastàtic» (Fig. 2).

Es va realitzar tota una bateria d'himmunohistiquímica per identificar l'origen del tumor (WT-1, Receptors d'Estrògens i Ki67 (90 %) van ser positius i per contra, GATA-3, GCDFP-15, mamoglobulina, p53, Napsina i Receptors de Progesterona van ser negatius) aquests resultats, conjuntament amb el patró morfològic observat, van orientar cap a un origen ovàric i més possiblement cap a un «Carcinoma serós d'alt grau ovàric» (Fig. 3).

Sincrònicament a aquests resultats i seguint el curs clínic, la pacient va ser intervinguda amb cirurgia citoreductora per càncer d'ovari via laparotomia directa. El resultat va ser de carcinoma serós infiltrant d'alt grau que afectava a ovari dret i esquerre, serosa uterina a nivell de cèrvix posterior i peritoneu prevesical, així com un gangli limfàtic pelvià amb micrometastasi intracapsular.

En el últim TC de la pacient no s'observa progressió de la malaltia.

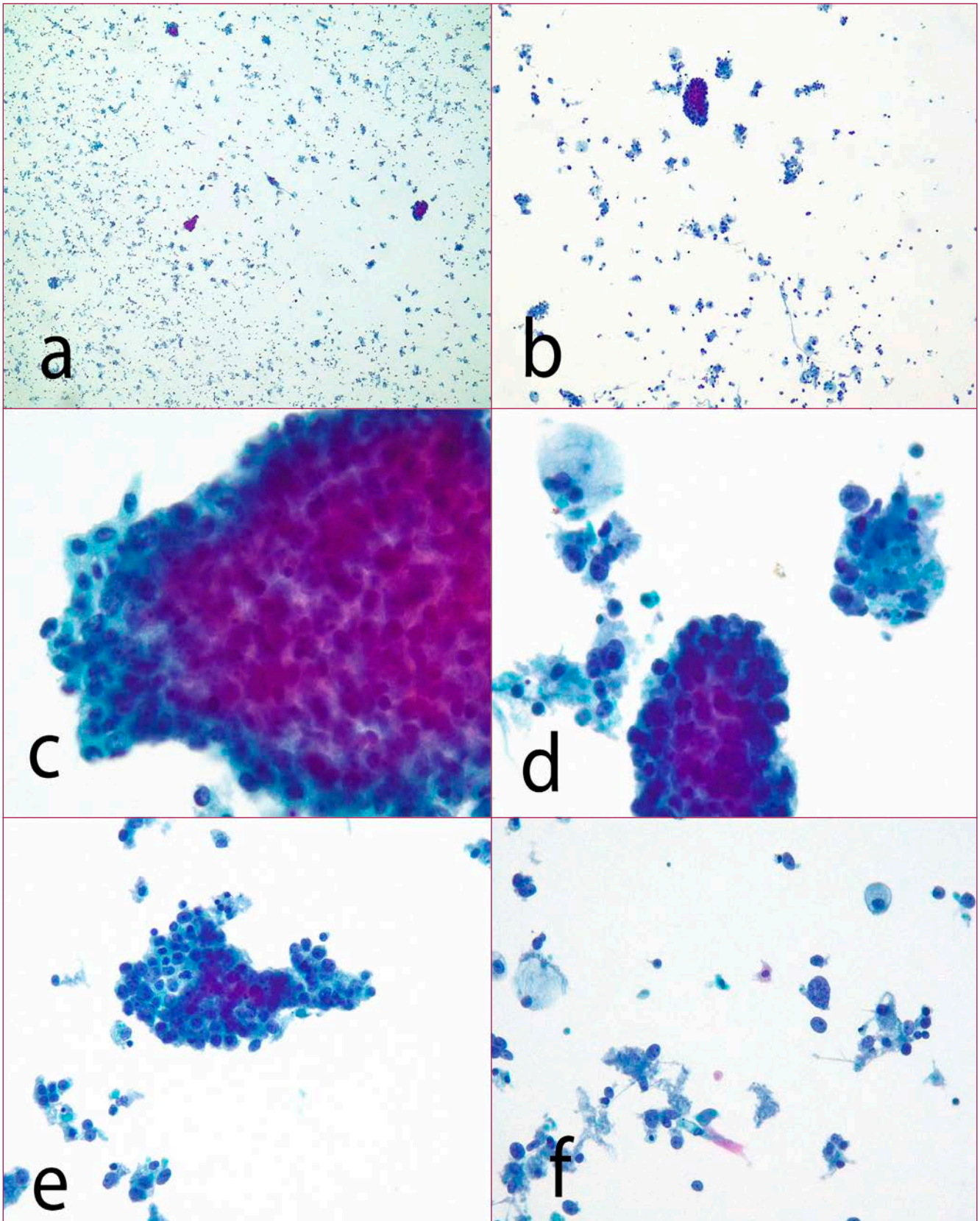


Figura 1. (a-b): Citologia gangli axil·lar. Fons brut amb limfòcits madurs, cèl·lules reticulars, histiòcits, plaques connectiu adiposes i grups densos de cèl·lules glandulars (a i b). Grups densos de cèl·lules glandulars. Nuclis hipertròfics amb nuclèol marcat (c-e).

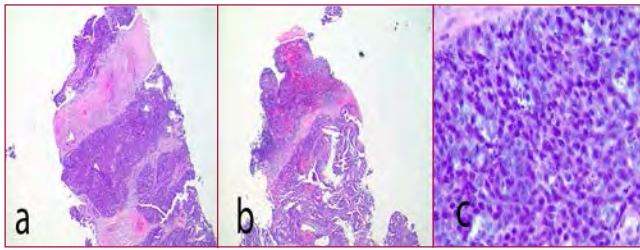


Figura 2. Biòpsia per punció. La histologia mostra un patró sòlid de la lesió (a) i en àrees un patró papil·lar (b). Presència d'abundants mitosis atípiques (c).

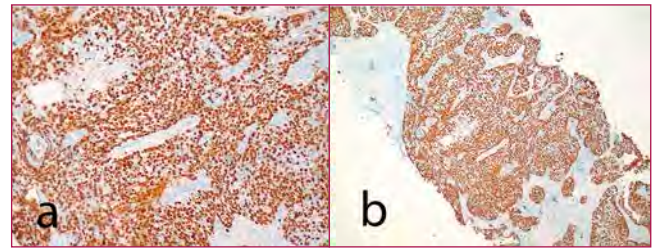


Figura 3. Tincions immunohistoquímiques positives per Ki67 (A) i WT-1 (B).

Discussió

Tot i la seva baixa incidència, el càncer d'ovari, és una de les principals causes de mortalitat i morbiditat d'entre totes les neoplàsies ginecològiques, sent un problema de salut pública. El fet que la seva simptomatologia clínica específica no es presenti fins que la neoplàsia s'ha estès, contribueix a ser un factor determinant en la seva alta mortalitat. Dades de la OMS estimen que cada any es diagnostiquen 225.500 casos i d'aquestes pacients, 144.000 no sobreviuen a la malaltia. Això fa que ostenti el setè lloc en l'escala de càncers més comuns i la vuitena posició de causa de mort relacionada amb el càncer entre totes les dones del món (la cinquena a nivell de països occidentals)^{1,2,3,4}.

Dins el càncer d'ovari, trobem els càncers d'ovari epitelials (90 %), que engloba a 4 subtipus histològics ben definits: serós, mucinos, endometriode i de cèl·lules clares, noms derivats de de la seva morfologia cel·lular i arquitectura tissular. A la vegada, tant el subtipus endometriode com el serós, tenen un grau tumoral assignat, que permet fer consideracions terapèutiques diferents^{5,6}.

En el nostre cas es tractava d'un carcinoma serós d'ovari d'alt grau (HGSOC), el subtipus més freqüent i més letal (70-80 % de totes les morts per carcinoma d'ovari)^{6,7}. Es caracteritza per ser una malaltia que rarament és diagnosticada en les fases inicials (13 % en estadi I o II), metastàsica, amb una alta recurrència de la malaltia, resistent a múltiples fàrmacs i d'elevada mortalitat (55 % supervivència als 10 anys en estadi inicial i un 15 % en estadi avançat)⁸. El seu origen ha sigut discutit durant temps, ja que és l'únic càncer epitelial sense una lesió precancerosa prèvia, però a dia d'avui es reconeix que, la majoria, s'originen en l'epiteli de les trompes de Fal·lopi^{9,10}.

La primera teoria defensava l'origen ovàric, ja que, segons aquesta, el risc de presentar un HGSOC és directament proporcional al nombre de cicles ovulatoris

que tingui la dona al llarg de la seva vida; l'«ovulació Incessant», la va anomenar Fathalla al 1971, i repercuteix en la formació d'uns quist d'inclusió cortical, deguts a la reparació i regeneració epitelial de la superfície de l'ovari que conjuntament amb el dany cel·lular que causa el micro ambient existent, afavoreixen la carcinogènesis del HGSOC. Va ser més tard al 1999, quan Dubeau va teoritzar en la idea que derivaven del sistema Müllerià secundari, ja que histològicament s'assemblen més a les trompes, i aquestes deriven dels conductes Mülleriàns. Però no va ser fins al 2001 quan Piek i al, van descobrir unes lesions a les trompes de Fal·lopi, que serien els Carcinomes Tubulars Serosos (STIC), molt similars al HGSOC, en pacients portadores de mutacions BRCA. Més tard es demostraria que la p53 te la mateixa mutació als STIC i als HGSOC i que el 52 % de pacients amb HGSOC tenien STIC. Finalment un estudi genètic va demostrar que el HGSOC és més semblant genèticament a les trompes de Fal·lopi que a l'epiteli de la superfície ovàrica.

La seva disseminació intraperitoneal és precoç amb predilecció per l'oment. Els principals òrgans afectats són el fetge, els pulmons i la pleura i pel que fa a les metastasis ganglionars acostumen a ser locoregionals, sent les més freqüents als ganglis limfàtics abdominals (47 %), seguits pels paraaòrtics (38 %), mediastítics (29 %) i pelvians (17 %). L'afectació ganglionar axil·lar és molt infreqüent i quan ho fa, aquest subtipus és el més comú^{1,11, 12,13,14,20,21,22}.

Aquesta raresa fa que sigui de gran importància conèixer l'història clínica de la pacient per poder fer un diagnòstic diferencial amb el càncer de mama metastàsic, que és el pitfall d'aquesta entitat en els ganglis axil·lars, ja que la seva evolució, pronòstic i tractament, són molt diferents en aquestes dues entitats.

Citològicament el HGSOC es caracteritza per la seva marcada atípia nuclear, amb grans nuclis pleomòrfics i hiper cromàtics, que poden ser únics o múltiples,

amb nuclèols grossos, prominents i eosinòfils. També es poden veure cossos de psammoma així com la presència d'abundants figures de mitosis, algunes atípiques⁹.

Donades les circumstàncies que les característiques citopatològiques del carcinoma d'ovari i de mama poden ser molt similars, la citologia ens ajudarà a identificar la cel·lularitat atípica aïllada o formant grups i a vegades papil·les, però no sempre trobarem cossos de psammoma, per això, resultarà de gran importància fer

us de la immunocitoquímica o immunohistoquímica en els casos que es dubti. Resulten ser de gran utilitat el marcador immunocitoquímico GCDFP-15, la mamoglobina i el GATA3 per assignar-li un origen mamari o el WT-1 i la P53 per determinar-ne l'origen ovàric. Un cop sapiguem que és ovàric, amb l'expressió dels marcadors WT-1, CK7, PAX8, P16, RE i RP així com el resultat negatiu de les CK20 podrem dir que estem davant d'un carcinoma serós d'alt grau ovàric^{9,15,16,17,18,19}. ■

Bibliografia

- Jemal, A.; Bray, F.; Center, M.M.; Ferlay, J.; Ward, E.; Forman, D. Global cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2011, 61, 69–90. [CrossRef] [PubMed]
- Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Dikshit, R.; Eser, S.; Mathers, C.; Rebelo, M.; Parkin, D.M.; Forman, D.; Bray, F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* 2015, 136, E359–E386. [CrossRef] [PubMed]
- Berns, E.M.; Bowtell, D.D. The changing view of high-grade serous ovarian cancer. *Cancer Res.* 2012, 72, 2701–2704. [CrossRef] [PubMed]
- Kurman, R.J.; Carcangiu, M.L.; Herrington, C.S.; Young, R.H. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th ed.; WHO: Geneva, Switzerland, 2014.
- Matulonis, U.A.; Sood, A.K.; Fallowfield, L.; Howitt, B.E.; Sehouli, J.; Karlan, B.Y. Ovarian cancer. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2016, 2, 16061. [CrossRef] [PubMed]
- Kurman, R.J.; Shih Ie, M. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised and Expanded. *Am. J. Pathol.* 2016, 186, 733–747. [CrossRef]
- Bowtell, D.D.; Böhm, S.; Ahmed, A.A.; Aspuria, P.-J.; Bast, R.C., Jr.; Beral, V.; Berek, J.S.; Birrer, M.J.; Blagden, S.; Bookman, M.A. Rethinking ovarian cancer II: Reducing mortality from high-grade serous ovarian cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2015, 15, 668–679. [CrossRef] [PubMed]
- Narod, S. Can advanced-stage ovarian cancer be cured? *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2016, 13, 255–261. [CrossRef]
- Lengyel, E. Ovarian cancer development and metastasis. *Am. J. Pathol.* 2010, 177, 1053–1064. [CrossRef]
- Perets, R.; Wyant, G.A.; Muto, K.W.; Bijron, J.G.; Poole, B.B.; Chin, K.T.; Chen, J.Y.; Ohman, A.W.; Stepule, C.D.; Kwak, S.; et al. Transformation of the fallopian tube secretory epithelium leads to high-grade serous ovarian cancer in Brca/Tp53/Pten models. *Cancer Cell* 2013, 24, 751–765. [CrossRef]
- Dvoretzky PM, Richard KA, Angel C, et al. Distribution of disease at autopsy in 100 women with ovarian cancer. *Hum Pathol.* 1988;19:57–63.
- Ozmen V, Asoglu O, Karanlik H, et al. Primary ovarian cancer presenting with axillary lymph node metastases: A report of two cases. *Acta Chir Belg* 2007;107:75–77.
- Orris BG, Geisler JP, Geisler HE. Ovarian carcinoma metastatic to bilateral axillary lymph nodes. A case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999;20:189–90.
- ORRIS B. G, GEISLER J. P, GEISLER H. E. Ovarian carcinoma metastatic to bilateral axillary lymph nodes. A case report. *Eur J Gynaecol Oncol*, 1999, 20 (3) : 189-90.
- Monteagudo C, Merino MJ, LaPorte N, Neumann RD. Value of gross cystic disease fluid protein-15 in distinguishing metastatic breast carcinomas among poorly differentiated neoplasms involving the ovary. *Hum Pathol* 1991;22:368–372.
- Athanassiadou P, Athanasiades P, Kyrkou K, et al. Immuno-cytochemical determination of EGFR, OV 632 and OC 125 in primary ovarian cancer patients *Oncology* 1995;52:145–149.
- Al-Hussaini M, Stockman A, Foster H, McCluggage WG. WT-1 assists in distinguishing ovarian from uterine serous carcinoma and in distinguishing between serous and endometrioid ovarian carcinoma. *Histopathology* 2005;46:468.
- Hashi A, Yuminamochi T, Murata SI, et al. Wilms tumor gene immunoreactivity in primary serous carcinoma of the fallopian tube, ovary, endometrium and peritoneum. *Int J Gynecol Pathol.* 2003;22:374–377.
- KAUFMANN O, DEIDESHEIMER T, MUEHLENBERG M, DEICKE P, DIETEL M. Immunohistochemical differentiation of metastatic breast carcinomas from metastatic adenocarcinomas of other common primary sites. *Histopathology*, 1996, 29 (3) : 233-40.
- CHEN S. S, LEE L. Incidence of para-aortic and pelvic lymph node metastases in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynaecol Oncol*, 1983, 16 (1) : 95-100. 4. BEREK J. S, HACKER N. F. *Practical Gynaecologic Oncology*, Baltimore, Williams & Wilkins, 1994.
- Bonnefoi H, A'Hern RP, Fisher C, et al. Natural history of stage IV epithelial ovarian cancer. *Am J Clin Oncol.* 1999;17:767–775.
- Cormio G, Rossi C, Cazzolla A, et al. Distant metastases in ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13:125–129.

Tumors fusocel·lulars en citologia cervico-vaginal, revisió a propòsit d'un cas

Griselda Estragué Bartomeu; Edurne Gómez Villaverde; Cèlia Orrit Brossa; Tamara Ruiz Barea; Eva Maria Bailón Fernández.

Anatomia Patologica Hospital Sant Jaume de Calella. Corporació de Salut del Maresme i la Selva. Calella.

ABSTRACT:

Els tumors fusocel·lulars mesenquimals o sarcomatosos com a presentació inicial en la citologia cervicovaginal són poc habituals. Presentem el cas d'una pacient de 53 anys, amb antecedents de patologies endometrials benignes i un carcinoma de mama tractat amb mastectomia i hormonoteràpia fa 3 anys. Actualment acut per citologia cervicovaginal de control que es diagnostica de tumor indiferenciat d'alt grau de patró fusocel·lular, evidenciant cèl·lules fusiformes tumorals, marcadament atípiques, disposades en grups desordenats i aïllades. A propòsit d'aquest cas es realitza una revisió citològica de les cèl·lules fusiformes benignes o neoplàsiques, que es poden visualitzar en la citologia cervicovaginal.

Introducció

Els tumors fusocel·lulars mesenquimals o sarcomatosos com a presentació inicial en la citologia cervicovaginal són poc habituals. Presentem un cas de tumor indiferenciat d'alt grau de l'endometri, on la citologia cervicovaginal de control va evidenciar cèl·lules fusiformes tumorals, marcadament atípiques, en grups desordenats i aïllades. A propòsit d'aquest cas es realitza una revisió citològica de les cèl·lules fusiformes benignes com metaplàsia escamosa atípica, reaccions granulomatoses o teixit fibrós, o malignes com carcinoma escamós, alguns adenocarcinomes i sobre tot diferents sarcomes, que són els que eminentment presenten formes fusocel·lulars que es poden visualitzar ocasionalment en la citologia cervicovaginal.

Cas clínic

Dona de 53 anys, amb antecedents d'hiperplàsia endometrial simple sense atípia, salpingo-

ooforectomia bilateral per endometriosis ovàrica als 45 anys i tumorectomia per carcinoma lobel·lar infiltrant als 50 anys, en tractament amb hormonoteràpia, amb revisions habituals ginecològiques cervicovaginals normals i sense aparent simptomatologia clínica de sagnat vaginal. En l'última revisió la citologia ginecològica va mostrar un gran nombre de cèl·lules fusiformes atípiques, aïllades o en grups desordenats, sobre fons brut necròtic i hemàtic, preferentment localitzades en la zona endocervical de l'extensió citològica (Fig. 1), amb cèl·lules endocervicals i escamoses dintre de la normalitat (Fig. 2). Les cèl·lules atípiques mostren marcada anisocitosi i anisocariosi, nuclis grans i majoritàriament elongats, alguns amb nuclèol, i amb presència de figures de mitosi atípica (Figs. 3, 4 i 5).

Diagnòstic citològic: Positiu per a cèl·lules malignes, compatible amb TUMOR INDIFERENCIAT DE PATRÓ FUSOCEL·LULAR MALIGNE.

Discussió i conclusions:

La troballa de cèl·lules fusiformes en les extensions cervicovaginals no es infreqüent. La majoria d'aquestes cèl·lules corresponen a alteracions benignes de l'epiteli vaginal o cervical, com algunes cèl·lules metaplàstiques immadures, fibroblasts de l'estroma reactiu en zones d'erosió/ulceració cervical o histiòcits epitelioides en els quadres de reacció granulomatosa¹.

Menys freqüent es la presència de cèl·lules fusiformes de tumors malignes ginecològics, tal com succeeix en el present cas. Cèl·lules que poden tenir origen

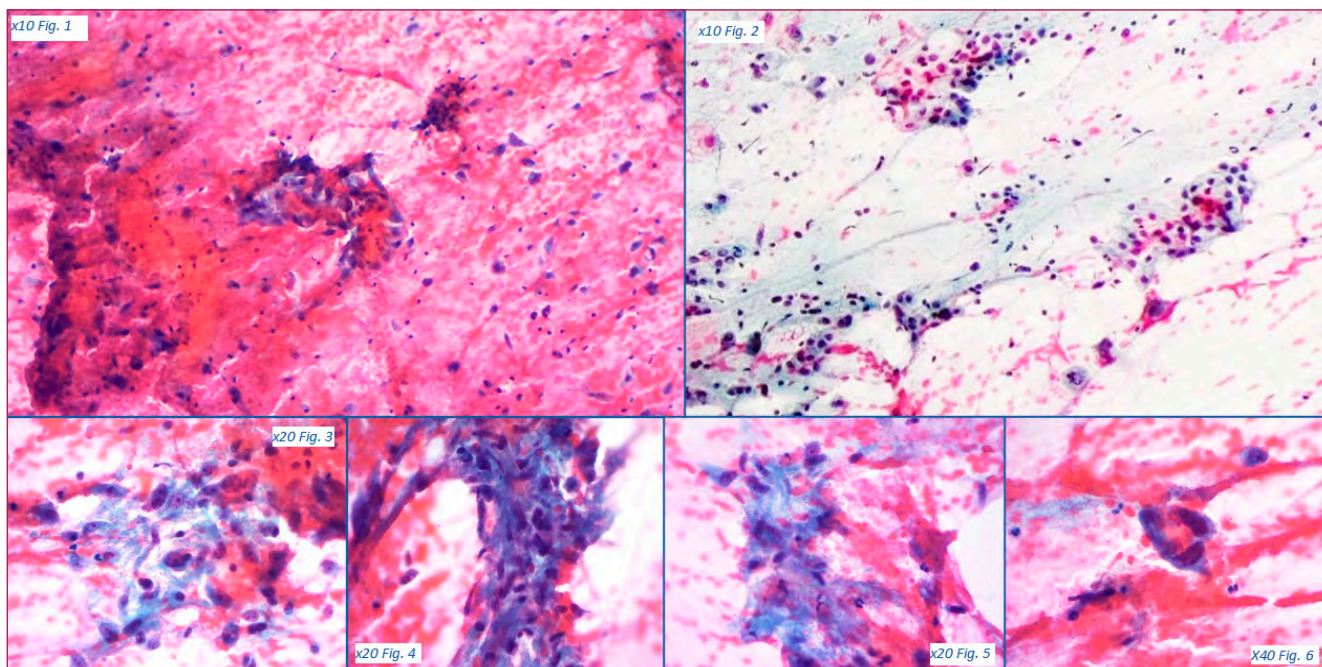


Figura 1. Cèl·lules atípiques sobre el fons marcadament hemàtic de la citologia cervicovaginal (Pap 10×).

Figura 2. Cèl·lules endocervicals de característiques benignes de la mateixa citologia (Pap 10×).

Figures 3, 4 i 5. Grups desordenats de cèl·lules fusiformes atípiques (Pap 20×).

Figura 6. Detall de cèl·lula atípica amb característiques més epitelials (Pap 40×).

epitelial-mesenquimal (carcinosarcoma), en l'estroma endometrial o en el múscul llis com els leiomiomes quan envaeixen la cavitat endometrial^{2,3}.

El tumor de l'estroma endometrial afecta dones d'entre 42 i 53 anys, compren menys del 1 % dels tumors ginecològics. Entre els factors de risc es troben la radioteràpia prèvia i factors hormonals. La supervivència varia molt depenent del grau histològic del tumor^{2,3}.

El carcinosarcoma representa el 2 o 3 % dels tumors uterins, exhibint un component epitelial maligne i un component sarcomatós, en alguns es poden diferenciar elements heteròlegs, principalment os, cartílag o múscul estriat. La majoria són dones menopàusiques entre els 61 i 69 anys, i amb factors de risc reconeguts: obesitat, hipertensió, nul·liparitat, alts nivells d'estrògens, pacients amb tractament hormonal (tamoxifè) i amb antecedents d'irradiació pèlvica³.

Diagnòstics diferencials

Davant d'aquesta citologia, es pot descartar que es tracti d'un carcinoma escamós o diferents adenocarcinomes ginecològics que, per la seves característiques i perquè són més habituals en la pràctica citològica, no solen

plantejar dificultats diagnòstiques, per tant s'obren diferents diagnòstics diferencials a revisar:

Metaplàsia escamosa immadura o atípica: El fons de la citologia amb la metaplàsia escamosa es net, no s'acompanya d'hemorràgia ni necrosi. Sovint en la metaplàsia escamosa hi ha certa queratinització dels citoplasmes i els nuclis solen ser més monomorfs que en la citologia del cas (Figs 8 i 9).

Reacció granulomatosa: El fons també pot ser hemàtic i/o necròtic però els feixos de cèl·lules epitelioides tenen polaritat conservada i bona orientació. Els nuclis són elongats però sovint s'identifiquen formes en sabatilla típica de les cèl·lules d'origen histiocitari, encara que puguin tenir nuclèol la cromatina es més fina i amb poc protagonisme i no mostren anisocitosi ni anisocariosi (Figs 11, 12 i 13).

Teixit fibrós benigne: el teixit fibrós benigne mostra fibroblasts amb nuclis allargats però no en forma de sabatilla, es troben molt ben orientats en feixos i el citoplasmes molt transparents són difícils d'individualitzar (Fig. 15).

Leiomioma: En aquest cas no es disposa de citologia amb representació d'aquesta entitat per a poder comparar.

SESSIÓ CITOTECNÒLEGS: CITOLOGIA GINECOLÒGICA

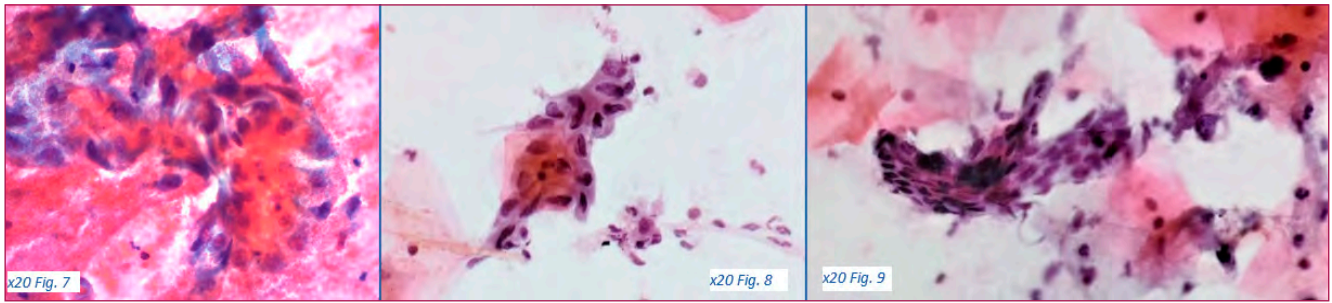


Figura 7. Cèls atípiques fusiformes del cas (Pap 20×). **Figures 8 i 9.** Metaplàsia escarnosa amb atípia (Pap 20×).

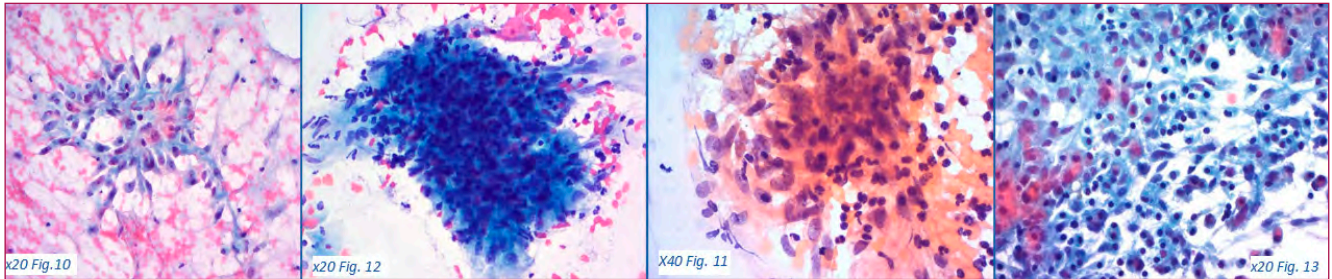


Figura 10. Cèl·lules atípiques del cas (Pap 20×). **Figures 12, 13 i 14.** Grups de cèl·lules epiteloides de diverses reaccions granulomatoses en citologies cervicovaginals (Pap 20×, 40×, 20× respectivament).

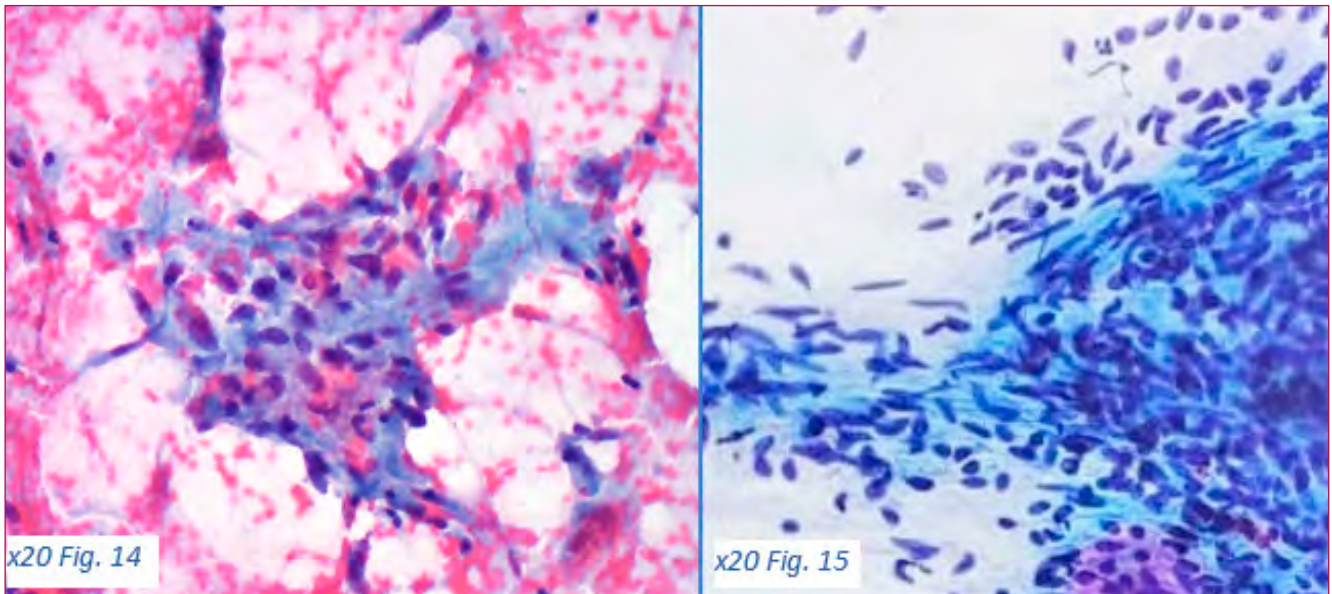
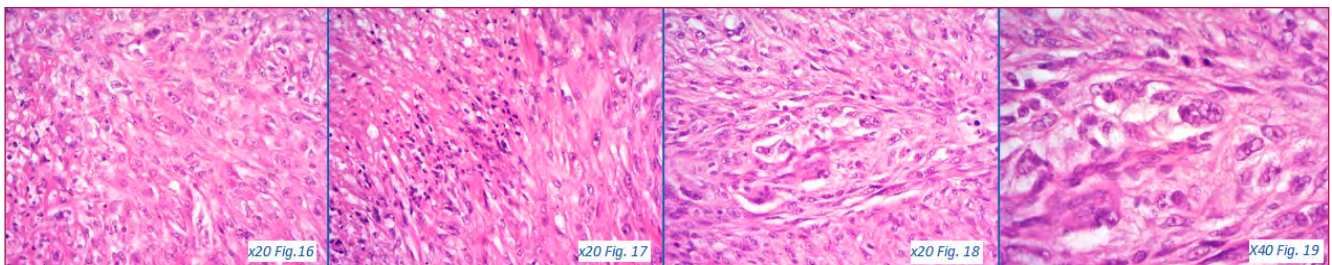


Figura 14. Cèl·lules atípiques del cas (Pap 20×).

Figura 15. Teixit fibrós en una citologia cervicovaginal (Pap 20×).



Figures 16, 17, 18 i 19. Detalls histològics de diverses parts del tumor (Hematoxilina eosina 20× i 40×).

Després de descartar els diferents diagnòstics diferencials, la citologia es diagnostica com a: Positiu per a cèl·lules malignes compatible amb TUMOR INDIFERENCIAT DE PATRÓ FUSOCEL·LULAR MALIGNE.

S'intervé la pacient i la peça d'histerectomia mostra un tumor de 16 x 20 cm amb invasió de més de la meitat de la paret miometrial, el diagnòstic va ser de SARCOMA INDIFERENCIAT D'ALT GRAU associat a component carcinomatós compatible amb TUMOR MÜLLERIA MIXT MALIGNE DE TIPUS HOMÒLEG (Figs 16, 17, 18 i 19).

Quan es correlaciona la història de la pacient amb el diagnòstic, es veu que és coherent amb l'estímul

hormonal de la pacient durant la seva vida fèrtil: Hiperplàsies i pòlips endometrials freqüents, endometriosis amb afectació ovàrica i finalment una neoplàsia mamària tractada amb hormonoteràpia tres anys abans de l'aparició del CARCINOSARCOMA UTERÍ.

Al cap de dos mesos la pacient ingressa amb un vessament pleural altament suggestiu de metastasi d'origen uterí i implants peritoneals compatibles amb carcinosarcoma uterí.

Als pocs dies la pacient és exitus. ■

Bibliografia

1. Revista Electrónica de Portales Medicos.com ISSN 1886-8924 Tumores ginecológicos benignos. Revisión bibliográfica 25 mayo, 2013
2. Guía de tumores ginecológicos. Oncología radioterápica Francisco Casquero Grupo de Trabajo de Tumores Ginecológicos. SEOR ISBN: 978-84-92977-67-3 <https://seor.es/wp-content/uploads/2020/03/Guia-de-tumores-ginecologicos.pdf>
3. REV CHIL OBSTET GINECOL 2011; 76(6): 420 – 426 Yasmina José Gutiérrez 1, Fernando Puig Ferrer 1, Laura Baquedano Mainar 1, Alberto Lanzón Laga 1, Sandra Vicente Arregui 2, Miguel Ángel Ruiz Conde. 1 1 Servicio de Ginecología, 2 Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, España

Introducció a la citopatologia digital i intel·ligència artificial

Jordi Temprana-Salvador.

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducció

L'entusiasme creixent per la patologia digital i les noves possibilitats que ofereix la intel·ligència artificial indiquen una revolució emergent en la patologia que canviarà la nostra manera de treballar. Tanmateix, per a una adopció àmplia, és imprescindible un enfocament integrador i holístic de la patologia digital entre metges, patòlegs, sistemes d'informació de laboratori, visors, maquinària, recerca i ensenyament. La patologia digital ha de simplificar els nostres fluxos de treball i no afegir complexitat, per proporcionar una eina de diagnòstic eficaç i segura amb beneficis clars per a la qualitat del diagnòstic i la seguretat del pacient.

Fa anys, quan es parlava de patologia digital es feia referència a microscopis robotitzats, on es carregava la mostra histològica i s'obtenia imatge digital, mitjançant control remot. Aquests dispositius poden tenir el seu paper en teleconsulta i circuits concrets. No obstant això, avui dia el paradigma ha canviat al que anomenem l'obtenció d'una *Whole Slide Image* (WSI), una imatge completa del portaobjectes histològic. Això requerirà escàners de preparacions histològiques ràpids i d'alta capacitat. A més, el concepte actual de patologia digital pretén englobar tot el referent a les tecnologia de la informació que permet la correcta gestió de dades i imatges generades en un departament d'anatomia patològica, amb l'objectiu d'aconseguir integració, qualitat i seguretat per al pacient.

El procés de la digitalització de les imatges d'anatomia patològica comença després del tenyidor-muntador, amb els portaobjectes adequadament tenyits i muntats. Les preparacions digitals s'obtenen a partir dels vidres tradicionals complets utilitzant un escàner de preparacions que obtindrà la *Whole Slide Image* (WSI). A continuació cal guardar aquestes imatges en un servidor, per finalment poder visualitzar-les en l'estació de treball mitjançant un visor adequat i realitzar l'emissió de l'informe diagnòstic. Tot el procés ha d'estar integrat en el flux de treball.

Avantatges de la patologia digital

La patologia digital permet el treball en xarxa entre diferents centres. Això ens ajudarà a augmentar la reproductibilitat i qualitat dels diagnòstics, així com oferir major equitat i seguretat als pacients. Al seu torn, aquest plantejament en xarxa facilita als patòlegs el telediagnòstic, la compartició de casos, la subespecialització i la docència. També s'aconsegueixen unes millores en les condicions de treball, impactant en optimització de fluxos de treball, productivitat i finalment en el temps de resposta. Es pretén també millorar l'ergonomia i higiene postural, així com facilitar eines de morfometria i quantificació de biomarcadors diagnòstics i pronòstics que implicaran optimització del temps i major qualitat en el diagnòstic.

Des del punt de vista més tècnic es pretén tenir un repositori digital d'imatges, accessible en xarxa, disminuint per tant la càrrega de gestió d'arxius de laminetes i integrant la imatge mèdica amb la resta de dades de salut electrònica. La digitalització permet la implementació d'eines d'algorísmia convencional o bé d'intel·ligència artificial amb aprenentatge automàtic, *deep learning*, on generalment els objectius són reconèixer patrons tissulars, seleccionar àrees tumorals, quantificar immunohistoquímica o biomarcadors, entre d'altres. Aquest ús d'eines d'intel·ligència artificial contribuirà a millorar la qualitat del diagnòstic i l'eficiència dels processos.

Abast

Davant d'un projecte de patologia digital, una de les primeres qüestions a definir és l'abast del projecte, detallant quins casos s'escanejaran, on biòpsies i autòpsies solen ser la part central del projecte, però faltará preguntar-se si la citologia serà abordada¹⁻⁴. És important definir quant temps es guardaran les imatges, i com s'emmagatzemaran a llarg termini. Cal saber si

s'abordarà la transformació dels processos preanalítics, la imatge macroscòpica, així com la infraestructura de telecomunicacions del hospital, els PCs dels patòlegs (estacions de treball), el sistema d'informació del laboratori... Hi ha altres aspectes propis d'un laboratori d'anatomia que tampoc es poden deixar de banda: Volem digitalitzar la fluorescència? Volem que totes les imatges estiguin disponibles en un mateix visor únic? També hi ha una sèrie de particularitats específiques del circuit digital que cal plantejar, com la necessitat de compartir casos externament, en teleconsulta, la de disposar d'un mòdul de formació i docència, la possibilitat de realitzar teletreball o aplicar algorismes d'intel·ligència artificial; requeriments amb molt valor però també dificultat d'implementació. I sobretot, cal estudiar si l'abast plantejat encaixa amb el pressupost disponible.

Escaneig i emmagatzematge digital de citologia

Sabem que hi ha disponibles al mercat diferents solucions comercials amb escàners que permeten obtenir WSI d'excel·lent qualitat diagnòstica que permeten que la citologia digital sigui viable (Fig. 1). No obstant, per aconseguir una qualitat decent, es requereix escanejar amb *Z-Stack*, que vol dir escanejar a diferents punts d'enfoc, com si juguéssim amb el micromètric. Això implica generar diverses capes, i cada capa ocupa com si fos una preparació histològica més i requereix més temps per escanejar. El *Z-Stack*, doncs, impacta en el temps d'escaneig, incrementant els costos d'escàner respecte la histologia i també impacta en el cost de servidor per l'emmagatzematge, a no ser que s'apliquin solucions com fusionar capes o guardar només la capa de major qualitat d'imatge per a cada camp de visió.

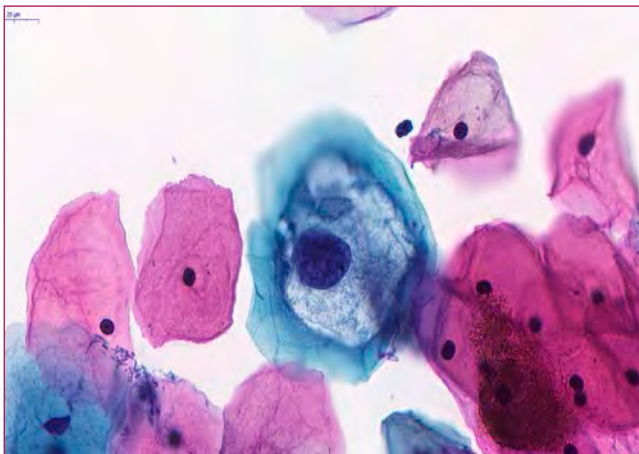


Figura 1. L-SIL, ThinPrep® (Pap, 73,7x). Escanejat amb un equip PANNORAMIC MIDI II de 3DHISTECH.

A més a més, la citologia requereix una millor resolució d'imatge que la histologia, ja que cal poder apreciar correctament el detall cel·lular, i també requereix que no hi hagi zones fora d'enfocament^{5,6}.

Les imatges citològiques en general, són molt més grans, en el sentit de que una extensió convencional té una àrea molt major que un tall histològic, i fins i tot una preparació de citologia líquida sol ser major que l'estàndard de 15 x 15 mm que fan servir la majoria de fabricants al parlar d'àrees en les biòpsies. L'augment d'àrea d'escaneig de les preparacions citològiques, junt amb el gran volum d'activitat que suposa la citologia en qualsevol departament d'anatomia patològica suposa un cost important en infraestructura d'escaneig i emmagatzematge.

Es considera que cada preparació histològica digitalitzada, com a estàndard, ocupa entre 1 i 2 GB per vidre (amb compressió). Això implica que el pes d'una preparació histològica és fàcilment 10 vegades el pes d'una TC i 100 vegades el pes d'una radiografia⁷.

Ergonomia i citologia

Està clar que amb la histopatologia digital la possibilitat de treballar amb molt poc augment, la imatge panoràmica, ens fa ser més eficients al valorar la mostra, sent una avantatge claríssima de la digital respecte al microscopi convencional. En canvi, la imatge panoràmica en citologia té menys valor, i tenim l'inconvenient de requerir «passejar» pràcticament per tota l'extensió amb un augment suficient per apreciar els detalls, efectuant escombrats per a no deixar-nos cap camp rellevant. Si el lector fa la prova d'obrir Google Maps al seu PC i intenta «cribrar» una ciutat, s'adonarà de la quantitat de clics i arrossegaments que realitza amb el ratolí, i com al cap de pocs minuts la situació és insostenible pel seu canell. És per això que per a mirar citologia digital cal tenir especialment en compte l'ergonomia de l'usuari. Hi ha diversos dispositius que poden ser utilitzats (Fig. 2) on la preferència de l'usuari hi té molt a dir^{8,9}.

No obstant, les solucions comercials preparades específicament per citologia prenen un altre enfoc, ja que afegeixen algorismes que detectaran les cèl·lules de tots els tipus i ens les mostraran en petites caselles, classificades per categories o bé segons grau de sospita, evitant que s'hagi de realitzar el cribratge buscant les cèl·lules d'interès manualment. A part d'evitar la incomoditat ergonòmica, la principal avantatge d'aquest mètode és poder realitzar el diagnòstic molt

CONFERÈNCIA: INTRODUCCIÓ A LA CITOPATOLOGIA DIGITAL I INTEL·LIGÈNCIA ARTIFICIAL

més ràpidament al evitar la necessitat de cap tipus de cribratge manual (Fig. 3)¹⁰. En aquestes solucions, habitualment, al clicar sobre la casella de la cèl·lula que volem mirar amb major deteniment, ens mostra la cèl·lula o grup ubicats dins de la preparació citològica, per a que puguem valorar-ne el context.



Figura 2. Diferents dispositius que es poden utilitzar per a millorar l'ergonomia del desplaçament sobre WSI.

Solucions sense *Whole Slide Image*

A part de les solucions amb WSI, hi ha càmeres que s'adapten a qualsevol microscopi i amb un programari específic capturen la imatge, la fusionen i obtenen el

que seria una imatge escanejada de manera molt més econòmica. També hi ha microscopis robotitzats i escàners petits que poden permetre el control remot. Es carrega un vidre, i remotament un patòleg el pot visualitzar i controlar.

Treballar sense WSI pot ser més econòmic, ràpid i pot proporcionar una bona qualitat d'imatge. Tanmateix, no obtindrem una imatge completa que es pugui utilitzar per a futures referències. Aquest tipus de solucions poden ser molt útils per a circuits de ROSE, i sobretot poden ser interessants pel seu menor preu i complexitat tecnològica.

Intel·ligència artificial

Quan parlem d'algorismes d'intel·ligència artificial aplicats a patologia, normalment ens referim a algorismes d'aprenentatge profund, *Deep Learning*, amb xarxes neuronals convolucionals (Fig. 4).

Els primers algorismes que es troben comercialment són els que realitzen quantificació de biomarcadors o immunohistoquímica. El següent pas lògic, és el desenvolupament d'algorismes que mitjançant

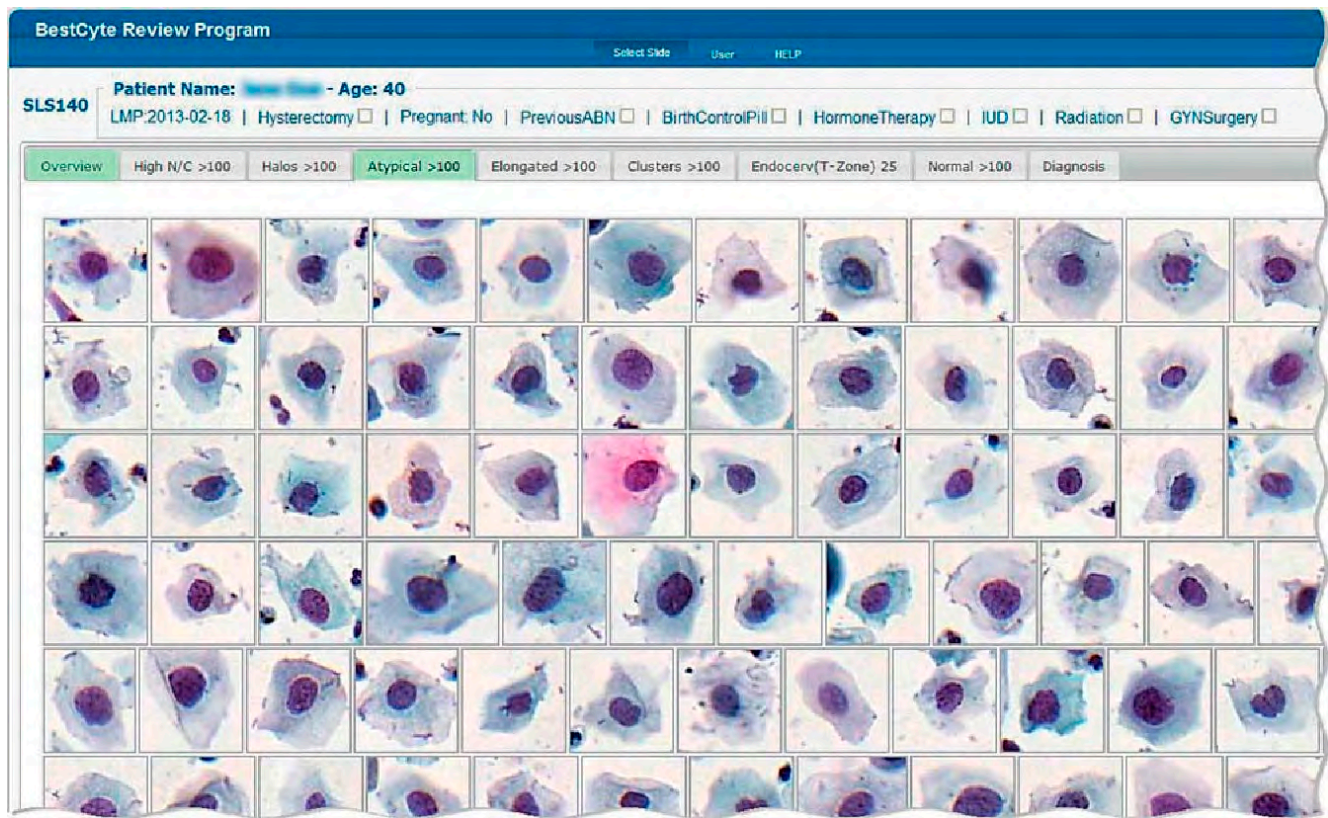


Figura 3. Exemple d'una galeria atípica al classificador de cèl·lules BestCyte® de CellSolutions.

reconeixement de patrons siguin capaços de segmentar en una imatge histològica, el teixit sa del tumoral.

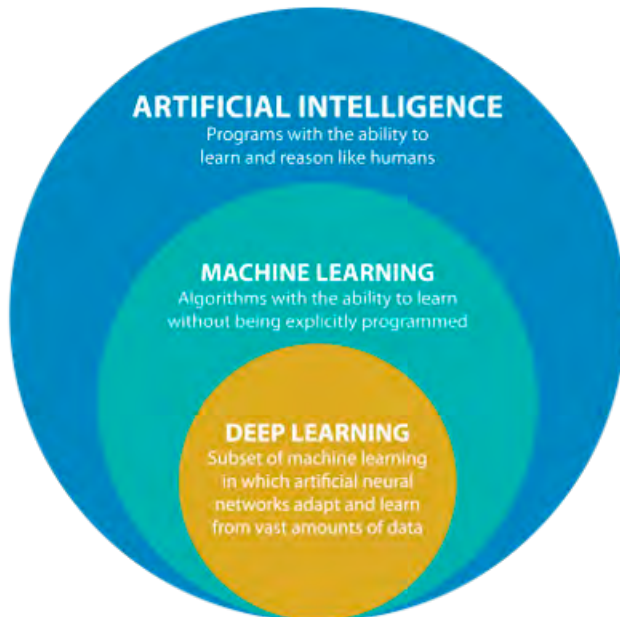


Figura 4. Intel·ligència artificial, aprenentatge automàtic i aprenentatge profund.

Això permet seleccionar adequadament les àrees a quantificar, per aplicar un algorisme de quantificació a continuació. També comencen a aparèixer algorismes que ofereixen una probabilitat de malignitat, i per tant, poden realitzar un cribatge dels vidres previ a la revisió del cas pel patòleg. D'aquesta manera, es pot incrementar la qualitat i seguretat del diagnòstic. Aquest tipus d'algorismes són difícils d'entrenar i resulten molt específics, i es requereix per tant el desenvolupament d'algorismes diferents per a cada subtipus histològic o tipus de mostra. Hi ha gran quantitat de grups de recerca i empreses de la

indústria apostant pel desenvolupament diferents algorismes que consideren interessants. Potser els problemes més abordats són la detecció de tumor en biòpsies prostàtiques, la quantificació de biomarcadors en biòpsies de mama, la detecció de metastasi de carcinoma en ganglis limfàtics, detecció de melanoma, detecció de carcinomes basocel·lulars (Fig. 5)... i un llarg etcètera⁴¹. Els algorismes de reconeixement de patrons o de quantificació, tot i suposar un canvi de paradigma en el dia a dia del patòleg, no disten del que està acostumat a fer un patòleg fins ara.

Donant-li una volta de rosca més a aquest reconeixement d'imatge, ens trobem amb que ja van apareixent algorismes capaços d'obtenir a partir d'una imatge histològica habitual, informació que el patòleg no és capaç de veure, com ara el perfil molecular. Ja hi ha publicacions on un model d'intel·ligència artificial pretén subclassificar tumors de còlon segons el seu perfil genètic, sense realitzar estudi genètic⁴². Un altre exemple que va un pas més enllà, on a partir de la supervivència de diferents càncers colorectals, es busquen característiques morfològiques que expliquin aquestes diferències⁴³.

Durant els últims anys s'han publicat algunes experiències relacionades amb la citologia i les xarxes neuronals artificials. S'han centrat principalment en la citopatologia ginecològica, però també alguns estudis són sobre citopatologia tiroïdal, urinària, mamària o gastrointestinal. També n'hi ha sobre efusions. Els resultats en general són bons, però la majoria dels estudis inclouen un nombre força reduït de casos (excepte la citologia cervical). Alguns estudis consideren que l'ús de xarxes neuronals artificials en citologia té una rendibilitat qüestionable⁴⁴⁻⁴⁶.

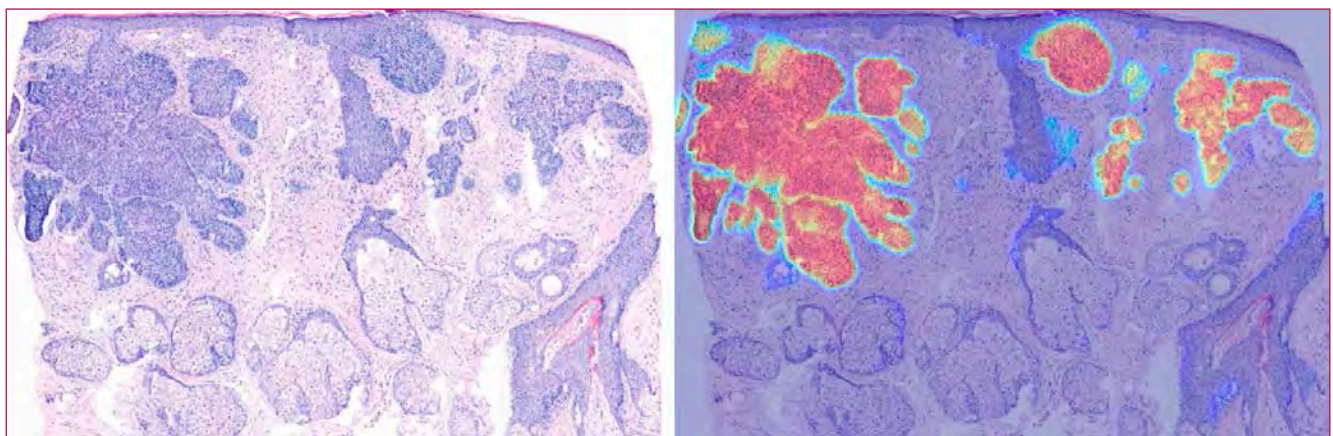


Figura 5. Detecció de carcinomes basocel·lulars.

Conclusions

La digitalització de l'anatomia patològica i citologia és un repte tecnològic, organitzatiu i funcional. Implica canvis severs en l'organització, amb integració total, traçabilitat i informatització completa dels serveis prèvia a l'escaneig i obtenció de preparacions digitals.

És important buscar un sistema de patologia digital i, per tant, un fabricant i un distribuïdor que s'adaptin a les necessitats reals de cada cas concret. És recomanable buscar una solució holística completa per als nostres departaments de patologia.

El fet de disposar de totes les preparacions digitalitzades, a part dels seus avantatges intrínsecs per al flux de treball, seguretat i qualitat, permetrà a

més tenir un repositori d'imatges prou gran com a corpus d'entrenament per desenvolupar algoritmes d'aprenentatge profund.

La integració de la informació de la imatge histopatològica amb la imatge radiològica, amb dades estructurades clíniques del pacient, així com dades moleculars, permetrà el desenvolupament de la patologia integrativa i computacional, per anar més enllà de la patologia digital. Així doncs, buscarem el tractament complet mitjançant mètodes probabilístics del flux de treball clínic en patologia, combinant el disseny experimental, el reconeixement de patrons, l'anàlisi de supervivència... Bàsicament, assolint la integració de múltiples fonts de dades, o «big data» d'anatomia patològica. ■

Bibliografia

1. Temprana-Salvador J, López-García P, Castellví Vives J, de Haro L, Ballesta E, Rojas Abusleme M, et al. DigiPatICS: Digital Pathology Transformation of the Catalan Health Institute Network of 8 Hospitals—Planification, Implementation, and Preliminary Results. *Diagnostics*. abril de 2022;12(4):852.
2. Girolami I, Pantanowitz L, Marletta S, Brunelli M, Mescoli C, Parisi A, et al. Diagnostic concordance between whole slide imaging and conventional light microscopy in cytopathology: A systematic review. *Cancer Cytopathol*. enero de 2020;128(1):17-28.
3. Pantanowitz L, Sharma A, Carter AB, Kurc T, Sussman A, Saltz J. Twenty Years of Digital Pathology: An Overview of the Road Travelled, What is on the Horizon, and the Emergence of Vendor-Neutral Archives. *J Pathol Inform*. 21 de noviembre de 2018;9:40.
4. García-Rojo M, De Mena D, Muriel-Cueto P, Atienza-Cuevas L, Domínguez-Gómez M, Bueno G. New European Union Regulations Related to Whole Slide Image Scanners and Image Analysis Software. *J Pathol Inform*. 2019;10:2.
5. Capitanio A, Dina RE, Treanor D. Digital cytology: A short review of technical and methodological approaches and applications. *Cytopathol Off J Br Soc Clin Cytol*. agosto de 2018;29(4):317-25.
6. Van Es SL, White V, Ross J, Greaves J, Gay S, Holzhauser D, et al. Digital cytopathology: a constant evolution (Comments on Capitanio A, Dina R.E, and Treanor D. Digital cytology: A short review of technical and methodological approaches and applications). *Cytopathol Off J Br Soc Clin Cytol*. 30 de noviembre de 2018;
7. Liu F, Hernandez-Cabronero M, Sanchez V, Marcellin MW, Bilgin A. The Current Role of Image Compression Standards in Medical Imaging. *Information*. diciembre de 2017;8(4):131.
8. Alcaraz Mateos E, Caballero-Alemán F, Albarracín-Ferrer M, Cárceles-Moreno F, Hernández-Gómez R, Hernández-Kakauridze S, et al. Research on Devices for Handling Whole Slide Images on Pathology Workstations. *An Ergonomic Outlook*. *Diagn Pathol [Internet]*. 2 de diciembre de 2016 [citado 1 de diciembre de 2018];2(1). Disponible en: <http://www.diagnosticpathology.eu/content/index.php/dpath/article/view/232>
9. Alcaraz-Mateos E, Hernández-Gómez R, Rojas Calvente E, Sánchez-Campoy N, Martínez González-Moro I, Caballero-Alemán F, et al. Comparison of muscle activity while using different input devices in digital pathology. *Rev Espanola Patol Publicacion Of Soc Espanola Anat Patol Soc Espanola Citol*. marzo de 2022;55(1):19-25.
10. Delga A, Goffin F, Kridelka F, Marée R, Lambert C, Delvenne P. Evaluation of CellSolutions BestPrep® Automated Thin-Layer Liquid-Based Cytology Papanicolaou Slide Preparation and BestCyte® Cell Sorter Imaging System. *Acta Cytol*. 2014;
11. Le'Clerc Arrastia J, Heilenkötter N, Otero Baguer D, Hauberg-Lotte L, Boskamp T, Hetzer S, et al. Deeply Supervised UNet for Semantic Segmentation to Assist Dermatopathological Assessment of Basal Cell Carcinoma. *J Imaging*. abril de 2021;7(4):71.
12. Sirinukunwattana K, Domingo E, Richman SD, Redmond KL, Blake A, Verrill C, et al. Image-based consensus molecular subtype (imCMS) classification of colorectal cancer using deep learning. *Gut*. 1 de marzo de 2021;70(3):544-54.
13. Wulczyn E, Steiner DF, Moran M, Plass M, Reihns R, Tan F, et al. Interpretable survival prediction for colorectal cancer using deep learning. *Npj Digit Med*. 19 de abril de 2021;4(1):1-13.
14. Nojima S, Terayama K, Shimoura S, Hijiki S, Nonomura N, Morii E, et al. A deep learning system to diagnose the malignant potential of urothelial carcinoma cells in cytology specimens. *Cancer Cytopathol*. diciembre de 2021;129(12):984-95.
15. Xie X, Fu CC, Lv L, Ye Q, Yu Y, Fang Q, et al. Deep convolutional neural network-based classification of cancer cells on cytological pleural effusion images. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. mayo de 2022;35(5):609-14.
16. Lin YJ, Chao TK, Khalil MA, Lee YC, Hong DZ, Wu JJ, et al. Deep Learning Fast Screening Approach on Cytological Whole Slides for Thyroid Cancer Diagnosis. *Cancers*. 2 de agosto de 2021;13(15):3891.

USE-PAAF. La importància de conèixer la via d'accés de la punció

Miriam Cerdán Tudela; Carmela Iglesias Felip.
 Hospital Universitari Vall d'Hebron. Secció de Citologia. Barcelona.

Introducció

La punció aspiració amb agulla fina guiada per ecoendoscòpia (USE-PAAF) és una tècnica d'alt rendiment no només pel diagnòstic i estratificació de lesions pancreàtiques sinó també per a lesions localitzades a la cavitat abdominal i pelviana, entre d'altres. La inaccessibilitat d'alguns tumors per via externa converteix la USE-PAAF en la tècnica d'elecció pel diagnòstic d'aquest tipus de lesions profundes.

La USE-PAAF combinada amb la Rapid On Site Evaluation (ROSE) augmenta la rendibilitat de la tècnica donat que s'eviten segons procediments diagnòstics alhora que es proporciona al patòleg i al citotècnic informació complementària per a facilitar la interpretació citològica. A més, possibilita la interacció amb l'endoscopista, millorant globalment el diagnòstic de la lesió.

Cas clínic

Home de 26 anys sense antecedents patològics d'interès que presenta simptomatologia neurològica d'un any d'evolució, finalment atribuïda a crisi d'hipoglucèmia. La ressonància magnètica (RM) visualitza una lesió sòlida de 10 mm en el cap del pàncrees que és diagnosticada d'insulinoma, sotmetent-se el pacient

a una duodenopancreatectomia. Posteriorment se li realitza una tomografia computada (TC) d'abdomen amb contrast, on es detecta com a troballa incidental una massa pelviana dreta radiològicament indeterminada i aparentment no relacionada amb la cirurgia anterior. S'orienta com un possible tumor de beina nerviosa i s'amplia l'estudi amb una RM lumbosacra, la qual afegeix al diagnòstic diferencial la possibilitat d'un paraganglioma.

L'estudi genètic descarta una neoplàsia endocrina múltiple (MEN), i la PET i la gammagrafia mostren una lesió no captant poc suggestiva de paraganglioma. Es sol·licita USE-PAAF per tal d'obtenir un diagnòstic definitiu.

En la citologia s'observa un fons net, amb abundant cel·lularitat d'aspecte epitelial disposada majoritàriament en grups tridimensionals i plaques. Aquestes cèl·lules són de mida mitjana i presenten un citoplasma ampli microvacuolat, amb una relació nucli citoplasma conservada i nuclis rodons i monòtons de membrana regular. En el moment de la ROSE, s'informa a l'endoscopista com de «mostra suficient per al diagnòstic». Al bloc cel·lular avaluat diferidament s'observen unes formacions glandulars de citoplasma microvacuolat i amb nuclis lateralitzats, sense criteris clars d'atípia (Fig. 1).

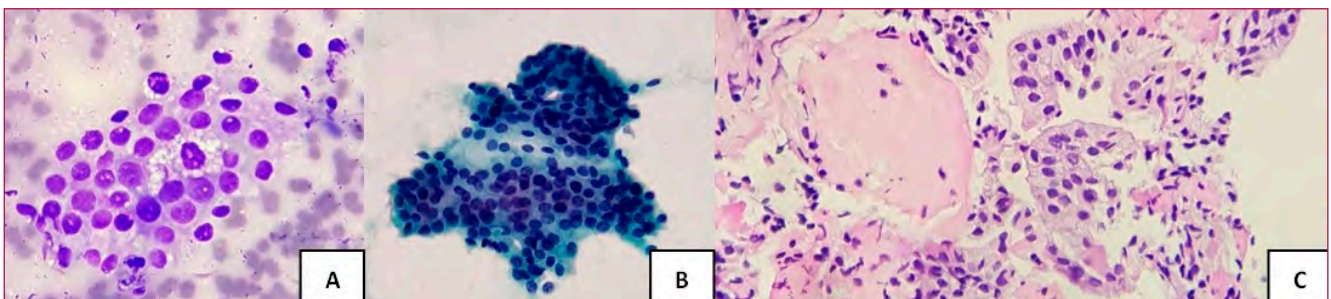


Figura 1. Mostra citològica. A) Diff-Quik®, 40x. B) Papanicolaou, 40x. C) Bloc cel·lular: H-E, 40x.

RODA DE CASOS

Sobre el bloc cel·lular es realitza estudi immunohistoquímic considerant els principals diagnòstics diferencials: tumor neuroendocrí, pel context clínic (insulinoma), feocromocitoma/paraganglioma, schwannoma i contaminació de la via d'accés (USE-PAAF transrectal). El perfil obtingut demostra negativitat per a sinaptofisina, insulina i cromogranina -descartant els tumors neuroendocrins de pàncrees i el paraganglioma-, negativitat per a S100 -descartant l'schwannoma- i negativitat per a CDX2 i positivitat basal per CK7, exclouent un origen colorectal. D'altra banda, la positivitat per a PSA, AMACR i receptors d'andrògens verifica l'estirp prostàtica de les glàndules. Aquest fet, acompanyat de l'expressió de citoqueratina 34BE12 i p63 en la basal glandular i de la no evidència d'atípia citològica ens permet el diagnòstic definitiu de «contaminació amb cel·lularitat prostàtica benigna» (Fig. 2).

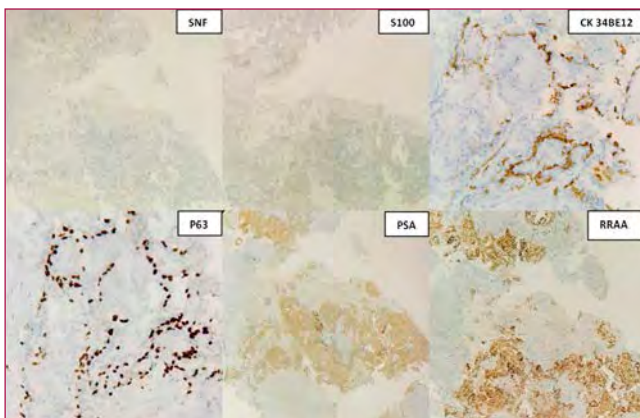


Figura 2. Resultat de l'estudi immunohistoquímic (SNF: sinaptofisina, RRAA: receptors d'andrògens)

Aquest diagnòstic és concordant amb la tècnica realitzada, donat que la via d'accés de l'agulla ha estat transrectal. En definitiva, la punció citològica resulta finalment no diagnòstica.

Actualment, el pacient continua en seguiment i sense haver-se pogut establir amb certesa la naturalesa de la tumoració, que per imatge sembla haver-se reduït sensiblement.

Discussió

El diagnòstic diferencial de les mostres citològiques obtingudes per USE-PAAF sempre ha d'incloure els epitelis de contaminació del recorregut que fa l'agulla durant la punció. Quan ens trobem davant d'una via d'accés poc freqüent, com és en aquest cas el recte, la interpretació citològica pot resultar complexa degut

a la presència de troballes citològiques inusuals. Cal considerar sempre no només la via d'entrada sinó també les estructures anatòmicament pròximes o adjacents a aquesta.

La USE-PAAF combinada amb la ROSE és una tècnica amb un alt rendiment, especificitat i sensibilitat en el diagnòstic de múltiples lesions. La ROSE permet una major comunicació amb l'endoscopista i dona accés a informació de gran utilitat en el moment de la prova. Com demostra aquest cas, és de vital importància conèixer quina és la via d'accés. Per tant, tenir el màxim d'informació al nostre abast així com disposar de professionals experimentats pot evitar tant el diagnòstic de falsos positius com l'errònia interpretació com a valorable d'una mostra no representativa de la lesió problema.

La immunohistoquímica sempre és una eina de gran ajuda que ens permet afinar el diagnòstic, però requereix òbviament d'un diagnòstic diferencial correcte que inclogui en el panell immunohistoquímic els marcadors adequats. Així doncs, un bon enfoc morfològic serà sempre el primer pas fonamental que ens ha de conduir a un diagnòstic citològic exitós. ■

Bibliografia

1. Wong CS, Chu TY, Tam KF. Retroperitoneal schwannoma: A common tumor in an uncommon site. *Hong Kong Med J.* 2010; 16(1):66-68.
2. K.Kubota, S.Kato, H.Mawatari, H. Lida, T. Akiyama, K. Fujita. Risk endoscopic-ultrasonography-guided fine needle aspiration for asymptomatic retroperitoneal tumors. *Endoscopy.* 2010; 22: 144-46.
3. M.K. Akdamar, I. Eltpum, M.A. Eloubeidi. Retroperitoneal paraganglioma: EUS appearance and risk associated with EUS-guided FNA. *Gastrointest Endos.* 2004; 60: 1018-1021.
4. M. Pellisé, F. Rodríguez-Moranta, G. Fernández-Esparrach y A. Ginès. Punción aspirativa guiada por ultrasonografía endoscópica. *GH continuada.* 2003; 2(4):160-163.

Metàstasi en forma de nòdul tiroïdal d'un melanoma laterocervical posterior

Miquel Piñol Ribas; Ana Subirats Gómez; Anna Angosto Domínguez; Pilar Buetas Cosculluela; Judit Pallarés Quixal.

Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Introducció

Les metàstasis a la tiroide són rares, malgrat la rica vascularització de la glàndula. Algunes hipòtesis proposades per a explicar el fenomen inclouen el ràpid flux de la sang a l'interior de la glàndula, el qual podria prevenir l'adhesió de les cèl·lules tumorals, i les seves elevades concentracions d'oxigen i iode, que podrien inhibir el creixement de les cèl·lules malignes. Presentem aquí el cas d'un nòdul tiroïdal que fou diagnosticat mitjançant PAAF de metàstasi de melanoma.

Cas clínic

Home de 63 anys amb l'antecedent de melanoma laterocervical posterior dret que consulta per l'aparició d'una tumoració en la part anterior dreta del coll. L'ecografia cervical mostra un nòdul tiroïdal dret de 9 × 8 × 7 mm, sòlid, hipoecogènic, amb vores irregulars i sense focus ecogènics intranodulars. S'efectuà la PAAF de la lesió i s'envià a Anatomia Patològica per al seu estudi citològic.

Descripció citològica i diagnòstic

En les extensions citològiques destacava un fons marcadament hemàtic, l'absència de col·loide i la presència d'abundants cèl·lules atípiques de mida gran i citoplasma ampli, disposades majoritàriament de forma aïllada i focalment constituint alguns grups, amb nuclis grans, desplaçats a la perifèria, amb cromatina vesiculosa i nuclèol evident (Fig. 1 i 2). L'estudi immunohistoquímic sobre bloc tissular cel·lular va resultar negatiu per a TTF1 i positiu per a S100, HMB45, Melan A i SOX10. Amb aquestes troballes i tenint el compte l'antecedent de melanoma del pacient, el diagnòstic fou «Positiu per a cèl·lules malignes. Compatible amb metàstasi de melanoma maligne».

Evolució posterior

L'estudi d'extensió mitjançant PET-TC, TC cranial i TC tòraco-abdòmino-pèlvic mostrà la presència de múltiples focus metastàtics, amb afectació cerebral, orbital esquerra, tiroïdal, adenopàtica axil·lar, pulmonar bilateral, mediastínica, hepàtica, suprarenal dreta, peritoneal, muscular i òssia. Davant el diagnòstic de melanoma estadi IV i tractant-se des del punt de vista molecular d'un melanoma mutat per a BRAF, el pacient va rebre tractament amb dabrafenib i trametinib, amb molt bona resposta inicial.

Discussió

La freqüència de les metàstasis a la tiroide varia de manera considerable depenent del material analitzat. Només entre l'1,4 i el 3 % dels pacients als quals s'efectua tiroïdectomia per un neoplàsia ubicada a la tiroide corresponen a metàstasis. En les sèries autòpsiques, la incidència de metàstasis a la glàndula varia de l'1 al 24 %. La diferència entre aquests valors suggereix que les metàstasis a la tiroide sovint romanen ocultes. Els òrgans amb neoplàsies primàries que més freqüentment hi metastatitzen per via hematògena són els pulmons, l'aparell gastrointestinal, la mama i els ronyons. D'altra banda, els tumors primaris de laringe, llengua, esòfag i tràquea proximal poden infiltrar la tiroide per invasió directa.

El melanoma maligne té la capacitat de metastatitzar a pràcticament qualsevol òrgan, essent els més freqüents els pulmons, el fetge i el cervell. Això no obstant, la metastatització del melanoma a la tiroide és rara, amb només uns pocs casos descrits a la literatura.

L'eficàcia de la PAAF en l'avaluació del melanoma metastàtic és alta i acurada, amb una sensibilitat entre el 86,5 i el 100 % i una especificitat entre el 92,3 i el 100 %. Els falsos positius es donen amb una freqüència

RODA DE CASOS

del 0,6 al 2 %, i els falsos negatius del 0 al 8 %. Des del punt de vista citològic, cal tenir en compte la gran variabilitat de la seva presentació i el fet que pot simular pràcticament qualsevol altre tumor, si bé les troballes característiques inclouen cèl·lules de morfologia epitelioides o fusocel·lulars, amb nuclis grans irregulars, nuclèols prominents, pseudoinclusions nuclears, i la presència de melanòfags acompanyants. A nivell immunohistoquímic, els marcadors melanocítics

més emprats inclouen S100 (citoplasmàtic i nuclear), Melan-A (citoplasmàtic), HMB45 (citoplasmàtic) i SOX10 (nuclear), entre els quals S100 és considerat el més sensible i HMB45 el més específic.

Per tant, davant un nòdul tiroïdal amb marcada atípica citològica, malgrat la seva raresa cal considerar la possibilitat que es tracti d'una metastasi de melanoma. ■

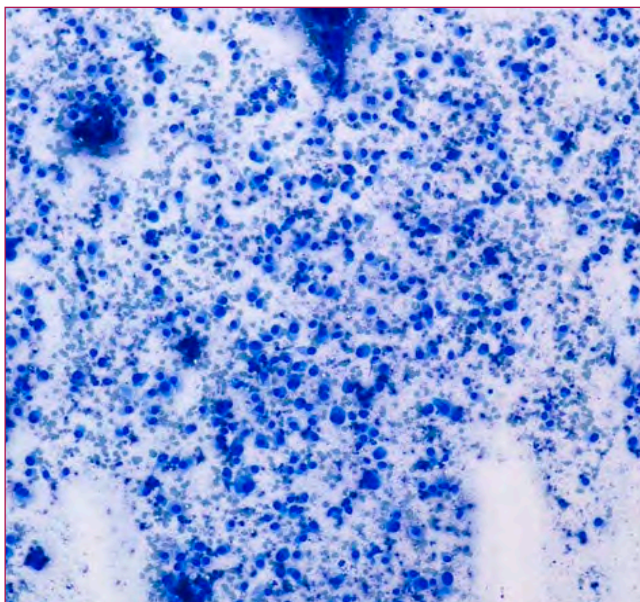


Figura 1. Extensió citològica amb un marcat fons hemàtic, absència de col·loide i presència d'abundants cèl·lules atípiques, la major part d'elles aïllades però també focalment agrupades. MGG 10x.

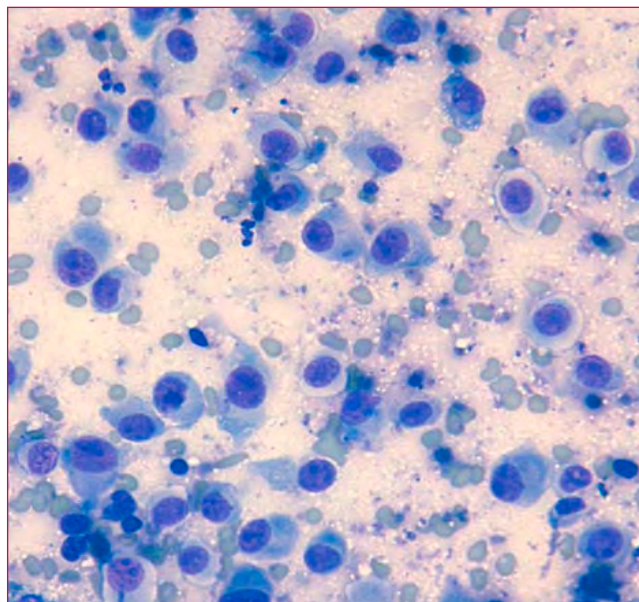


Figura 2. A gran augment s'observen les característiques citològiques de les cèl·lules atípiques, amb citoplasmes amplis i nuclis grans, desplaçats a la perifèria, amb cromatina vesiculosa i nuclèol evident. MGG 40x.

Bibliografia

1. Costa MM, Belo S, Capela-Costa J, Costa J, Carvalho D. Malignant melanoma with synchronous thyroid metastases: case report and literature review. *Arch Endocrinol Metab.* 2017; 61(2):193–7.
2. Willis RA. Metastatic tumours in the thyroid gland. *Am J Pathol.* 1931; 7(3):187–208.3.
3. Collins DC, Yela R, Horgan N, Power DG. A rare thyroid metastasis from uveal melanoma and response to immunotherapy agents. *Case Rep Oncol Med.* 2016; 2016:6564094.
4. Lazzara DR, Zarkhin SG, Rubenstein SN, Glick BP. Melanoma and thyroid carcinoma: Our current understanding. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019; 12(9):39–41.
5. León-Asuero-Moreno I, García-Gómez FJ, Ríos-Martín JJ, Álamo-de-la-Gala MDC, Calvo-Morón MC. Thyroid metastasis from cutaneous melanoma on an 18F-FDG PET/CT study. *Clin Nucl Med.* 2020; 45(12):1005–6.
6. Kung B, Aftab S, Wood M, Rosen D. Malignant melanoma metastatic to the thyroid gland: a case report and review of the literature. *Ear Nose Throat J.* 2009; 88(1):E7.
7. Bozbora A, Barbaros U, Kaya H, Erbil Y, Kapran Y, Ozbey N, et al. Thyroid metastasis of malignant melanoma. *Am J Clin Oncol.* 2005; 28(6):642–3.
8. Terzi A, Altundag K, Saglam A, Gurlek A, Aksoy S, Baltali E, et al. Isolated metastasis of malignant melanoma into follicular carcinoma of the thyroid gland. *J Endocrinol Invest.* 2004; 27(10):967–8.
9. Gherardi G, Scherini P, Ambrosi S. Occult thyroid metastasis from untreated uveal melanoma. *Arch Ophthalmol.* 1985; 103(5):689–91.
10. Ronchi A, Montella M, Zito Marino F, Argenziano G, Moscarella E, Brancaccio G, et al. Cytologic diagnosis of metastatic melanoma by FNA: A practical review. *Cancer Cytopathol.* 2022; 130(1):18–29.

Tumor fibroso solitario maligno

Leonardo Rojo; Naiara Vega; Alba Díaz; Raquel Albero; Ana Belen Larque.
Hospital Clínic. Barcelona.

Introducción

El tumor fibroso solitario (TFS) es un tumor fibroblástico caracterizado por un prominente ramificado vascular de paredes delgadas, con vasos dilatados y reordenamiento del gen NAB2-STAT6. La mayoría de los tumores se presentan como masas indoloras y de crecimiento lento aunque los tumores abdominopélvicos pueden presentarse con distensión, estreñimiento, retención urinaria y saciedad precoz. Los casos de tumores grandes o agresivos pueden mostrar una mayor heterogeneidad con fibrosis, hemorragia, necrosis, degeneración mixoide o quística y/o calcificaciones.

Caso clínico

Mujer de 66 años sin antecedentes de interés con metrorragias indoloras postmenopáusicas presenta gran masa de 9 cm, sólido-quística, bien delimitada en pelvis detectada por ecografía transvaginal. Se realiza RNM que objetiva masa retrorrectal de origen incierto sin poder descartar malignidad. El Comité de Ginecología decide laparoscopia exploradora donde se observa tumoración sólido-quística mesorrectal con sospecha de tumor de GIST. La cirugía no es posible en ese momento y se procede a colonoscopia con eco-endoscopia y PAAF, observándose en el Diff-Quik® (Fig. 1) una proliferación de células fusiformes con abundante vasculatura fina arborizante, sin atipias y tejido estromal escaso, con inmunohistoquímica positiva para STAT6, CD34 y negativa para citoqueratinas de amplio espectro, S100, SOX10, EMA, DOG1, Desmina, ACT ML. El diagnóstico citológico es de tumor fibroso solitario con un KI 67 del 5 %. Posteriormente se realiza cirugía en la que se obtiene una tumoración que histológicamente presenta una proliferación de células fusiformes con fascículos poco definidos, escaso estroma y vasos sanguíneos de

paredes finas y con aspecto de cuerno de ciervo (Fig. 2), con focos de necrosis tumoral e índice mitótico alto, siendo la inmunohistoquímica positiva para CD34 y STAT6 con negatividad para EMA, CK amplio espectro, cKIT, DOG1, S100, Desmina y ACT ML.

Diagnóstico definitivo

Tumor fibroso solitario maligno mesorrectal, Tamaño 10,5 cm, Necrosis focal presentes en menos del 10 % del tumor, 12 mitosis por campo de gran aumento, Estratificación riesgo (modelo Demicco): intermedio.

Discusión

El tumor fibroso solitario es un tumor mesenquimal relativamente raro que se encuentra más frecuentemente a nivel torácico, pero también se puede presentar en cualquier parte del cuerpo (Extremidades, SNC, abdominal y pleura) y más raro aún un tumor fibroso solitario maligno, el cual ensombrece el pronóstico del paciente. Citológicamente presentan células ovaladas, alargadas o redondeadas con citoplasma tenue y estroma colágeno eosinófilo e histológicamente presentan husos de células fusiformes u ovoides con citoplasma eosinofílico pálido e indistintivo con una variable cantidad de estroma colágeno, mezclado con ramas de vasos sanguíneos hialinizados que adoptan un aspecto de cuerno de ciervo (hemangiopericitomatoso). El pronóstico depende de múltiples factores de riesgo de recurrencia propuestas por Demicco e incluyen edad, índice mitótico, porcentaje de necrosis tumoral y tamaño del tumor. Las recurrencias ocurren en el 10-30 % de los casos, con un 10-40 % de las recurrencias notificadas después de 5 años y raras recurrencias observadas después de 15 años. ■

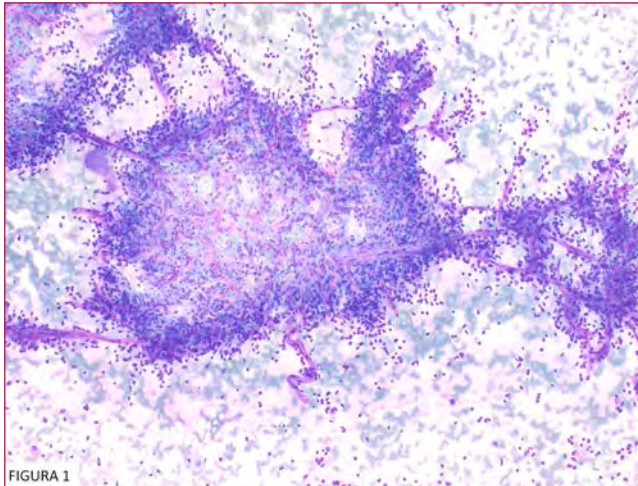


FIGURA 1



STAT 6

Figura 1.

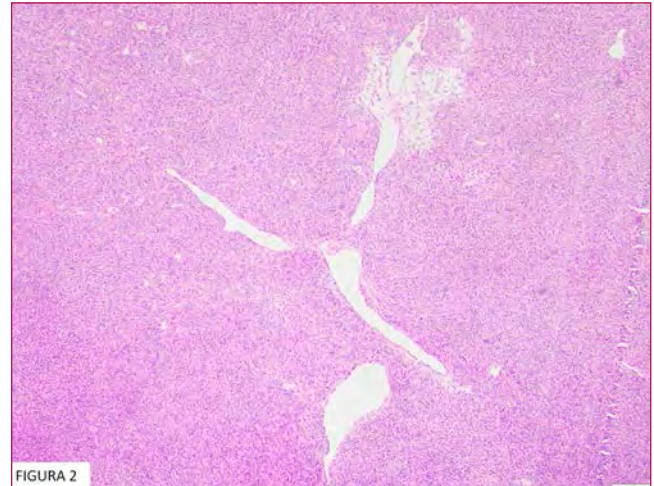
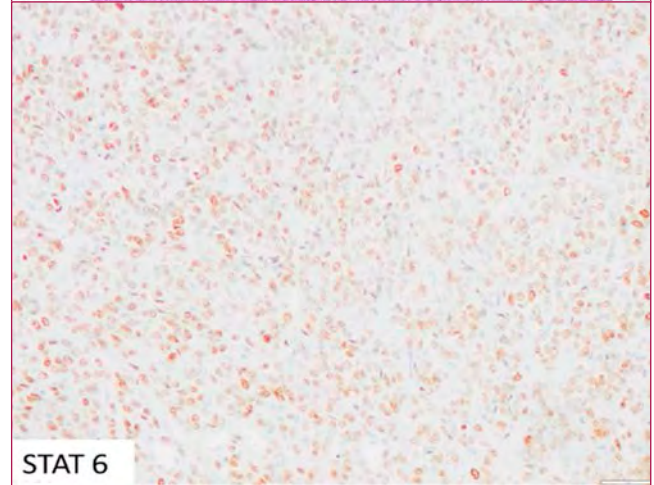


FIGURA 2



STAT 6

Figura 2.

Bibliografía

1. Keraliya AR, Tirumani SH, Shinagare AB, et al. Solitary fibrous tumors: 2016 imaging update. *Radiol Clin North Am.* 2016 May;54(3):565-79. PMID:27153789
2. Kayani B, Sharma A, Sewell MD, et al. A review of the surgical management of extrathoracic solitary fibrous tumors. *Am J Clin Oncol.* 2018 Jul;41 (7):687-94. PMID:27893469
3. Ng DWJ, Tan GHC, Soon JJY, et al. The approach to solitary fibrous tumors: Are clinicopathological features and nomograms accurate in the prediction of prognosis? *Int J Surg Pathol.* 2018 Oct;26(7):600-8. PMID:29772933
4. Tani E, Wejde J, Astrom K, et al. FNA cytology of solitary fibrous tumors and the diagnostic value of STAT6 immunocytochemistry. *Cancer Cytopathol* 2018 Jan;126(1):36-43. PMID:28914981
5. Demicco EG, Wagner MJ, Maki RG, Gupta V, Iofin I, Lazar AJ, Wang WL. Risk assessment in solitary fibrous tumors: validation and refinement of a risk stratification model. *Mod Pathol.* 2017 Oct;30(10):1433-1442. doi: 10.1038/modpathol.2017.54. Epub 2017 Jul 21. PMID: 28731041.
6. Gholami S, Cassidy MR, Kirane A, et al. Size and location are the most important risk factors for malignant behavior in resected solitary fibrous tumors. *Ann Surg Oncol.* 2017 Dec;24(13):3865-71. PMID:29039030

Neoplàsia sòlida pseudopapil·lar pancreàtica

Isabel María Carmona Sánchez; Ana Fernández Mármol; Lara Barragán Rubio; Patricia Lozano Martos; Míriam Gené Hijós; Xana Bernal Escoté.
 Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona.

Cas clínic

Dona de 30 anys que és portada a urgències del nostre hospital per accident de bicicleta amb politraumatisme. Es realitza TC que informa d'una lesió pancreàtica. La ressonància magnètica (RM) dirigida mostra una lesió focal sòlida de 13 x 12 mm a cos pancreàtic.

Es realitza USE-PAAF per a catalogació de la lesió i s'obté material per a Papanicolaou, Diff-Quik® i bloc cel·lular.

Estudi citològic

Extensions citològiques de fons hemàtic amb abundant cel·lularitat que es disposa aïllada, formant estructures papil·lars o pseudopapil·lars (Fig. 1a) i grups de cèl·lules de mida intermitja amb nuclis rodons o ovalats, alguns d'ells rebutjats a la perifèria, regulars, amb cromatina fina, ocasionals nuclèols i citoplasma ample granular (Fig. 1b i 1c). En algunes de les formacions papil·lars s'observa la presència de material metacromàtic a l'estroma (Fig. 2). Al bloc cel·lular s'identifiquen pseudopapil·les amb un eix fibro-mixoide (Fig. 3a), abundants cèl·lules soltes i glòbuls hialins (Fig. 3b).

A l'estudi immunocitoquímic, les cèl·lules tumorals presentaven positivitat nuclear per a β -catenina i receptors de progesterona, amb positivitat focal per a sinaptofisina i negativitat per a cromogranina (Fig. 4).

Amb aquestes troballes el diagnòstic citològic va ser de PROLIFERACIÓ NEOPLÀSICA AMB ESCASSA ATÍPIA CITOLÒGICA, MORFOLÒGICA I IMMUNOHISTOQUÍMICAMENT COMPATIBLE AMB NEOPLÀSIA SÒLIDA PSEUDOPAPIL·LAR.

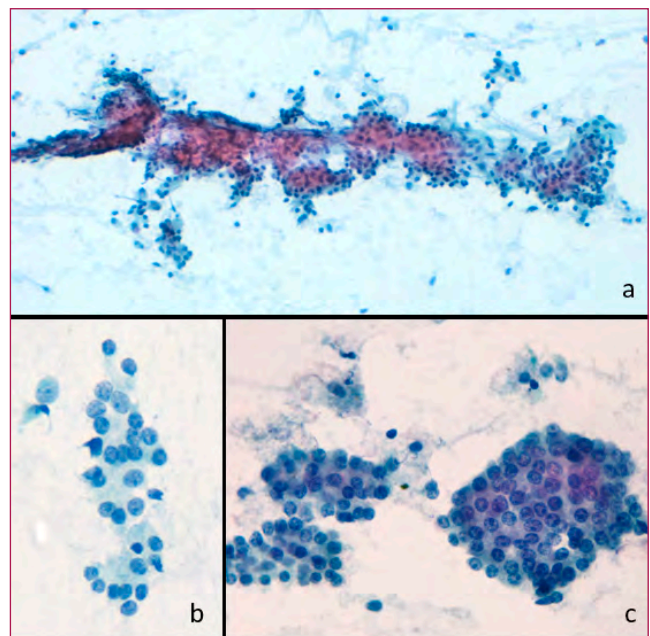


Figura 1. Presència d'estructures pseudopapil·lars (A. Papanicolaou 20x) i grups de cèl·lules monoformes amb nuclis rodons o ovalats, amb petit nuclèol i citoplasmes granulars (B i C, Papanicolaou 40x)

Troballes histològiques

Es va realitzar una pancreatectomia parcial on s'identificava una lesió nodular ben delimitada de coloració grisosa amb àrees hemorràgiques de 14 x 10 mm, constituïda per una proliferació neoplàsica de patró sòlido-quístic amb les mateixes característiques citològiques que les observades a la PAAF. A l'estudi immunohistoquímic les cèl·lules tumorals van mostrar positivitat nuclear per a β -catenina, amb positivitat per a CD56, ciclina-D1 i vimentina, sent focalment positives per a CD10 i sinaptofisina i negatives per a cromogranina i c-kit.

RODA DE CASOS

El diagnòstic va ser de NEOPLÀSIA SÒLIDA PSEUDOPAPIL·LAR.

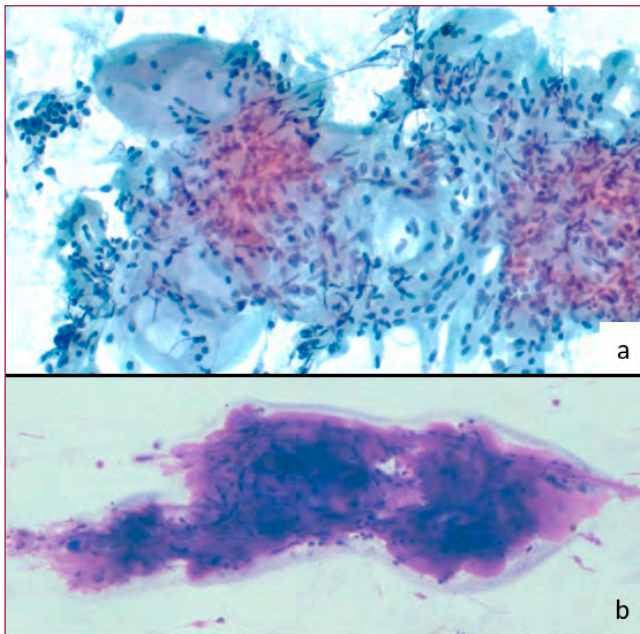


Figura 2. Presència de material metacromàtic en l'estroma de les formacions pseudopapil·lars (A, Papanicolaou 20x; B, Diff-Quik® 10x).

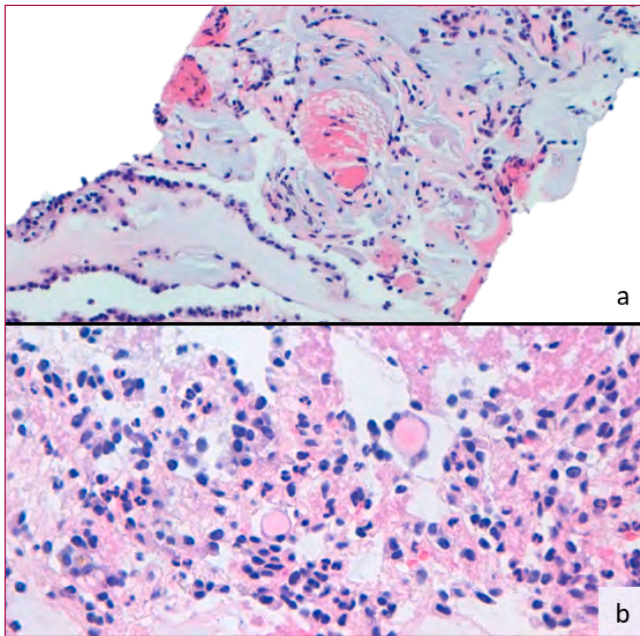


Figura 3. Bloc cel·lular. Estructures pseudopapil·lars amb un eix fibromixoid i cel·lularitat tumoral dispersa o entapissant les pseudopapil·les (A, hematoxilina-eosina 20x), abundants cèl·lules soltes i glòbuls hialins (B, hematoxilina-eosina 40x).

Discussió

La neoplàsia sòlida pseudopapil·lar (NSP) és un tumor poc freqüent (1-3 % dels tumors exocrins de pàncrees)¹ descrita per primera vegada per Franz al 1959², i que ha

rebut múltiples denominacions fins a 1996 quan l'OMS n'estableix la designació actual.

Es tracta d'un tumor de baix potencial maligne, ben delimitat, amb un patró de creixement sòlid i quístic, constituït per cèl·lules epitelials poc cohesionades que formen estructures sòlides i pseudopapil·lars que no tenen una diferenciació epitelial pancreàtica específica³. Es localitzen més freqüentment a cos i cua⁴ i afecten majoritàriament a dones (F:M=9:1) d'entre 20 i 30 anys.

Tot i que la localització més habitual és el pàncrees, rarament pot presentar-se a ovaris, retroperitoneu, curvatura menor de l'estómac, fetge, epipló i testicle⁵.

Més del 50 % d'aquests tumors són asimptomàtics i el diagnòstic es realitza de forma incidental en detectar-se la lesió en una prova d'imatge feta per una altra raó (com en el nostre cas) tot i que, en el cas de tumors de grans dimensions (s'han descrit tumors de fins a 25 centímetres), poden manifestar símptomes compressius o hemorràgies intraquístiques que provoquen dolor, nàusees, vòmits i pèrdua de pes. Un 15 % de casos presenten un comportament agressiu amb metàstasis hepàtiques, esplèniques, ganglis limfàtics, epipló, duodè, còlon, retroperitoneu, pulmó i pell⁶.

La tècnica diagnòstica més adequada és la RM per a establir una primera caracterització de la lesió, seguida d'una ecoendoscòpia acompanyada de PAAF per a establir-ne una aproximació diagnòstica.

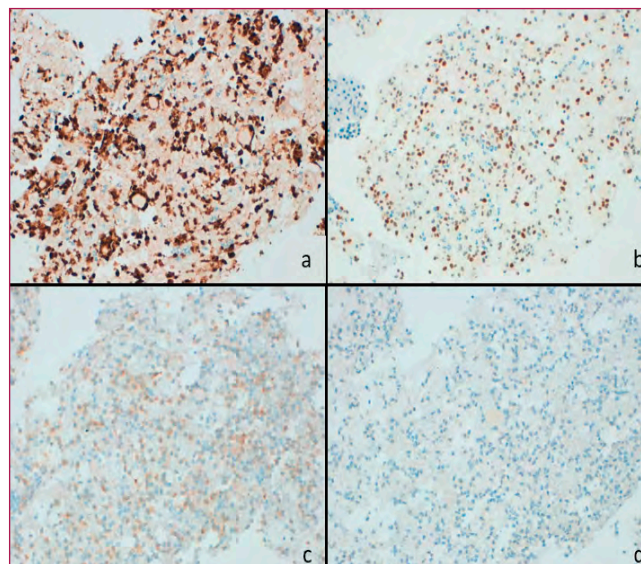


Figura 4. A) Positivitat nuclear per a β -catenina i B) receptors de progesterona, C) positivitat focal per a sinaptofisina i D) negativitat per a cromogranina.

El tractament d'elecció és la resecció quirúrgica, amb una taxa de supervivència global després de la cirurgia d'entre el 95 i 98 % als 5 anys i del 93 % als 10 anys⁴. En aquells casos localment avançats o metastàtics podria considerar-se realitzar radio i/o quimioteràpia⁵.

Malgrat que la histogènesi d'aquestes neoplàsies és desconeguda, s'han descrit com possibles factors de mal pronòstic la invasió perineural o vascular, la presència de metastasis ganglionars, l'elevat índex mitòtic, la necrosi extensa i l'atípia nuclear significativa^{3,6}.

Des d'un punt de vista citològic, s'observen extensions amb abundant cel·lularitat monofòrma que es disposa en grups discohesius, de vegades amb nuclis despallats, o formant estructures papil·lars ramificades l'estroma fibrovascular de les quals pot adquirir un aspecte mixoide o metacromàtic. Aquestes cèl·lules presenten citoplasmes eosinòfils o escumosos que poden contenir glòbuls hialins PAS positius i nuclis rodons o ovalats, de cromatina granular, amb petit nuclèol i ocasionals fenedures. El fons pot presentar contingut quíctic amb macròfags escumosos i inclús necrosi^{3,7}.

El diagnòstic diferencial de les neoplàsies sòlides pseudopapil·lars comprèn tant tumors sòlids com ara el tumor neuroendocrí pancreàtic, el carcinoma de cèl·lules acinars i el pancreatoblastoma, com diverses lesions quístiques pancreàtiques com la neoplàsia mucinosa papil·lar intraquística^{6,7}.

Immunohistoquímicament, les NSP mostren positivitat per a β -catenina (nuclear i citoplasmàtica), vimentina, α -1-antitripsina, α -1-antiquimiotripsina, receptors

de progesterona, CD10, CD56, i enolasa neuronal específica (NSE). Poden mostrar positivitat dèbil i focal per a citoqueratina i sinaptofisina, mentre que solen ser negatives per a cromogranina, CEA, tripsina i receptors d'estrògens^{3,7}. El patró d'expressió d'E-cadherina varia segons l'anticòs utilitzat, sent característica la pèrdua d'expressió de membrana podent presentar positivitat nuclear en alguns casos⁸.

Des d'un punt de vista molecular, aquests tumors presenten mutacions activadores en l'exó 3 de CTNNB1³, mentre que no s'han descrit alteracions en RAS, GNAS, RNF43 ni VHL⁹.

Conclusions

El principal problema de diagnòstic diferencial citomorfològic s'estableix amb els tumors neuroendocrins ja que, com s'ha comentat anteriorment, les NSP presenten positivitat per a CD56 i NSE i poden presentar positivitat per a sinaptofisina. La negativitat per a cromogranina i el patró d'expressió de β -catenina i E-cadherina són essencials per a establir el diagnòstic^{3,8}. És per això que l'obtenció de suficient material o un bon bloc cel·lular poden ser de gran ajuda per al correcte i definitiu diagnòstic d'aquestes neoplàsies.

Malgrat que en el nostre cas es va optar per un diagnòstic descriptiu i de compatibilitat, actualment el diagnòstic citològic d'aquestes neoplàsies correspondria a la categoria «IVB: Neoplàsic: Altres de la Societat Papanicolaou»¹⁰. ■

Bibliografia

1. Cienfuegos JA, Lozano MD, Rotellar F et al. Tumor sòlid pseudopapilar del pàncreas (TSSP): un enigma sin resolver. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010; 102 (12): 722-728.
2. Frantz VK. Papillary tumours of the pancreas: benign or malignant? *Tumours of the pancreas. Atlas of tumour Pathology, 1st Edition.* Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology 1959: 32-3.
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Digestive System Tumours.* Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO classification of tumours series, 5th Edition, vol. 1)
4. Barreda Bolaños F, Liu Bejarano H, Rodríguez Briceño L, et al. Tumor sòlid pseudopapilar de pàncreas: Tumor de Frantz. *Horiz Med* 2018; 18(2): 80-85.
5. Erráez-Jaramillo PJ y Ortiz-Hidalgo C. El diagnóstico histológico e inmunohistoquímico de la neoplasia sòlida pseudopapilar de pàncreas y su diagnóstico diferencial. *Rev Esp Patol.* 2019; 52(3): 178-189.
6. Blanco Faramiñan E, Zamora Santana O. La neoplasia sòlida-pseudopapilar del pàncreas como entidad enigmática. *Rev Cubana Cir.* 2015; 54(3): 285-298
7. Chhieng DC and Stelow EB: *Pancreatic Cytopathology.* USA, Springer, 2007. (Essentials in cytopathology series, Rosenthal DL, Series Editor)
8. Burford H, Baloch Z, Liu X, et al. E-Cadherin/ -Catenin and CD10. A limited immunohistochemical panel to distinguish pancreatic endocrine neoplasm from solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas on endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspirates of the pancreas. *Am J Clin Pathol.* 2009; 132: 831-839.
9. Jones M, Zheng Z, Wang J, et al. Impact of next-generation sequencing of pancreatic cysts. *Gastrointest Endosc.* 2016; 83(1): 140-8.
10. Pitman MB, Centeno BA, Ali SZ et al. Standardized terminology and nomenclature for pancreatobiliary cytology: The Papanicolaou Society of Cytopathology Guidelines. *Cytojournal.* 2014; 11 (Suppl 1): 3.

Carcinoma neuroendocrí de cèl·lula petita de cèrvix

Beatriu Domenech Grau; Maria del Mar Barberà Marro; Bàrbara Tomàs Arasa; Daniel Mata Cano.

Hospital de Tortosa Verge de la Cinta. Tortosa.

Cas clínic

Pacient de 26 anys, fumadora, que acudeix per dolor hipogàstric i irregularitat menstrual. A l'exploració física s'aprecia flux pudent, lesió polipoideia que protueix per l'orifici cervical extern i induració cervical. L'ecografia vaginal revela una tumoració cervical de 57 x 47 mm, d'ecogenicitat irregular, que desplaça el coll uterí; a més d'un conglomerat adenopàtic a regió paraovàrica dreta. Es realitzen cultius per diferents microorganismes patògens, biòpsia de cèrvix, estudi citològic i tècnica de biologia molecular per detectar la presència o absència de material genètic del virus del papil·loma humà.

Troballes citològiques

L'extensió citològica mostrava un fons hemàtic i necròtic i estava constituïda per abundants cèl·lules epitelials atípiques disposades en grups amb superposició i emmotllament nuclear, i de manera aïllada. Aquestes cèl·lules presentaven citoplasmes cianòfils escassos, sense diferenciació glandular o escamosa, i nuclis arrodonits o ovalats, hiperromàtics, amb cromatina en «sal i pebre» i nuclèol inconspicua^{1,2,3,4} (Fig. 1). Presència de microorganismes patògens morfològicament compatibles amb *Trichomonas vaginalis*.

La biòpsia concomitant confirmà les mateixes troballes observades a la citologia, a més d'evidenciar-se important activitat mitòtica (Fig. 2).

Estudis complementaris

A l'estudi immunohistoquímic, realitzat a la biòpsia, es va observar immunoexpressió per a CKAE1/AE3, CD56, sinaptofisina, TTF-1 i negativitat per CK5/6, CK20, p40, p63, p16, α -inhibina, CDX-2, S-100, cromogranina, i

antigen carcinoma de Merkel. L'índex de proliferació nuclear (Ki67) fou pràcticament del 100 %. No es va observar pèrdua d'expressió de proteïnes reparadores de ADN (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2).

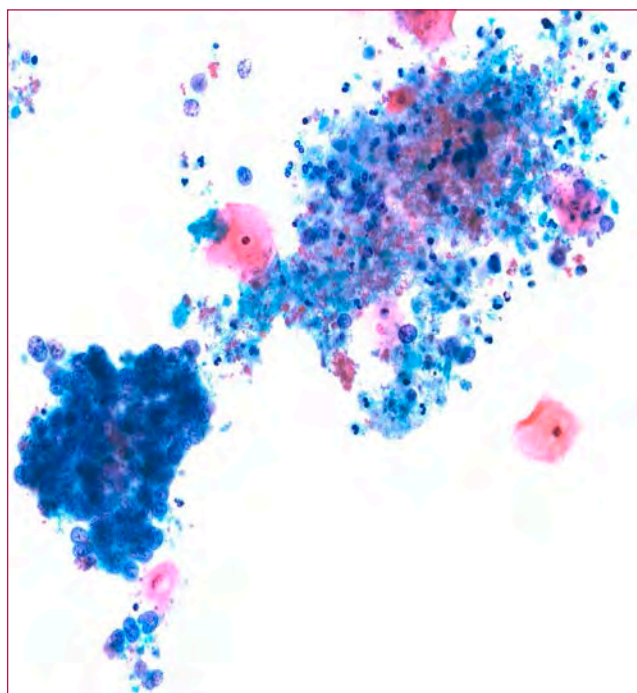


Figura 1. PAP.

L'estudi molecular del virus del papil·loma humà en el material citològic va demostrar presència de VPH18.

Els cultius foren positius per *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Haemophilus* i *Trichomonas vaginalis*.

Diagnòstic

Amb totes aquestes evidències, el diagnòstic definitiu fou de carcinoma neuroendocrí de cèl·lula petita (CNECP) de cèrvix.

El diagnòstic diferencial ha d'incloure els carcinomes neuroendocrins metastàtics (altres orígens primaris), els de cèl·lules petites, rodones i blaves (primaris o metastàtics), el carcinoma escamós pobrament diferenciat, l'adenocarcinoma pobrament diferenciat, els carcinomes indiferenciats del segment uterí inferior, el sarcoma de l'estroma endometrial de baix grau i el limfoma^{1,2,5}. A més, d'altres neoplàsies malignes inusuals com el tumor neuroectodèrmic primitiu, el sarcoma mieloide, el melanoma i el sarcoma indiferenciat o el carcinoma indiferenciat².

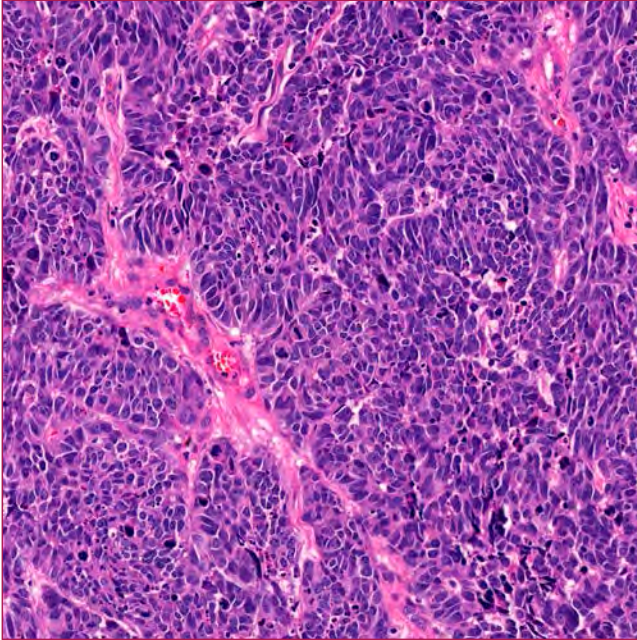


Figura 2. H-E.

Discussió

Els carcinomes neuroendocrins només representen entre el 1 i el 5 % de les neoplàsies malignes cervicals.

Les cèl·lules tumorals s'originen al neuroectoderm embrionari i presenten característiques similars a les del sistema neuroendocrí difús, el qual està format per cèl·lules que són una combinació de cèl·lules endocrines productores d'hormones i cèl·lules nervioses^{1,6}.

Les localitzacions més freqüents són el tracte gastrointestinal, el pàncrees i els pulmons. Localitzacions menys freqüents inclouen el sistema urinari, els òrgans genitals femenins i masculins, el cap, el coll i les mames^{1,6}. A nivell del tracte ginecològic, la localització més habitual és el cèrvix¹.

L'OMS els classifica com tumors neuroendocrins de baix grau (tumor carcinoide i carcinoide atípic) i carcinomes neuroendocrins d'alt grau (carcinoma neuroendocrí de cèl·lula petita i de cèl·lula gran)^{1,5,6}.

L'edat d'aparició del CNECP és variable, amb una distribució bimodal als 20-30 i als 60 anys⁴. Es creu que el diagnòstic a edats més joves i l'agressivitat d'aquestes neoplàsies estan associats a la carcinogènesi induïda pel VPH i a les alteracions de p53².

La presentació clínica més habitual és: sagnat, secreció vaginal, pressió pèlvica i dolors pèlvics. Rarament presenten síndromes paraneoplàsics^{3,5}.

El CNECP de cèrvix es comporta de manera molt agressiva, per la qual cosa, es sol presentar en estadis avançats i amb pitjor pronòstic^{1,2,4,5,6}. La supervivència global als cinc anys és del 14-39 %, minvant en estadis molt avançats. Sol mostrar disseminació limfàtica precoç i, posteriorment, a altres òrgans. Un 12 % dels casos presenta metastasis a distància en el moment del diagnòstic⁵. La disseminació a llarga distància pot incloure els ossos, el fetge, els pulmons, i altres teixits tous¹.

Degut a aquesta alta taxa de disseminació es recomana realitzar un TC toracoabdominal en el moment del diagnòstic⁵. L'estudi cerebral només està justificat si hi ha clínica suggestiva d'afectació del sistema nerviós central. En el nostre cas se li va dur a terme TC, RMN i estudi d'extensió (PET-TC i TC cranial) que van descartar metastasi a distància.

Entre el 85 i el 88 % dels carcinomes neuroendocrins de cèrvix (CNEC) estan estretament associats al VPH; fet que no succeeix en altres localitzacions primàries. Els subtipus predominants són el VPH-16 i el VPH-18^{1,6}. Molts autors conclouen que la causa subjacent de la major part dels casos de CNEC és la infecció per VPH. Per tant, un gran percentatge de casos, es podrien prevenir mitjançant la vacunació profilàctica contra el VPH⁶.

El nostre cas presenta la particularitat que la p16 és negativa. La pèrdua d'expressió de p16 està descrita en carcinomes neuroendocrins d'altres localitzacions i en un 4 % de carcinomes escamosos de cèrvix amb VPH positiu, associant-se en tots els casos amb un pitjor pronòstic⁷. Una dada curiosa que ens ajuda a entendre aquest fet és el mecanisme d'evasió de la via de regulació del cicle cel·lular p16/ciclina D1/Rb en els carcinomes neuroendocrins de pulmó. La proteïna Rb en la seva forma hipofosforilada actua com un

RODA DE CASOS

regulador del cicle cel·lular. Tant la sobreexpressió de ciclina D1 com la pèrdua d'expressió de p16 produeixen la hiperfosforilació persistent de Rb. D'aquesta manera la cel·lularitat tumoral evadeix aquest mecanisme de control⁸.

El diagnòstic definitiu requereix biòpsia, amb estudi immunohistoquímic-molecular. ■

Marcador IHQ	Resultats	Interpretació
CK AE1/AE3	+	L'expressió de citoqueratines és variable als carcinomes neuroendocrins de cèl·lula petita. L'expressió de CK5/6 s'associa a carcinoma escamós, mentre que la CK20, s'associa més a carcinoma de cèl·lules de Merkel.
CK 5/6	-	
CK 20	-	
p63	-	Els carcinomes escamosos expressen aquests dos marcadors. Els carcinomes neuroendocrins de cèl·lula petita poden expressar p63 però són negatius per a p40.
p40	-	
CD56	+	El CD56 i la sinaptofisina són els marcadors neuroendocrins més sensibles. Cal tenir present que alguns carcinomes NO neuroendocrins presenten immunotinció per CD56. Es pot perdre l'expressió.
Sinaptofisina	+	
Cromogranina	-	Menys sensible que el CD56 i la sinaptofisina.
TTF1	+	Marcador d'origen pulmonar i tiroïdal. Pot ser positiu en els carcinomes neuroendocrins de cèl·lula petita, per la qual cosa no té valor en la distinció amb un primari pulmonar (clínica i VPH+ en cèrvix).
p16	-	El càncer de coll uterí sol presentar una sobreexpressió difusa de p16, mentre que l'expressió sol ser heterogènia i feble en el càncer d'endometri.
CDX2	-	Marcador colorectal
α-Inhibina	-	Marcador ovàric
S-100	-	Marcador neural
Antigen carcinoma de cèl·lules de Merkel	-	Carcinoma de cèl·lules de Merkel

Taula 1. Resultats IHQ^{1,2,3,4,5}.

Bibliografia

- Giordano G, D'adda T, Pizzi S, Campanini N, Gambino G, Berretta R. Neuroendocrine small cell carcinoma of the cervix: A case report. *Molecular and Clinical Oncology*. 2021; 14(5):92
- Rekhi B, Patil B, Deodhar KK, Maheshwari A, Kerkar RA, Tongaonkar HB, Kishore S. Spectrum of neuroendocrine carcinomas of the uterine cervix, including histopathologic features, terminology, immunohistochemical profile, and clinical outcomes in a series of 50 cases from a single institution in India. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2013; 17: 1-9
- Pan L, Liu R, Sheng X, Chen D. Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix in Pregnancy: A Case Report and Review. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*. 2019
- González R, Salvador C, González C, Manzanera G. Carcinoma de células pequeñas neuroendocrino de cérvix uterino. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 2009; 52(10):576-9
- Burzawa J, Gonzales N, Frumovitz M. Challenges in the diagnosis and management of cervical neuroendocrine carcinoma. *Expert reviews. Anticancer therapy*. 2015; 15(7): 805-810
- Tempfer CB, Tischoff I, Dogan A, Hilal Z, Schultheis B, Kern P, Reznicek GA. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a systematic review of the literature. *BMC Cancer*. 2018; 18:530
- Mendanza S, Fernández J, Santamaría E, Zudaire T, Guarch R, Guerrero D, Vidal A, Santos J, Matias X, Ausín K, Díaz MJ, Martín E. Absence of Nuclear p16 is a Diagnostic and Independent Prognostic Biomarker in Squamous Cell Carcinoma of the Cervix. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(6):2125
- Beasley MB, Lantuejoul S, Abbondanzo S, Chu W, Hasleton PS, Travis WD, Brambilla E. The p16/cyclin D1/Rb Pathway in Neuroendocrine Tumors of the Lung. 2003; 34 (2): 136-142

Sarcoma fibromixoide de baix grau: a propòsit d'un cas

Alejandra De Carvalho; Eugenia Quiros; Alexandra Matrero; Noemí Alava; Gerard Jené; Ana Maria Cabeza; Pau Vilurbina; Judith Rodriguez; Oriol Gibert; Lara Pijuan.
 Hospital Universitari de Bellvitge.

Introducció

El sarcoma fibromixoide de baix grau (LGFMS) és una neoplàsia fibroblàstica maligna poc freqüent que afecta preferentment adults joves, el 20 % dels casos es produeix en pacients menors de 18 anys¹. Va ser descrita per Evans el 1987². Destaca la seva aparença enganyosament benigna que pot presentar recurrències locals i metàstasi a distància tardanes.

Cas clínic

Es tracta d'una dona de 30 anys, que va consultar l'any 2021 per dolor i augment de volum a la regió lumbar. Com a antecedent d'importància l'any 2010 s'havia realitzat exèresi de tumoració lumbar amb diagnòstic histològic de tumor neural mixoide benigne. A l'exploració física es va identificar a nivell de la vora superior de la ferida quirúrgica prèvia, una lesió nodular, mal delimitada i dolorosa a la palpació.

Davant la sospita de recidiva tumoral es realitza tomografia computeritzada (TC) lumbar, en la qual s'observa una lesió tumoral intramuscular paravertebral, a nivell de la cinquena vertebra lumbar, de 38 mm x 28 mm, de vores ben definides, hipodensa respecte al múscul i amb calcificacions perifèriques (Fig. 1). Es va fer punció aspiració amb agulla fina (PAAF) i biòpsia amb agulla gruixuda (BAG) de la lesió guiada per tomografia.

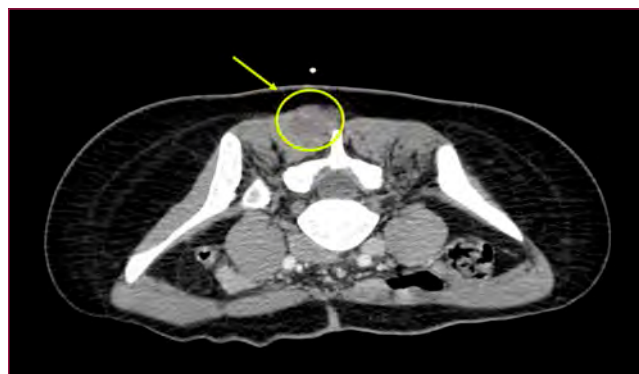


Figura 1. TC Lesió intramuscular hipodensa, de 38 mm.

Les extensions citològiques estaven constituïdes per un fons hemàtic, destacant-ne fragments d'estroma mixoide amb cèl·lules fusiformes, que exhibien nuclis ovals de cromatina finament distribuïda i nuclèol poc evident, sense observar-se figures de mitosi ni necrosi. El diagnòstic citològic mitjançant PAAF va ser compatible amb un tumor mesenquimal benigne amb estroma mixoide sense atípia evident (Fig. 2). Els cilindres tissulars obtinguts per BAG mostraven característiques histològiques superponibles amb les trobades a les extensions citològiques (Fig. 3), es van realitzar tincions immunohistoquímiques, i les cèl·lules van mostrar expressió citoplasmàtica intensa i difusa per a MUC4 (Fig. 4) i negativitat per a S-100, actina de múscul llis, CD34 i EMA. L'índex de proliferació cel·lular va ser del 3 %. El diagnòstic definitiu va ser de sarcoma fibromixoide de baix de baix grau.

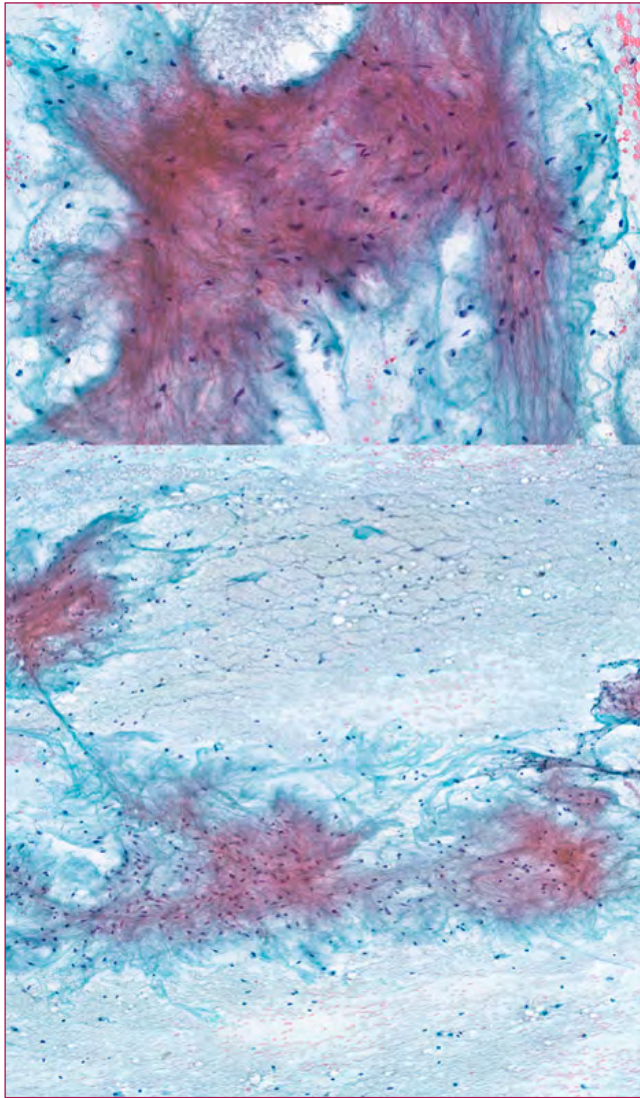


Figura 2. Papanicolaou. Extensions citològiques en les quals destaquen fragments d'estroma mixoide, dins dels quals s'identifica una població cel·lular fusiforme, monòtona i sense atípia.

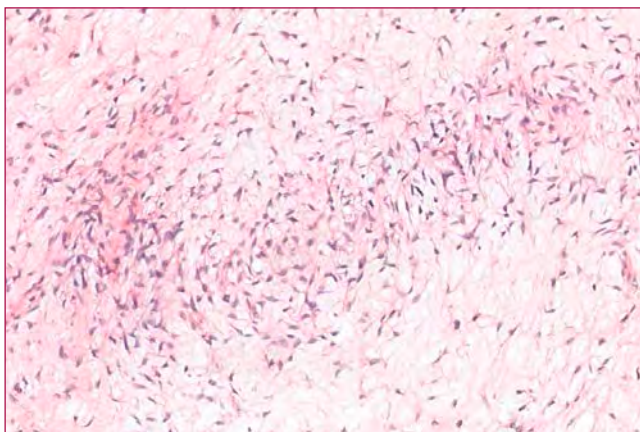


Figura 3. BAG Hematoxilina-eosina. Proliferació cel·lular de fons mixoide amb cel·lularitat monòtona, fusiforme sense atípia ni figures de mitosi.



Figura 4. Tinció immunohistoquímica MUC4. Les cèl·lules mostren tinció citoplasmàtica forta i difusa per MUC4.

Es va realitzar revisió del material histològic de la tumoració prèvia, observant-se a les cèl·lules tumorals positivitat intensa i difusa per a MUC4. Amb les troballes descrites abans es va confirmar la recidiva tumoral 11 anys després de l'exèresi de la tumoració primària.

Discussió

El sarcoma fibromixoide de baix grau és una neoplàsia maligna d'estirp fibroblàstica poc freqüent. Té una lleugera predilecció pel sexe masculí i solen sorgir en adults joves, amb un rang d'edat ampli, però fins al 20 % dels casos es presenten en pacients menors de 18 anys¹. En el nostre cas la pacient presentà la primera neoplàsia als 18 anys concordant amb el reportat a la literatura.

Els llocs més comuns d'afectació és la regió proximal de les extremitats i el tronc, amb ubicacions menys comunes com el retroperitoneu o el mediastí. La seva etiologia és desconeguda. Quant a la patogènesi, la base genètica és la $t(7;16)(q33;p11)$, que és present, sovint com l'únic canvi, en dos terços dels casos. Un altre 25 % mostra cromosomes anulars supernumeraris. Ambdues aberracions donen com a resultat la fusió de la part 5' del gen FUS a 16p11 amb la part 3' de CREB3L2 a 7q33; s'observa un transcrit quimèric FUS-CREB3L2 a >90 % dels casos¹.

Macroscòpicament, els sarcomes fibromixoides de baix grau estan ben delimitats, són fibrosos i, sovint, focalment mucoides. La mida del tumor varia d'1 a més de 20 cm en la dimensió més gran. Microscòpicament es compon d'àrees hipocel·lulars de col·lagen i nòduls mixoides més cel·lulars, sovint es pot observar una transició abrupta entre les dues regions. Les cèl·lules tumorals són fusiformes i creixen en fascicles curts. L'activitat mitòtica és generalment discreta. Mitjançant

immunohistoquímica, les cèl·lules tumorals mostren una forta expressió citoplasmàtica difusa de MUC4, una glicoproteïna epitelial, en aproximadament el 99 % dels casos. MUC4 és altament sensible i específic per al sarcoma fibromixoide de baix grau i el fibrosarcoma epitelioides esclerosant entre els tumors fibroblàstics i neurals. L'expressió d'EMA és present en el 80 % dels casos i l'expressió focal de SMA en aproximadament el 30 %¹.

El diagnòstic diferencial del LGFMS és molt ampli, inclou des de tumors benignes fins a sarcomes de diferents graus. El cas que presentem podria recordar al perineuroma, el mixoma profund cel·lular o el neurofibroma mixoide. En aquests casos l'estudi immunohistoquímic es fa necessari, ja que aquestes tres entitats poden presentar un estroma mixoide amb cel·lularitat amb escassa atípia, però aquestes tres entitats són negatives per a MUC4 en contrast amb el LGFMS. Quan les lesions presenten zones hipocel·lulars fibroses amb feixos gruixuts de col·lagen, cal descartar la fibromatosi desmoide, que es distingeix per l'expressió de β -catenina nuclear i la negativitat per a MUC4. En alguns casos es pot plantejar el diagnòstic diferencial amb diferents sarcomes com el sarcoma mixofibrosarcoma de baix grau o el liposarcoma mixoide³, per la qual cosa es fa necessari davant de tumoracions amb aspecte benigne incloure en el diagnòstic diferencial entitats com les abans esmentades, ja que malgrat que el seu aspecte citològic pot ser tou, el seu comportament és maligne.

Quant al pronòstic, el sarcoma fibromixoide de baix grau mostra taxes baixes de recurrència i metastasi els primers 5 anys després de l'extirpació del tumor primari, però són molt més altes amb el seguiment a llarg termini. En el cas que presentem la recidiva va passar 11 anys després de la neoplàsia primària. Les metastasis poden ocórrer fins a 45 anys després de l'escissió primària (mitjana: 5 anys), i la mitjana de l'interval fins a la mort relacionada amb el tumor va ser de 15 anys⁴. Els llocs metastàtics més comuns són el pulmó i la pleura. En el cas presentat, la pacient no ha evidenciat metastasi al moment actual. Quant al tractament, la cirurgia continua sent d'elecció, i el seguiment a llarg termini dels pacients es fa necessari.

Conclusió

El sarcoma fibromixoide de baix grau és una patologia infreqüent, de curs clínic i histologia aparentment benignes, però amb comportament local i a distància agressius. La citologia només és orientativa i el diagnòstic requereix un estudi histopatològic amb immunohistoquímica i correlació clínica. L'estudi mitjançant FISH de la fusió FUS/CREB3L2, resultat de la translocació t(7;16)(q33;p11), pot resultar útil en casos seleccionats. ■

Bibliografia

1. WHO classification of tumours of soft tissue and bone tumours.
2. Evans HL. Low-grade fibromyxoid sarcoma, a report of two metastasizing neoplasms having a deceptively benign appearance. *Am J Clin Pathol*, 1987; 88: 615-9.
3. Alfaro-Cervelló C, et al. Sarcoma fibromixoide de bajo grado, un diagnóstico diferencial esencial en los tumores mixoides de apariencia benigna. *Rev Esp Patol*. 2017.
4. Domanski HA, Mertens F, Panagopoulos I, Akerman M. Low-grade fibromyxoid sarcoma is difficult to diagnose by fine needle aspiration cytology: a cytomorphological study of eight cases. *Cytopathology*. 2009 Oct;20(5):304-14.
5. Doyle LA, Möller E, Dal Cin P, Fletcher CD, Mertens F, Hornick JL. MUC4 is a highly sensitive and specific marker for low-grade fibromyxoid sarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2011 May;35(5):733-41.

PAAF de tumor pulmonar infreqüent

M. José Fantova; Anna Buscà; Cristina Parra.
 Consorci Sanitari del Maresme. Hospital de Mataró.

Introducció

La punció aspiració amb agulla fina (PAAF) és de gran utilitat en el diagnòstic de tumors pulmonars, especialment els de localització perifèrica. Un bon maneig del material obtingut per punció permet un estudi complet amb un diagnòstic acurat de les lesions pulmonars.

Història clínica

Home de 51 anys, fumador d'un purt/setmana, amb antecedents d'HTA en tractament. Per un quadre catarral amb tos persistent consulta al seu metge de capçalera que indica una radiografia de tòrax a on s'evidencia una massa arrodonida de 10 cm de diàmetre amb discret vessament pleural. És remés a l'hospital per estudi d'aquesta massa pulmonar. En la TC s'identifica una massa sòlida heterogènia a lòbul superior esquerre de 13 cm de diàmetre amb àrees hipodenses suggestives de necrosi, sense adenopaties i amb discret vessament pleural. Es realitza PAAF ecoguiada i BAG.

Troballes citològiques

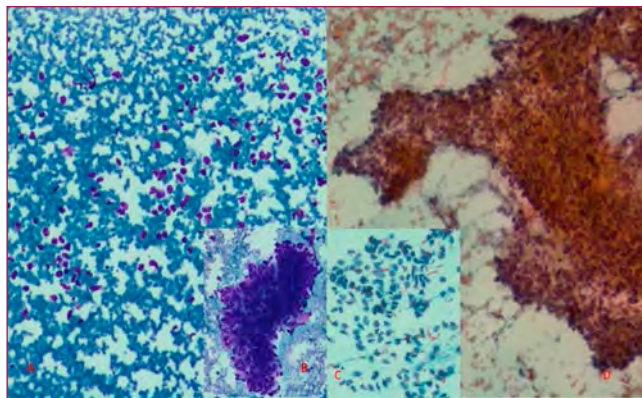


Figura 1. A) DQ cèl·lules petites aïllades. B) DQ grups irregulars de cèl·lules petites. C) PAP cèl·lules aïllades amb nuclis irregulars i cromatina fina. D) PAP grups grans, irregulars i densament cel·lulars.

Les extensions mostren nombroses cèl·lules aïllades (Fig. 1A), petites, que focalment es disposen en agregats irregulars (Fig. 1B), a vegades grans i densament cel·lulars (Fig. 1D). Les cèl·lules presenten nuclis irregulars amb cromatina fina, sense nuclèols (Fig. 1C).

Es va obtenir un bloc cel·lular amb abundants fragments tumorals, constituïts per cèl·lules petites amb abundants figures de mitosi (Fig. 2).

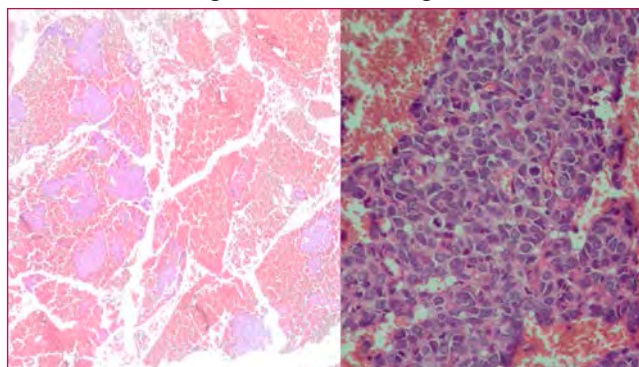


Figura 2. H-E bloc cel·lular amb abundants fragments tumorals. Cèl·lules petites amb freqüents figures de mitosi.

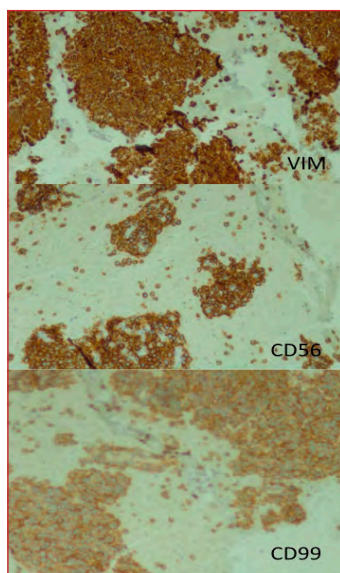
Amb aquestes troballes es va plantejar el diagnòstic diferencial de tumor de cèl·lula rodona petita:

1. Procès limfoproliferatiu
2. Carcinoma de cèl·lula petita
3. Melanoma
4. Sarcoma de cèl·lula rodona
5. Mesotelioma
6. Altres

Es va practicar estudi immunohistoquímic ampli, obtenint únicament positivitat per a Vimentina, CD99 i CD56 i negativitat per a la resta de marcadors (Taula 1).

Amb aquestes troballes es van descartar tumors d'origen epitelial, melànic i linfoide.

DIAGNÒSTIC CITOLÒGIC: TUMOR DE CÈL·LULA RODONA PETITA SUGGESTIU DE SARCOMA DE CÈL·LULA RODONA.



Positiu	Negatiu
Vimentina	CK AE1/AE3
CD99	CK18
CD56	EMA
	CD34
	p40, TTF1, Napsin A
	Cromogranina, Sinaptofisina
	CD45
	S-100
	Desmina
	WT1

Taula 1. Resultats de l'estudi immunohistoquímic.

En el diagnòstic diferencial de sarcomes de cèl·lula rodona és fonamental l'estudi molecular, ja que existeixen alteracions característiques d'alguns tipus de sarcomes.

Amb les troballes citològiques i immunohistoquímiques es va plantejar el diagnòstic diferencial entre sarcoma indiferenciat de cèl·lula rodona (tipus Ewing) i sarcoma sinovial pobrament diferenciat. L'estudi molecular va detectar translocació del gen SS18(SYT) t(18q11) sent el gen EWSR1 (propi del sarcoma de Ewing) no translocat, confirmant el diagnòstic de SARCOMA SINOVIAL POBRAMENT DIFERENCIAT.

Es va reseca degut a una hemoptisi severa com a complicació per una pneumònia per COVID19. A la peça quirúrgica el tumor presentava extenses àrees de necrosi (només un 5 % de tumor viable) amb ganglis negatius i amb infiltració de la pleura. Va rebre posteriorment radioteràpia i va presentar recurrencia en forma de nòduls al pulmó, requerint tractament paliatiu.

Discussió

El sarcoma sinovial és un tumor infreqüent al pulmó, encara que és l'òrgan més freqüentment afectat per aquest tipus de tumor.

Cursa amb disnea, tos, dolor, hemoptisi o pot ser una troballa incidental.

Es presenta com una massa ben delimitada i freqüentment amb vessament pleural.

Hi ha tres variants histològiques:

- Monofàsic, el més freqüent
- Bifàsic
- Pobrament diferenciat

Immunohistoquímicament poden expressar CK, EMA, CD99, CD56 i TLE1.

És característic, i fonamental pel diagnòstic, l'estudi molecular, ja que presenten una translocació específica t(X;18)(p11-2q11.2) que representa la fusió SS18(SYT) amb SSX1 o SSX2 del cromosoma 11.

El pronòstic és dolent i la supervivència als 5 anys és del 30 %.

Són factors de mal pronòstic:

- Mida: major de 5 cm
- Mitosi: més de 10 x 2 mm²
- Alt grau histològic. ■

Bibliografia

1. Jason L. Hornick. Practical soft tissue Pathology. 2on Ed. Elsevier 2019
2. Thoracic tumors. Who classification of tumours. 5th Edition. Lyon 2020
3. Soft Tissue and Bone tumours. Who classification of tumours. 5th Edition. Lyon 2019
4. Chang A, Pfeifer K, Chen P, Kalra V, Shin M. Thoracic presentations of small round blue cell tumors, 2016
5. Machado I, Yoshida A, Nieto Morales M, Abrahao-Machado L, Navarro S, Cruz J et al. Review with novel markers facilitate precise categorization of 41 cases of diagnostically challenging "undifferentiated small round cell tumors". A clinicopathologic, immunophenotypic and molecular analysis. Annals of Diagnostic Pathology, 29 Nov.2017; 34:1-12

Schwannoma paraduodenal (PAAF per EUS)

Xavier Morlius; Clarisa González; Xavier Tarroch; M. Lluïsa Surrallés; Federico García; Maitane Pérez; Carme Ferrer; Patricia Pontes; Cinthya Báez; Adrià Lloret; Luís Luizaga; Javier Arcos; Jesús López; Jesús Pérez.
Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Terrassa.

Introducció

El Schwannoma és un tumor mesenquimal de localització normalment submucosa que pot ser difícil de detectar. La seva aparició a la 3a-4a porció duodenal és molt infreqüent i citològicament pot ser indistingible d'altres tumors mesenquimals com el tumor estromal del tracte gastrointestinal (GIST), leiomiomes o leiomiiosarcomes entre altres, per la qual cosa necessitarem de proves d'immunohistoquímica addicionals.

Cas clínic

Dona de 40 anys amb antecedents de Limfoma cutani tipus SALT ressecat (*Skin Related Lymphoid Tissue*). En estudi d'extensió, el TC cèrvico-abdominal mostrava ganglis laterocervicals inespecífics, absència d'adenopaties medistíniques i hiliars, i una imatge nodular de 24 × 16 mm adjacent a la paret de la 3a-4a porció duodenal suggestiva de GIST versus adenopatia o diverticle amb contingut, candidat a cirurgia.

Es va practicar una punció aspiració amb agulla fina (22G) transduodenal guiada per ecoendoscòpia de la lesió, que no presentava dependència de capes profundes ni superficials de la paret duodenal. Les extensions citològiques mostraven nombrosos fragments de teixit mesenquimal densament cel·lular, amb cèl·lules fusiformes, nucli lleugerament irregular i hiper cromàtic i escàs citoplasma; focalment formava palissades, amb absència de necrosi, atipia i mitosis (Fig. 1 i 2).

Les proves immunohistoquímiques realitzades sobre el bloc cel·lular (Fig. 3) van mostrar positivitat per S-100 i negativitat per CD117 (c-kit) amb positivitat nuclear focal (Fig. 4). DOG1, Desmina, Actina, CD34 i Sinaptofisina també negatives. Mutacions per a C-KIT i PDGFRA negatives.

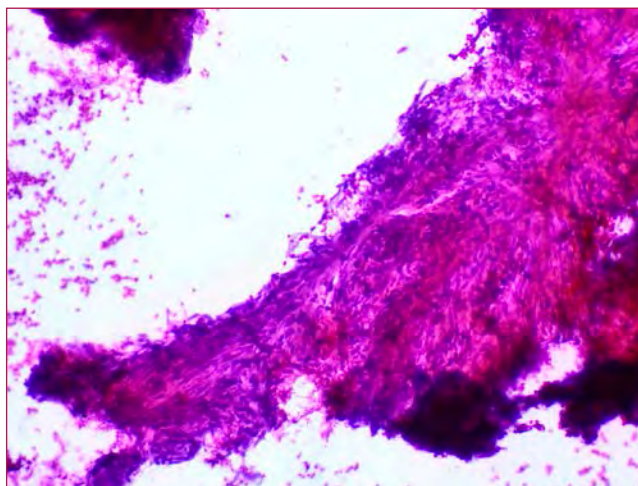


Figura 1. PAP 20x.

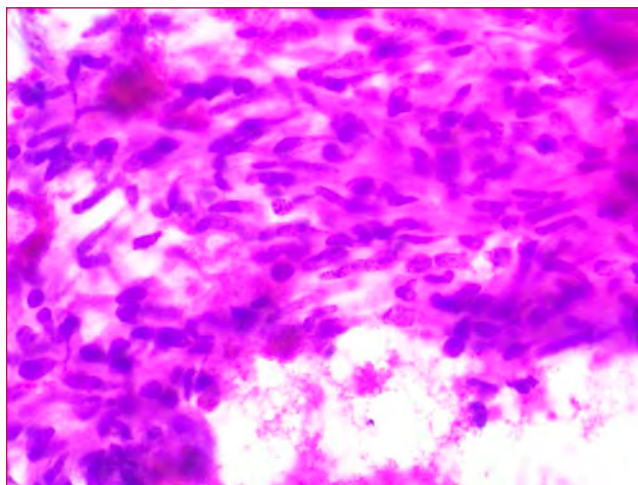


Figura 2. PAP 40x.

El diagnòstic diferencial morfològic es va plantejar entre GIST i altres tumors mesenquimals com Leiomioma i Schwannoma. El patró immunohistoquímic (positivitat per S100 i negativitat per c-kit, CD34, Actina i Desmina) recolzà el diagnòstic de SCHWANNOMA. També el fet que el cas no presentés mutacions al C-KIT, ja que el 70 % dels GIST el tenen mutat. Citològicament no s'observaren criteris de malignitat.

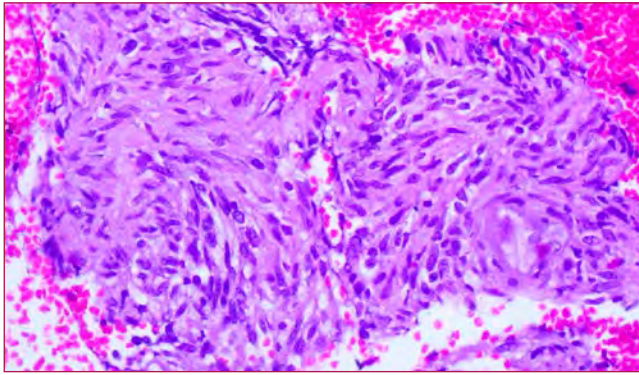


Figura 3. Bloc cel·lular H-E 20x.

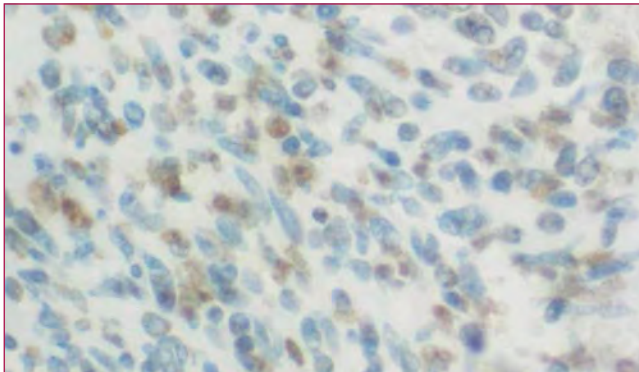


Figura 4. Bloc cel·lular c-kit 40x.

La lesió va ser extirpada; macroscòpicament era ovalada, arrodonida, ben delimitada de 25 mm de diàmetre, amb consistència elàstica i superfície de tall de coloració blanquinosa-marronosa. Microscòpicament era idèntica a la citologia prèvia, no mostrava necrosi ni atipia citològica i el recompte de mitosis va ser molt baix (1 mitosi/10 cga). L'índex de proliferació també era baix (KI67 10 % en àrees focals). La resta de tècniques d'immunohistoquímica van ser superposables a les de la citologia.

Discussió

Els Schwannomes són tumors ectodèrmics d'origen neural (es desenvolupen a partir de les cèl·lules de Schwann de les beines perifèriques dels nervis); la localització predominant a la paret muscular de l'aparell digestiu és a estómac, colon i recte, essent la presència en duodè molt rara². Representen el 5 % dels tumors mesenquimals afectant per igual a homes i dones d'entre 50-60 anys³. Presenten un comportament benigne tot i que en ocasions poden metastatitzar per la qual cosa és obligada la resecció quirúrgica². No són sensibles al tractament de quimio/radio³. Els factors pronòstics més importants són la mida i estadi tumoral, l'índex de proliferació cel·lular i els marges de resecció tumoral. Presenten recidives i metàstasis en un 30 %

dels casos, amb una supervivència global als 5 anys d'un 5 % en els Schwannomes d'alt risc.

Les troballes citològiques es caracteritzen per àrees de teixit mesenquimal més o menys cel·lulars i nuclis de morfologia allargada amb atipia variable.

Els pacients sovint són asimptomàtics o amb manifestacions clíniques inespecífiques com molèsties abdominals o hemorràgies digestives³, per la qual cosa la troballa d'aquests tumors moltes vegades és casual. A més, la detecció pot ser difícil en tractar-se de tumors submucosos que poden passar inadvertits en una ecoendoscòpia convencional essent la tècnica d'EUS-PAAF molt útil en diagnòstic d'aquest tumors.

L'estudi immunohistoquímic és essencial pel diagnòstic del Schwannoma; el seu patró sol ser positivitat per S-100 i negativitat per Actina, Desmina, CD34 i CD117 (c-kit). En contraposició, els GIST expressen c-kit citoplasmàtic i normalment són negatius per S-100 (el 10 % són S-100 positiu), i els Leiomiomes són positius per Desmina i Actina i negatius per c-kit.

En el nostre cas, el c-kit es va considerar negatiu tot i que la positivitat nuclear focal que mostrava ens podia portar a error. Hem de tenir en compte que en els GIST la positivitat ha de ser citoplasmàtica. ■

Bibliografia

1. M. Barat, A. Dohan, R. Dautry, M. Barral, M. Boudiaf, C. Hoeffel, P. Soyer. Mass-forming lesions of the duodenum: A pictorial review. *Diagnostic and interventional imaging* (2017) 98, 663-675.
2. Marcos Bruna, Enrique Artigues, Miguel Ángel Lorenzo, Antonio Melero, y José Puche. Schwannoma de tercera porción duodenal: resecció en bloque con inclusió del proceso uncinado de pàncreas. doi:10.1016/j.ciresp.2011.12.002
3. K Messoudi, L Amaadour, N Acharfi, O Zouiten, I EL Ouafki, K Oualla, Z Benbrahim, S Arifi, A Mazti2, L Chbani, A Akammar, Maaroufi and N Mellas. Duodenal Schwannoma: Case Report and Literature Review. *American Journal of Biomedical Science & Research* 2019-6(5)
4. Dong Hwahn Kahng, Gwang Ha Kim, Sang Gyu Park, So Jeong Lee and Youn Park. A rare Duodenal Subepithelial Tumor: Duodenal Schwannoma. *Clinical Endoscopy* 2018;51:587-590
5. M P Rubio Sierra, Aydamir Alrakawi, Ahmad Alduaij, Dana AlNuaimi, Numan Cem Balci. Periampullary duodenal schwannoma mimicking ampullary neoplasm. *Radiology case reports* 15 (2020) 2085-2089
6. Markku Miettinen, M.D., Leslie Sobin, M.D., Maarit Sarlomo-Rikala, M.D. Immunohistochemical Spectrum of GISTs at different Sites and Their Differential Diagnosis with a Reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol* 2000;13(10):1134-1142

Metàstasi intratiroidal de melanoma maligne

M. Rosa Escoda; Anna Falgueras Sanchez; Tamara Parra; Diego Olabbarri Salazar; Catalina Padilla Navas; Fabiana Ines Aguirre Neira; M. Rosa Bella Cueto.

Hospital Universitari Parc Taulí. Sabadell.

Introducció

La punció aspiració amb agulla fina (PAAF) és el mètode més utilitzat pel diagnòstic dels nòduls tiroïdals. D'aquests, la gran majoria corresponen a lesions primàries. Les metàstasis a glàndula tiroïdal són poc freqüents, representen menys d'un 2 % dels càncers tiroïdals i es donen més sovint en dones i en edats avançades (>60 anys). Els tumors que més sovint metastatitzen a la tiroide són el carcinoma renal de cèl·lules clares, l'adenocarcinoma de pulmó, el carcinoma de mama i el de laringe (per extensió directa).

Cas clínic

Dona de 54 anys amb antecedents de diabetis mellitus tipus I i de melanoma maligne cutani a cara anterior de cama esquerra, amb progressió inguinal homolateral (Estadi IIIC) i amb tractament amb immunoteràpia posterior, que presenta lesió nodular única a lòbul tiroïdal esquerre, de 29 mm, amb halo hipoecoic ben delimitat, amb component isoecoic perifèric i component hipoecoic al seu interior.

Se li practica una PAAF i s'obtenen unes extensions de fons hemàtic, força cel·lulars, constituïdes per cèl·lules disposades de forma aïllada o en grups poc cohesius (Fig. 1A), amb nuclis engrandits, de contorn irregular, algunes bi o multinucleades i pleomòrfiques (Fig. 1B), amb ocasionals pseudoinclusions intranuclears (Fig. 1C), cromatina granular, alguns nuclèols evidents i citoplasma ampli i mal delimitat (Fig. 1D).

Davant d'aquestes troballes citològiques, el principal diagnòstic diferencial es planteja entre una lesió tiroïdal primària, com un carcinoma pobrament diferenciat, un carcinoma anaplàstic i un carcinoma medul·lar o una metàstasi, com a primera opció, de melanoma. En el cas del carcinoma pobrament diferenciat, esperariem

trobar cèl·lules monomòrfiques disposades en nius de contorn ben delimitat amb fons necròtic i positives per a citoqueratines, tiroglobulina i TTF-1 i negatives per a calcitonina a l'estudi immunohistoquímic. En el carcinoma anaplàstic, les cèl·lules poden ser epitelioides o fusocel·lulars, pleomòrfiques, amb pseudoinclusions intranuclears, poden ser positives focalment per a citoqueratines però negatives per a tiroglobulina, TTF-1 i calcitonina. El carcinoma medul·lar està constituït per cèl·lules ovals o fusocel·lulars, disposades en grups poc cohesius, cromatina salpebrada, amb pseudoinclusions intranuclears, positives per a calcitonina, TTF-1 i cromogranina i negatives per a tiroglobulina.

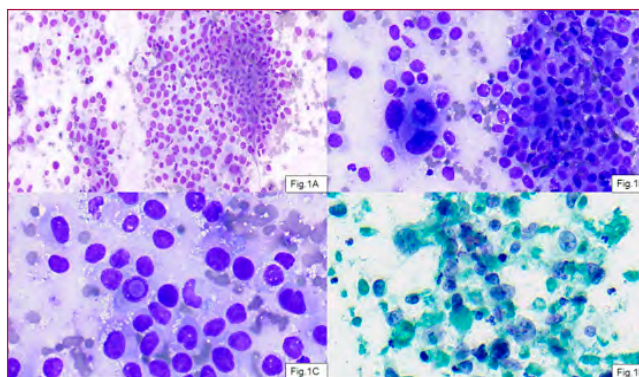


Figura 1. A,B,C) Diff-Quik®. D) Papanicolaou.

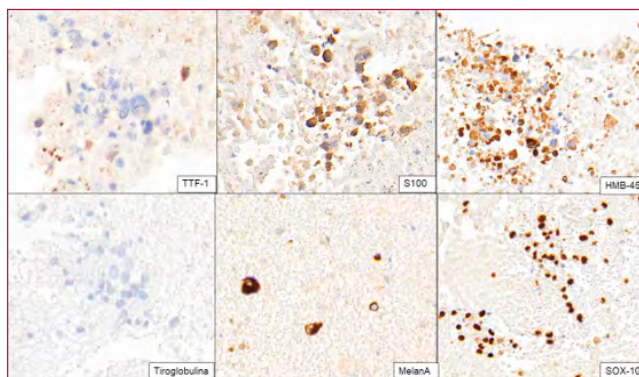


Figura 2. Estudi immunohistoquímic.

A l'estudi immunohistoquímic sobre el bloc cel·lular del cas, aquestes cèl·lules són negatives per a TTF-1 i tiroglobulina i positives per a proteïna S-100, MelanA, HMB-45 i SOX-10 (Fig. 2), el que permet fer el diagnòstic citològic de metastasi de melanoma (Bethesda VI). Posteriorment se li realitza hemitiroidectomia esquerra, on s'identifica una lesió nodular ben delimitada intratiroïdal, de color terrós i consistència elàstica-tova, que histològicament i immunohistoquímicament presenta les mateixes característiques descrites al material de la PAAF, el que permet fer el diagnòstic histològic de Melanoma maligne, de morfologia epitelioid, compatible amb primari cutani conegut.

Discussió

La possibilitat de que es tracti d'una metastasi a la glàndula tiroïdal, s'ha de tenir en compte quan la imatge citològica no sigui la típica d'una neoplàsia primària tiroïdal o en aquells pacients que tinguin un antecedent d'altres neoplàsies. En un 25-30 % dels casos, la metastasi serà la primera manifestació de la neoplàsia. El diagnòstic diferencial entre lesió primària tiroïdal i una metastasi pot ser difícil citològicament, però les tècniques immunohistoquímiques de tiroglobulina, TTF-1 i calcitonina, poden ser de gran ajuda per un correcte diagnòstic. ■

Bibliografia

1. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs (WHO classification of Tumours, Vol.10). Lloyd, R., Osamura, R., Kloppel, G., Rosai, J. 4th Edition.
2. Mobeen Rahman, MD, Ashley Rae Okada, [...], and Pamela Tauchi-Nishi, MD. Metastatic neoplasms to the thyroid diagnosed by fine-needle aspiration/core needle biopsy: Clinicopathologic and cytomorphic correlation. *Cytojournal* 2017;14:16.
3. Kim TY, Kim WB, Gong G, Hong SJ, Shong YK. Metastasis to the thyroid diagnosed by fine-needle aspiration biopsy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:236–41.
4. Lee MW, Batoroiev YK, Odashiro AN, Nguyen GK. Solitary metastatic cancer to the thyroid: A report of five cases with fine-needle aspiration Cytology. *Cytojournal* 2007;4:5.
5. Papi G, Fadda G, Corsello SM, Corrado S, Rossi ED, Radighieri E, et al. Metastases to the thyroid gland: Prevalence, clinicopathological aspects and prognosis: A 10-year experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:565–71.
6. Dušková J, Rosa P, Preucil P, Svobodová E, Lukáš J. Secondary or second primary malignancy in the thyroid? metastatic tumors suggested clinically: A differential diagnostic task. *Acta Cytol* 2014;58:262–8.
7. Yoon JH, Kim EK, Kwak JY, Moon HJ, Kim GR. Sonographic features and ultrasonography-guided fine-needle aspiration of metastases to the thyroid gland. *Ultrasonography*. 2014;33:40–8.
8. Blanco EM, Laucirica R. Metastatic lesions involving the thyroid gland diagnosed by fine needle aspiration biopsy. *J Am Soc Cytopathol*. 2014;3:S51–2.
9. Hegerova L, Griebeler ML, Reynolds JP, Henry MR, Gharib H. Metastasis to the thyroid gland: Report of a large series from the Mayo Clinic. *Am J Clin Oncol*. 2015;38:338–42.

Metàstasi a parts toves com a primera manifestació d'hepatocarcinoma

N. Pardo; E. Fernández; J. Esquiús; I. Méndez.
Hospital General de Granollers. Granollers.

Introducció

L'hepatocarcinoma (HCC) és la neoplàsia primària maligna hepàtica més freqüent (80-90 %). Entre el 60 i el 80 % dels HCC estan associats a cirrosi. Les infeccions cròniques pel virus de l'hepatitis B i C, sovint són les causants de la cirrosi. La complicació local més freqüent és la trombosi de la vena porta, mentre que la disseminació a distància és poc freqüent. En aquests casos, les localitzacions més habituals són el pulmó (35-70 %), els ganglis limfàtics regionals (16-45 %), l'os (1-20 %) i les glàndules suprarenals (15 %). De forma excepcional, s'ha descrit l'afectació de parts toves.

Cas clínic

Home de 58 anys amb antecedent de VHC tractat amb Epclusa i ja resolt (no descompensacions i transaminases quasi normals). Tabaquisme important (35 paquets/any) que presenta una tumoració laterocervical baixa E de 5 cm, dura, adherida i assintomàtica de 2 mesos d'evolució. Remeten a AP per a PAAF amb el DD carcinoma de cap i coll vs carcinoma pulmonar i sol·liciten TC cèrvico toràcic.

Citologia

Extensions amb molt abundant cel·lularitat que es presenta aïllada, en plaques i grups densos amb vascularització (Fig. 1). Cèl·lules poligonals amb nucli central o discretament excèntric, rodó i de vores irregulars amb citoplasmes més aviat densos. Presència de macronuclèols, pseudoinclusions intranuclears i abundants figures de mitosi i binucleacions (Fig. 2). Absència de representació de gangli limfàtic. En el bloc cel·lular s'observen estructures d'aspecte trabecular amb cèl·lules endotelials envoltant les trabècules i les característiques citològiques com les observades a les extensions (Fig. 3).

Es planteja el diagnòstic diferencial entre Carcinoma papil·lar de tiroide variant oncocítica, metàstasi de carcinoma de pulmó i metàstasi d'hepatocarcinoma. Es realitzen marcadors d'immunocitoquímica sobre el bloc, essent positiu per a Glypican, HSA i CK 8/18 i negatiu per a TTF1 i p40.

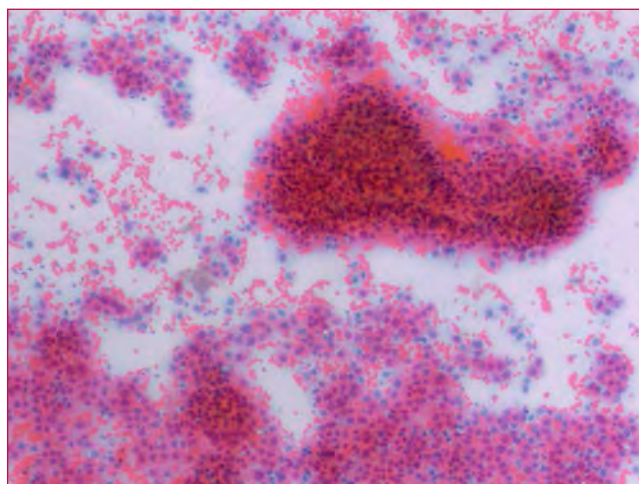


Figura 1. Papanicolaou 4x.

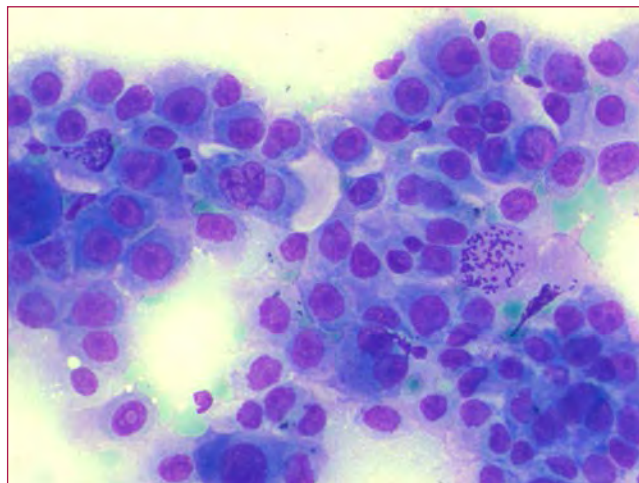


Figura 2. Diff-Quik® 20x.

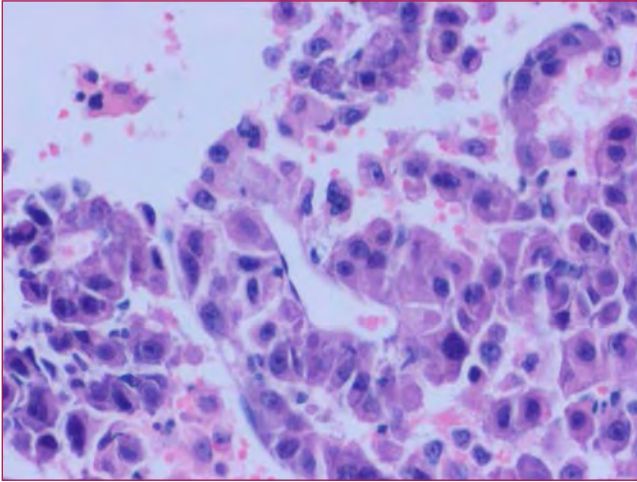


Figura 3. H-E 20x.

Diagnòstic:

CPPCM, Metàstasi de carcinoma amb perfil suggestiu d'hepatocarcinoma.

TAC Cèrvico-toràcic: Tumoració de 65 mm paravertebral E centrada en el múscul escalè post E i plexe nerviós E que infiltra estructures òssies de foràmen C7/D1 i C6/C7 E. Gran tumoració hepàtica a segment VIII del LHD. Tiroide sense troballes

significatives. DD: metàstasi d'hepatocarcinoma vs sarcoma.

Amb el diagnòstic citològic, sol·liciten posteriorment:

TAC Abdominal: Hepatomegàlia global de vores bonyegudes amb múltiples lesions nodulars (la major al segment VIII de 77 mm). Múltiples adenopaties a regió del lligament gastro-hepàtic, hil hepàtic i tronc celíac sospitoses d'afectació tumoral. Massa suprarenal E de 40 mm inespecífica (probable M1). Dx: Hepatocarcinoma multicèntric.

Conclusions

D'uns anys ençà, l'eina per diagnosticar els nòduls hepàtics ha deixat de ser la citologia, pel que les puncions de fetge són molt poc freqüents. Malgrat això, és important tenir clar quins són els criteris clàssics citològics de l'hepatocarcinoma per arribar al diagnòstic, encara que sigui inesperat. Sempre cal fer ICQ per a confirmar aquest diagnòstic. També és important tenir en compte que no sempre l'estructura que es punxa és la que t'indiquen. Un bon diagnòstic citològic pot fer canviar en poques hores l'orientació del pacient i avançar el diagnòstic. ■

Bibliografia

1. M. Miquela, H. Masnoua, E. Domènecha, S. Montoliua, R. Planasa, MA. Gassulla. Gastroenterología y Hepatología 2005, Vol. 28, núm 10: 626-628
2. Gallego Plazas, J Càncer de hígado. SEOM Sociedad española de oncología médica Gener 2020
3. N. Sanz Arevalillo¹, F. Bolado Concejo, C. Cardona Castellá, J. J. Giné Gala, M. Llobera Serentill² Metástasis ósea como primera manifestación de un hepatocarcinoma. An. Med. Interna (Madrid) vol.21 no.4 abr. 2004

Adenocarcinoma endocervical de tipus gàstric

Montse Sardà Roca; Gisela Margarit Torras; Maria Alejo Sánchez.
 Consorci Hospitalari de Vic. Vic.

Història clínica

Dona de 64 anys, amb un resultat de la citologia cèrvico-vaginal (CV) de cribratge de cèl·lules epitelials atípiques. És remesa al CH de Vic per colposcòpia i biòpsia.

A l'exploració ginecològica s'observa cèrvix hipertròfic amb signes de inflamació crònica, metaplàsia escamosa i zones acetoblanques periorificials. Es realitza una determinació del Virus del Papil·loma Humà (VPH), amb una citologia CV concomitant i una biòpsia de cèrvix a les 3 h.

Resultat

Característiques citològiques (CV): extensió molt cel·lular, de fons inflamatori i abundants grups en rusc d'abella, cèl·lules sobreposades amb citoplasma microvacuolat, cèl·lules columnars en estacada, pseudoestratificació, nuclis augmentats de mida, clars, rodons, cromatina finament granular i un nuclèol prominent (Fig. 1).

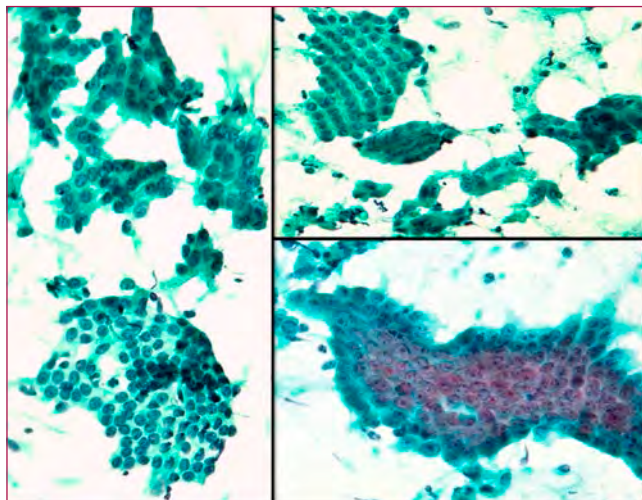


Figura 1. Extensió cèrvico-vaginal, PAP 40x, 60x.

La mostra CV és positiva per a cèl·lules malignes compatible amb adenocarcinoma endocervical. La determinació concomitant del VPH és negativa, observant-se en la biòpsia de cèrvix una lesió de baix grau (LSIL) i alguns fragments suggestius d'adenocarcinoma (arquitectura papil·lar i cribriforme amb atípia cel·lular). A continuació a la pacient se li realitza una conització i biòpsies d'endometri.

L'estudi histològic de l'endometri és negatiu. En la peça de conització, hi ha un adenocarcinoma endocervical *in situ*, amb marges afectats, de morfologia no convencional i no associat a VPH (Fig. 2). La immunohistoquímica mostra expressió de CK7, PAX-8, MUC-6 i CDX2 i sense expressió de P16, P53, CK20 ni Receptors d'Estrogen. Les característiques morfològiques, juntament amb el perfil immunohistoquímic, són compatibles amb un adenocarcinoma endocervical de tipus gàstric.

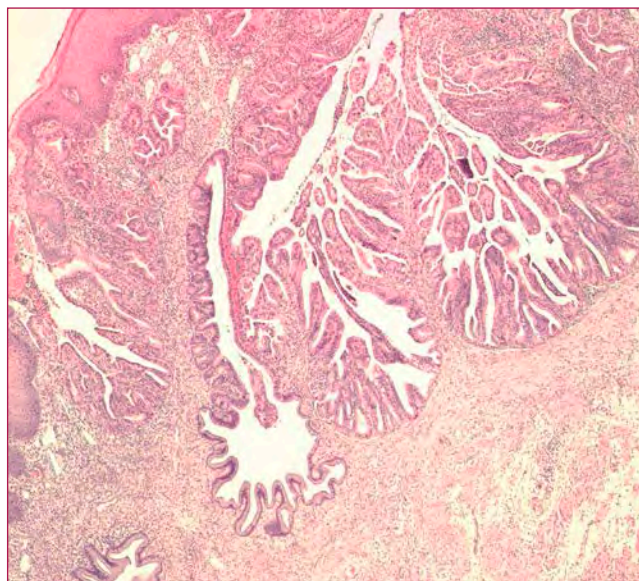


Figura 2. Adenocarcinoma *in situ* H-E 4x tipus gàstric.

Degut a l'afectació dels marges se li fa una histerectomia.

Discussió

Segons la WHO (*Classification of tumours. 5th edition. Female Genital Tumours, 2020*) en el cervix es reconeixen dues categories d'adenocarcinoma: l'adenocarcinoma associat a VPH i l'adenocarcinoma no associat a VPH.

L'adenocarcinoma endocervical associat a VPH és el més freqüent, inclouen l'usual i el mucinós. Els trets microscòpics que els defineixen són les mitosis apicals i la cariorrexis a petit augment. En canvi, aquests trets no es troben en els adenocarcinomes endocervicals no associat a VPH, Dins d'aquests s'inclou el tipus gàstric, cèl·lules clares, endometroide, mesonèfric i altres adenocarcinomes. Aquests últims són més agressius i de pitjor pronòstic.

L'adenocarcinoma endocervical de tipus gàstric (GAS) és una neoplàsia poc freqüent i agressiva, no està relacionada amb la infecció del VPH. La seva incidència és del 10 % i el segon més comú després del adenocarcinoma endocervical usual, amb unes

característiques citològiques molt similars. Afecta a dones amb una mitjana d'edat de 51 anys i presenten clínica en el 50-70 % de les pacients. El tumor és propens a fer metàstasi a ovaris, a oment i a distància. Responen poc a la quimioteràpia i a la radioteràpia, essent de pronòstic desfavorable.

Citològicament es caracteritza per extensions molt cel·lulars, de fons inflamatori, amb grups que es disposen en rusc d'abella, aquests grups poden semblar benignes o bé reactius. Altres grups són sobreposats o estratificats amb nuclèol prominent, característiques molt similars a un adenocarcinoma de tipus usual. Un dels trets característics del GAS, però poc freqüent, és presentar un citoplasma amb mucina intracitoplasmàtica daurada. Altres trets seria l'absència de mitosis i cossos apoptòtics els quals són típics en adenocarcinomes associats a VPH.

En el diagnòstic diferencial entre l'adenocarcinoma GAS i l'usual ens pot ajudar la determinació del VPH o la p16. ■

Bibliografia

1. Simona Stolnicu et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC). *Am J Surg Pathol.* 2017; Volume 00, Number 00: 1-13.
2. Ayumi Ryu et al. Conventional Direct Smear Yields Diagnostic Indicators of Gastric-Type Mucinous Carcinoma Compared with Cytomorphological Features Identified by Liquid-Based Cervical Cytology. *Acta Cytologica* 2021; 65: 150-157
3. Simona Stolnicu et al. Tumor Typing of Endocervical Adenocarcinoma: Contemporary Review and Recommendations From the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol.* 2021 Mar; 40 (Iss 2 Suppl 1): S75-S91.
4. Joerg Schwöck et al. Cytomorphologic Features of Gastric-Type Endocervical Adenocarcinoma in Liquid-Based Preparations. *Acta Cytol.* 2021 Jan; 65(1): 56-66.
5. Shanshan Lu et al. Primary endocervical gastric-type adenocarcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 23 cases. *Diagnostic Pathology.* 2019; 14:72.
6. Edyta C. Pirog et al. Gastric-type Adenocarcinoma of the Cervix: Tumor With Wide Range of Histologic Appearances. *Adv Anat Pathol.* 2019, Jan; 26 (1): 1-12.

Roda de casos - Hospital del Mar

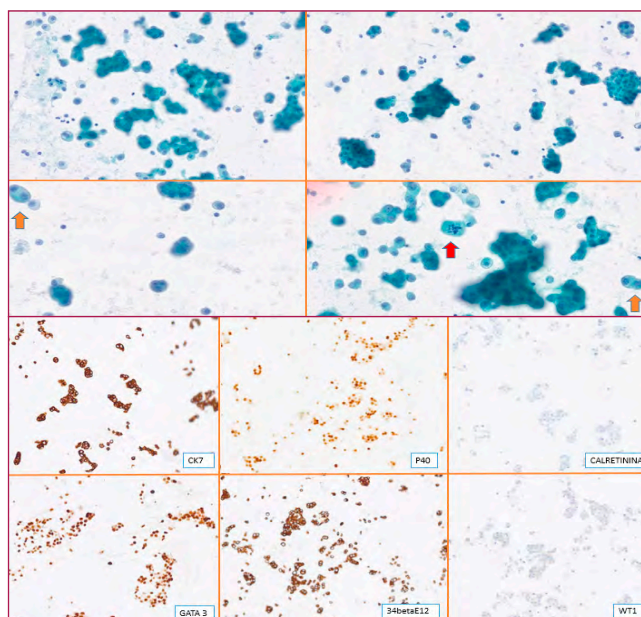
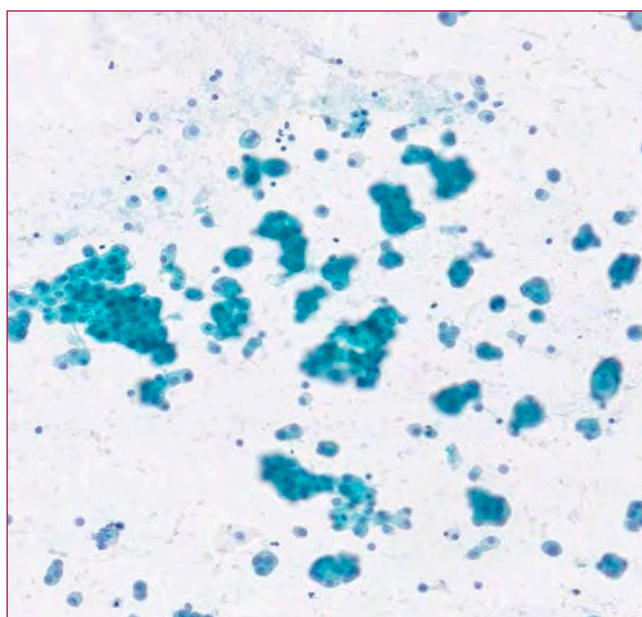
Ignacio Sánchez Güerri.
 Parc de Salut Mar. Barcelona.

Se trata de una paciente mujer de 86 años que acude al Servicio de Urgencias del Hospital del Mar debido a un cuadro clínico, de una semana de evolución, constituido por disnea progresiva y aumento del perímetro abdominal. Niega ortopnea, disnea paroxística nocturna, fiebre, tos, expectoración, sudoración nocturna o síndrome tóxico.

A la exploración física, destaca una saturación del 91 % al aire e hipofonesis del pulmón izquierdo. La tomografía computerizada (TC) realizada en el servicio de Urgencias, demuestra la presencia de un derrame pleural masivo que ocupa el hemitórax izquierdo. Se practica una toracocentesis evacuadora para reexpandir el pulmón y se remite el material extraído al laboratorio de Anatomía Patológica. Se realizan extensiones citológicas que se procesan según técnica de Diff-Quik® y Papanicolau. Se centrifuga la muestra y se recupera el material citológico para realizar un bloque celular.

Las extensiones citológicas muestran un fondo limpio y cantidad celular abundante. Constituidas por una población celular monótona que se dispone en

grupos de tamaño intermedio con cierta tendencia a la tridimensionalidad y que muestran borde común. Las células que forman dichos grupos, presentan un citoplasma amplio – microvacuolado, núcleos discretamente anisocarióticos, membrana nuclear lisa, patrón cromatinico de distribución homogénea y nucleolo ocasional. Asimismo, se identifican ocasionales linfocitos de aspecto maduro, células espumosas y algunas células mesoteliales de carácter reactivo. El aspecto morfológico, en el contexto clínico de la paciente, establece el diagnóstico diferencial entre una proliferación mesotelial maligna (mesotelioma) o una neoplasia secundaria (metástasis de carcinoma). El caso es reportado como categoría 5 del Sistema Internacional para informar líquidos. El estudio inmunohistoquímico realizado sobre el material citológico aislado en el bloque celular, determina que la población celular a estudio ha resultado positiva frente a: CK7, CK20, GATA3, p40 y CK34βE12. Por el contrario, ha resultado negativa frente a: WT1, Calretinina y D240. El aspecto morfológico, conjuntamente con el perfil inmunofenotípico identificado es concordante con el diagnóstico de Metástasis de carcinoma de origen urotelial. ■



Tumor filodes quístic

O. Luque¹; F. Tresserra¹; M. Castella¹; G. Fabra¹; C. Fernandez-Cid¹; C. Gomez²; M. Pellise².

1. Laboratori de Citologia i 2. Servei de Ginecologia. Departament d'Obstèricia, Ginecologia i Medicina de la Reproducció. Hospital Universitari Dexeus. Barcelona.

Introducció

El Tumor Filodes es una neoplàsia poc freqüent que s'engloba dins els tumors fibroepiteliais de la mama. Poden ser benignes, *borderline* o malignes.

Citològicament, la PAAF és poc específica, i el seu diagnòstic definitiu ha de ser anatomopatològic.

Histològicament, es una lesió fibroepitelial que es caracteritza per la disposició foliàcia de la cel·lularitat epitelial amb petits espais quístics, i un estroma hiperce·l·lular.

Presentem un cas d'una pacient amb un Tumor Filodes, que presenta unes característiques poc comunes.

Cas Clínic

Dona de 50 anys, que com a antecedents familiars, té una germana amb càncer de mama als 42 anys. Consulta a urgències per inflamació i considerable augment de la mama dreta de 10 dies d'evolució. No presenta mastàlgia ni febre.

La ecografia mostra, a nivell de quadrant supero-extern de mama dreta, una formació quística d'uns 15 cm de diàmetre que presenta un engruiximent parietal regular amb múltiples imatges polipoides, alguna d'elles amb vascularització. Les parets presenten vascularització amb estudi doppler. La lesió es classifica com a BI-RADS 4 a.

Es realitza PAAF de la lesió i s'obtenen 260cc de líquid d'aspecte purulent. Tot i així, després de la punció s'observa un quist residual d'uns 8 cm.

El material obtingut de la punció es processa amb ThinPrep®, i les extensions es tenyeixen amb Papanicolau.

Les extensions citològiques mostren moderada cel·lularitat escatosa amb alteracions de tipus inflamatori, així com escates anucleades i leucòcits polimorfonuclears (Fig. 1).

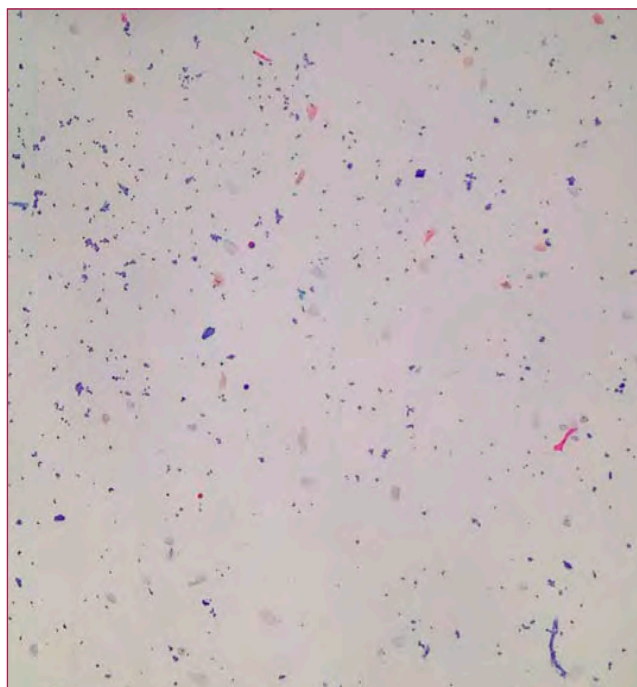


Figura 1. Les extensions mostren moderada cel·lularitat escatosa amb alteracions de tipus inflamatori, escates anucleades i leucòcits polimorfonuclears (PAP).

Amb aquestes troballes, la citologia es diagnostica com a Quist epidèrmic inflamatori.

Davant de la discordança radio-patològica, el comitè de patologia mamària es va decidir per l'exèresi quirúrgica de la lesió.

A l'estudi histològic, s'observa una lesió bifàsica amb un component epitelial en disposició foliàcia i cel·lularitat estromal augmentada, sense atípia (Fig. 2). La lesió mostra marcat component quístic amb metaplàsia escatosa rodejant les cavitats (Fig. 3).

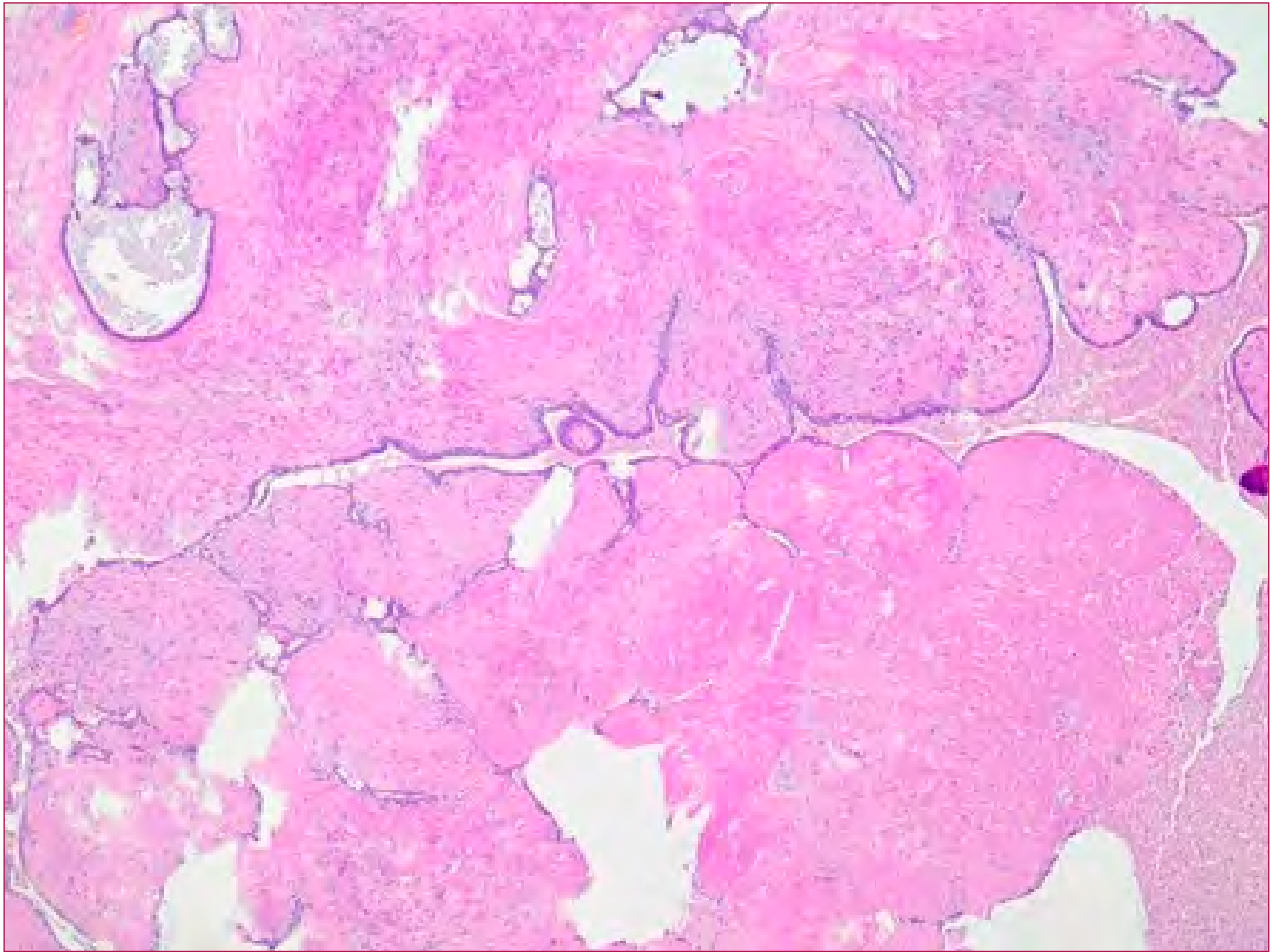


Figura 2. Lesió tumoral mixta amb un component epitelial que forma fenadures d'aspecte foliaci i un component estromal amb baixa densitat cel·lular.

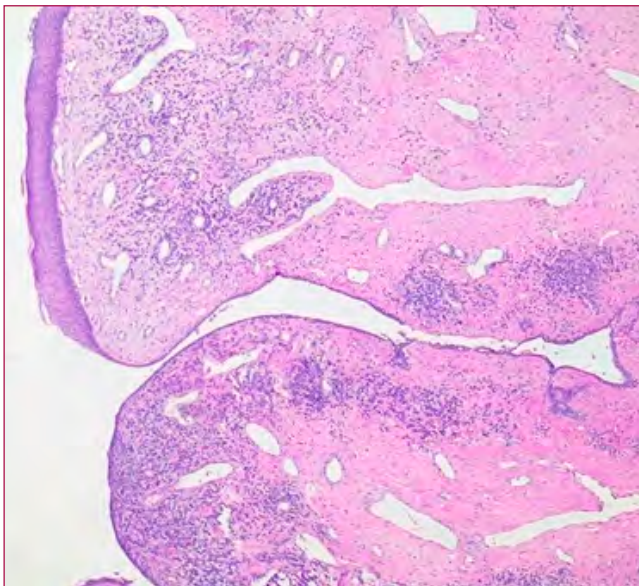


Figura 3. En alguna de les fenadures epitelials el revestiment era pla estratificat queratinitzant.

El diagnòstic anatomopatològic de la peça de resecció va ser de Tumor Filodes Benigne amb metaplàsia escatosa de l'epiteli de revestiment.

Discussió

El Tumor Filodes es una neoplàsia de mama poc freqüent (0,3-1 % dels tumors mamaris)¹ que s'engloba dins els tumors fibroepitelials de la mama, donat el seu doble component epiteli/estroma, amb una proporció favorable a l'estroma². Pot ser benigna, *borderline* o maligne.

Clínicament, la lesió pot presentar-se com un nòdul o massa, generalment unilateral ben delimitat, indolora, mòbil, de consistència ferma i de ràpid creixement, amb un tamany que oscil·la entre els 4-7 cm, encara que excepcionalment poden superar els 10 cm. No sol acompanyar-se d'adenopaties axil·lars³.

L'edat de les pacients se situa entorn als 35-50 anys, més tard del que se sol presentar el Fibroadenoma, entitat principal amb la qual fer el Diagnòstic Diferencial.

Citològicament, la PAAF és poc específica. La troballa fonamental de la PAAF d'aquestes lesions, serien els fragments de estroma hipercel·lular, a més de les cèl·lules ductals hiperplàsiques que poden aparèixer²⁻⁴.

Si es dona un component quíctic en la lesió, com en el nostre cas, es pot complicar més el diagnòstic citològic.

La diferenciació citològica entre Tumor Filodes Benigne i Fibroadenoma es basa, doncs, en el nombre i tamany dels fragments d'estroma i el seu grau de cel·lularitat.

En majoria dels casos, només es podrà indicar la sospita citològica d'un tumor filodes, tenint en compte també les dades clíniques de la pacient (edat i tamany de la lesió especialment).

Histològicament, es una lesió fibroepitelial que es caracteritza per la disposició foliàcia de la cel·lularitat epitelial amb petits espais quíctics, i un estroma hipercel·lular. El component epitelial en rares ocasions pot presentar hiperplàsia de tipus usual, metaplàsia escatosa o apocrina, i fins i tot s'ha descrit transformació maligna.

En funció de les característiques del component estromal, es poden classificar en¹:

Tumor Filodes Benigne: suposa el 60-75 % dels tumors Filodes. Els marges de la lesió estan ben delimitats. No mostren atípia o és molt lleu, escasses mitosis i sense sobrecreixement estromal.

Tumor Filodes Borderline: suposen el 15-26 % dels tumors Filodes. Presenten contorns circumscriïts. Hi ha un increment de la cel·lularidad estromal, i una actividad mitòtica aumengada. El Sobrecreixement estromal molt focal o absent.

Tumor Filodes Maligne: suposen el 8-20 % dels tumors Filodes. Presenten uns marges infiltrats, increment de la cel·lularidad estromal, amb atípia i activitat mitòtica augmentada.

Així doncs, el diagnòstic definitiu de benignitat/malignitat ha de ser anatomopatològic.

Pel que fa al tractament, una ressecció àmplia, completa i amb marges lliures de lesió, sol ser el tractament fonamental en aquestes tumors altament recidivants⁴.

Conclusions

Els tumors Filodes són nòduls de ràpid creixement.

Citològicament mostren una doble població epitelial/estroma, amb un estroma hipercel·lular. El component epitelial pot presentar transformació en forma de metaplàsia escatosa.

El Diagnòstic Diferencial s'ha de fer amb el Fibroadenoma.

El diagnòstic definitiu de benignitat/malignitat ha de ser anatomopatològic, i per arribar a ell, es tenen en compte aspectes com els marges de la lesió, l'activitat mitòtica, la hipercel·lularitat i atípia a les cèl·lules estromals. ■

Bibliografia

1. Yanhong Zhang, Celina G. Kleer. 2016. Phyllodes Tumor of the Breast. Arch Pathol Lab Med, Vol 140.
2. Maroto C, Petrement J, Castaño A, Sealmean J.M, 1997. Tumor Filodes mamario: una neoplàsia infrecuente y controvertida. Rev Senologia y Patologia mamaria, 10, 2 (96-105),
3. S.Heron, M. Guzman, N. Martinez-Parrondo, E. Martinez-Gomez, F. Aranz, P. Ramos, E. Pérez-Luengo, Á. Zapico. 2011. Tumor filodes de la mama. A propósito de dos casos. Clin Invest Ginecol Obstet. 2013;40:1 (29-32)
4. Manual de Practica Clínica en Senologia 2019. 4th Ed Fundación española de Senologia y Patologia mamaria (419-421)

Pigmento en BAS

Judit Martínez Luque; Ana Bueno Remacha; Francisco Pérez Ochoa.
Centro Médico Teknon – Grupo Atrys. Barcelona.

Caso clínico

Mujer de 33 años con antecedentes clínicos de pleuritis que requirió tratamiento con videotoracoscopia y antecedentes de Mieloma en tratamiento con inmunoterapia, que presenta tos e infiltrado en base pulmonar izquierda con esputos hemáticos. Ante la sospecha clínica de neumonitis asociada a inmunoterapia se decide realizar broncoscopia y ecobroncoscopia.

Hallazgos en la exploración

Se observan escasos restos hemáticos al empezar la prueba. En bronquio principal derecho se observa una gran placa hiperpigmentada, sobretodo en la pared medial, y alguna lesión más en bronquio intermediario, pared lateral. Las lesiones son planas, no sobreelevadas. Se observan las mismas imágenes en el bronquio principal izquierdo (Fig. 1).

La mucosa es friable y sangra fácilmente al contacto.

Sin evidencia de lesiones tumorales sobreelevadas ni secreciones.

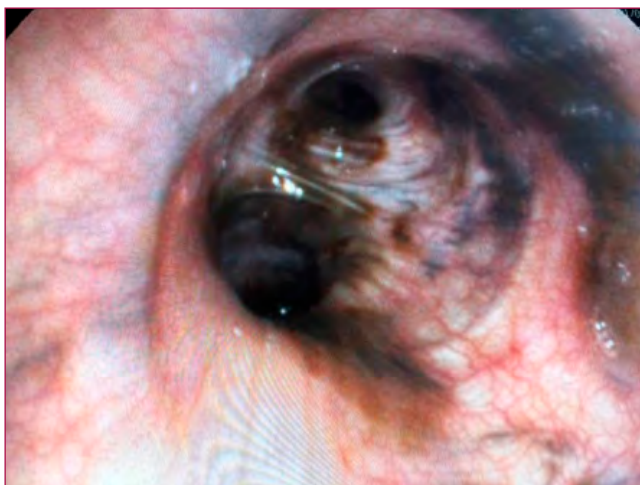


Figura 1. Placa hiperpigmentada en mucosa bronquial.

Hallazgos citológicos

Se recoge muestra de BAS para microbiología y citología, obteniendo material para dos extensiones teñidas con Papanicolaou.

En el estudio citológico se observan extensiones de fondo mucoide y hemático constituidas por ocasionales células bronquiales, macrófagos, y células atípicas que se disponen de forma aislada y formando grupos dehiscentes. Estas células presentan una relación núcleo-citoplasma aumentada, citoplasmas de hábito plasmocitoide, núcleos hiper cromáticos con algunas pseudoinclusiones (Fig. 2) y presencia de pigmento marrónáceo intracitoplasmático (Fig. 3).

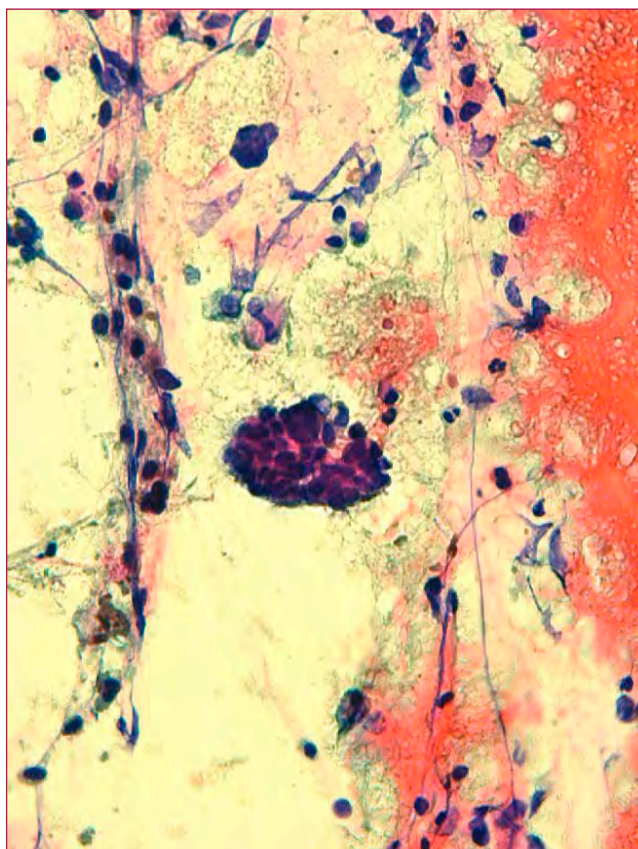


Figura 2. Células con núcleos hiper cromáticos y pseudoinclusión.

Discusión

Ante la presencia de celularidad con pigmento en el contexto de un BAS nos planteamos el diagnóstico diferencial entre antracosis, hemosiderófagos o melanoma. Teniendo en cuenta la celularidad atípica observada, junto con los antecedentes de la paciente se debe descartar la posibilidad de células neoplásicas o infiltración por el mieloma ya conocido de la paciente.

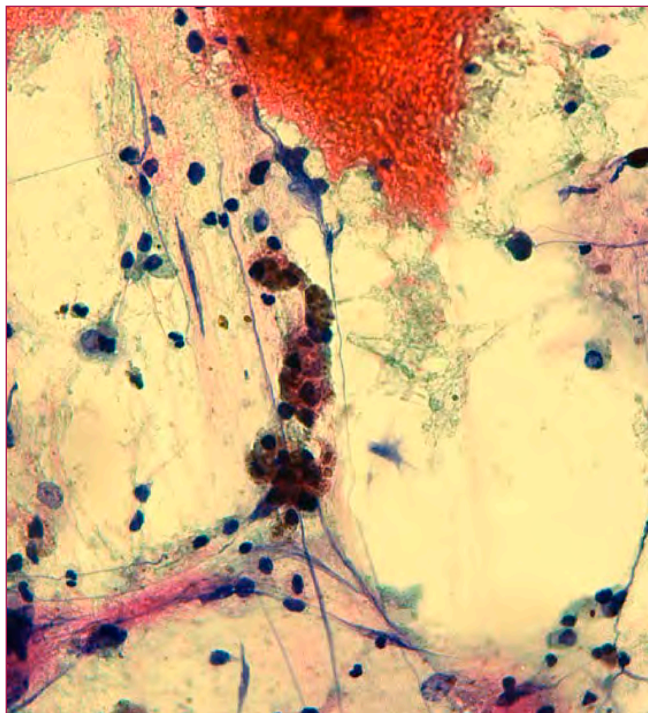


Figura 3. Presencia de pigmento melánico.

La antracosis se observa como piqueteado negro en el citoplasma de los macrófagos, correspondiente a pigmento de carbón; en cambio los hemosiderófagos son pigmento de hierro que se encuentra en los citoplasmas de los macrófagos y se visualiza como piqueteado verde birrefringente.

Dentro de las neoplasias epiteliales malignas de pulmón hay que considerar el carcinoma escamoso y el adenocarcinoma, por ser más frecuentes. En el carcinoma escamoso se observan células de citoplasmas poligonales y densos, basófilos u orangófilos si están queratinizados, con núcleos aumentados de tamaño e irregulares en tinta china. En el adenocarcinoma se observan células con citoplasmas microvacuolados, núcleos rechazados a la periferia, irregulares, con cromatina fina y nucléolo evidente.

Si fuera una infiltración por el mieloma de la paciente se observarían extendidos muy celulares, constituidos por células redondas o ovales, poco cohesivas, con núcleos excéntricos. Se observa un refuerzo de la membrana nuclear y cromatina grumosa (puede presentarse en rueda de carro o esfera de reloj). Las células plasmáticas presentan pleomorfismo, binucleaciones y nucleolos prominentes.

En nuestro caso se observa una atipia uniforme en la población celular, células grandes, núcleos grandes, pleomórficos, hiper cromáticos y con nucleolos evidentes. Se observan inclusiones intranucleares y pigmento melánico (marrón).

Conclusión

Con las características citológicas observadas, la clínica de la paciente y habiendo descartado las posibilidades descritas anteriormente, llegamos a la conclusión que nos encontramos ante un MELANOMA METASTÁSICO.

Revisando los antecedentes y la historia clínica de la paciente en otros centros se pudo confirmar la presencia de una lesión melánica a nivel de cuero cabelludo con diagnóstico de Melanoma Maligno. En este caso con metástasis en la mucosa bronquial. ■

Bibliografía

1. Metástasis endoluminales de la vía aérea en pacientes con melanoma maligno. Diagnóstico y tratamiento endoscópico. R. Ávila Martíneza, R. García Lujanb, J. Alfaro Abreua, A. Hernández Vothb, M.A. Gómez Lópezb, F. Hermoso Alarzaa, C. García Queroc, E. de Miguel Pochb. Revista de patología respiratoria, Vol. 15. Núm. 1.páginas 27-29 (Enero 2012)
2. Metastatic endobronchial melanoma.Seam N, Khosla R.Respiration. 2009;77(2):214. doi: 10.1159/000098403. Epub 2007 Jan 5
3. Scary black nodes. Bharti JN, Soudamini AB, Kaushal D.Diagn Cytopathol. 2021 Aug;49(8):E286-E290. doi: 10.1002/dc.24711. Epub 2021 Feb 8.
4. Black Endobronchial Ultrasound. Dhillon SS, Harris K, Ylagan L.J Bronchology Interv Pulmonol. 2015 Oct;22(4):332-7. doi: 10.1097/LBR.0000000000000160.

Carcinoma secretor de glàndula salival

M. Hernández-Salleras; C. Nienow; FX. Pozo; E. Hernández; DJ. Mora; G. Oliveras; CA. Vázquez-Dongo.

Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta. Hospital Santa Caterina de Salt.

Cas clínic

Home de 57 anys sense antecedents patològics d'interès que consulta al servei d'otorrinolaringologia per un bloqueig nasal. A l'exploració física s'observa una neoformació a llavi superior esquerra d'aproximadament 8 mesos d'evolució sense infiltració de la mucosa.

Es realitza PAAF de la lesió de la qual s'obtenen 2 extensions citològiques que es tenyeixen amb Diff-Quik® i Papanicolau i un bloc cel·lular.

Resultats

A les extensions citològiques es pot observar un fons brut-mucós amb abundants macròfags i presència d'ocasionals grups desordenats de cèl·lules d'aspecte epitelial amb citoplasmes ocasionalment vacuolats (Fig. 1) i nuclis ovalats amb lleu anisocariosi i nuclèols (Fig. 2).

Al bloc cel·lular s'observen abundants estructures d'aspecte acinar i també papil·les formades per cèl·lules amb amplis citoplasmes ocasionalment vacuolats i nuclis ovals de cromatina densa i nuclèol evident (Fig. 3). S'observen àrees microquístiques que presenten una secreció eosinòfila de tipus col·loide positiva per la tècnica de PAS. A l'estudi immunohistoquímic les cèl·lules atípiques són positives per CK7, GATA3, mammaglobina, GCDFP15 (focal), S-100 (focal) i pan-TRK (nuclear) i són negatives per p63, DOG-1, receptors d'andrògens i HER2. També es va realitzar la tècnica de NGS amb la qual es va detectar una alteració al gen NTRK3.

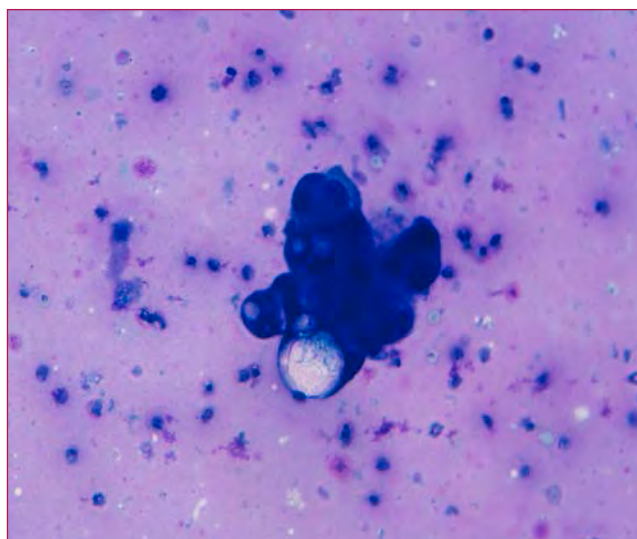


Figura 1. Grup cel·lular amb citoplasmes vacuolats. Diff-Quik® 40x.

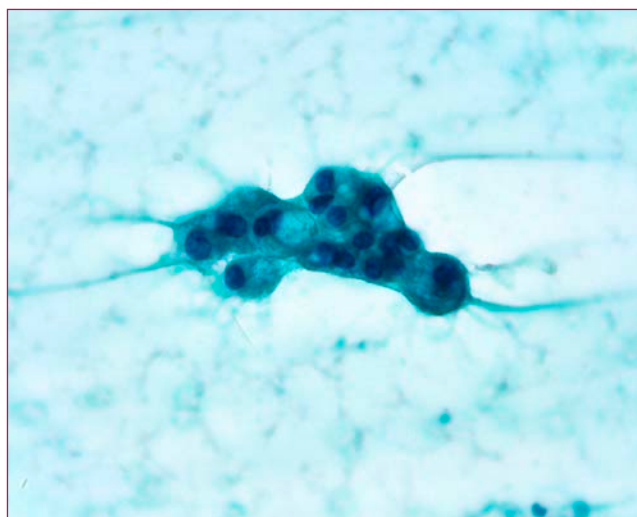


Figura 2. Grup amb nuclis ovalats amb anisocariosi i nuclèols. Papanicolau 60x.

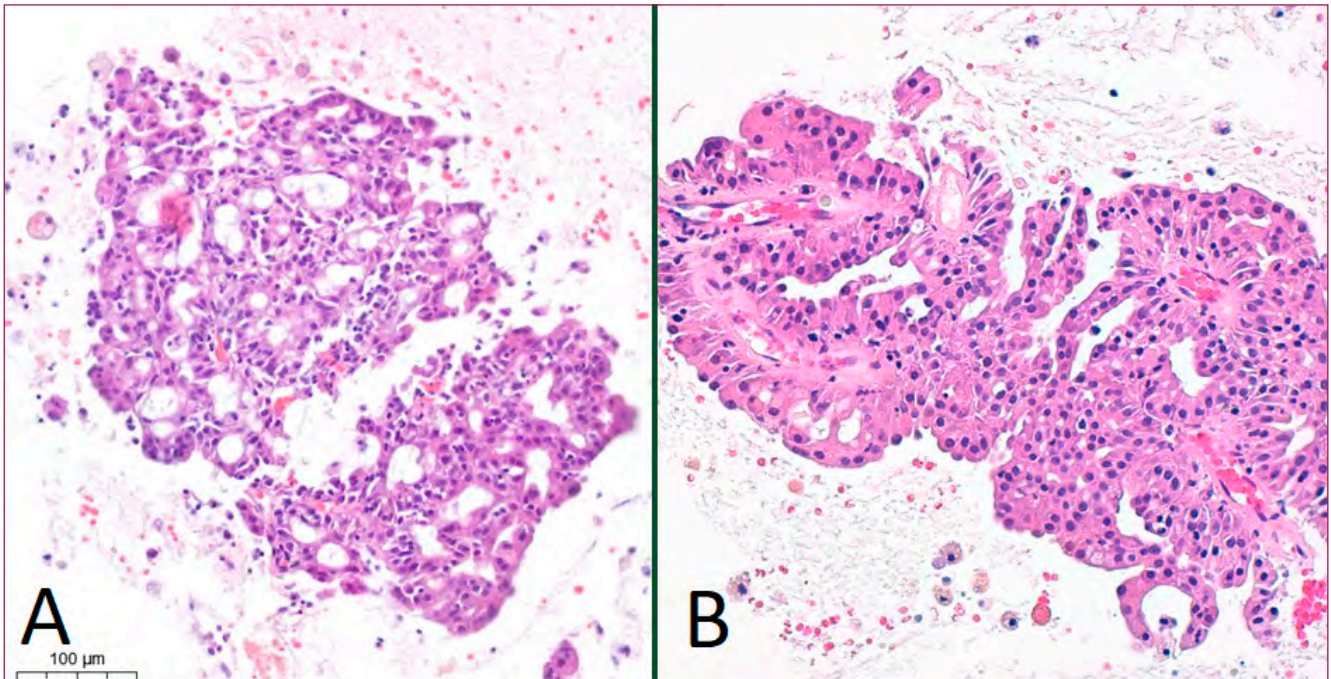


Figura 3. Bloc cel·lular amb presència d'estructures acinars (A) i papil·les (B). Hematoxilina 20x.

Diagnòstic

Categoria VI del Sistema Milan: Maligne.

COMPATIBLE AMB CARCINOMA SECRETOR.

Discussió

El carcinoma secretor (CS), és un carcinoma primari rar de glàndula salival, anteriorment conegut com a carcinoma secretor anàleg de mama (MASC) i descrit per primer cop al 2010. Es caracteritza per presentar una translocació del gen ETV6 t(12;15) (p13;q25) resultant en la fusió gènica ETV6-NTRK3, específica d'aquesta entitat en un 90 % dels casos, encara que també es pot donar fusions del gen ETV6 amb els gens RET, MET, MALM3 i VIM. Majoritàriament es dona a paròtide (76 %), pot aparèixer en un ample rang d'edats (5-87 anys), encara que el seu pic d'incidència es dona entre la quarta i cinquena dècada de vida, amb una major incidència en homes que en dones (1,4:1). Generalment, és una entitat de baix grau amb una clínica indolent, però pot presentar metàstasis locals a gangli limfàtics fins en un 25 % dels casos.

Morfològicament, presenta varis diagnòstic diferencials: El principal és el de Carcinoma Acinar (CA), aquest normalment presenta citoplasmes fràgils granulars o microvacuolats que normalment no contenen mucina però si contenen grànuls de Zimògen positius per a PAS-Diastasa i també sol presentar nuclis nus amb nuclèols més evidents.

El següent és el Carcinoma Mucoepidermoide (CM), que presenta una segona població cel·lular epitelioida, mentre que el carcinoma secretor presenta una sola població cel·lular. Encara que aquesta entitat pot presentar vacuoles, solen ser úniques, mentre que al carcinoma secretor poden ser múltiples i tampoc són típiques les formacions papil·lars.

Per últim, el Carcinoma de ducte salival (CDS) també pot presentar citoplasmes vacuolats, però és una entitat d'alt grau amb presència d'atípia marcada i necrosis.

Més rarament també es pot plantejar el diagnòstic diferencial amb altres entitats com l'Adenocarcinoma polimorf (ADKP) i algunes presentacions del carcinoma intraductal (CI).

Conclusions

Les característiques citològiques d'aquesta entitat són variables i poc específiques, això dificulta el seu diagnòstic i requereix l'obtenció d'un bon bloc cel·lular per a la realització de tècniques histològiques i

moleculares. És especialment útil la detecció mitjançant la tècnica de FISH de la translocació t(12;15)(p13;q25) resultant en la fusió gènica ETV6-NTRK3, i també l'estudi immunohistoquímic amb S100, GATA3, pan-TRK i DOG1 per al seu diagnòstic diferencial (Taula 1). ■

	CS	CA	CM	CDS	ADKP	CI
S-100	+	- (90 %)	-	-	+	+
GATA3	+	-	-	+	-	
DOG1	-	+ Intens	+ Variable	-		
Pan-TRK	+	-	-	-	-	-
GCDFP15	+	-	-	+		
Mammaglobin	+	-	-		+	
CK7	+	-	+	+	+	+
p63	-	-	+	-	+	+

Taula 1. Tincions immunohistoquímiques dels diagnòstics diferencials del carcinoma secretor.

Bibliografia

1. Secretory carcinoma [Internet]. Pathologyoutlines.com. [citado el 15 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/salivaryglandssecretory.html>
2. Griffith CC, Stelow EB, Saqi A, Khalbuss WE, Schneider F, Chiosea SI, et al. The cytological features of mammary analogue secretory carcinoma: a series of 6 molecularly confirmed cases. *Cancer Cytopathol* [Internet]. 2013;121(5):234–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cncy.21249>
3. Inaba T, Fukumura Y, Saito T, Yokoyama J, Ohba S, Arakawa A, et al. Cytological features of mammary analogue secretory carcinoma of the parotid gland in a 15-year-old girl: a case report with review of the literature. *Case Rep Pathol* [Internet]. 2015 [citado el 15 de junio de 2022];2015:656107. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/crpa/2015/656107/>
4. Montalvo N, Galarza D, Redrobán L. Secretory carcinoma of the parotid: Making the correct diagnosis of a rare salivary gland carcinoma when molecular biology testing is not available. *Case Rep Pathol* [Internet]. 2019 [citado el 15 de junio de 2022];2019:1–7. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/crpa/2019/5103496/>
5. Bissinger O, Götz C, Kolk A, Bier HA, Agaimy A, Frenzel H, et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands: diagnostic pitfall with distinct immunohistochemical profile and molecular features. *Rare Tumors* [Internet]. 2017 [citado el 15 de junio de 2022];9(3):7162. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4081/rt.2017.7162>
6. Chu P, Weiss L. *Cambridge illustrated surgical pathology: Modern immunohistochemistry* [Internet]. 2a ed. Cambridge, Inglaterra: Cambridge University Press; 2016. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/cbo9781316167366>
7. Thompson L, Wenig BM. *Diagnostic Pathology: Head and Neck*. 2a ed. Filadelfia, PA, Estados Unidos de América: Elsevier - Health Sciences Division; 2016.
8. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takashi Takata, Pieter Johannes Slootweg, Al E. *WHO classification of head and neck tumours*. Lyon: International Agency For Research On Cancer. IARC; 2017.

Lesión apocrina atípica

M. Cruz; B. Vaca; I. Koptseva; R. Ballester; R. Posada.

Hospital Universitari General de Catalunya. Grupo Quiron Salud. Sant Cugat del Vallès.

Historia clínica

Mujer de 73 años, sin hábitos tóxicos. HTA. Controles anuales ginecológicos y mamarios. En la mamografía de control no se identifican nódulos y axilas negativas. CONCLUSIÓN BI-RADS categoría 2. En la ecografía se identifica pequeño quiste en CIE de mama izquierda de 2,2 mm. algo menor que en ecografías previas. En UCE de mama derecha, próximo a areola, nodulillo hipoecoico, lobulado algo mayor que en ecografías previas, por lo que se recomienda PAAF.

Características citológicas

La extensión muestra células ductales de metaplasia apocrina y células sueltas y en pequeños grupos, con núcleos grandes, algo irregulares, cromatina gruesa y citoplasma granular. El estudio inmunocitoquímico de P63 resultó no valorable por escasez de material en la extensión.

Diagnóstico

Punción-aspiración de nódulo en unión de cuadrante externo de mama derecha:

- CÉLULAS DUCTALES ATÍPICAS CON CARACTERÍSTICAS CITOLÓGICAS DE LESIÓN APOCRINA ATÍPICA.

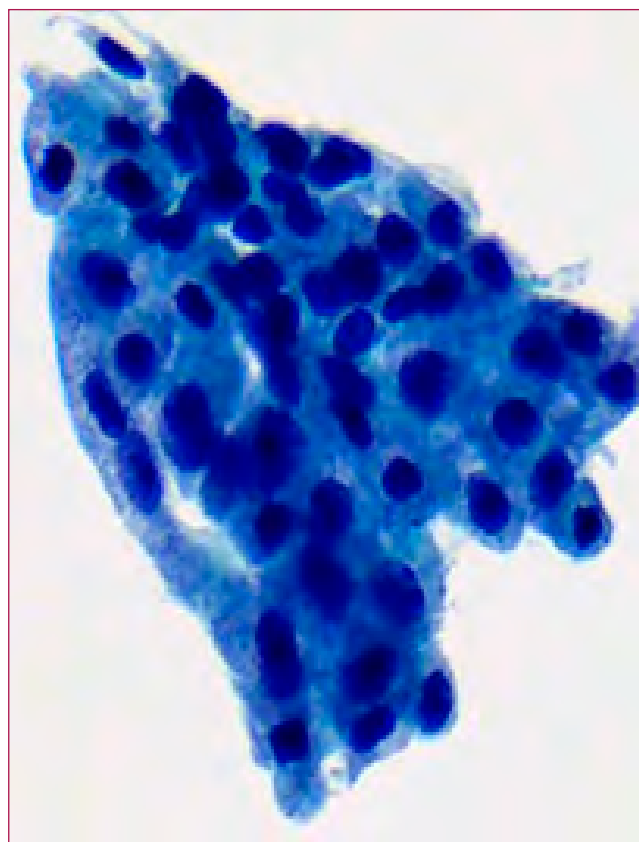


Figura 1. Grupos de células de metaplasia apocrina con núcleos agrandados e irregulares.

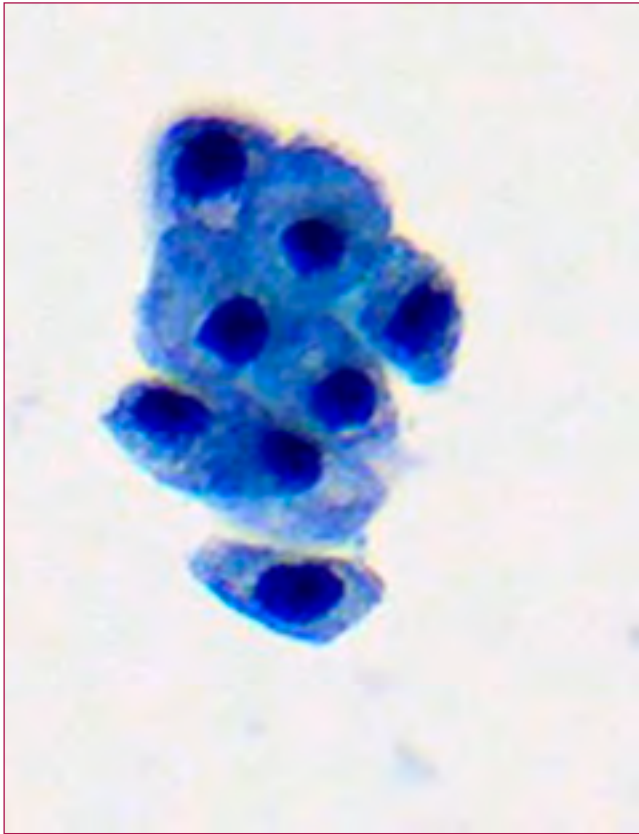


Figura 2. Citoplasmas amplios y granulares.

Diagnóstico diferencial

Carcinoma bien diferenciado, tumor de células granulares, metástasis y como que las células de metaplasia apocrina se pueden disponer en configuración papilar, racimos y láminas tenemos que hacer diagnóstico diferencial con todos los carcinomas que muestra esta configuración.

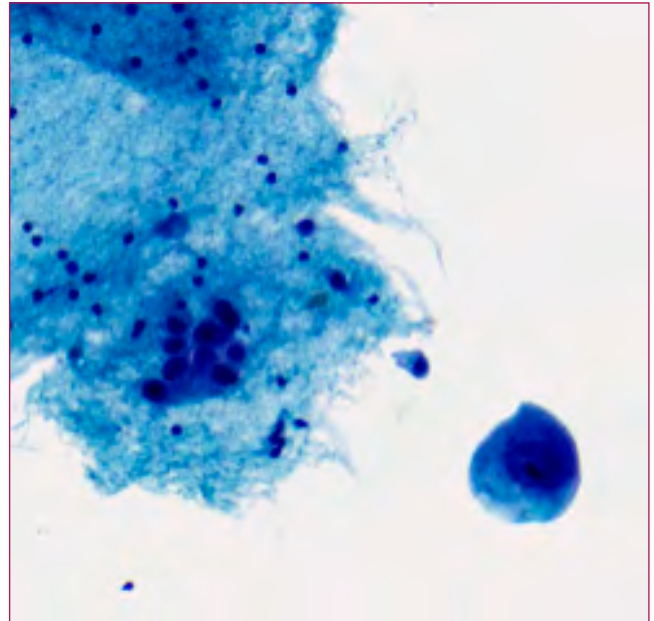


Figura 3. Células aisladas.

Discusión

La metaplasia apocrina se ve en las lesiones mamarias simples, la presencia de estas en proliferaciones epiteliales se considera en general como un importante indicador de benignidad.

La metaplasia apocrina atípica se caracteriza por la presencia de células grandes, eosinófilas, con núcleo grande de cromatina gruesa irregular y con presencia de nucleolo ocasional.

La evolución hacia carcinoma se ha calculado entre 5 a 8 años, por lo que se considera alto riesgo para el desarrollo de cáncer de mama. ■

Bibliografía

1. Fine Needle Aspiration of the Breast Yolanda C.Oertel Butteworth
2. Citopatología Ginecológica y mamaria A. Fernández-Cid, L.López Marín, Masson-Salvat

Implementació de la norma UNE-EN ISO 15189, aspectes pràctics. Punts forts i punts febles

Isabel Català Costa; Eva Mancebo Marco.

Secció de Citologia. Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari de Bellvitge.

Introducció

La implementació de sistemes de qualitat en un Servei d'Anatomia Patològica és necessària per assegurar un bon maneig de les mostres i un diagnòstic de qualitat; sens dubte contribueix a estandarditzar el maneig de les mostres, consensuar nomenclatures i criteris diagnòstics entre els diferents professionals que participen en el diagnòstic. Actualment molts serveis tenen establerts estàndards de qualitat però és important accedir a les acreditacions pertinents, entre altres coses perquè assegura la continuïtat del programa, determinant procediments, formats i indicadors que són revisats periòdicament. D'altra banda al any 2003 es va publicar per primera vegada la norma UNE-EN ISO 15189 «Laboratorios clínicos: Requisitos particulares relativos a la calidad y la competencia»¹, normativa elaborada a nivell internacional i que per tant té reconeixement i validesa a diferents països.

El Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital Universitari de Bellvitge va implementar la norma UNE-EN ISO 15189 al juliol de l'any 2018, concretant-se l'abast a patologia ginecològica, posteriorment vam ampliar a la determinació de l'VPH i altres tècniques moleculars.

De tot aquest procés hem après moltes coses i després de quatre anys podem valorar de forma objectiva les dificultats, inconvenients i avantatges de la posada en marxa del programa de qualitat i és aquesta visió la que volem transmetre en aquest article. Volem també ser crítics i expressar aquells punts que creiem poden ser tributaris de millora. La nostra experiència la volem transmetre de forma pràctica i senzilla perquè pugui servir d'ajuda a altres serveis interessats en aquest tema. Ha de quedar clar que en aquest article no incidirem en

els requisits teòrics necessaris per obtenir l'acreditació ja que estan rigorosament descrits en la Guia de Qualitat en Citopatologia elaborada per la Societat Catalana de Citopatologia i que va ser publicada al Juny de 2019².

Implementació de la norma UNE-EN ISO 15189

La Direcció del Servei decideix implantar un sistema de qualitat acord a la norma UNE-EN ISO 15189. Tanmateix, és necessari el compromís i la participació de la direcció de l'hospital amb el sistema de qualitat que es vol posar en pràctica. Aquesta política ha d'implicar a tot el servei de forma que sigui una gestió participativa.

Nomenar un responsable de Qualitat del Servei, important escollir la persona responsable de tot el referent a la qualitat del Servei. En el procés d'acreditació serà el coordinador de totes les àrees, responsable de supervisar tota la documentació requerida i interlocutor amb l'ENAC «Entidad Nacional de Acreditación»³ i amb la direcció de l'Hospital. Independentment de la norma ISO també supervisarà i controlarà diferents aspectes que assegurin la qualitat en els processos preanalítics, analítics i postanalítics de les mostres que arriben al Servei.

Constituir un Comitè de Qualitat del Servei, coordinat pel responsable de qualitat i amb una representació dels professionals implicats en tot el procés. Es reunirà de forma periòdica. Imprescindible elaborar una acta on constin els temes tractats.

Elaboració del Manual de Qualitat, que serà el document principal utilitzat per descriure l'estructura general del Sistema de Qualitat del Servei

Definir els objectius de qualitat, es basen en la millora continuada de les activitats desenvolupades al servei i la satisfacció de les necessitats dels sol·licitants i pacients. Els objectius de qualitat han de ser concrets i mesurables. El seguiment d'aquests objectius es du a terme pel responsable de qualitat que el realitzarà amb la periodicitat que es determini.

Determinar l'abast que es vol acreditar, àrea a la que volem s'apliqui els requisits definits per aconseguir l'acreditació.

Assessorament extern, al iniciar un procés d'acreditació és de gran ajuda disposar d'un assessorament extern al Servei que vol acreditar-se per poder preparar de forma acurada tota la documentació i requisits necessaris.

Elaboració de la documentació tal com:

1. **Procediments de gestió:** documents que corresponen als requisits generals de gestió de la norma UNE; ex: procediment de gestió d'incidències (ANNEX 1)
2. **Procediments tècnics (PT):** documents que corresponen a requisits tècnics de la norma i que són específics per a cada procés; ex: tinció de Papanicolaou.
3. **Procediments tècnics diagnòstics (PTD):** documents que corresponen a requisits diagnòstics de la norma; ex: utilització del registre de discrepàncies entre citologia i biòpsies (ANNEX 2)
4. **Formats:** plantilles on es registren la informació descrita en els procediments; ex: format pel control de qualitat citotecnològic-patòleg (ANNEX 3)
5. **Registres:** són els formats una vegada complimentats, poden ser de tipus manual o amb format informàtic; ex: registre de discrepàncies
6. **Indicadors:** forma de valorar el treball realitzat. Han de ser quantificables, es pot predeterminar un resultat de compliment acceptat (límit). Han de ser valorats amb periodicitat i ha de constar un apartat de valoració dels resultats on es pugui explicar els motius de no compliment (ANNEX 4)
7. **Documentació externa:** documentació no generada pel Servei però que és necessària a fi d'assegurar la vigència dels paràmetres estipulats; ex: recomanacions de societats científiques.

Auditoria interna, simulacre d'auditoria que segueix les mateixes directrius que les que després es realitzaran a l'auditoria externa. Serveix per posar de manifest els punts dèbils o els ítems susceptibles a corregir o millorar. És convenient que segueixi la mateixa sistemàtica que la externa o definitiva. Deu realitzar-se anualment.

Auditoria externa, serà el procés d'avaluació de l'acompliment de la gestió de la qualitat i es realitzarà per una entitat acreditativa autoritzada (ENAC). Es pacta un dia perquè es dugui a terme i els professionals implicats en el procés han d'estar disponibles. Tots els documents esmentats són examinats així, com normalment, es revisen casos concrets escollits a l'atzar per seguir tota la traçabilitat i comprovar que tots els passos compleixen les normes de qualitat. A vegades puntualitzen millores que són qualificades com desviacions (No Conformitats o Observacions) que posen de manifest els incompliments dels requisits d'acreditació segons l'equip auditor. Després d'un termini establert per l'ENAC han de presentar-se les accions correctives i depenent de la valoració d'aquestes és donarà l'acreditació que tindrà un vigència de 3 anys.

La nostra experiència

A finals de 2016 es va plantejar la idea d'acreditar el Servei d'Anatomia Patològica per a la norma UNE-EN ISO 15189. La Direcció de l'Hospital va delegar en el Responsable de Qualitat i en el Cap de Servei les funcions de gestionar i supervisar la definició i implementació del Sistema de Qualitat del Servei.

Aquesta idea va sorgir amb la finalitat de prestar serveis d'excel·lència que proporcionessin confiança als nostres sol·licitants i pacients i a la vegada per a que el nostre servei desenvolupés les seves activitats sota el criteri de la qualitat, les bones pràctiques professionals i la millora contínua.

Vam determinar que l'abast d'acreditació fos la patologia ginecològica incloent biòpsia diagnòstica, biòpsia preoperatòria, biòpsia quirúrgica, citologia de cribratge poblacional i provinent de gabinets de càncer de cèrvix, tècniques histoquímiques, immunohistoquímiques i moleculars vinculades a les mostres ginecològiques com la determinació de la metilació del MLH-1.

A principis del 2017 es va aprovar la sol·licitud d'abast d'acreditació i va suposar tot un desplegament de recursos i un esforç afegit a la sistemàtica de treball

rutinari per a certs professionals. Hi havia tant que entendre de processos organitzatius (ANNEX 5) i tanta documentació per elaborar que es va veure necessari un assessorament extern per començar el procés d'implementació.

Vam formar un Comitè de Qualitat amb l'objectiu de poder garantir el compliment de la norma en totes les àrees (procediments i formats), resoldre problemes (acció correctiva), plantejar suggeriments i recomanacions i detectar possibles deficiències (acció preventiva); s'ha de tenir en compte que cada procediment i document inclòs en la gestió de la qualitat disposa del seu corresponent format, tots dos amb les versions actualitzades com a conseqüència dels canvis o modificacions efectuades en el procés. Aquest comitè es va constituir amb el Cap de Servei, la Coordinadora del personal tècnic, els Caps de Secció de les àrees involucrades (citologia i patologia quirúrgica), el Cap d'Administració, un tècnic, un citotècnic, i el Cap d'Àrea de la Direcció d'Infermeria. El comitè es reuneix des d'aleshores amb una periodicitat mínima mensual i les conclusions queden plasmades en les seves corresponents actes.

Vàrem necessitar d'aproximadament un any des de l'inici del procés de la Gestió de Qualitat fins la primera auditoria interna en juny de 2017 i deu mesos després, estàvem preparats per dur a terme l'auditoria per l'ENAC.

Des d'aleshores i fins ara hi han hagut multitud de reunions, canvis i millores en quant a processos. Tanmateix, la implantació del Sistema de Qualitat permet la gestió de diferents àrees que poden estar relacionades directa o indirectament amb l'abast, com per exemple gestió d'equips, d'incidències, personal del Servei, etc. Potser un canvi remarcable va ser el del registre d'incidències; clàssicament es realitzava de forma manual en cada laboratori o secció, o via SAP (programa informàtic del Servei) amb el problema de que la extracció i explotació de dades era molt laboriosa o limitada en els dos tipus de registres; per tal d'agilitzar i gestionar millor aquest registre s'ha creat a la memòria informàtica del Servei, on tot el personal té accés, una sèrie de carpetes diferenciades per a cada laboratori o secció. Cada carpeta conté, segons el seu procediment normalitzat (PTD), un algoritme on es descriu com procedir davant les incidències més comunes (ANNEX 6) i registrar-ho al corresponent full d'Excel on consta el responsable que detecta la incidència, data, tipus d'incidència, origen de la incidència, solució, comentaris.

Un altre canvi remarcable va ser que al 2020 es va ampliar l'abast d'acreditació per a la determinació d'VPH d'alt risc en mostres ginecològiques líquides, elaborant-se nous formats i indicadors.

Pel que fa a la Secció de Citologia, amb el pas del temps s'han fet noves versions tant de procediments, formats com d'indicadors amb la finalitat d'adaptar-los als canvis de la nostra rutina de treball i que a la vegada siguin més eficients i funcionals. D'aquesta forma s'han modificat alguns indicadors que han quedat obsolets amb el temps. Per exemple, a l'ampliar l'abast d'acreditació a l'VPH d'alt risc, el control de qualitat entre citotecnòlegs, que abans es feia sobre l'1 % del total de citologies negatives mensuals, ha passat a ser la revisió i correlació de les mostres VPH positiu/citologia negativa. Actualment es fa revisió d'aquestes citologies entre els citotecnòlegs i es registren en el format corresponent, amb un indicador que analitza les discrepàncies. Aquests dos exemples serveixen per posar de manifest que la implementació del Control de Qualitat requereix dedicació de tots els professionals del Servei, convertint-se, a la vegada, en un sistema de formació continuada.

Conclusions

- La implementació del control de qualitat i concretament de la norma UNE-EN ISO 15189 suposa una millora important a nivell de tots els procediments preanalítics, analítics i postanalítics. Per exemple, el control d'indicadors i de discrepàncies comporta un assegurament de la qualitat del diagnòstic, uniformant criteris i sent una forma pràctica d'aprenentatge.
- La elaboració de la documentació per obtenir l'acreditació de l'ENAC és laboriosa, i creiem que és important tenir algun tipus d'assessorament extern.
- Requereix de personal qualificat i motivat que vulgui implicar-se en aquest camp, ocasionant un augment de les seves càrregues de treball. Com a punt fort, pot ser un estímul per aprendre i per desenvolupar noves tasques que poden incloure's dintre del perfil del professional; un exemple clar és la incorporació del control de qualitat en el perfil del citotecnòleg.
- En centres amb un nombre de mostres important, el fet anterior comporta un necessari reforç de la plantilla. S'ha de tenir present que el compliment dels indicadors repercuteix en la resta de personal

ARTICLE ESPECIAL: IMPLEMENTACIÓ DE LA NORMA UNE-EN ISO 15189

del Servei i pot ser difícil ja que es precisa de la seva implicació; la pressió assistencial ho pot dificultar.

- Un punt fort és que la dinàmica de treball que se instaura en una àrea específica (abast de l'acreditació) s'estén de forma «natural» o «espontània» a altres àrees de fora de l'abast, de forma que la qualitat millora en el conjunt de totes les àrees.
- A mesura que es van desenvolupant els objectius de qualitat s'evidencien mancances que no s'havien detectat i que aporten millores de gestió importants com, per exemple, un registre d'incidències generals molt més exhaustiu.
- Els indicadors posen de manifest possibles millores contínues en tots els processos. Tanmateix es poden justificar mancances, tant tècniques com de personal; un exemple és el poder objectivar que el retràs del diagnòstic citològic està relacionat amb una avaria tècnica o amb una disminució puntual de personal.
- Alguns indicadors establerts així com l'anàlisi de discrepàncies són una forma de formació continuada que es realitza diàriament. També serveixen per uniformar criteris diagnòstics i evidenciar mancances o errades repetides en el procés diagnòstic.
- El Control de Qualitat és dinàmic, tots els procediments i indicadors són susceptibles de canvis i millores, ja sigui per innovacions tècniques, per variacions dels circuits o per noves publicacions científiques; un exemple pot ser l'adequació dels informes diagnòstics a noves nomenclatures publicades. D'altra banda, amb anys d'experiència, pot determinar-se la poca utilitat d'alguns indicadors que poden suprimir-se o bé fusionar-se amb uns altres.
- Una vegada el Control de Qualitat està establert i funcionant pot ser una eina útil per realitzar articles o presentacions a Congressos de Qualitat o relacionats amb l'Anatomia Patològica i la Citologia, ja que proporciona molts resultats estructurats. ■

Bibliografia

1. UNE Asociación Española de Normalización. www.une.org
2. Guia de Qualitat en Citopatologia, Societat Catalana de Citopatologia. <http://webs.academia.cat/societats/citopato/>
3. ENAC Entidad Nacional de Acreditación. www.enac.es

Annex 1: Registre d'incidències

Responsable	Data	Origen incidències	Subcategoria	Centre Origen	Solució estandaritzada	Temps resposta	Comentaris

Annex 2: Registre de discrepàncies biòpsia-citologia

Biòpsia	Citologia	Discrepància
LSIL	HSIL	MODERADA
HSIL	BENIGNO	GRAVE
HSIL	ASCUS	MODERADA
BENIGNO	ASCH	MODERADA
BENIGNO	HSIL	GRAVE
BENIGNO	CARCINOMA	GRAVE
CARCINOMA	BENIGNO	GRAVE
ADENOCARCINOMA	BENIGNO	GRAVE
BENIGNO	ADENOCARCINOMA	GRAVE

Annex 3: Correlació citotècnic-patòleg

Fecha	Citología	Citotècnic	Diagnòstic citotècnic	Patòlego	Diagnòstic patòlego	Correlació	Comentario	Discrepància

Annex 4: Full d'indicador

Hoja de Seguimiento de Indicador

Periodo de Evaluación: Fecha de Establecimiento:

Nombre Indicador:

Método cálculo:

Proceso: Resp. Medición:

Periodicidad: Límites:

Tabla Datos/Gráfico Tendencia:

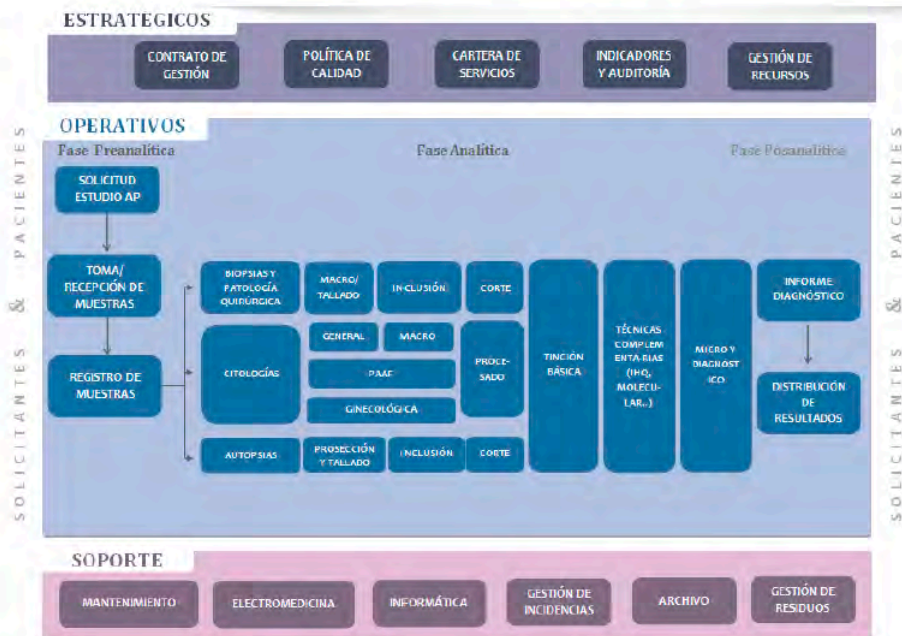
Periodo 1	Periodo 2	Periodo 3	Periodo 4	Periodo 5

Evaluación	
Periodo 1	OK
Periodo 2	OK
Periodo 3	OK
Periodo 4	OK
Total	OK

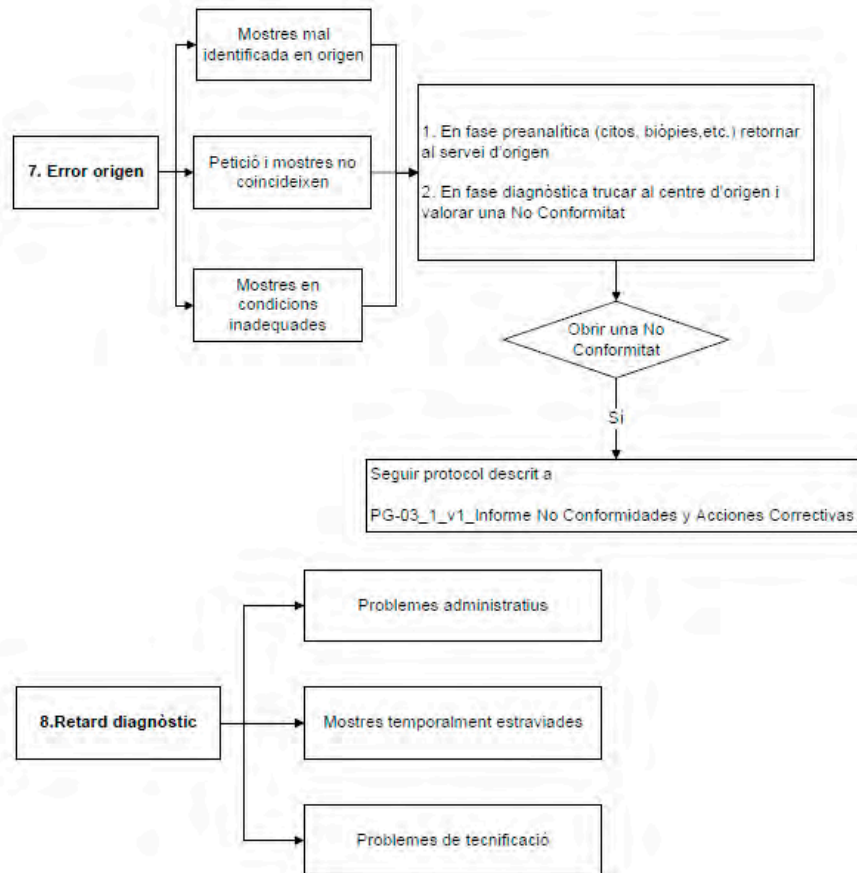
Gráfico d'àrees:

Observaciones/Evaluación:

Annex 5: Mapa de processos



Annex 6: Exemple algoritme incidències diagnòstiques



Valor de la *Rapid On-Site Evaluation* (ROSE) en el diagnòstic del nòdul tiroïdal

Carmela Iglesias Felip; Susana Ubalde Rizos; Marta Serra Riba; Sara González Moya; Carles Zafon Llopis; Santiago Ramón y Cajal.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

ABSTRACT:

La implementació de la ROSE a la punció citològica permet un diagnòstic provisional sobre la qualitat del material. L'objectiu del treball ha estat analitzar l'impacte de la implementació de la ROSE a la PAAF tiroïdal en la nostra institució, per a la qual cosa s'han comparat dues sèries triennals, prèviament i posterior a la implementació de la ROSE.

La mostra global inclou 3080 PAAF. S'observen diferències en la distribució de les categories Bethesda entre ambdós períodes ($p < 0,001$), motivades per la disminució de Bethesda I en el període ROSE respecte el pre-ROSE ($p < 0,001$). S'observa també diferència en les repuncions entre el període pre-ROSE i el període ROSE ($p < 0,001$).

En 307 (32 %) de les PAAF del període ROSE, aquesta s'informà de «suficient», en 99 (10 %) d'«insuficient», en 342 (35 %) es desconeix la informació emesa, en 73 (7 %) no es realitzà ROSE i en 146 (15 %) se'n desconeix cap dada. Si analitzem les PAAF amb informació ROSE coneguda (no feta, «suficient», «insuficient»), el percentatge de Bethesda I en el grup sense ROSE és del 31 %, del 12 % quan és «suficient» i del 35 % quan és «insuficient» ($p < 0,001$). Per a les 406 PAAF on s'ha fet ROSE, els Bethesda I suposen un 17 % (12 % pels «suficients» enfront 35 % pels «insuficients», $p < 0,001$). L'anàlisi restringida al 2020 demostra un percentatge de Bethesda I del 4,9 % en les ROSE «suficient» i del 51 % en les ROSE «insuficient».

En la nostra experiència, la implementació de la ROSE a la PAAF tiroïdal millora el diagnòstic i redueix les repuncions.

Introducció

La punció aspiració amb agulla fina (PAAF) és, conjuntament amb l'ecografia, el principal mètode d'abordatge diagnòstic preoperatori del nòdul tiroïdal. El seu objectiu fonamental és discriminar quins nòduls han de ser operats i quins poden ser tributaris de seguiment clínic. Malgrat això, el diagnòstic citològic té limitacions, i entre elles la possibilitat d'una mostra insuficient per a un diagnòstic citològic adequat. El percentatge de citologies tiroïdals insuficients és molt variable a la literatura, i sol moure's en una forquilla d'entre el 2 i el 33 %. Davant d'això, l'actitud més estesa és repetir la citologia, habitualment al cap de 3 o 6 mesos i depenent de les característiques clíniques

i ecogràfiques del nòdul problema. Repetir la prova genera ansietat en els pacients, alhora que incrementa la despesa del procediment diagnòstic. Amb l'objectiu de minimitzar els diagnòstics citològics insuficients, específicament en patologia tiroïdal però no només, s'ha implementat en els darrers anys l'anomenada *Rapid On Site Evaluation* (ROSE). Estudis previs demostren l'efectivitat de la ROSE a l'hora de reduir els diagnòstics citològics insuficients, mentre que d'altres posen en dubte el seu cost-efectivitat¹⁻⁷. Així doncs, la implementació de la ROSE és encara controvertida, i no ha estat àmpliament introduïda en les nostres institucions.

Aquest estudi pretén avaluar informació preliminar pel que fa a l'impacte en la rendibilitat diagnòstica de la ROSE en el diagnòstic citològic del nòdul tiroïdal a la nostra institució.

Material i mètodes

El treball compara dues sèries triennals corresponents a PAAF de nòduls tiroïdals realitzades en la nostra institució, la primera d'elles prèvia a la implementació de la ROSE i la segona posterior. L'any d'implementació s'ha obviat en l'anàlisi de les dades, per tal de restringir les comparacions a anys complets amb o sense aquesta metodologia. L'estudi ecogràfic i la PAAF són realitzats per un/a ecografista i el processament citològic i la ROSE per un/a citotècnic/a que es troba present al gabinet d'ecografies en el moment de realitzar la prova. Més enllà de l'avaluació del material en el mateix moment d'obtenir-lo, el fet que la mostra citològica es processi de forma immediata i per personal expert en la seva manipulació assegura una òptima preservació de les cèl·lules i la fixació immediata de part del material amb alcohol, fonamental com sabem per a obtenir una bona morfologia amb la tinció diferida amb

Papanicolaou. En el moment de la ROSE al gabinet, i per raons òbvies, es realitza només la tinció de Diff-Quik®. Aquest fet no suposa un inconvenient ja que la tinció ràpida facilita avaluar la idoneïtat del material obtingut donat que, per les seves característiques tintorials, és òptima per a la identificació de la substància col·loide. Una vegada processat i tenyit el material, el/la citotècnic/a informa a l'ecografista exclusivament de si cal o no obtenir una nova mostra, sense avançar cap diagnòstic específic donat que aquest no és l'objectiu del procediment. Si el citotècnic creu que la mostra no és suficient per a un diagnòstic diferit adequat, i sempre que les característiques de la lesió i del pacient ho permetin, s'obté una nova mostra i es repeteix el procediment. Sempre que és possible, s'obté també un bloc cel·lular. El diagnòstic citològic definitiu es realitza de forma diferida i consensuada pel citotècnic i el patòleg, una vegada s'ha processat la totalitat del material al laboratori d'anatomia patològica. Per a cada cas inclòs en el treball es recull l'any de realització de la PAAF, l'edat i sexe del pacient, la informació de la ROSE sobre la idoneïtat o no del material, el diagnòstic definitiu segons la Classificació de Bethesda i si es fa o no rePAAF en cas de mostra no diagnòstica. Es compara la informació obtinguda en ambdós triennis, amb i sense ROSE.

Així doncs, aquest treball pretén analitzar quin ha estat l'impacte en la qualitat diagnòstica de la introducció de la ROSE en la PAAF del nòdul tiroïdal a la nostra institució.

Resultats

La mostra global inclou 3080 PAAF tiroïdals: 2113 d'elles fetes a 1578 pacients (82 % dones; mitjana d'edat de 59 ± 15 anys) del trienni 2014-2016 (que anomenem període pre-ROSE) i 967 fetes a 736 pacients (79 % dones; mitjana d'edat de 58 ± 15 anys) del trienni 2018-2020 (que anomenem període ROSE). Així doncs, des del punt de vista de les característiques clíniques dels dos grups podem assumir que partim de mostres similars en termes d'edat i sexe i, per tant, adequades per a l'estudi comparatiu que ens proposem. Com s'ha dit prèviament, l'any 2017 –el corresponent a l'any d'implementació de la tècnica– s'ha obviat en l'anàlisi de les dades donat que hi coexisteixen puncions amb i sense ROSE i la informació de la que es disposa és limitada i incompleta.

Si analitzem el número de PAAF/any, observem una disminució dràstica en la «n» de puncions en el període ROSE (2018, 335 PAAF; 2019, 378 PAAF; 2020, 254 PAAF)

respecte el pre-ROSE (2014, 726 PAAF; 2015, 714 PAAF; 2016, 673 PAAF).

De forma interessant, s'observen diferències significatives en la distribució de les categories Bethesda entre ambdós períodes ($p < 0,001$), motivades per la disminució de Bethesda I en el període ROSE respecte el pre-ROSE (18 % enfront 38 %, $p < 0,001$). Les dades complertes pel que fa a la freqüència observada per a cada categoria diagnòstica en cadascun dels dos períodes es mostren en la Figura 1.

S'observa una diferència clara en la necessitat de repunció entre el període pre-ROSE i el període ROSE (38 % enfront 27 %, $p < 0,001$, Fig. 2).

Des del punt de vista descriptiu, podem dir que en 307 (32 %) de les PAAF del període ROSE aquesta s'informà de «suficient», en 99 (10 %) d'«insuficient», en 342 (35 %) es desconeix la informació emesa, en 73 (7 %) no es realitzà ROSE i en 146 (15 %) se'n desconeix cap dada. Aquesta informació es mostra en la Figura 3.

Si restringim l'anàlisi a les PAAF amb informació ROSE coneguda (no feta, «suficient», «insuficient»), el percentatge de Bethesda I en el grup sense ROSE és del 31 %, del 12 % quan és «suficient» i del 35 % quan és «insuficient» ($p < 0,001$). Podem observar com, de manera lògica, el percentatge de Bethesda I en el grup de puncions del període ROSE on no es va poder fer l'anàlisi *in situ* del material és molt semblant al percentatge de Bethesda I del període pre-ROSE (31 % enfront 38 %). Per a les 406 PAAF on s'ha fet ROSE, independentment del resultat «suficient» o «insuficient», els Bethesda I suposen un 17 % (12 % pels «suficients» enfront 35 % pels «insuficients», $p < 0,001$, Fig. 4).

L'anàlisi restringida al 2020, amb recollida sistemàtica de la informació de la ROSE, demostra un percentatge de Bethesda I del 4,9 % en les ROSE «suficient» i del 51 % en les ROSE «insuficient». La comparativa d'aquest any 2020 enfront les dades del període ROSE complet es descriu en la Figura 5.

Conclusions

Els resultats exposats demostren de forma clara que, en la nostra experiència, la implementació de la ROSE a la PAAF tiroïdal millora de forma significativa la rendibilitat diagnòstica en la PAAF del nòdul tiroïdal. Per tant, tot i que la realització de la ROSE impliqui inicialment destinar-hi més recursos humans, cal

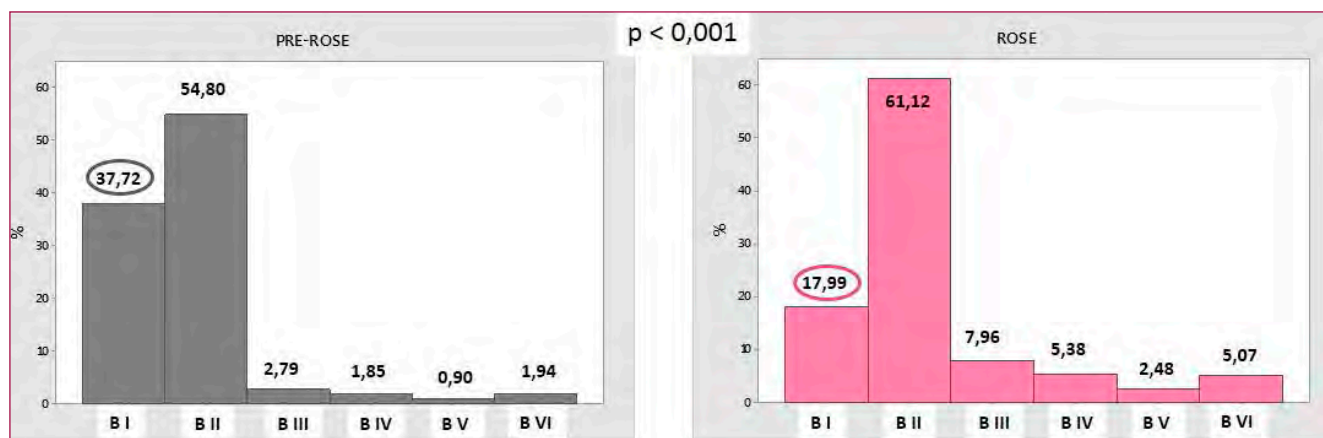


Figura 1. Comparativa de la distribució de les sis categories de Bethesda en els períodes pre-ROSE i ROSE.

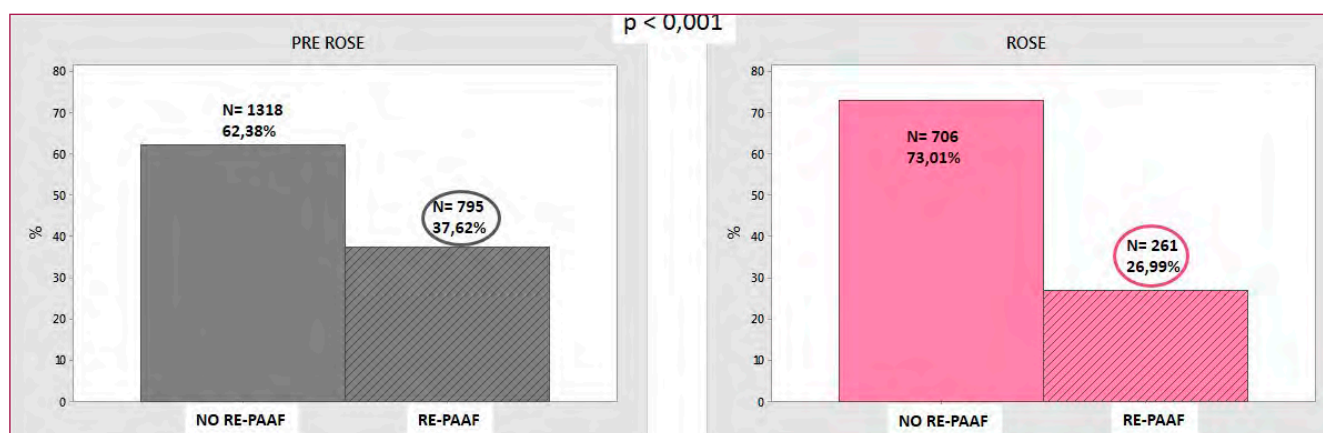


Figura 2. Percentatge de nòduls amb repunció (pre-ROSE enfront ROSE).

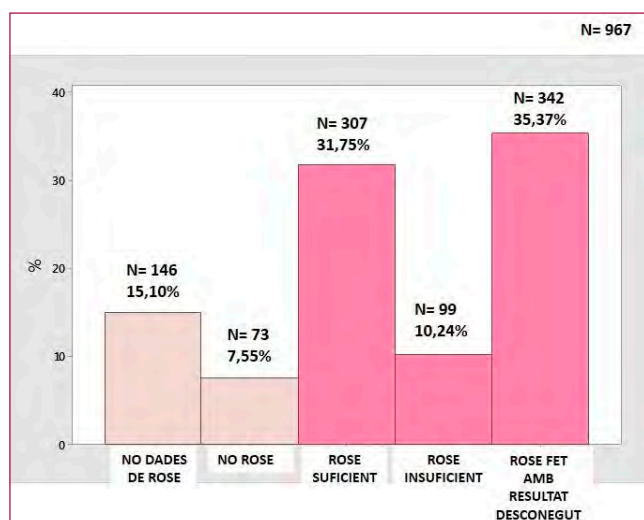


Figura 3. Dades descriptives del període ROSE (2018-2020).



Figura 4. Període ROSE: relació entre l'avaluació *in situ* i el resultat diagnòstic (Bethesda I –mostra no diagnòstica– enfront Bethesda II a 6 –mostra diagnòstica–). ★B I similar a període pre-ROSE (37,7 %).

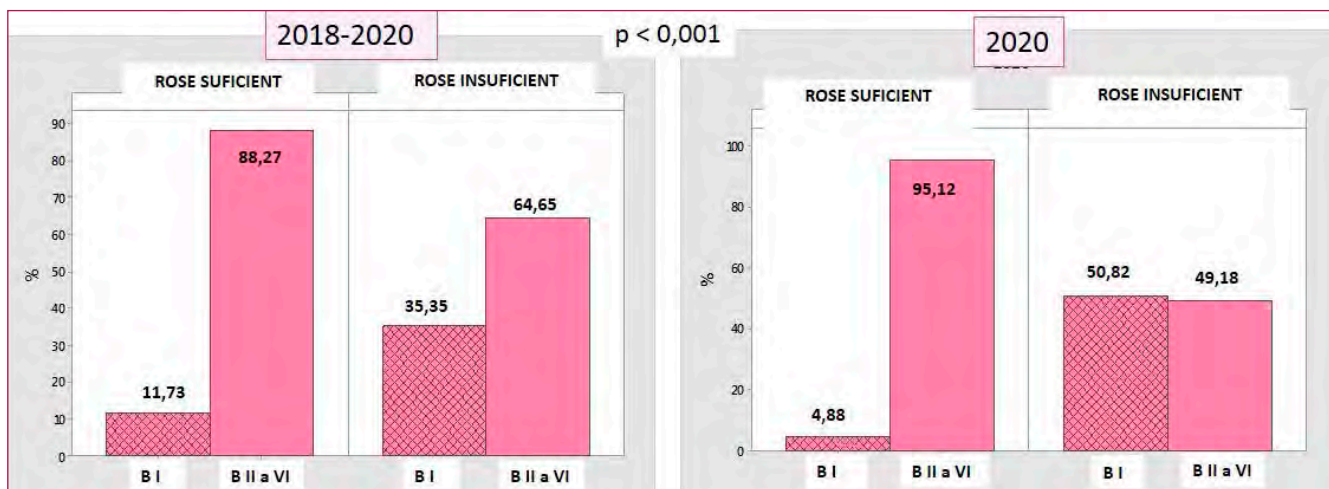


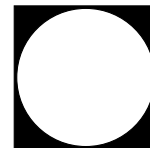
Figura 5. Període ROSE: comparativa del resultat de l'avaluació *in situ* i Bethesda del període ROSE complert enfront el darrer any exclusivament.

avaluar el seu cost-efectivitat final en termes de millora diagnòstica global i reducció en el percentatge de repuncions. Addicionalment, tot i aquesta no ha estat una dada específicament avaluada en el treball, molt probablement el fet que la manipulació del material citològic sigui immediata i realitzada per personal tècnic expert assegura també una fixació i per tant una morfologia cel·lular òptimes per al diagnòstic. Els resultats demostren també que un percentatge molt baix de les ROSE «suficients» acaben sent Bethesda I, és dir, el diagnòstic *in situ* sobre la idoneïtat del material mostra tenir un marge d'error molt baix. En alguns dels casos, per exemple (son dades no mostrades), s'han pogut confondre en la ROSE limfòcits amb cèl·lules fol·liculars o, en d'altres casos, identificats escassos

tiròcits assumint que en la mostra final complerta se'n trobarien més i per tant acabaria sent diagnòstica, i potser no sempre ha estat així. D'altra banda, fins a dues tercers parts de les mostres ROSE «insuficients» seran finalment PAAF diagnòstiques. Això sembla lògic donat que en l'anàlisi provisional avaluem només part del material, i sempre hi ha la possibilitat que en la resta de la mostra (Papanicolaou, bloc cel·lular...) acabem trobant suficient cel·lularitat diagnòstica. Finalment, la recollida sistemàtica del resultat de la ROSE i una corba d'aprenentatge consolidada, demostrada amb els resultats obtinguts específicament en el darrer any d'implementació de la ROSE analitzat, milloren significativament els resultats en la nostra sèrie. ■

Bibliografia

- Jiang D, Zang Y, Jiang D, Zhang X, Zhao C. Value of rapid on-site evaluation for ultrasound-guided thyroid fine needle aspiration. *J Int Med Res.* 2019 Feb;47(2):626-634. doi: 10.1177/0300060518807060. Epub 2018 Nov 21. PMID: 30463462; PMCID: PMC6381502.
- Pastorello RG, Destefani C, Pinto PH, Credidio CH, Reis RX, Rodrigues TA, Toledo MC, De Brot L, Costa FA, do Nascimento AG, Pinto CAL, Saieg MA. The impact of rapid on-site evaluation on thyroid fine-needle aspiration biopsy: A 2-year cancer center institutional experience. *Cancer Cytopathol.* 2018 Oct;126(10):846-852. doi: 10.1002/cncy.22051. Epub 2018 Oct 14. PMID: 30317695.
- Kothari K, Tummidi S, Agnihotri M, Sathe P, Naik L. This 'Rose' Has no Thorns-Diagnostic Utility of 'Rapid On-Site Evaluation' (ROSE) in Fine Needle Aspiration Cytology. *Indian J Surg Oncol.* 2019 Dec;10(4):688-698. doi: 10.1007/s13193-019-00981-y. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31857767; PMCID: PMC6895318
- Lin DM, Tracht J, Rosenblum F, Kouba E, Bahl D, Patel A, Eltoum IE. Rapid On-Site Evaluation With Telecytology Significantly Reduced Unsatisfactory Rates of Thyroid Fine-Needle Aspiration. *Am J Clin Pathol.* 2020 Feb 8;153(3):342-345. doi: 10.1093/ajcp/azq164. PMID: 31628844.
- Hayashi T, Akiyama N, Kanematsu R, Higuchi M, Suzuki A, Tanaka A, Yamao N, Kuma S, Hirokawa M, Miyauchi A. Potential role of mobile rapid on-site evaluation® in thyroid fine-needle aspiration cytology to reduce delayed repeated aspiration. *Endocr J.* 2021 Jul 28;68(7):865-870. doi: 10.1507/endocrj.EJ21-0010. Epub 2021 Jun 12. PMID: 34121039.
- Muri R, Trippel M, Borner U, Weidner S, Trepp R. The Impact of Rapid On-Site Evaluation on the Quality and Diagnostic Value of Thyroid Nodule Fine-Needle Aspirations. *Thyroid.* 2022 Jun;32(6):667-674. doi: 10.1089/thy.2021.0551. Epub 2022 May 20. PMID: 35236111.
- Fawcett C, Eppenberger-Castori S, Zechmann S, Hanke J, Herzog M, Savic Prince S, Christ ER, Ebrahimi F. Effects of Rapid On-Site Evaluation on Diagnostic Accuracy of Thyroid Fine-Needle Aspiration. *Acta Cytol.* 2022 May 5:1-8. doi: 10.1159/000522662. Epub ahead of print. PMID: 35512664.



Instruccions pels autors

La revista *Citopat.cat* publicarà continguts relacionats amb la citologia o especialitats afins en forma d'articles originals, casos clínics, revisions, seccions docents, imatges citològiques o contribucions especials i cartes al director.

Els manuscrits s'enviaran per la seva avaluació per part del Comitè Editorial a través de la direcció <http://citopat.cat> a la secció: Revista - Editorial manager Revista - Envia.

L'autor principal enviarà el manuscrit mitjançant el formulari, incloent-hi totes les seccions (text, referències bibliogràfiques, taules, imatges i contingut addicional). La extensió del treball i el seu format en funció de la secció es:

Treballs de les Sessions

Tindran una extensió màxima de 9.000 caràcters (1.500 paraules aprox) amb un total de 5 figures o taules i un màxim de 15 referències bibliogràfiques. Seccions:

- **Títol:** d'unes 15 paraules o 90 caràcters aproximadament.
- **Autors:** Nom i cognoms de cadascun dels autors.
- **Institució:** Nom complet del centre de treball.
- **Correu electrònic:** Correu electrònic de l'autor a qui han d'enviar-se les galerades.
- **Cos del text:** Introducció, Material i mètodes/Cas clínic, Resultats, Discussió/comentaris.
- **Bibliografia:** Ha d'estar referenciada de forma numèrica i correlativa en el text.
- **Peus de figura:** descripció de cada figura/taula. Han d'estar referenciades de forma numèrica i correlativa en el text.
- **Figures i/o taules:** S'enviaran en documents separats. Han de tenir suficient resolució per a la seva correcta publicació.

Treballs Originals

Tindran una extensió màxima de 15.000 caràcters (2.500 paraules aprox) (sense incloure resum ni bibliografia) i 5 figures o taules. Seccions:

- **Títol:** d'unes 15 paraules o 90 caràcters aproximadament.
- **Autors:** Nom i cognoms de cadascun dels autors.
- **Institució:** Nom complet del centre de treball.
- **Correu electrònic:** Correu electrònic de l'autor a qui han d'enviar-se les galerades.
- **Text:**
 - **Abstract:** Resum estructurat de màxim 1.200 caràcters (200 paraules aprox).
 - **Introducció:** Informant de la importància i el propòsit del treball.
 - **Material i mètodes:** Explicant com es va fer la investigació.
 - **Resultats:** Descripció de les troballes de l'estudi.
 - **Discussió/conclusions:** Explica els resultats i els compara amb el coneixement previ del tema.
 - **Peus d'imatge:** Descripció del que s'il·lustra a les imatges.
 - **Bibliografia:** Enumerada segons l'ordre d'aparició en el text i seguint les normes de Vancouver.
- **Imatges:** S'enviaran en documents separats. En color i amb una resolució suficient per a la seva publicació.
- **Taules:** Identificades amb números aràbics, amb peu de taula indicant notes explicatives.

Revisions i articles docents

Es faran per invitació o amb aprovació prèvia del tema per part del comitè editorial establint-se l'extensió i el numero de figures o taules. El format serà lliure per adaptar-se a la presentació del tema.

Treballs de la Roda de Casos

Tindran una extensió màxima de 6.000 caràcters (1.000 paraules aprox) amb un total de 4 figures o taules i un màxim de 10 referències bibliogràfiques. Seccions:

- **Títol:** d'unes 15 paraules o 90 caràcters aproximadament.
- **Autors:** Nom i cognoms de cadascun dels autors.
- **Institució:** Nom complet del centre de treball.
- **Correu electrònic:** Correu electrònic de l'autor a qui han d'enviar-se les galerades.
- **Cos del text:** Introducció, Cas clínic (on es descriuran: historia clínica, troballes, resultats de les tècniques, correlació anatomopatologia, diagnòstic diferencial, diagnòstic definitiu...), Discussió/comentaris.
- **Bibliografia:** Ha d'estar referenciada de forma numèrica i correlativa en el text.
- **Peus de figura:** descripció de cada figura/taula. Han d'estar referenciades de forma numèrica i correlativa en el text.
- **Figures i/o taules:** S'enviaran en documents separats. Han de tenir suficient resolució per a la seva correcta publicació.

Imatges Citològiques

Format breu que inclourà un text de màxim 3.000 caràcters (500 paraules aprox) i 2 figures o taules per a descriure una imatge citològica insòlita o peculiar. S'admeten fins a 3 referències bibliogràfiques si són necessàries.

Cartes al Editor:

Treballs dirigits a l'Editor en el que s'aportaran arguments en contra o a favor de treballs publicats anteriorment a la revista. L'extensió màxima serà de 3.000 caràcters (500 paraules aprox), una figura o taula i un màxim de 5 referències bibliogràfiques. El numero d'autors es limitarà a tres.

En tots els casos:

- Els autors evitaràn en la mesura del possible realitzar **edicions de les imatges**: «collages», incrustar el text, afegir-hi marcs, etc. havent d'enviar sempre les imatges el menys manipulades possible, ja que aquestes edicions dificulten la maquetació posterior.
- Les **taules** es remetràn en format text, preferentment en format Excel, no com a imatge.
- Els autors faran esmena en l'enviament del manuscrit de possibles **conflictes d'interès**, responsabilitats ètiques i possibles fonts de finançament del treball.
- L'autor principal transmetrà en nom de la resta de contribuïdors la **cessió del drets d'autor** a *Citopat.cat*.

Aquestes seccions estaran en el editorial manager escrites de forma que a l'enviar s'hagi de clicar l'opció d'estar-hi conforme.

Moltes gràcies

XII CONGRÉS CATALÀ DE CITOPATOLOGIA

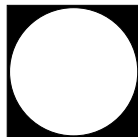
Hotel Carlemany
Girona
14-15 d'abril de 2023



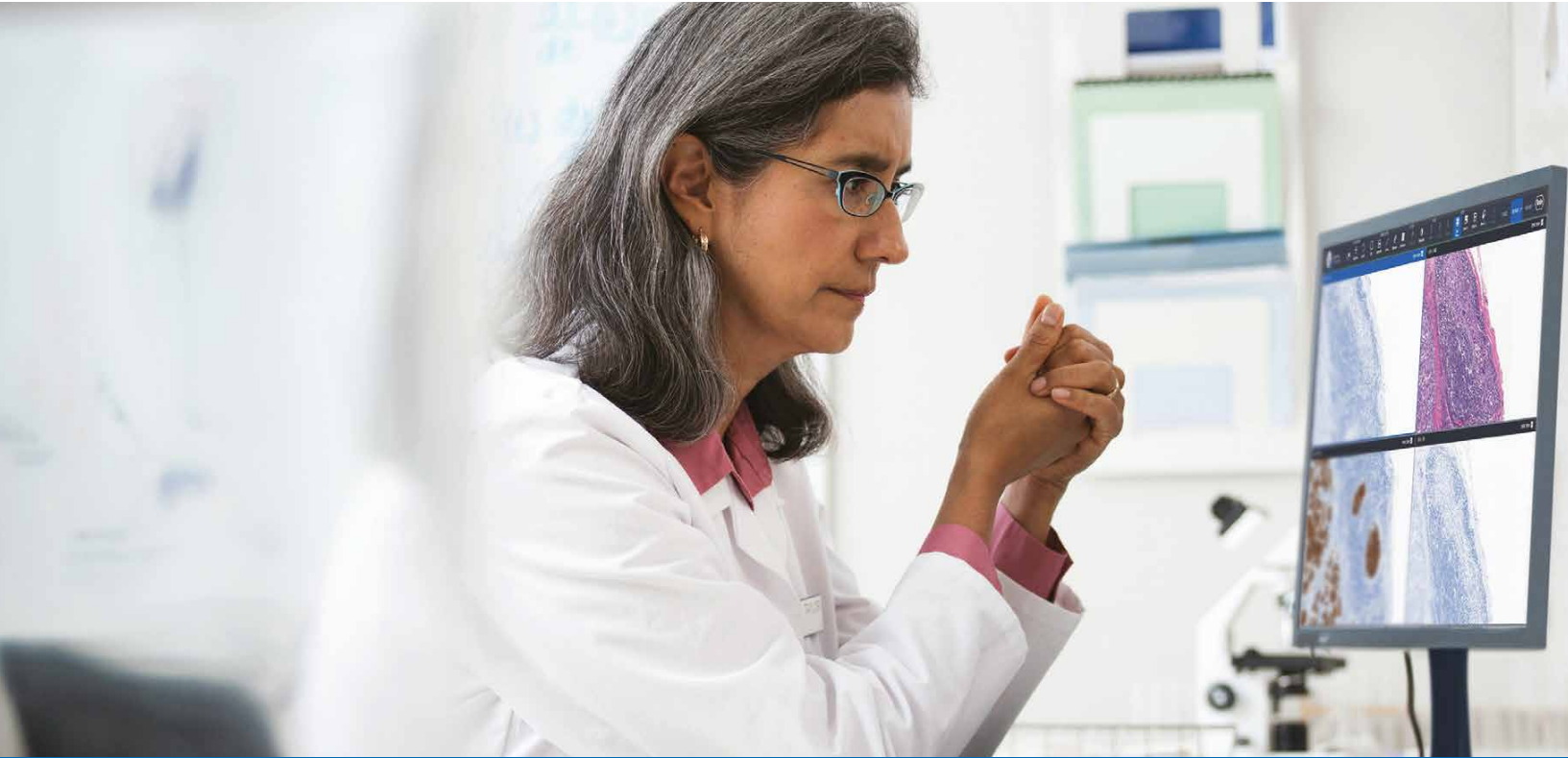
www.citopat.cat



SOCIETAT
CATALANA
DE CITO
PATOLOGIA



www.citopat.cat



Imagina una solución única que pueda mejorar la precisión y la velocidad en el diagnóstico

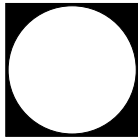
Roche Digital Pathology

Combinando hardware, software y algoritmos de análisis de imágenes innovadores, la solución se centra en potenciar la visión y la capacidad únicas de los patólogos. Pregunte a su representante cómo la solución de patología digital de Roche puede ayudar a su laboratorio a experimentar el poder del diagnóstico de precisión.

Para más información, visita go.roche.com/digitalpathology



SOCIETAT
CATALANA
DE CITO
PATOLOGIA



www.citopat.cat

ISSN: 2013-5238