

# CITOPAT.CAT

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

Any 2023 / Vol. 15

## En aquest numero:

Sessió: Qualitat en citologia ginecològica

Sessió: Parany citològic.

Conferència: Tot el que falla en la cèl·lula neoplàsica.

Sessió: Actualització sistema Paris 2.0

Sessió conjunta amb l'SCAP: Lesions papil·lars.

Sessió citocultural: Avenços en el programa de cribat de cèrvix.

Sessió de Citotècnics.

Articles especials:

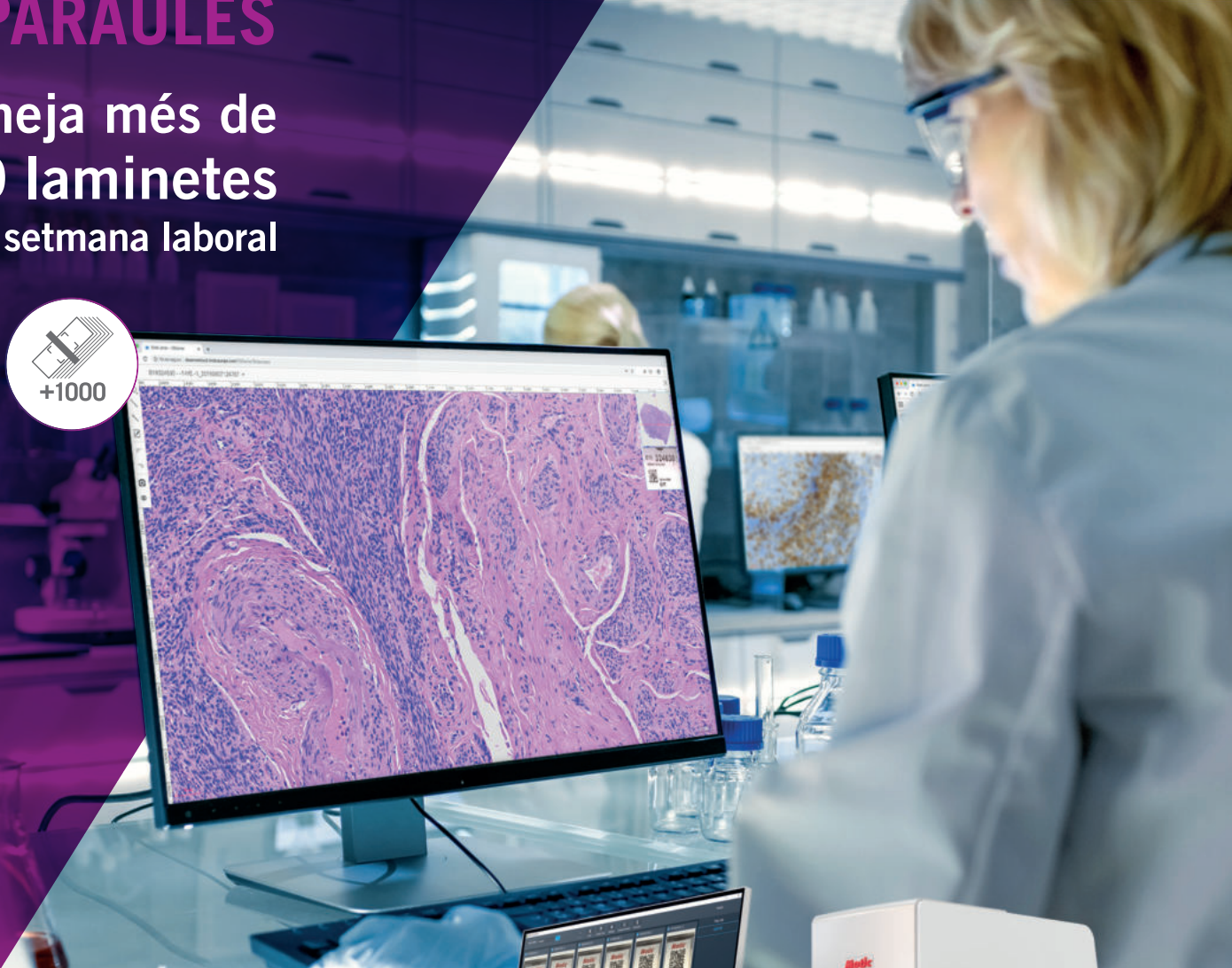
- Punció de gangli limfàtic: implementació del Sistema de Sydney.
- Vessaments malignes d'origen hematolimoide.
- Gestión de muestras citológicas EBUS-TBNA.

Roda de casos

Abstracts del XIII Congrés de la Societat Catalana de Citopatologia

# FETS NO PARAULES

Escaneja més de  
**1000** laminetes  
en una setmana laboral



## MoticEasyScan Infinity NFC

Nou paradigma de l'escaneig de gran volum

## Editorial

Benvolguts companys,

Us presentem la Revista Citopat.Cat amb la nostra activitat docent i formativa del curs 22-23 i nous articles originals d'alguns dels seus membres.

Moltes gràcies a tots els ponents d'aquest any per participar ja que sense el vostre esforç no podria ser possible aquests cursos d'actualització. Aquest curs ja ha estat un any d'activitat més presencial però igual hem apostat pel format híbrid de les sessions perquè poguésser ser còmode per tots i més membres poguessin estar presents en les sessions. La tornada a la presencialitat ho vam poder notar al desembre on vam poder felicitar-nos el Nadal de manera més propera i festiva a la sortida de la sessió i al març amb la Sessió Citocultural, col·laboració del Laboratori Eldine, vam poder viatjar a Vilafranca del Penedès i fins i tot participar en la creació d'un castell amb enxaneta.

Les sessions s'han realitzat sense cap entrebanc ni canvis de dates i el què ens fa més il·lusió ha estat poder realitzar amb tota normalitat i amb èxit de participants i patrocinadors el XIIIè Congrés Català de Citopatologia de la nostra Societat a Girona el 14 i 15 d'abril.

Aquest ha estat el quart any consecutiu que s'ha digitalitzat la Roda de Casos amb un total de 21 Hospitals participants, hem d'agrair en aquesta ocasió a l'equip de Palex la seva disposició en col·laborar amb la seva plataforma, a tots els participants per aportar casos tant interessants com docents i a tots els socis per venir o connectar-se a veure els diagnòstics amb la sala pràcticament plena.

Agrair a tots els membres la seva presència en les sessions, cursos i congressos, desitgem de tot cor que aquest any les activitats hagin sigut interessants per tots vosaltres. La Junta seguirà treballant per actualitzar les sessions i donar-vos les novetats i tots els temes capdavaners per continuar donant-vos la millor formació continuada en citologia.

A nivell personal formar part de la Junta durant aquests anys ha estat tot un regal, he après i compartit hores de reunions, activitats, trucades, viatges i estones personals amb companys a qui gràcies a aquests moments he pogut conèixer més, m'han donat el millor d'ells mateixos per poder dur a terme aquest Projecte de mantenir el nivell formatiu de la Societat ben amunt i per això els hi estic molt agraïda. M'enduc els millors records i espero que continuem creixent com a Societat i professionals amb l'ajuda i companyia de tots.

Afectuosament,

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



## Comité Editorial

L'últim any de la meua presidència de la Societat Catalana de Citopatologia vaig proposar que seria bo que la Revista Citopat.cat disposés d'un comitè editorial estable i a poder ser, que estigues integrat per persones alienes a la Junta Directiva però amb un enllaç permanent amb aquesta. Va semblar bona idea i a falta de candidat, i ja que la idea havia sigut meua, em vaig encarregar d'aquesta tasca com a editor en cap de la Revista. Vàrem crear amb el Jordi Temprana, la Maria Jose Fantova i la Joana Gallardo un equip editorial encarregat de la recepció, revisió, i maquetació de la Revista que ha funcionat durant els últims quatre anys.

Crec que la millora de la Revista ha estat considerable, no tan sols en preu doncs l'equip editorial ha assumit competències que abans teníem contactades, si o en quantitat i qualitat dels treballs publicats.

En aquests moments tenim una revista amb un sistema d'enviament de manuscrits totalment online i amb revisió per parells dels treballs. Citopat.cat té unes seccions estables i en cada número hi ha entre dos o tres articles originals. L'any passat vàrem incorporar la revisió de galeres per part dels autors.

Es per tot això, tot i que queda molt camp per millorar, que crec que tenim una revista a l'alçada de la nostra societat.

En el moment de fer-me càrrec de l'equip editorial, vaig anunciar que hi estaria quatre anys per engegar el projecte i consolidar-lo. Passats aquests quatre anys es hora de donar pas a gent nova i que aportí noves idees a la revista.

Ha sigut una etapa magnífica en la que hem treballat intensament i molt a gust i des de aquestes línies vull agrair la col·laboració de tots els autors i coordinador de sessions que són els que realment aporten el contingut de la Revista. També als "voluntaris" que de forma desinteressada han enviat els seus treballs originals per contribuir a la millora del contingut de la Revista.

I finalment al gran equip editorial que hem constituït que en tot moment ha tingut, temps, ganes i idees per que cada any els socis de la Societat Catalana de Citopatologia tinguessin la revista que es mereixen i que sens dubte és un fet diferencial amb moltes altres societats.

Desitjo que el nou editor tingui una experiència, al menys, tan grata com la que he tingut i molt èxit editorial

**Moltes gràcies a tots**

**Dr. Francesc Tresserra**  
Comité editorial

## 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  
Jordi Temprana

Maria Jose Fantova  
Joana Gallardo

Edita: Societat Catalana de Citopatologia  
Tots els drets reservats © Octubre-2023  
ISSN: 2013-5238 - D.L.: B-24.127-09  
Maquetació: Raquel Tresserra Adzet  
Impressió: Cergraf SL

Foto de la coberta: Fongs artificials. Susana Ubalde (Hospital Universitari de la Vall d'Hebrón)

# Contingut

## Sessions

### **Conferència: Qualitat en citologia ginecològica**

*Coordinadora: Dra. Esther Santfeliu*

### **Parany citològic.**

*Coordinadora: Dra. Ivonne Vazquez*

### **Conferència: Tot el que falla en la cèl·lula neoplàsica.**

*Coordinadora: Dra. Lara Pijoan*

### **Conferència: Actualització sistema París 2.0**

*Coordinador: Dr. Ignacio Sanchez*

### **Sessió conjunta amb l'SCAP: Lesions papil·lars.**

*Coordinadora: Dra. Carmen Vaquez*

### **Sessió citocultural: Avenços en el programa de cribat de cèrvix.**

*Coordinador: Dr. Lluís Pons*

### **Sessió de Citotècnics.**

*Coordinadores: Gamma Fabra i Alba Zanca*

## Articles especials

### **Punció de gangli limfàtic: implementació del Sistema de Sydney i avaluació del risc de malignitat.**

*Joan Lop; Susana Calvo; Amparo Quiñonero; Emilia Romero; Francisco Pérez; Tania González; Mònica Bautista; Paz Andrea Molina; Mónica Larrubia; Ignacio Sánchez-Guerri; Ana Isabel Álvarez; Gina Parini; Belén Lloveras; Ivonne Vázquez.*

### **Vessaments malignes d'origen hematolímfoide. Estudi dels líquids pleurals al nostre centre i revisió bibliogràfica del maneig dels líquids rics en limfòcits.**

*A.Pinedo; V. Cancer; H. Iliev; X. Pozo; M. Hernández; B. Pachecho; C.Vásquez-Dongo.*

### **Gestión de muestras citológicas EBUS-TBNA para pruebas moleculares integrales en cáncer de pulmón.**

*Vega-Legorburu Naiara, Alòs Silvia; Esteve Roser, Lopez Ingrid, Alonso Paula, Martinez Danie.*

## Roda de casos

*Coordinadora: Dra. M. J. Fantova.*

## Abstractes del XIII congrés de la societat catalana de citopatologia

# QUALITAT EN CITOLOGIA GINECOLÒGICA. NECESSITAT, OPORTUNITAT I APLICACIONS

**Dr. Francesc Alameda.**

Podriem definir la qualitat d'un producte o servei, en general, com la capacitat de desenvolupar les seves funcions. Aquesta definició inclou la durabilitat total del producte, la seva fiabilitat, la precisió, la facilitat d'operació i reparació i d'altres atributs dictaminats per la marca respecte al seu producte o servei. Per tant la qualitat d'un producte o servei és el conjunt de propietats i característiques que li atorguen la seva aptitud per satisfer unes necessitats ja siguin expressades o implícites

Així doncs, parlar de qualitat implica el coneixement d'unes necessitats, la presència d'un model de referència amb el qual comparar la nostra realitat i aconseguir amb aquesta realitat la satisfacció de les necessitats i expectatives del client. Per tant la qualitat d'un producte o servei no està predeterminada ni és estàtica, sinó que pot ser programada, mesurada y millorada.

En concret doncs, parlarem de conèixer les necessitats, d'establir models de comparació y de la capacitat de mesurar i millorar.

Es imprescindible donar valor a la citologia com a eina d'aplicació fàcil, i de rendiment ràpid, en relació al diagnòstic morfològic. La adquisició de valor per la citologia, redundarà en favor del seu ús, sempre avaluada en un context clínic determinat.

Com bé sabem, el model per comparar de la citologia sempre és la biòpsia, en qualsevol tipus de citologia, i també en qualsevol tipus de lesió. Cal remarcar però que hi ha lesions que no es biòpsien.

Cal remarcar, tot i que la citologia ginecològica és el mètode de cribratge, s'utilitza de manera oportunista, ja que no hi ha programes oficials de cribratge poblacional.

La citologia ginecològica, s'utilitza, com un mètode de cribratge oportunista donat que no hi ha programes oficials de cribratge poblacional.

De fet, es de tots conegut les indicacions de les diferents societats pel que fa al cribratge poblacional utilitzant test d'HPV, basada en l'augment de la sensibilitat del test d'HPV respecte a la sensibilitat de la citologia. També es de tots coneguda la resolució del Ministeri recomanant citologia ginecològica cada 3 anys com a mètode de cribratge. Posteriorment a aquesta resolució es va proposar la utilització del test d'HPV cada 5 anys com a mètode de cribratge, però no s'ha portat a terme. Es evident que l'ús continuat de la citologia ha portat a la disminució de la mortalitat per càncer de cèrvix al primer món. En el moment en que es posi en practica de manera poblacional el test d'HPV com a cribratge poblacional, la citologia ginecològica solament es farà en casos HPV positius, de manera que la citologia ginecològica deixarà de ser una eina de cribratge. En qualsevol cas, el control de qualitat continuarà essent imprescindible.

En la actualitat ens movem en un context d'increment de la qualitat demostrada per l'adquisició de diferents normes ISO. Fins fa poc, però els controls de qualitat eren interns als serveis i hi havia pocs o cap control de qualitat extern. Els controls de qualitat interns son, entre d'altres, l'estudi de la relació citologia-biòpsia, la revisió de citologies donades com a negatives en casos de biòpsies d'HSL, i també la correlació diagnòstica entre els membres del laboratori o servei, per tal d'unificar criteris i es podien registrar o no

Els controls de qualitat externs s'han plantejat sempre com a mètodes Inter-comparatius.

I què ens diu la Literatura en relació als controls de qualitat externs de la citologia ginecològica?. La majoria del articles parlen de la preservació de la qualitat en funció del nombre de citologies interpretades en una jornada laboral. Hi ha articles que parlen d'Inter-comparacions però el problema és qui té la raó. En aquest sentits hi ha alguns articles que la raó la donen a la opinió de la majoria.



Respecte a la correlació citologia-biòpsia, sabem que es alta en casos negatius, d'HSIL i LSIL amb coilocitosi, i més baixa en ASCUS i lesions de baix grau sense coilocitosi. De fet, L'ASCUS, l'ASCH i l'ACG, no tenen una traducció histològica concreta de manera que solament el podríem correlacionar amb presència o absència de lesió

Per altra part els casos amb citologia negativa, ASCUS i lesions de baix grau, no es biòpsien de manera que no podem tenir la correlació amb la biòpsia. En aquests casos cal anar la correlació Inter-observador.

Amb tot aquest bagatge, la SEC es va a llançar a desenvolupar un sistema de control de qualitat de la citologia ginecològica, i també del test d'HPV utilitzat com a mètode de cribratge. Parlarem fonamentalment de la citologia ginecològica.

Inicialment es va realitzar un estudi de correlació inter-observador i es van fer tres rondes durant tres anys. Els resultats són publicats a la "Revista Española de Patologia". L'aportació més important, que ja estava esmentada a la Literatura, és que la participació en programes de qualitat augmenta la correlació inter-observador en un servei o laboratori concret.

Vam buscar que la SEC aconseguís l'acreditació per la norma ISO 17043, que acredita institucions per desenvolupar programes de qualitat i per tant reconeix la competència tècnica de les entitats que organitzen aquests programes.

La norma ens diu que els programes han de ser intercomparatius, amb un nombre adequat de participants, però diu quin es aquest nombre.

Vam decidir que fariem dues rondes anuals de 8 casos cada ronda. Els casos havien de reflectir en la mesura del possible, l'activitat normal d'un laboratori de citologia, és a dir, no hi podien haver casos "estrella", donat que creiem que la presència constant de "casos estrella" en un programa de qualitat no reflecteix l'activitat normal.

Com triàvem els casos? El problema principal va ser com s'assigna el valor de referència, és a dir, qui té la raó. Vam considerar que calia definir "experts" i els vam definir com aquells laboratoris de citologia que disposaven de la ISO 15 mil.

A aquests laboratoris els vam demanar que aportessin casos de totes les categories diagnòstiques segons Bethesda, però que les lesions d'alt grau que aportessin havien de ser comprovades amb biòpsia.

Es demanàvem mostres de citologia líquida perquè el programa es basava en l'escanejat de les mostres. Cal tenir en compte que les lesions cel·lulars en citologia líquida i convencional es veuen igual. El que perdem en la citologia líquida es el fons i pot ser quantitat de cèl·lules, però les lesions cel·lulars es veuen.

Tots els casos que aporta un expert, son re-avaluats per un segon expert, en imatge escanejada, que es com la veurà el participant. Tots els casos que formen part de les rondes del control de qualitat, han de tenir exactament el mateix diagnòstic pels dos experts, és a dir, exigim un acord del 100 % en la categoria diagnòstica.

Introduïm el que anomenem un càlcul d'incertesa. Podem definir la incertesa com la falta en un resultat futur, on hi ha més d'un resultat possible. Això vol dir que quan avaluem un cas en la pràctica diària és incert el resultat de l'avaluació. Es calcula donant els casos a 10 persones diferents, i diferents dels experts, perquè els avaluïn. A partir d'aquí i comparant els resultats d'aquestes persones amb el dels experts, es calcula la incertesa. Existeix doncs una relació entre la incertesa i la gravetat de la discrepància. Les discrepàncies les hem classificat en lleus, moderades, greus i severes, en funció de la morfologia però també de la repercussió clínica.

Pel que fa al test d'HPV, el que fem es preparar pools de casos amb el mateix diagnòstic, aliquidar-los y fer estudis d'homogeneïtat i estabilitat dels resultats en cada ronda.

A més, en cada ronda, es fan informes individuals, que solament s'envia al participant. Aquests resultats són producte d'una comparació entre els diagnòstics dels experts i del participant, amb comentaris afegits en relació a la gravetat de la discrepància. També es fa un informe final anual on hi consten un seguit de consideracions de caire general i també la comparació de cadascun dels participants i amb la resta dels participants.

Com a comentari final, val a dir que pensem que aquest programa ajudarà a incrementar la qualitat diagnòstica en citologia ginecològica, tal i com ha de ser la participació en programes de qualitat. ■

# PARANY DIAGNÒSTIC: L'EXPERIÈNCIA POT NO SER UN GRAU

**N. Baixeras.**

*Hospital Universitari de Bellvitge-ICO Hospitalet.*

## INTRODUCCIÓ

En aquesta sessió s'han volgut mostrar casos que per la seva dificultat diagnòstica poden suposar un problema fins i tot per citopatòlegs amb experiència. Aquesta experiència que és evidentment un valor afegit pel diagnòstic porta a vegades a errors per excés de confiança. Això és especialment rellevant en el cas de tumors de glàndula salival.

## CAS CLÍNIC

Presento el cas d'una dona de 62 anys amb antecedent de carcinoma de mama esquerra al 2010 (Carcinoma ductal infiltrant G2 bifocal pT1c pN0 i+) tractat amb mastectomia més buidament ganglionar, quimioteràpia adjuvant i tamoxifè.

Al maig de 2019 es visita al Servei d'ORL del nostre centre per una tumoració retroauricular esquerra d'un any i mig d'evolució. Aporta ecografia d'altre centre amb una lesió nodular de 7 x 6 mm catalogada com adenoma pleomorfe. Al juny es realitza una TAC faringo-cervical que descriu un nòdul d'11 mm de diàmetre màxim al lòbul superficial de la glàndula paròtide esquerra. Mostra una porció central més hipodensa amb captació de contrast de predomini perifèric. No s'observen signes d'agressivitat. Al setembre de 2019 es realitza una RMN de cap i coll (Figura 1) on es visualitza un nòdul de 8 mm de diàmetre màxim al lòbul superficial de la glàndula paròtide esquerra de les mateixes característiques que les descrites a la TAC sense signes d'agressivitat. Resta de les glàndules salivals majors sense alteracions valorables. Conclouen que és un nòdul d'aspecte no agressiu, no caracteritzable.

Finalment es realitza una punció amb agulla fina (PAAF) ecoguiada de la lesió.

## Diagnòstic citològic i histològic

A les extensions citològiques (Figura 2, Figura 3) s'observava un fons hemàtic amb debris cel·lulars, macròfags, limfòcits i focalment moc. També cel·lularitat epitelial d'aspecte oncocític en plaques

i grups tridimensionals amb algunes cèl·lules mucoproductores de vacúol gran citoplasmàtic.

Amb aquestes troballes citològiques i tenint en compte les proves radiològiques vaig concloure que es tracta va d'un tumor de Warthin amb metaplàsia mucinosa i el diagnòstic citològic va ser: **Sistema Milan categoria IVa: Neoplàstic benigne. Compatible amb tumor de Warthin.**

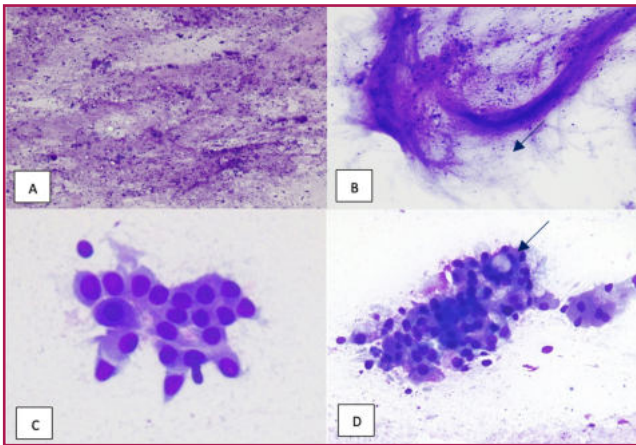


Figura 1. RMN de cap i coll.

Al març de 2020 la pacient rebutja la cirurgia en el context de la pandèmia de COVID19 i després de seguiment clínic i un TAC sense canvis finalment es realitza una paroidectomia total esquerra al maig de 2022.

Les troballes histològiques (Figura 4) evidenciaren una lesió amb una zona quística central amb presència de material mucoide i un revestiment epitelial amb cèl·lules oncocítiques amb presència de cèl·lules mucoproductores.

Per sota del revestiment epitelial s'observaven nius infiltrant l'estroma acompanyats d'abundant infiltrat limfoide.

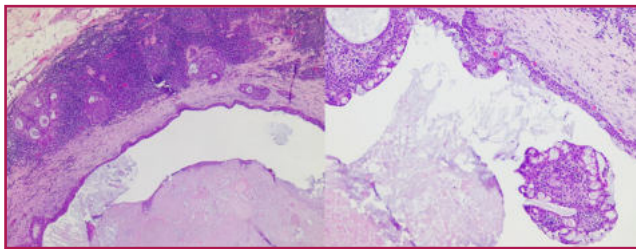


**Figura 2.** Diff-Quik. A i B) Fons amb debris cel·lulars i moc C i D) Plaques de cèl·lules oncocítiques amb alguna cèl·lula mucoprodutora (fletxes).

Aquestes troballes es correlacionaven perfectament amb les observades a les extensions citològiques.

El diagnòstic histològic va ser:

**Carcinoma mucoepidermoide de grau histològic baix, grau (G1) sense invasió perineural ni vascular. Dens infiltrat inflamatori associat a la neoplàsia.**



**Figura 4.** Hematoxilina eosina.

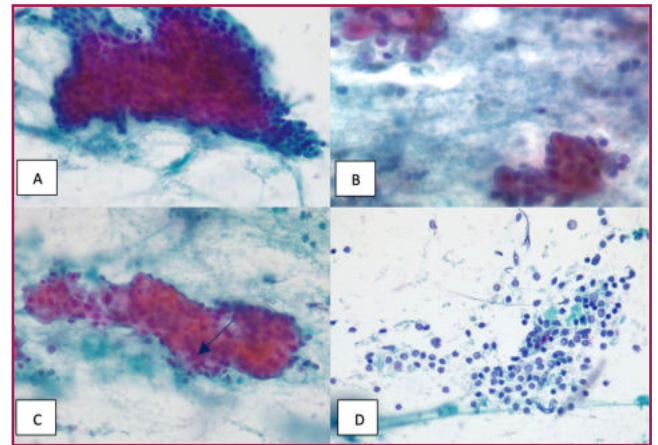
## DISCUSSIÓ

Donada la dificultat diagnòstica en una PAAF que representa un cas com aquest comencem per repassar breument algunes dades sobre els tumors de glàndula salival. (1)

L'adenoma pleomorfe i el tumor de Warthin representen el 80 % de tots els tumors de glàndula salival.

Són més freqüents en dones a excepció del Tumor de Warthin, el carcinoma ductal i les metàstasi de carcinoma escamós. Entre el 68-85 % dels tumors de la paròtide són benignes. Entre el 80-90 % dels tumors de glàndules salivals menors i sublinguals són malignes.

Hi ha tumors de localització quasi específica com el Tumor de Warthin a la paròtide o l'adenocarcinoma polimorf a les glàndules salivals menors del paladar.



**Figura 3.** Papanicolaou. A, B i C) Plaques de cèl·lules oncocítiques amb alguna cèl·lula mucoprodutora (fletxa) D) limfòcits.

Per poder fer un acurat diagnòstic diferencial revisarem algunes característiques de les lesions i entitats de glàndula salival relacionades amb aquest cas.

Tumors que són freqüentment quístics:

- Tumor de Warthin
- Carcinoma mucoepidermoide
- Carcinoma de cèl·lules acinars

Entitats amb nombrosos limfòcits

- Gangli limfàtic intraparotídic
- Limfadenoma
- Limfoma
- Quist limfoepitelial
- Tumor de Warthin
- Carcinoma mucoepidermoide
- Carcinoma de cèl·lules acinars
- Carcinoma limfoepitelial

Diagnòstic diferencial de les lesions oncocítiques

- Oncocitoma
- Oncocitosis
- Tumor de Warthin
- Adenoma Pleomorfe
- Carcinoma mucoepidermoide
- Carcinoma de cèl·lules acinars
- Carcinoma oncocític
- Carcinoma renal metastàtic

De totes aquestes entitats les úniques que són compatibles per reunir les tres característiques i ser morfològicament compatibles amb el nostre cas serien el Tumor de Warthin i el Carcinoma mucoepidermoide de baix grau. Així doncs repassarem les característiques d'ambdós tumors.

El Tumor de Warthin representa el 5-15 % de tots els tumors de glàndula salival, la franja d'edat on és

## PARANY CITOLÒGIC

més freqüent es entre els 50 i 70 anys. Es dona quasi exclusivament en la glàndula paròtide, un 5-20 % són bilaterals. Solen ser tous i depressibles a la palpació. La PAAF té una precisió diagnòstica acurada excepte si hi ha metaplàsia extensa.

Les troballes citològiques característiques són:

- Plaques o grups tridimensionals de cèl·lules oncocítiques.
- Escassos limfòcits en el fons.
- Agregats limfocitocitaris.
- Fons quíctic amb debris granulars.
- Metaplàsia escamosa o mucinosa.

El 80 % del tumors de Warthin tenen les característiques citològiques convencionals però la resta poden presentar cel·lularitat predominant limfoide i metaplàsia escamosa i mucinosa (en un subgrup d'aquests la metaplàsia pot ser extensa).

La metaplàsia mucinosa es pot presentar com un espectre de troballes citològiques, des de material mucinós espès en el fons a abundant cel·lularitat amb moc que seria un potencial simulador d'un carcinoma mucoepidermoide de baix grau.

El Carcinoma mucoepidermoide de baix grau és sovint quíctic amb predominança de cèl·lules mucinoses sobre les escamoses. Per proves de imatge no són sospitosos de malignitat. Degut al component quíctic poden no ser mostrejats adequadament en la punció. La presència de cèl·lules mucinoses i escamoses és diagnòstica. Les cèl·lules mucinoses si són escasses i aïllades poden ser confoses amb histiòcits o macròfags. Poden presentar metaplàsia oncocítica.

Aquest tumor és una de les causes més freqüents de falsos negatius en el diagnòstic de la PAAF de glàndula salival.

Els diagnòstic diferencial del carcinoma mucoepidermoide de baix grau inclou:

- Quists adquirits (mucocele o quist de retenció).
- Sialoadenitis crònica amb metaplàsia mucinosa dels ductes
- Tumor de Warthin
- Adenoma pleomorfe
- Carcinoma secretor

Donada la dificultat per diferenciar aquests dos tumors no s'hauria d'haver fet un diagnòstic categòric. És important seguir les guies i consensos internacionals a l'hora de diagnosticar, en el nostre cas el Sistema Milan pel diagnòstic dels tumors de glàndula salival. (2)

En la següent taula es resumeixen les característiques del tumors inclosos a la categoria IVb, neoplàsies de glàndula salival de potencial maligne incert (SUMP): cel·lularitat oncocítica/ oncocitoide. (3)

TROBALLEES CITOMORFOLÒGQUES	DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL
Fons quíctic (histiòcits, debris proteinacis, +/- cèl·lules inflamatores)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tumor de Warthin</li><li>• Cistadenoma oncocític</li></ul>
Fons Mucinos	<ul style="list-style-type: none"><li>• Carcinoma mucoepidermoide variant oncocítica</li><li>• Casos rars de tumor de Warthin amb canvi focal mucinós</li></ul>
Fons hemàtic o no específic	<ul style="list-style-type: none"><li>• Oncocitoma</li><li>• Mioepitelioma</li></ul>
Citoplasma granular (normalment groller) o vacuolat	<ul style="list-style-type: none"><li>• Carcinoma acinar</li><li>• Carcinoma secretor/anàleg al carcinoma secretor de mama</li><li>• Carcinoma renal metastàtic</li></ul>
Atípia nuclear focal apreciable	<ul style="list-style-type: none"><li>• Carcinoma ductal</li><li>• Carcinoma mucoepidermoide d'alt grau</li><li>• Carcinoma metastàtic</li></ul>

Taula 1. Característiques del tumors inclosos a la categoria IVb.

Com es pot observar a la taula el correcte diagnòstic citològic en aquest cas hagués estat: Categoria IVb, neoplàsia amb cel·lularitat oncocítica de potencial maligne incert i afegir una nota explicant el diagnòstic diferencial.

Així doncs davant de casos complexos que plantegen diagnòstics diferencials complicats de fer en el material citològic s'ha d'evitar diagnòstics categòrics i intentar utilitzar la categoria del Sistema Milan adequada. ■

### Bibliografia

1. Edmun S Cibas, Barbara S. Ducatman. Cytology: Diagnostic principles and clinical correlates. Fifth Edition. Philadelphia, PA, USA. Elsevier Inc., 2021
2. William C. Faquin, Esther Diana Rossi. The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. 1st Edition. Cham, Switzerland. Springer International Publishing, 2018.
3. Balog Z, Fadda Guido, Pinar F, Kljianienko J, Krane JF, Layfield L, Nayar R, Powers CN, Pusztaszeri M. Chapter 5: Neoplasm, pàgines 55-83 en William C. Faquin, Esther Diana Rossi. The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. 1st Edition. Cham, Switzerland. Springer International Publishing, 2018.

# PAAF PANCREÀTICA AMB PARANY CITOLÒGIC: EL QUE M'HA ENSENYAT AQUEST CAS

**Lourdes Salazar- Huayna; Lucía Rematales; Jenifer Roman; M. Teresa Salcedo; Carmela Iglesias; Jordi Temprana-Salvador; Carme Dinarès.**  
Hospital Universitari Vall d'Hebron.

## HISTORIA CLÍNICA

Mujer de 56 años con antecedente de carcinoma escamoso de amígdala en enero del 2016, sin recidiva post tratamiento. Presentó, cuatro meses después, un adenocarcinoma pulmonar, para el que recibió quimioterapia y tratamiento anti PD1. Durante este último tratamiento mostró una elevación marcada de enzimas (transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina y amilasa), por lo que se realizó una tomografía y resonancia magnética abdominal. En las pruebas de imagen, se observó la glándula pancreática con múltiples calcificaciones y presencia de dilatación segmentaria del conducto principal en cabeza y segmento proximal del cuerpo, así como una lesión sólida de 27 x 21 mm de bordes mal delimitados que había aumentado de tamaño con respecto a imágenes previas. Debido a este hallazgo, se decidió la realización de una punción por aguja fina (PAAF) del área sólida mediante una ecoendoscopia.

## Hallazgos citológicos

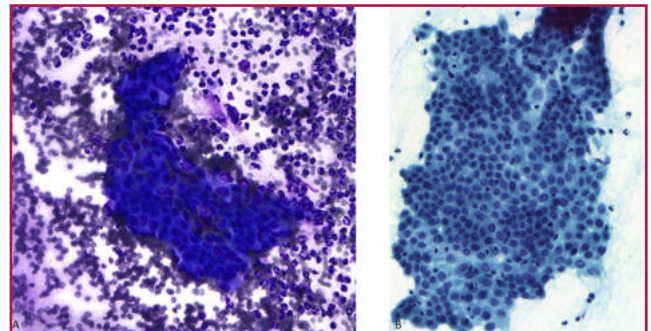
En las extensiones correspondientes a la PAAF, se observó un fondo inflamatorio agudo, con un aumento de la celularidad epitelial, dispuesta en grupos tridimensionales y placas. Estas células presentaban un aumento de relación núcleo citoplasma, anisonucleosis, pérdida de la polaridad, núcleo hiper cromático con nucleolo visible y citoplasma escaso mal delimitado.

Se observó varias imágenes de mitosis. (Fig. 1) En el bloque celular de la PAAF, se observaron glándulas de morfología irregular con presencia de las mismas características citológicas sobre un estroma desmoplásico.

El diagnóstico citológico fue de infiltrado inflamatorio agudo y escasas placas y grupos acinares de células epiteliales con atipia citológica; sugestiva de adenocarcinoma.

## Diagnóstico diferencial

Ante los hallazgos citomorfológicos y la información clínica-radiológica, se plantearon los siguientes diagnósticos diferenciales: neoplasia mucinosa papilar intraductal, adenocarcinoma y pancreatitis crónica, que se exponen en la Tabla 1.

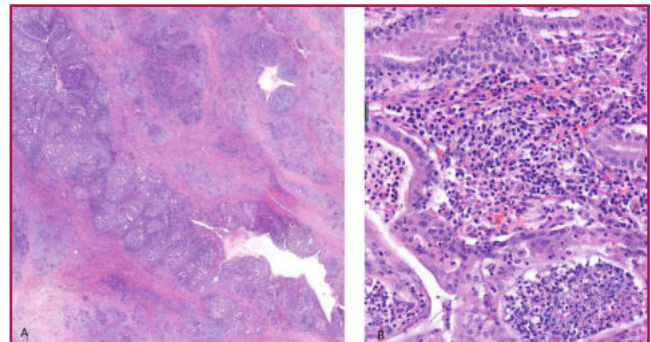


**Figura 1.** Hallazgos citológicos con la tinción de papanicolaou (A: 20x) y Diff Quick de la PAAF. (B: 40x)

## Hallazgos histológicos

Tras la intervención quirúrgica y la evaluación histológica de la pieza, el diagnóstico fue de

pancreatitis crónica cálcica difusa con afectación ductal transmural provocando en la mayoría de los ductos una obliteración de mediano y gran calibre. No se observó malignidad en los cortes examinados. (Figura 2).



**Figura 2.** Hallazgos histológicos en menor aumento (A: 2x) y mayor aumento (B: 40x) de la pieza quirúrgica.

	FONDO	CITOLÒGIA
<i>Neoplasia mucinosa papilar intraductal</i>	Moco denso Necrosis	Celularidad variable. Se disponen en papilas revestidas por células presencia de mucina/vacuolas intracitoplasmáticas. La morfología nuclear dependerá del grado de diferenciación.
<i>Adenocarcinoma</i>	Necrosis Estroma fibroso y desmoplásico.	Celularidad aumentada. Se disponen en placas o grupos tridimensionales. Aumento del tamaño nuclear, anisonucleosis, nucleolo prominente y citoplasma escaso mal delimitado.
<i>Pancreatitis crónica</i>	Debris celular (necrosis grasa) Calcificaciones Celularidad inflamatoria crónica.	Celularidad escasa, excepto en estadios tempranos. Se disponen en grupos. Pérdida de la arquitectura celular con presencia de cambios reactivos celulares.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial

Se comentó el caso en el comité multidisciplinar de tumores pancreáticos, concluyendo que la pancreatitis observada podría ser atribuible al tratamiento con antiPD1.

## DISCUSSION

De acuerdo con la revisión bibliográfica la presencia de una pancreatitis marcada puede generar cambios reactivos que sugieran como opción diagnóstica un adenocarcinoma. Este falso positivo ha sido observado en menos del 1 % de las PAAF pancreáticas.

Se recomienda que en pacientes en donde exista historia de pancreatitis se tenga precaución en la interpretación de la morfología citológica. En un estudio realizado por Zhikai et al en donde se revisó la morfología citológica útil para prevenir errores en el diagnóstico de adenocarcinoma pancreático a través de PAAF, proponen la presencia de mínimo dos

componentes de cuatro como requisito mínimo para dar el diagnóstico de adenocarcinoma en una PAAF: grupos tridimensionales con pérdida de la polaridad, celularidad maligna aislada, núcleos desnudos, irregularidad de los bordes nucleares (>5 % de población celular) y variación nuclear marcada (1:4 o mayor).

## CONCLUSIONES

La interpretación de una PAAF debe ser completa: la información clínica-radiológica es relevante, pero en ocasiones pueden también desviar la interpretación de los resultados. Es necesario recordar que el fondo de la citología también es trascendental y muchas veces es la clave del diagnóstico.

En el contexto de un fondo inflamatorio: es necesario estar alerta ante los cambios reactivos de la celularidad ductal que nos pueden dar falsos positivos. ■

### Bibliografía

- Bergeron, Joseph P et al. "Endoscopic ultrasound-guided pancreatic fine-needle aspiration: potential pitfalls in one institution's experience of 1212 procedures." *Cancer cytopathology* vol. 123,2 (2015): 98-107.
- Hirabayashi, Kenichi et al. "Background features in the cytology of pancreatic neoplasms." *DEN open* vol. 2,1 e105. 23 Mar. 2022.
- Chi, Zhikai et al. "Cytomorphological Features Useful to Prevent Errors in the Diagnosis of Pancreatic Adenocarcinoma by Fine Needle Aspiration Cytology." *Acta cytologica* vol. 61,1 (2017): 7-16.
- Stelow, Edward B et al. "The cytological spectrum of chronic pancreatitis." *Diagnostic cytopathology* vol. 32,2 (2005): 65-9.

# ADENOCARCINOMA COLÒNIC EN CITOLOGIA D'ORINA

**M Rosa Escoda; Catalina Padilla; Joana Gallardo; Vanessa Escobedo; Natalia Florencia Papaleo.**

*Parc Taulí Hospital Universitari; Institut d'Investigació i innovació Parc Taulí; Universitat Autònoma de Barcelona; Sabadell.*

## INTRODUCCIÓ

Les neoplàsies malignes d'origen no urotelial que afecten a la bufeta urinària són infreqüents. Aquestes poden ser epitelials o no epitelials, així com primàries o secundàries, en forma de metàstasi a distància o per extensió directa d'òrgans adjacents. L'adenocarcinoma colònic-rectal és la neoplàsia maligna epitelial no urotelial que més freqüentment afecta a bufeta urinària per extensió directa. El diagnòstic d'aquests casos per citologia d'orina acostuma a ser difícil, ja que poden presentar una morfologia similar al carcinoma urotelial d'alt grau, pel que és molt important una bona correlació clínico-radiològica.

## CAS CLÍNIC

Home de 46 anys, sense antecedents patològics d'interès ni hàbits tòxics, pendent de colonoscòpia per anèmia microcítica i test de sang oculta amb fempta positiu, que consulta per síndrome miccional, proteïnúria i hematúria de 2 mesos d'evolució amb febrícula. Es diagnostica d'infecció de tracte urinari complicada amb prostatitis aguda i se li pauta tractament antibiòtic. De forma ambulatoria, se li realitza una ecografia vesículoprostàtica on s'observa una imatge ecogènica intramural, adjacent a la cúpula vesical, de 20 mm de diàmetre. A l'estudi seriati d'orina, s'obtenen 3 extensions tenyides amb Papanicolaou i s'observen cèl.lules amb nucli engrandit, irregular, hiperromàtic i escàs citoplasma (Figura 1), i seguint els criteris del Sistema de París, es diagnostica citològicament de Carcinoma urotelial d'alt grau. A la cistoscòpia s'identifica una lesió sòlida d'uns 3-4 cm a fons/cúpula vesical.

Uns dies posteriors i estant pendent de resecció transuretral de la lesió, el quadre clínic es complica amb febre, bacterièmia i cel.lulitis a paret abdominal, pel que es decideix ingrés hospitalari a medicina interna per estudiar el cas. Durant l'ingrés se li realitza un TAC abdominal-pèlvic, on es descriu un probable procés neoproliferatiu de sigma, afectant bufeta

urinària i amb fistulització de la pell, amb implants/adenopaties regionals i petits nòduls hepàtics, compatibles amb metàstasi. Per altra banda, se li realitza una colonoscòpia on s'observa una lesió exofítica a 28 cm de marge anal, ulcerada i amb estenosi de la llum, compatible amb lesió neoproliferativa oclusiva a nivell de sigma, realitzant biòpsia per a diagnòstic.

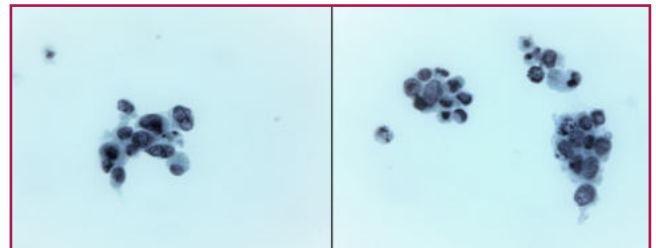


Figura 1. PAP

Clínicament es planteja el diagnòstic diferencial entre una neoplàsia colònica amb infiltració vesical i una neoplàsia vesical amb infiltració colònica, tenint en compte el diagnòstic citològic recent de carcinoma urotelial d'alt grau. Davant del dubte, es sollicita revisió de la citologia d'orina. A la revisió del cas, es confirma que les cèl.lules presenten les característiques descrites anteriorment, però s'observa que algunes són discretament afusades, amb citoplasma allargat i de forma molt ocasional presenten vacúols intracitoplasmàtics (Figura 2). També es realitza estudi immunohistoquímic sobre dues de les extensions, mostrant positivitat per a CDX-2 i negativitat per a GATA3 (Figura 3).

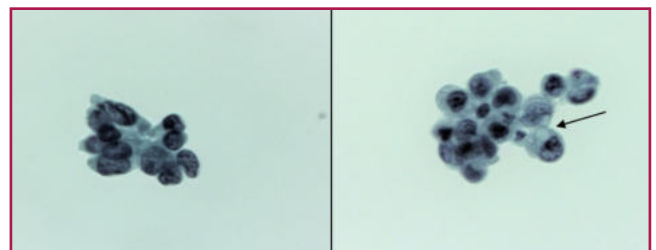


Figura 2. PAP

Paral.lelament, a la biòpsia de la lesió colònica s'observa una proliferació glandular atípica amb

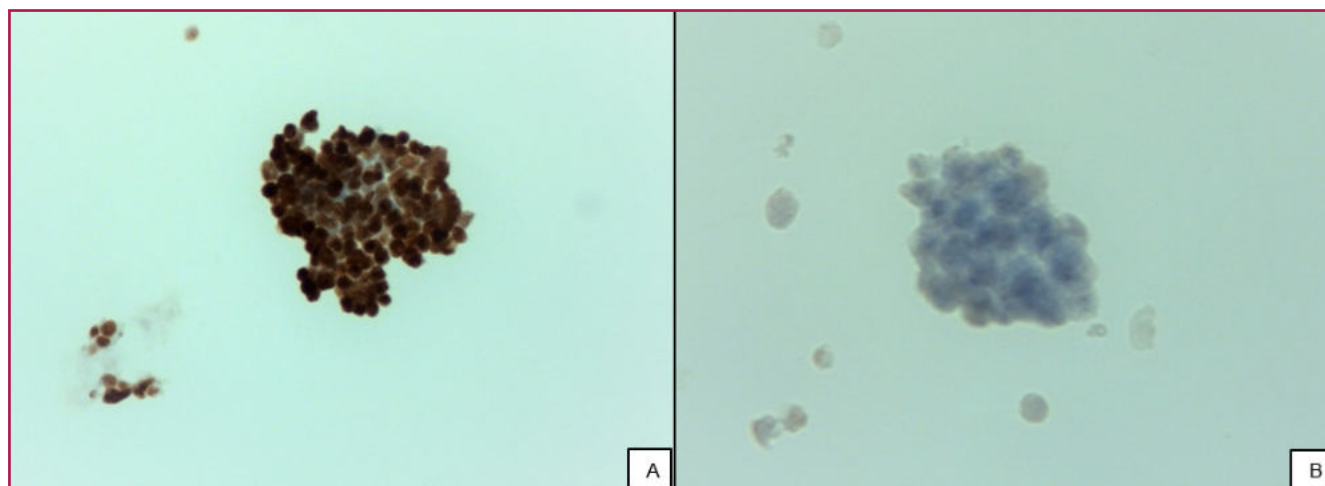


Figura 3. Estudi immunohistoquímic sobre extencions A. CDX-2, B. GATA3

reacció desmoplàstica associada i mostrant a l'estudi immunohistoquímic, positivitat per a CK20, CDX-2, SATB2 i positivitat nuclear i citomembrana per a B-Catenina i tan sols citomembrana per a E-cadherina, amb negativitat per a CK7 i GATA3 (Figura 4), pel que es diagnostica histològicament d'adenocarcinoma colònic infiltrant. Amb aquest diagnòstic, s'assumeix que es tracta d'una lesió colònica que infiltra paret vesical, descartant així, la possibilitat de que es tractés d'un carcinoma urotelial o un adenocarcinoma vesical infiltrant el còlon. Es realitza un informe addicional al diagnòstic citològic, on es descriuen les noves troballes citològiques i el perfil immunohistoquímic,

considerant-se que l'estudi citològic és compatible amb un primari d'origen colònic.

Finalment, el pacient és diagnosticat d'adenocarcinoma de sigma amb infiltració de bufeta urinària amb metàstasis ganglionars i hepàtiques bilobars, corresponent a un estadiatge clínic cT4N1M1, rebent tractament quimioteràpic neoadjuvant i sigmoidectomia posterior amb un estadiatge patològic ypT0ypN1a.

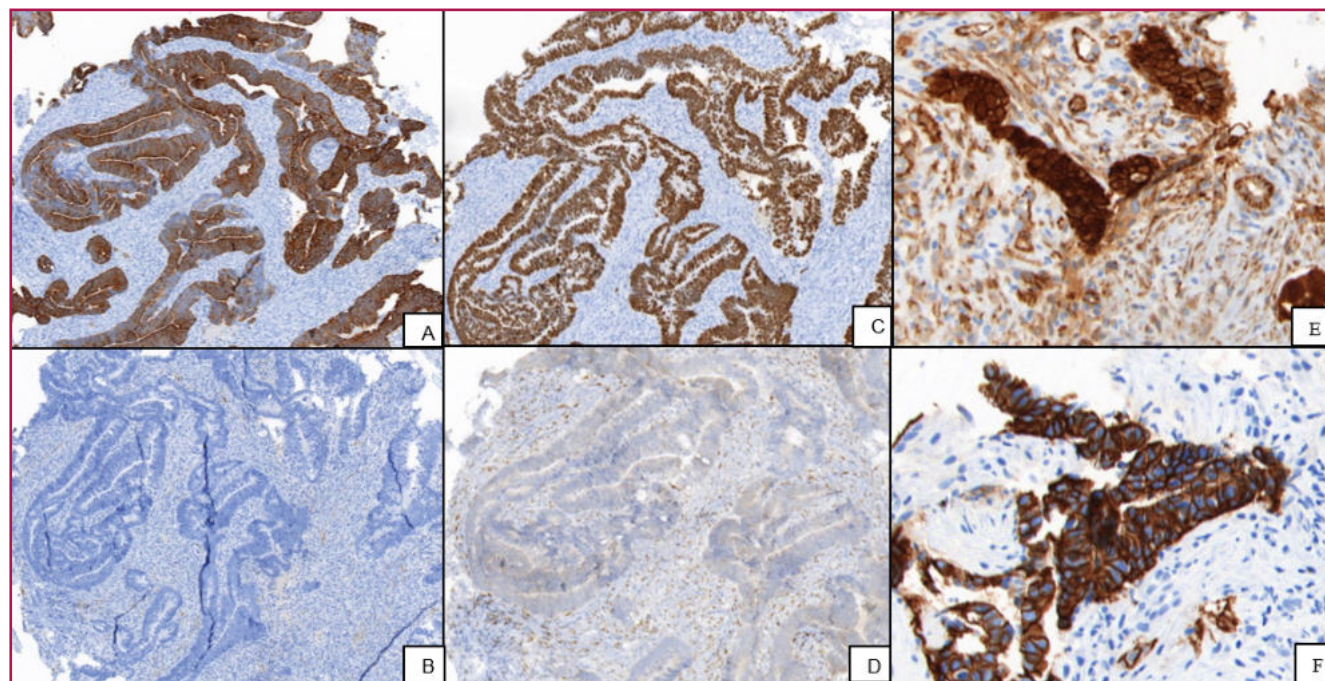


Figura 4. Estudi immunohistoquímic sobre biòpsia A: CK20, B: CK7, C:CDX-2, D: GATA3, E: B-Catenina, F:E-Cadherina



## DISCUSSIÓ

Les neoplàsies malignes que afecten a la bufeta urinària d'origen no urotelial són infreqüents, representen menys del 5 % de tots els tumors vesicals. Aquestes poden ser més freqüentment epitelials i ocasionalment no epitelials, com per exemple sarcoma, melanoma o limfoma, i poden ser primàries o secundàries, en forma de metastasi a distància o per extensió directa d'òrgans adjacents.

De les neoplàsies epitelials vesicals no urotelials primàries, està descrit el carcinoma escamós, que representa un 2-5 % dels carcinomes vesicals i pot estar associat a metaplàsia escamosa o a una infecció per *Schistosoma*, l'adenocarcinoma, que representa un 0,5-2 % dels casos i pot estar associat a metaplàsia intestinal i els tumors neuroendocrins com el carcinoma de cèl.lula petita, que representa un 1 % dels carcinomes vesicals. Per altra banda, de les secundàries, un 70 % seran per extensió directa, i d'aquests, més freqüentment es tractaran d'adenocarcinoma colònic-rectal, com en el nostre cas, de pròstata o d'origen ginecològic, mentre que un 30 % seran metastasis a distància, principalment de primaris d'origen mamari, gàstric, pulmonar o renal.

Morfològicament, l'adenocarcinoma colònic i l'adenocarcinoma vesical, són indistingibles i poden presentar un perfil immunohistoquímic molt similar, amb positivitat per a CK20 i CDX-2 i negativitat per a GATA3, amb positivitat variable per a CK7 i SATB2. Està descrit però, que es podrien diferenciar pel patró de tinció de B-Catenina i E-Cadherina. En un elevat

percentatge de casos d'adenocarcinoma colònic, la B-Catenina mostrarà una positivitat intensa tant nuclear com citomembrana, a diferència de l'E-Cadherina que només ho serà de citomembrana. Pel contrari, la major part dels adenocarcinomes vesicals, mostraran positivitat només de citomembrana per a B-Catenina i positivitat nuclear i citomembrana per a E-Cadherina.

## CONCLUSIONS

Les neoplàsies malignes no urotelials que afecten a la bufeta urinària són molt infreqüents, poques vegades es diagnostiquen en una citologia d'orina i per tant, suposen un gran repte diagnòstic. Citològicament pot ser difícil diferenciar entre un adenocarcinoma i un carcinoma urotelial, ja que hi ha sobreposició de les característiques citomorfològiques, tot i així, està descrit que les cèl.lules de l'adenocarcinoma poden ser més afusades o de tipus columnar i poden presentar vacúols intracitoplasmàtics. El perfil immunohistoquímic entre un adenocarcinoma primari vesical i un secundari, especialment el d'origen colònic-rectal, també pot ser molt similar, ja que tots dos poden expressar CK20, CDX-2 i SATB2, i l'única forma que està descrita per diferenciar-los és amb el patró d'expressió de la B-Catenina i la E-Cadherina. Es coneix que el 80 % dels adenocarcinomes colònics-rectals expressen positivitat citomembrana i nuclear per la B-Catenina i els primaris de la bufeta només citomembrana i la E-Cadherina a l'inrevés. Per tant, en aquests casos, la correlació clínico-radiològica és molt important per poder realitzar un correcte diagnòstic citològic. ■

### Bibliografia

1. Roy S, Smith MA, Cieply KM, Acquafondata MB, Parwani AV. Primary bladder adenocarcinoma versus metastatic colorectal adenocarcinoma: a persisting diagnostic challenge. *Diagn Pathol.* 2012 Nov 2;7:151.
2. Broede A, Oll M, Maurer A, Siegert S, Stoerckel S, Golz R, Schwamborn K, Veeck J, Knuechel R, Gaisa NT. Differential diagnosis of bladder versus colorectal adenocarcinoma: keratin 7 and GATA3 positivity in nuclear  $\beta$ -catenin-negative glandular tumours defines adenocarcinoma of the bladder. *J Clin Pathol* 2016 Apr;69(4):307-12
3. Rao Q, Williamson SR, Lopez-Beltran A, Montironi R, Huang W, Eble JN, Grignon DJ, Koch MO, Idrees MT, Emerson RE, Zhou XJ, Zhang S, Baldrige LA, Cheng L. Distinguishing primary adenocarcinoma of the urinary bladder from secondary involvement by colorectal adenocarcinoma: extended immunohistochemical profiles emphasizing novel markers. *Mod Pathol* 2013 May;26(5):725-32
4. Wang HL, Lu DW, Yerian LM, Alsikafi N, Steinberg G, Hart J, Yang XJ. Immunohistochemical distinction between primary adenocarcinoma of the bladder and secondary colorectal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2001 Nov;25(11):1380-7

# FALS NEGATIU EN UN CITOLOGIA DEL TRACTE URINARI SUPERIOR

**Judit Pallarés Quixal; Ana Subirats Gómez; Anna Angosto Domínguez; Pilar Buetas Cosculluela; Joan Ramon Bordalba Gómez.**

*Servei d'Anatomia Patològica ; Servei de Urologia. Hospital Arnau de Vilanova de Lleida.*

## INTRODUCCIÓ

La citologia urinària (CU) és un dels primers mètodes de screening i seguiment dels carcinomes urotelials vesicals i del Tracte Urinari Superior (TUS). Els criteris estandaritzats per el diagnòstic del carcinoma urotelial del Sistema de Paris s'han recolzat fonamentalment en mostres de citologia vesicals i del tracte urinari superior. Pocs estudis han reportat les seves troballes quan volem aplicar el Sistema Paris a mostres del TUS.

## CAS CLÍNIC

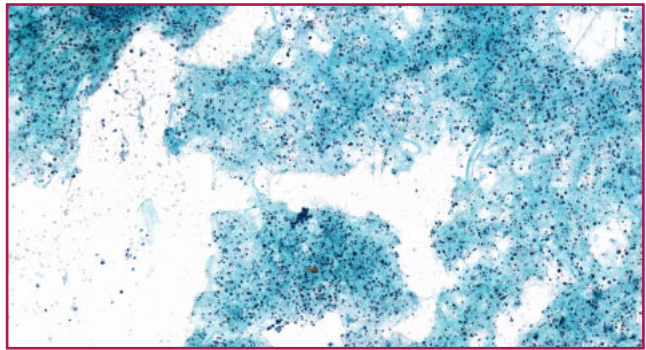
Home de 41 anys que consulta per hematúria amb antecedents de HTA i una espondilolistesis lumbar. En el estudi de urologia de ecografia es va detectar una massa renal en pol superior del ronyó esquerra amb lleu dilatació pielocalicial. El TAC va demostrar que la lesió era sòlida amb dilatació calicial segmentària, hipocaptant de contrast, i es va orientar com un carcinoma renal de tipus papil•lar o cromòfob.

### Descripció citològica i diagnòstic:

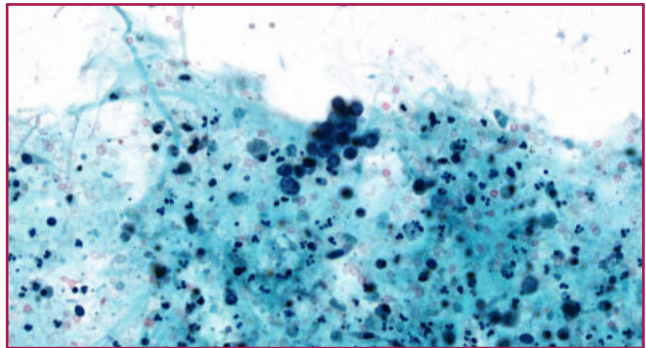
Es va rebre una mostra de orina espontània. Les extensions citològiques mostraven un fons hemàtic amb abundants detritus cel•lulars i molt escassa cel•lularitat (Figura 1). Els escassos grups cel•lulars que hi havia no estaven ben conservats i tenien canvis degeneratius. Si s'observava una lleu hiperromàsia amb un ratio augmentat de nuclis respecte el citoplasma (Figura 2). En aquell moment els criteris citològics no ens van semblar prou clars i el diagnòstic va ser de Negatiu per a cèl•lules malignes.

Se li va practicar una nefrectomia total esquerra que va mostrar una lesió al pol superior i mig, de gran mida i coloració blanquinosa, que s'estenia per el sistema calicial. La consistència era friable i tenia necrosis. El diagnòstic histològic va ser de Carcinoma urotelial infiltrant (pT3) (8<sup>è</sup> ed. TNM) amb marges lliures.

Davant d'aquesta troballa, es va revisar la citologia i es va aplicar el Sistema de Paris, i el nou diagnòstic va ser de Sospitós de Carcinoma urotelial d'alt grau.



**Figura 1.** Extensió citològica amb abundants detritus cel•lulars i restes d'hematies, i molt escassa cel•lularitat (Pap, 10x).



**Figura 2.** Grup de cèl•lules amb hiperromàsia moderada, irregularitats de la membrana i cromatina en grumolls (Pap, 40X).

### Evolució posterior:

Al pacient se li va completar la cirurgia oncològica amb una uretrectomia amb limfadectomia regional com a neoplàsia de vies del tracte superior. Es va trobar una metastasis ganglionar en un de vuit ganglis limfàtics aïllats (N1). Actualment està en seguiment per el Servei de Urologia.

## DISCUSSIÓ

En la revisió dels pocs articles que estudien l'aplicació dels criteris citològics del Sistema Paris al TUS, recomanen que el nombre de cèl·lules per el diagnòstic d'un positiu per a cèl·lules malignes sigui superior a 10. En aquest tipus de mostres ens podem trobar un major nombre de cèl·lules amb canvis degeneratius, i es sol trobar més freqüentment que en la citologia de tracte urinari inferior cèl·lules aïllades o en petits grupets. Els nuclis poden ser menys hiper cromàtics i excèntrics, i més sovint s'observa necrosi i fons hemàtic.

El nombre de falsos negatius pot arribar al 50-89 %. La millor opció per el diagnòstic d'aquestes lesions seria la citologia selectiva del TUS que arribaria a una sensibilitat del 97 %, i la realització del bloc cel·lular quan sigui possible.

L'aplicació del Sistema Paris en citologies del TUS amb criteris estrictes genera un major nombre de resultats amb categoria de atípies en cèl·lules urotelials o sospitoses de carcinoma urotelial. Per tant, els criteris utilitzats actualment, no permeten el diagnòstic d'aquest tipus de carcinomes en un alt nombre de casos, i els pacients s'han de sotmetre a cirurgies en diferents intervals, fet que pot augmentar la morbiditat. En un futur, l'aplicació de tècniques de FISH, en mostres citològiques podria augmentar la sensibilitat en el diagnòstic d'aquestes lesions. ■

### Bibliografia

1. M. Lisa Zhang, Yurina Miki, et al. A review of Upper Urinary Tract Cytology Performance before and after the implementation of the Paris System. *Cancer Cytopathology*. 2021.
- 2.- Madelyn Lew et al. Diagnosis of metastatic renal cell carcinoma on fine-needle aspiration cytology. *Arch Pathol Lab Med*; vol 138, 1278-85, 2014.
- 3.- Madelyn Lew. An approach to nonurothelial malignancies of the urinary bladder in urine cytology. *Adv Anat Pathol*; vol. 29, 412-22, 2022.
- 4.- E.F.Sverrisson et al. The merits of cytology in the workup for upper tract urothelial carcinoma- a contemporary review of a perplexing issue. *Int Braz J Urol*;40,493-8, 2014.

# PITFALLS EN CITOLOGÍA: DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO DE TUMORES SINCRÓNICOS. PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

**Alba Prat Cantoral.**

*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Barcelona.*

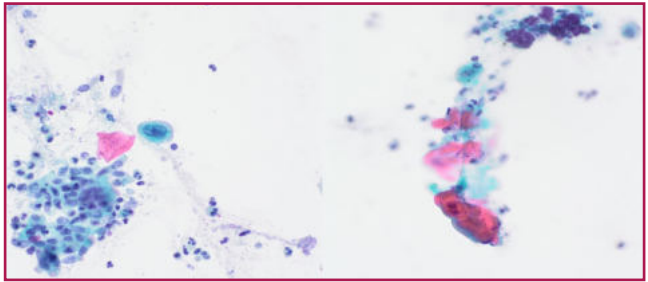
## INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de tumores sincrónicos es un reto diagnóstico. Por ello, es importante la sospecha clínica y apoyarse en la correlación clínico-radiológica, pero también el reconocimiento de patrones citológicos para hacer un adecuado diagnóstico. Presentamos un caso clínico de un paciente con un tumor en el lóbulo superior del pulmón derecho con adenopatías mediastínicas, clínicamente sospechoso de tumor primario pulmonar con diseminación mediastínica.

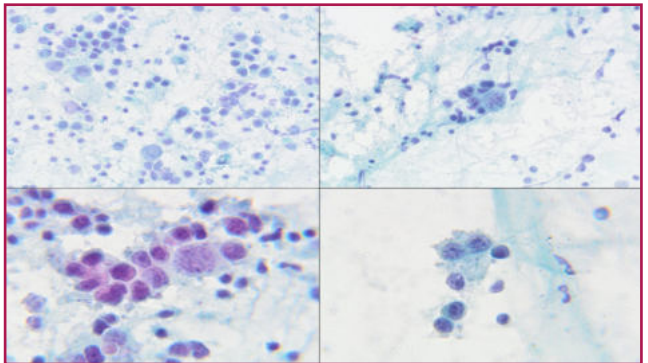
## CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 78 años con antecedentes médicos de carcinoma de laringe en remisión, tuberculosis, dislipemia y diabetes mellitus que consulta por síndrome tóxico de 2 meses de evolución. A la exploración física se palpan masas a nivel cervical. Se indica realización de Tomografía Axial Computarizada (TAC) en la que se observa una masa, de centro posiblemente necrótico, en segmento posterior del lóbulo superior del pulmón derecho y un ganglio linfático paratraqueal derecho de aspecto patológico.

Se decide realizar una broncoscopia con broncoaspirado, biopsia de la masa y PAAF de la adenopatía paratraqueal derecha. Se obtienen dos extensiones celulares del broncoaspirado y 4 extensiones celulares más un bloque celular de la PAAF de la adenopatía paratraqueal derecha. En las extensiones celulares de la lesión pulmonar (Figura 1) se identifican muy escasas células escamosas atípicas con núcleos de membrana irregular, cromatina en grumos y queratinización, así como ocasionales células multinucleadas. En la biopsia de la masa se observa un carcinoma infiltrante de célula no pequeña y se confirma la naturaleza escamosa mediante un estudio inmunohistoquímico que muestra expresión de p40 intensa y difusa.



**Figura 1.** A. Presencia de células multinucleadas con cierta atipia, membrana nuclear irregular y cromatina granular (Pap. 20x). B. Escamas de queratina (Pap. 20x).



**Figura 2.** A. Disposición de células en forma de células sueltas, sin presencia de grupos cohesivos (Pap. 20x). B. Células dispuestas formando grupos discohesivos (Pap. 20x). C. Células de diferentes tamaños con hiper cromasia variable y presencia de cromatina granular gruesa. Presencia de ocasionales nucléolos (Pap. 40x). D. Células con núcleos convolutos y citoplasma desflecado, de aspecto granular (Pap. 40x).

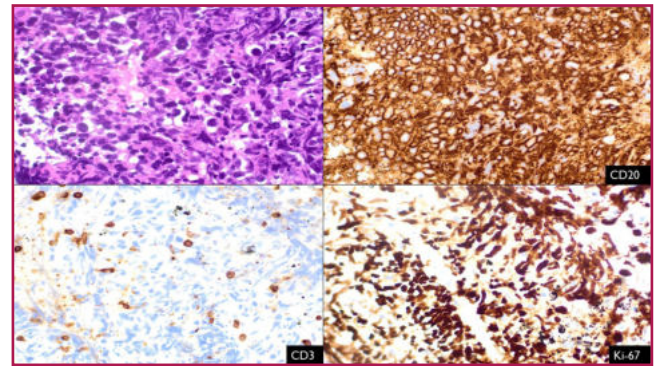
Las extensiones celulares del ganglio linfático (Figura 2) muestran células atípicas aisladas o en grupos poco cohesivos. Dichas células presentan heterogeneidad de tamaños, con membrana nuclear irregular, presencia de indentaciones nucleares, cromatina gruesa y nucléolo aparente ocasional. El citoplasma presenta desflecamiento, sin bordes netos citoplasmáticos.

Con estos hallazgos citológicos, el diagnóstico inicial que nos planteamos fue el de un carcinoma escamoso, primario pulmonar en el lóbulo superior del pulmón derecho, con diseminación mediastínica.

Sin embargo, ante los hallazgos citológicos diferenciales entre la celularidad de ambos territorios, en nuestro diagnóstico diferencial citológico tuvimos en cuenta otras opciones diagnósticas y nos planteamos la posibilidad de que se tratase de dos tumores sincrónicos, uno pulmonar y el otro primario el ganglio linfático paratraqueal.

Hipotéticamente, teniendo en cuenta el algoritmo diagnóstico básico (Figura 3), podría tratarse de una lesión primaria ganglionar: proceso linfoproliferativo o proceso reactivo. Así mismo, también debemos descartar la posibilidad de una metástasis de sarcoma o de melanoma, siendo éstas últimas más infrecuentes.

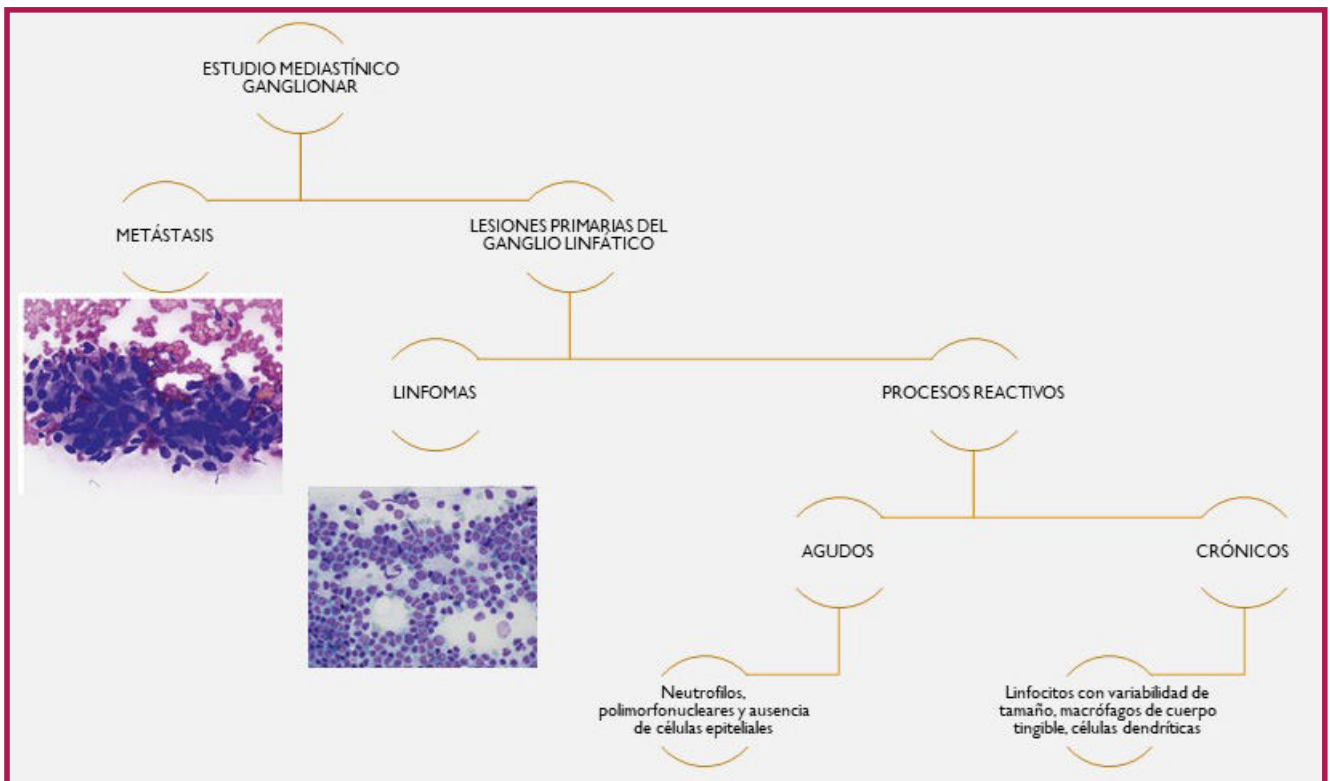
Se realizó un estudio inmunohistoquímico en el material del bloque celular de la PAAF del ganglio linfático paratraqueal derecho (Figura 4) confirmándose la naturaleza linfoide B con lo que se diagnosticó de probable Síndrome linfoproliferativo B sincrónico al carcinoma escamoso pulmonar.



**Figura 4.** Estudio inmunohistoquímico realizado sobre el bloque celular del ganglio linfático (HE 10X) (A) en el que se objetiva que se trata de una claridad linfoide B (CD20 +) (B) con escasos linfocitos T (CD3 +) (C) con un elevado índice proliferativo estimado mediante Ki67 (D).

Tras estos hallazgos, se realiza un PET-TAC en el que se observan conglomerados adenopáticos supra e infradiafragmáticos, altamente hipermetabólicos con SUVs de entre 5,07 y 10,92.

Se decide hacer exéresis de ganglio linfático. Microscópicamente, a pequeño aumento, se observa una arquitectura distorsionada a expensas de una proliferación difusa de linfocitos. A mayor aumento se observan linfocitos de gran tamaño, con membrana nuclear irregular, cromatina vesicular y nucléolo evidente. Se aprecian abundantes figuras de mitosis.



**Figura 3.** Algoritmo diagnóstico del estudio mediastínico ganglionar

Dada la sospecha de linfoma teniendo en cuenta la morfología, se decide hacer un panel de inmunohistoquímica mostrando positividad para marcadores de línea B (CD20 y CD79a), y negatividad de los marcadores de línea T (CD3 y CD5) en las células tumorales, siendo positivos en la celularidad acompañante. BCL6 resultó positivo y CD10 y MUM-1 resultaron negativos. El índice proliferativo Ki-67 es elevado. El diagnóstico fue de linfoma B difuso de células grandes de fenotipo centro germinal.

CITOLOGÍA CARCINOMA DE CÉLULA NO PEQUEÑA	CITOLOGÍA LINFOMA
Grupos cohesivos	Ausencia de agregación celular
Núcleo grande	Núcleo grande
Núcleo irregular no convoluto	Núcleo irregular convoluto
Cromatina grosera	Cromatina granular fina
Nucleolo prominente	Nucleolo prominente
Posible queratinización	No queratinización

**Tabla 1.** Características diferenciales entre la citología de los carcinomas de célula no pequeña pulmonar y la citología de los linfomas en general.

Por lo tanto, en conclusión, el paciente fue diagnosticado de un carcinoma escamoso primario pulmonar y un linfoma B difuso de células grandes sincrónicos. Para lo cual fue fundamental reconocer las características citológicas diferenciales entre ambos tumores (Tabla 1).

## DISCUSIÓN

El estudio ganglionar mediastínico de un carcinoma primario pulmonar puede ser un reto y se pueden llegar a cometer errores diagnósticos importantes. El principal motivo de error es considerar únicamente la posibilidad diagnóstica de que ganglio linfático sospechoso de malignidad corresponda a una metástasis del carcinoma primario pulmonar conocido.

Otras posibles causas de error son la dificultad en el diagnóstico diferencial entre un ganglio reactivo y un proceso linfoproliferativo de bajo grado, la calidad subóptima del material de diagnóstico y falta de información clínica.

Cabe destacar que uno de los aspectos importantes en el estudio de tumores pulmonares sincrónicos que se presentan con ganglios linfáticos infiltrados es la dificultad para la estadificación clínica precisa.

En la bibliografía examinada se han encontrado descritos muy escasos ejemplos de tumores sincrónicos pulmonares de carcinoma escamoso y linfoma B difuso de célula grande, siendo más frecuente la asociación de carcinoma con linfomas de bajo grado como el linfoma MALT y el linfoma de la zona marginal extranodal. ■

### Bibliografía

1. Cibas ES. Cytology : diagnostic principles and clinical correlates. 3a ed. Londres, Inglaterra: Saunders; 2009
2. Tian P;Wang Y;Wan C;Shen Y;Wen F; CT-guided needle biopsy in the diagnosis of lung adenocarcinoma accompanied by extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: A rare combination [Internet]. International journal of clinical and experimental pathology. U.S. National Library of Medicine; [cited 2022Oct11]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25973107/> PMID: 25973107
3. Kai K, Ryu Y, Kamochi K, Nishioka A, Kubota Y, Nakamura M, et al. Synchronous mantle cell lymphoma and lung adenocarcinoma presenting in a pleural effusion: A rare tumour combination and a potential pitfall of cytodiagnosis. Cytopathology [Internet]. 2018;29(4):400–2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/cyt.12532> DOI:10.1111/cyt.12532.

# TOT EL QUE FALLA EN LA CÈL·LULA NEOPLÀSICA: EPIGENÈTICA, TELÒMERS, BIOMARCADORS... QUÈ HI FAN?

**Griselda Estragué i Bartomeu.**  
Hospital Sant Jaume Calella.

## INTRODUCCIÓ

Totes les cèl·lules neoplàsiques, tenen en comú, haver patit mutacions o canvis a l'ADN que afecten a gens implicats en el cycle cel·lular, ja sigui en la mitosi o en l'apoptosi, alterant la capacitat de multiplicar-se i/o l'obligació de morir de la cèl·lula, quan les circumstàncies ho exigeixen.

A les primeres mutacions que es produeixen a la cèl·lula neoplàsica, se n'hi afegeixen d'altres que afecten diversos aspectes, com la resistència al sistema immunitari, el poder angiogènic, la capacitat de migració, etc. Aquestes mutacions poden ser congènites o adquirides durant la vida de l'individu, es deuen a agents tòxics, agents infecciosos o radiacions.

Les mutacions són canvis de diversos tipus a l'ADN que es tradueixen en proteïnes anòmales amb funcionalitat alterada (Són els anomenats biomarcadors). Descobrir noves mutacions i biomarcadors en els diferents tumors permet caracteritzar-los i classificar-los. Per als pacients, estudiar mutacions i biomarcadors és imprescindible, sobre tot, si tenen tractament específic associat. També permet facilitar el diagnòstic, predir-ne el comportament i assajar nous tractaments.

Repassar el cycle cel·lular permet constatar que la màxima prioritat dels mecanismes cel·lulars és l'estabilitat i preservació de l'ADN. Però també hi ha altres fenòmens i processos en la vida de la cèl·lula implicats, d'alguna manera, en el cycle cel·lular i per tant involucrats en la transformació neoplàsica.

## DESENVOLUPAMENT

### • El cycle cel·lular

És un conjunt ordenat de successos que conclouen en el creixement de la cèl·lula i la divisió en dues cèl·lules filles. Segons el tipus de cèl·lula, pot durar des d'unes poques hores fins a uns quants anys.

En divideix en dos períodes diferents

♦ Interfase: Ocupa la major part del cycle cel·lular, hi ha una gran activitat metabòlica i es duplica l'ADN. Es divideix en G1, S i G2.

♦ Mitoisi: És molt més curt, compren el repartiment equitatiu de l'ADN, i la citocinesi o divisió cel·lular, per donar lloc a dues cèl·lules germanes idèntiques. (Fig.1)

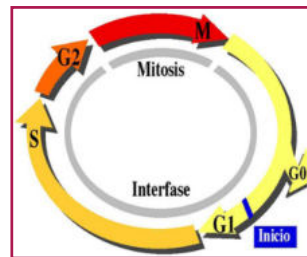


Figura 1. Fases del cycle cel·lular

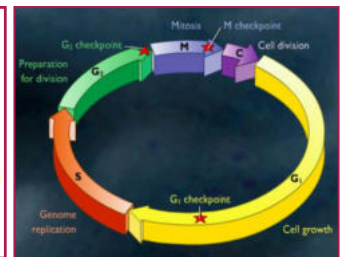


Figura 2. Fases del cycle cel·lular i punts de control o checkpoints.

Fase G1 : Del nucli cel·lular es transcriuen molts ARN missatgers cap als ribosomes del citoplasma, amb la finalitat d'augmentar la mida de la cèl·lula. Es formen estructures noves com els microtúbuls; augmenten estructures membranoses implicades en la síntesi de proteïnes, hidrats de carboni i lípids, com són el reticle endoplasmàtic, l'aparell de Golgi i les mitocondries.

Des de G1 les cèl·lules poden passar a la fase G0 o fase de quiescència on es diferencien i no entren en mitosi. Estaran a la fase G0 fins que moren (el que s'anomena apoptosi o mort cel·lular programada) o fins que són estimulades per factors de creixement, o agents mitògens i tornen a la fase G1.

Fase S: S'inicia la duplicació de l'ADN. Se sintetitzen les histones, proteïnes que permetran l'enrotllament i condensació dels filaments d'ADN.

Fase G2: Tenen lloc els últims preparatius per a la divisió cel·lular. L'ADN s'enrotlla sobre unes histones i aquestes sobre altres histones diferents, per compactar

## TOT EL QUE FALLA EN LA CÈL·LULA NEOPLÀSICA

al màxim l'ADN. El resultat són estructures en forma de X (les dues cromàtides).

En els canvis de fase hi ha tres punts de control o checkpoints que depenen de dues famílies de proteïnes: Les cinases (CDK) i les ciclines que les activen, formant els factors promotors (RPF, MPF, etc.) capaços d'activar el cycle cel·lular. Les ciclines es produeixen i degraden cíclicament un cop iniciat el pas a la següent fase.(Fig.2)

- **Checkpoint G1 o punt de restricció:** Avalua la mida de la cèl·lula, si l'avaluació és negativa, s'ha de quedar a la fase G0 o fase de quiescència. Si hi ha danys a l'ADN, s'acumula proteïna p53 que produeix l'aturada del cycle cel·lular i la inducció al suïcidi (mort cel·lular programada) de la cèl·lula danyada.

- **Checkpoint G2 :** Avalua l'èxit de la replicació del DNA, si és correcta s'inicia la mitosi, si els danys a l'ADN són importants s'activa el mecanisme de la p53.

- **M checkpoint:** Avalua si el fus s'ha format correctament i si els cromosomes estan alineats a la placa equatorial. Si és correcte, permet el pas cap a la citocinesi o fase C, apareixent les dues cèl·lules filles idèntiques.

### • Proteïnes que intervenen en el control del cycle cel·lular:

- **Factors de creixement o Growth Factors (GF):** Estimulen la proliferació cel·lular, són la unió de ciclines i cinases. Treuen les cèl·lules de G0 i les retornen a G1.

- **Receptors de factors de creixement:** Complexos proteics situats a la membrana, reconeixen els factors de creixement.

- **Transmissors de senyal:** Conjunts de proteïnes situats a la cara interna de la membrana, reben els estímuls i els transmeten al nucli. Sovint són complexos proteics amb nombrosos intermediaris.

- **Reguladors de la transcripció nuclear:** Inicien la transcripció dels ARN missatgers per sintetitzar proteïnes.

- **Reguladors de cycle cel·lular:** Coordinen el pas per les diferents fases del cycle cel·lular: ciclines i cinases.(Fig.3)

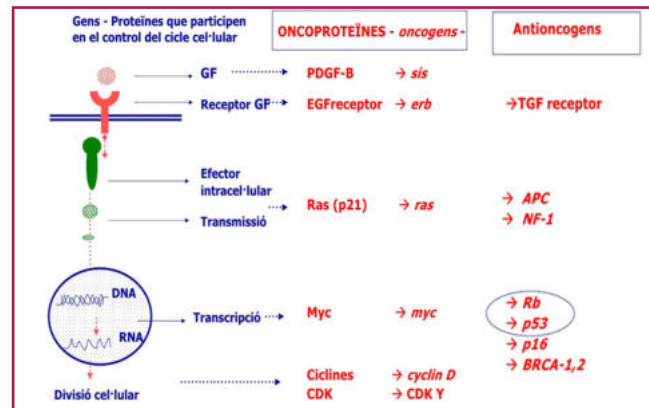


Fig.3 Proteïnes que participen en el cycle cel·lular, ubicació i funció. Exemples d'oncoproteïnes-oncogens i antiproteïnes-antioncogens en les diferents funcions

### • Oncogens, antioncogens, gens reguladors i gens reparadors

Els gens mutats, responsables de les proteïnes alterades, es divideixen en quatre grups:

- 1) Protooncogens: ONCOGENS
- 2) Gens inhibidors del creixement cel·lular o gens supressors de tumors: ANTIONCOGENS
- 3) Gens reguladors de l'apoptosi
- 4) Gens reguladors de la reparació de l'ADN

- **Protooncogens i oncogens:** A la cèl·lula normal els protooncogens codifiquen proteïnes relacionades amb la proliferació i diferenciació cel·lular. Són imprescindibles en períodes embrionaris, regeneració i renovació tissular, cicatrització, etc. En les cèl·lules neoplàsiques els protooncogens pateixen mutacions convertint-se en oncogens, en aquest cas la seva funció està incrementada, sobreestimulant el creixement i la divisió cel·lular.

- **Gens inhibidors: Antioncogens:** En la cèl·lula normal la seva funció és inhibir el creixement i la divisió cel·lulars, són supressors de tumors. En les cèl·lules neoplàsiques, degut a mutacions, la seva funció està suprimida, disminuïda o alterada, no inhibeixen el creixement ni la divisió de les cèl·lules tumorals.

- **Gens reguladors de l'apoptosi:** Estimulen o inhibeixen l'apoptosi. Per ex: P53 és pro-apoptòtica i c-myc és anti-apoptòtic.(Fig.3)

- **Gens reparadors de l'ADN:** Les cèl·lules normals tenen gran capacitat per reparar l'ADN lesionat i prevenir mutacions en gens que regulen el creixement cel·lular. Els gens reparadors en si no són



oncogènics però, quan estan alterats, no reparen les mutacions de gens implicats en el procés de divisió cel·lular.

Una de les noves determinacions genètiques en la caracterització dels tumors és la inestabilitat dels microsatèl·lids. Els microsatèl·lids són seqüències petites d'ADN, molt repetitives, que varien en cada individu. Quan hi ha defectes a la reparació de l'ADN s'acumulen gran quantitat de mutacions en aquestes seqüències que es relacionen amb l'aparició i el comportament d'alguns tumors.

• **Manteniment dels telòmers**

Els telòmers són seqüències repetitives d'ADN situades als extrems del cromosomes que s'escurcen en cada divisió cel·lular (La majoria de les cèl·lules es poden dividir entre 60 i 70 vegades, després perden la capacitat de divisió). A les cèl·lules germinals l'escurçament dels telòmers s'evita gràcies a l'enzim telomerasa. Entre un 85-95 % de les neoplàsies són capaces de mantenir activa la telomerasa per allargar el número de mitosis. (Fig.4)

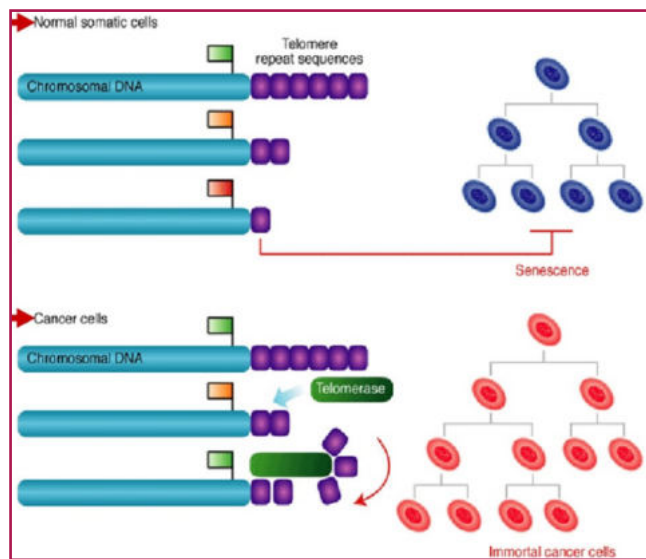


Fig.4 Pèrdua de telòmers en cèl·lules normals i en cèl·lules neoplàsiques amb l'acció de la telomerasa

• **Fenòmens epigenètics**

Les molècules químiques anomenades "senyals epigenètics" se situen sobre les histones, activant o desactivant el gen corresponent.

Els grups acetil, provoquen que les histones se separin entre si i es permet l'expressió dels gens, a la inversa, els grups metil provoquen que les histones s'ajuntin i no es permet l'expressió dels gens.(Fig.5)

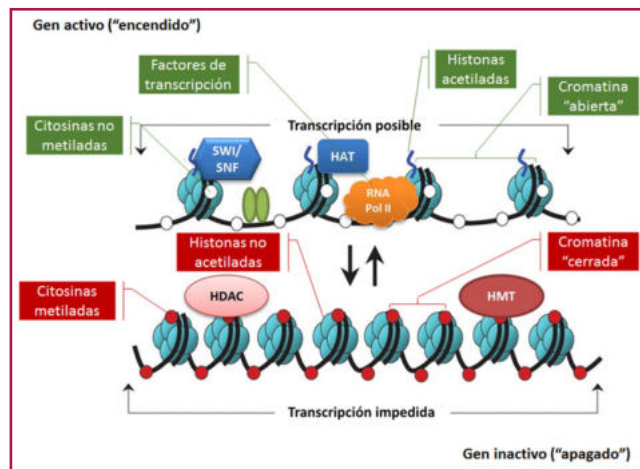


Fig.5 Senyals epigenètics: acció dels grups metil i acetil sobre les histones que empaqueten l'ADN.

Factors de l'entorn poden influir en el grau de metilació o acetilació d'un determinat gen, incrementant o disminuint la probabilitat que s'expressi.

Hi ha un estudi del Dr. Esteller que determina el grau de metilació de l'ADN en bessons idèntics amb hàbits nutricionals i activitat física diferents, demostrant que hi ha diferències significatives en el grau de metilació entre ells.

Factors externs com el tabac, l'alimentació, l'entorn natural i emocional, l'estrès, malalties mentals, diabetis, etc., sense necessitat de causar mutacions a l'ADN, modifiquen el grau de metilació o acetilació de determinats gens i per tant la seva expressió. Per això el grau de metilació és una determinació relativament novedosa important en l'avaluació del risc de patir determinats tumors.

• **Microambient tumoral: Cèl·lules immunitàries i fibroblasts**

Macròfags (Cèl·lules presentadores d'antígens): En condicions normals sintetitzen metal·loproteïnes que modifiquen l'entorn i regulen el creixement i migració de cèl·lules del sistema immunitari, aquestes mateixes funcions poden ajudar al desenvolupament tumoral, en especial ho fan els macròfags anomenats TAM (high tumor associated macrophage ).

Molts tumors secreten factors que eviten que les cèl·lules presentadores d'antígens (CPA) i limfòcits T helpers reconguin les cèl·lules tumorals i alertin als limfòcits T citotòxics encarregats d'eliminar cèl·lules amb mutacions irreparables.

## TOT EL QUE FALLA EN LA CÈL·LULA NEOPLÀSICA

Els fibroblasts del teixit estromal, poden patir canvis deguts substàncies de la matriu extracel·lular i a l'expressió de  $\alpha$ -SMA (alfa-actina muscular lleugera) que els fa altament proliferatius, provocant desmoplàsia i afavorint el creixement tumoral.

### • Microambient tumoral: Factors solubles, matriu extracel·lular i exosomes.

Nivells baixos d'oxigen (hipòxia). Generen radicals lliures mutagènics, alterant les cèl·lules veïnes i modificant substàncies del teixit sa.

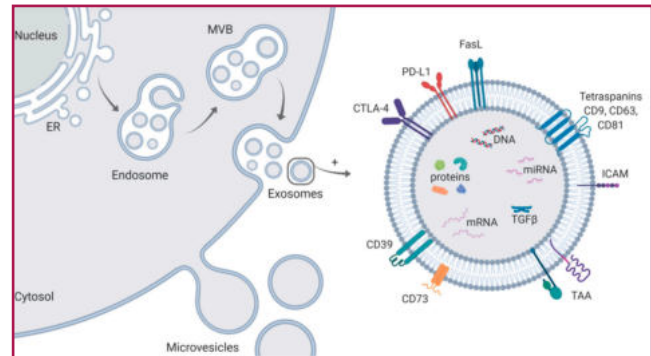
Nivells baixos de glucosa. Consumida per fermentació, en grans quantitats, per les cèl·lules tumorals sovint amb glicòlisi ineficient, en conseqüència es generen condicions de pH àcides. Poden causar mutacions o inactivar cèl·lules i substàncies de l'entorn.

Les metal·loproteïnases són clau en la degradació de la matriu extracel·lular, que allibera factors de creixement, intensificant la migració cel·lular i alterant les interaccions cèl·lula/matriu.

Exosomes Són vesícules alliberades per cèl·lules normals i neoplàsiques. Transporten proteïnes i àcids nuclèics (sobre tot ARN missatger) a la resta d'organisme (Fig.6). Viatgen des del tumor primari fins a òrgans distants i alteren el comportament cel·lular. Poden fer que determinades àrees siguin aptes per al creixement de cèl·lules canceroses que venen del tumor primari. També poden alterar la resposta de les cèl·lules immunitàries.

Estan implicats en la resistència a la quimioteràpia, es lliguen a las cèl·lules malignes i poden expulsar els medicaments o utilitzar enzims hepàtics per a desintoxicar-se.

La biòpsia líquida és una altra de les noves determinacions que permet detectar ARN de les cèl·lules malignes presents als exosomes dispersos pel sèrum, abans que el tumor o la metastasi siguin visibles.



**Figure 1.** Schematic representation of exosome biogenesis and molecular cargo. Exosomes are formed through inward budding of the endosomal membrane resulting in the formation of multivesicular bodies (MVB). Upon fusion of MVBs with the plasma membrane, exosomes are released in the extracellular space. In contrast, microvesicles are formed by simple budding of the plasma membrane. The molecular cargo of exosomes consists of proteins, miRNA, mRNA, DNA, and lipids. On their surface, they carry the tetraspanins CD9, CD63, and CD81, commonly referred to as "exosomal markers," adhesion molecules (e.g., intercellular adhesion molecule ICAM) and—in case of TEX—tumor-associated antigens (TAA), which are specific to the cell of origin. Further, the presence of immune suppressive proteins such as CTLA-4, PD-L1, Fas-L, CD39, CD73, and TGF $\beta$  in HNSCC-derived exosomes has been reported. Figure is created with BioRender.

**Fig.6** Representació esquemàtica de la biogènesi i càrrega molecular dels exosomes

## CONCLUSIONS

La carcinogènesi té lloc quan s'acumulen alteracions genètiques, bioquímiques, cel·lulars, tissulars, i immunitàries. També s'alteren els diferents mecanismes de reparació.

Per aquesta raó, l'aparició de cèl·lules canceroses és un procés llarg en el temps, en el que han d'actuar diversos agents nocius i fallar diferents sistemes de control i reparació. Les tècniques de biologia molecular avancen per determinar els diferents biomarcadors, gens i molècules implicats en les diverses fases del procés de transformació neoplàsica. ■

### Bibliografia

1. Fig.1 -Centre de Documentació i Experimentació en ciències. Projecte Biologia en context. [https://apliense.xtec.cat/arc/sites/default/files/EI%20cicle%20cel.lular%20i%20control\\_guia.pdf](https://apliense.xtec.cat/arc/sites/default/files/EI%20cicle%20cel.lular%20i%20control_guia.pdf)
3. Fig.5-<http://entenderlaciencia.blogspot.com/2014/10/epigenetica-o-el-arte-de-poner-posits.html>
4. Fig.6-file:///C:/Users/gestr/Downloads/ijms-21-04072-with-cover.pdf
5. Hofmann, L., Ludwig, S., Vahl, J. M., Brunner, C., Hoffmann, T. K., & Theodoraki, M. N. (2020). The emerging role of exosomes in diagnosis, prognosis, and therapy in head and neck cancer. *International journal of molecular sciences*, 21(11), 4072.

# ACTUALITZACIÓ DEL SISTEMA PARIS 2.0

**Leonardo Rodríguez Carunchio.**

*Servei d'Anatomia patològica; Hospital Clínic de Barcelona.*

## INTRODUCCIÓ

La citologia urinària és una eina diagnòstica important en l'avaluació de pacients amb carcinoma urotelial sospitós o conegut. No obstant això, la interpretació de mostres urinàries pot ser difícil a causa de l'àmplia gamma de característiques morfològiques que es poden observar en cèl·lules benignes i malignes. A més, hi ha una variabilitat interobservadora important en la interpretació de les mostres, la qual cosa pot conduir a diagnòstics i decisions de tractament inconsistents.

El Sistema de París per informar citologia urinària (TPS) és un sistema estandarditzat que es va introduir el 2016 i que s'ha actualitzat amb la segona edició l'any 2022. El TPS va ser desenvolupat per un panell internacional d'experts en citologia urinària i patologia urològica amb l'objectiu d'estandarditzar la interpretació i la generació d'informes en citologia urinària, amb l'objectiu de millorar la precisió diagnòstica i l'acord interobservador. El sistema es basa en un esquema de classificació de cinc nivells que inclou negatiu per al carcinoma urotelial d'alt grau (NCUAG), atípic, sospitós per CUAG, CUAG i altres neoplàsies malignes. Cada categoria té criteris específics per al diagnòstic basats en característiques morfològiques com la mida nuclear, la forma i el patró de cromatina. El TPS també inclou un arbre de decisió que es pot utilitzar per guiar la interpretació de les mostres en funció de la presència o absència de trets morfològics específics (Figura 1).

## ADEQUACIÓ

L'adequació en mostres d'orina és un tema controvertit. Les recomanacions d'adequació en el sistema TPS continuen centrant-se en l'algorisme d'adequació (Figura 2). Quan es validi correctament, aquest algorisme augmentarà l'estandardització i la qualitat dels informes entre laboratoris.

Aquesta categoria fa referència als criteris utilitzats per determinar si un exemplar d'orina és adequat per a l'avaluació. Els criteris inclouen factors com el volum de l'espècimen (es recomana un mínim de 30 ml), la presència de cèl·lules inflamatòries o altres artefactes que poden interferir en la interpretació, i el nombre i la

qualitat de les cèl·lules urotelials presents. Els exemplars adequats són necessaris per garantir un diagnòstic precís i minimitzar els resultats falsos negatius.

## Punts a recordar

- Una mostra amb un nombre baix de cèl·lules urotelials pot no ser adequat per a l'avaluació i pot requerir que li repeteixin la prova.
- La presència de cèl·lules inflamatòries o altres artefactes pot dificultar la interpretació i pot requerir proves o seguiments addicionals.
- Els exemplars recollits de pacients amb antecedents de carcinoma urotelial o altres anomalies del tracte urinari poden requerir una atenció especial per garantir un mostreig adequat.

## Cèl·lules urotelials atípiques (CUA)

Aquesta categoria inclou cèl·lules urotelials no basals que presenten una relació nuclear i citoplasmàtica (N/C) igual o superior a 0,5. Aquesta característica serveix com a advertència que la mostra necessita una atenció especial i una cerca diligent d'altres característiques, com ara la hiper cromàsia nuclear, la cromatina gruixuda i una vora cromàtica irregular. Aquestes característiques indiquen que l'espècimen és anormal però no compleix els criteris per a un diagnòstic definitiu de CUAG.

## Punts a recordar

- La presència de cèl·lules urotelials atípiques suggereix la possibilitat de carcinoma però no proporciona evidència definitiva de malignitat.
- Pot ser necessària una avaluació addicional, com ara estudis de cistoscòpia i/o imatge, per valorar la presència de carcinoma urotelial.

### Sospitós per carcinoma urotelial d'alt grau

El diagnòstic d'aquesta categoria està destinat a reflectir la presència de cèl·lules urotelials amb atípia severa i criteris insuficients per CUAG però superiors als de una CUA.

Aquesta categoria inclou cèl·lules que mostren una marcada ampliació nuclear, hipercromàsia i irregularitat, així com relacions N/C que es troben en el rang del CUAG però sense evidència definitiva. També poden estar presents altres característiques suggeridores de la malignitat. Aquestes característiques indiquen un risc més alt de desenvolupar CUAG que en les categories CUA o NCUAG.

#### Punts a recordar

- Un diagnòstic sospitós indica una major probabilitat de CUAG que un diagnòstic atípic, però no proporciona evidència definitiva de malignitat.
- Normalment és necessària una avaluació posterior, com ara biòpsies i/o estudis d'imatge, per confirmar el diagnòstic i determinar el tractament adequat.

### Carcinoma urotelial d'alt grau

En la primera edició de TPS, els criteris recomanats per CUAG van incloure un mínim de entre 5-10 cèl·lules malignes. Els criteris per a les cèl·lules malignes inclouen una relació N/C de 0,7 o superior, hipercromàsia nuclear, membranes nuclears irregulars i cromatina gruixuda. El diagnòstic de CUAG és reconegut com el gold standar per al TPS i, per tant, els criteris citomorfològics recomanats es mantenen inalterats en la segona edició.

#### Punts a recordar

- El CUAG es pot presentar amb nuclis hipocromàtics, usualment en una baixa proporció però s'ha de tenir en compte per el diagnòstic.
- Un diagnòstic definitiu de CUAG requereix un tractament ràpid per minimitzar el risc de progressió i metastasi.
- Les opcions de tractament depenen de l'extensió i l'etapa del càncer i poden incloure immunoteràpia, cirurgia, quimioteràpia, radioteràpia o la combinació de diferents.

### Citopatologia de les vies urinàries superiors

Aquesta categoria es refereix a l'avaluació de mostres obtingudes del tracte urinari superior, incloent la pelvis renal i els urèters. Les característiques d'aquestes citologies poden proporcionar informació diagnòstica important sobre una varietat de condicions, incloent carcinoma urotelial, infecció, inflamació i altres processos neoplàsics o no neoplàsics. La interpretació d'aquestes mostres requereix d'una formació i experiència especialitzades per les seves característiques úniques i el seu potencial de reptes diagnòstics.

Els criteris citomorfològics per CUAG són els mateixos tant per les mostres del tracte superior com l'inferior. Tenint en compte les possibles conseqüències significatives del diagnòstic de CUAG al tracte superior, es recomana un major nombre de cèl·lules malignes (>10) en aquest tipus de mostres.

#### Punts a recordar

- La presència de cèl·lules atípiques o malignes en espècimens obtinguts del tracte urinari superior és altament suggestiva del carcinoma urotelial i requereix una avaluació posterior.
- Les cèl·lules inflamatòries i altres canvis no neoplàsics poden imitar processos neoplàsics, fent que la interpretació sigui difícil i requereixi una correlació acurada amb troballes clíniques i radiològiques.
- Les característiques úniques dels exemplars de les vies urinàries superiors, incloses la seva petita mida, fragilitat i potencial de contaminació, requereixen una formació i experiència especialitzades per garantir un diagnòstic precís.

### Neoplàsies no urotelials i altres lesions

Aquesta categoria inclou una àmplia gamma de neoplàsies malignes que poden afectar el tracte urinari, inclosos tumors primaris i secundaris. Les neoplàsies primàries no urotelials són rares, però poden sorgir de teixits com les cèl·lules escamoses o les cèl·lules glandulars. Les neoplàsies secundàries no urotelials són més freqüents i es produeixen quan les cèl·lules canceroses d'altres parts del cos s'estenen al tracte urinari. El diagnòstic de neoplàsies malignes no urotelials pot ser difícil a causa de les seves variades característiques i poden imitar o simular un carcinoma urotelial.

La presència de cèl·lules escamoses atípiques s'han de encabir en aquesta categoria. Sempre s'han de introduir notes explicatives de la implicació i importància que té trobar aquestes cèl·lules. La majoria no s'associen a malignitat però s'ha de mencionar que poden estar en relació amb carcinomes urotelials d'alt grau o neoplàsies primàries de bufeta.

Exemples de neoplàsies malignes no urotelials primàries:

- Carcinoma escamós
- Adenocarcinoma
- Carcinoma de cèl·lules petites

Exemples de neoplàsies malignes no urotelials secundàries:

- Adenocarcinoma colorectal i gàstric
- Adenocarcinoma prostàtic
- Adenocarcinoma d'ovari i endometrial
- Adenocarcinoma de mama
- Carcinoma pulmonar
- Carcinoma de cèl·lules renals
- Sarcoma
- Melanoma
- Limfoma
- etc

## CONCLUSIONS

En conclusió, el TPS és una avenç important en el camp de la citologia urinària que proporciona un enfoc estandarditzat per a la interpretació i la generació d'informes. El sistema té nombrosos beneficis per als pacients i els metges, ja que millora el rendiment i la precisió diagnòstica, prioritza els pacients amb risc de carcinoma urotelial d'alt grau i millora la comunicació entre uròlegs i patòlegs. ■

# GLÓBULOS HIALINOS EN CITOLOGÍA: METÁSTASIS DE CARCINOMA PAPILAR DE CÉLULAS RENALES

**Gabriela Caballero; Roser Esteve; Naiara Vega; Sílvia Alós; Francisco Manuel Pérez; Leonardo Rodríguez, Esther Sanfeliu.**  
*Servei d'Anatomia Patològica; Hospital Clínic; Barcelona.*

## INTRODUCCIÓN

En el diagnóstico citopatológico, los glóbulos hialinos han sido identificados en numerosos tipos de tumores benignos y malignos, así como en tejidos no neoplásicos (Tabla 1) (1). Según su ubicación, se clasifican en intra y extracelulares. La hialina que conforma los glóbulos hialinos extracelulares ha sido atribuida clásicamente a una "combinación de proteína plasmática extravasada con depósito de material de la membrana basal" (2).

BENIGNO	MALIGNO	
Meningioma	Tumor del seno endodérmico	Carcinoma adenoide quístico
Adenoma pleomorfo	Carcinoma hepatocelular	Carcinoma nasofaríngeo
Miofibroblastoma mamario	Neoplasia sólida pseudopapilar pancreática	Sarcoma sinovial
Fibroma ovárico	PanNET	Carcinoma papilar hialinizante (tiroides)
Hemangioma papilar	Carcinoma de células claras	Carcinoma cortical adrenal
Oncocitoma renal	Carcinoma de células renales	Melanoma maligno
Fibromatosis de cuerpos de inclusión	Carcinoma de plexos coroides	Tumor mülleriano mixto maligno
Déficit de alfa-1-antitripsina hepática	Sarcoma de Kaposi	Tumor maligno de la vaina del nervio periférico

**Tabla 1:** Algunas condiciones benignas y malignas que contienen glóbulos hialinos.

Presentamos un caso en el que, en una punción con aguja fina (PAAF) por ecobroncoscopia (EBUS) de adenopatías mediastínicas con metástasis de carcinoma, fueron las características citomorfológicas las que orientaron primero al origen de la metástasis.

## CASO CLÍNICO

Hombre de 55 años fumador activo, que consulta por tos persistente. En la tomografía computada torácica se observaron adenopatías mediastínicas y un infiltrado pulmonar bilateral, orientándose como una sarcoidosis o linfangitis carcinomatosa, por lo que se realiza EBUS con toma de muestra de tres adenopatías.

## Hallazgos citológicos

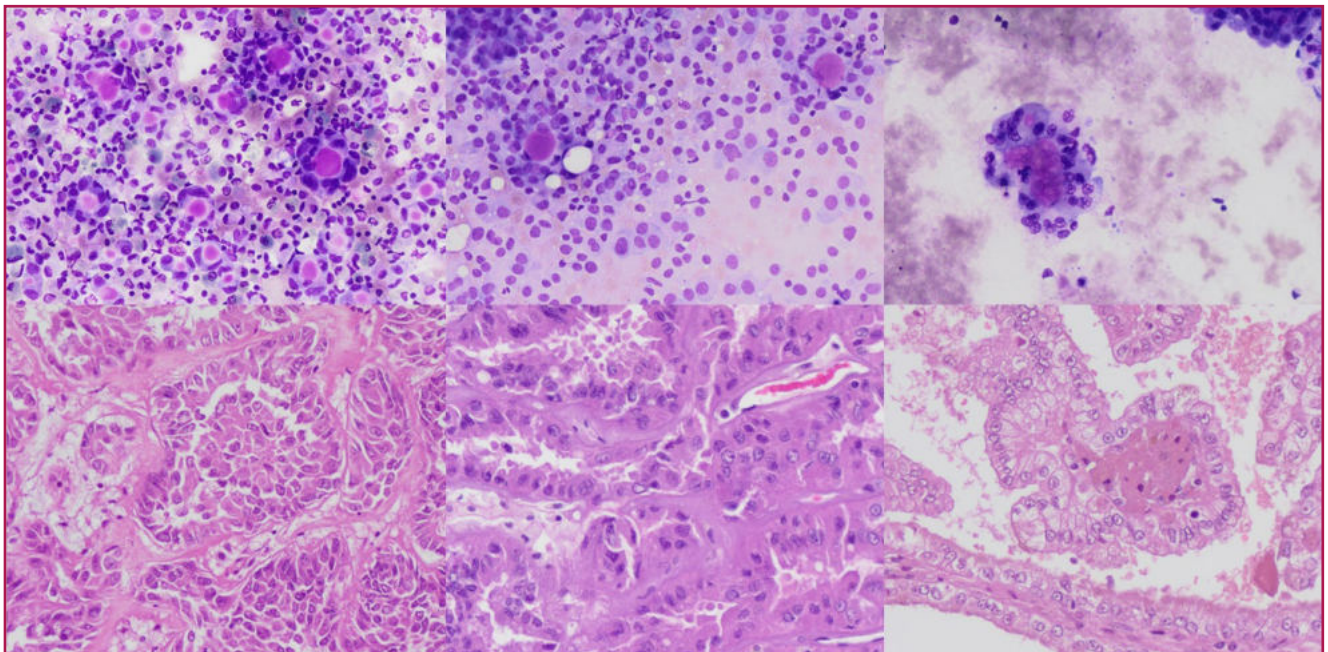
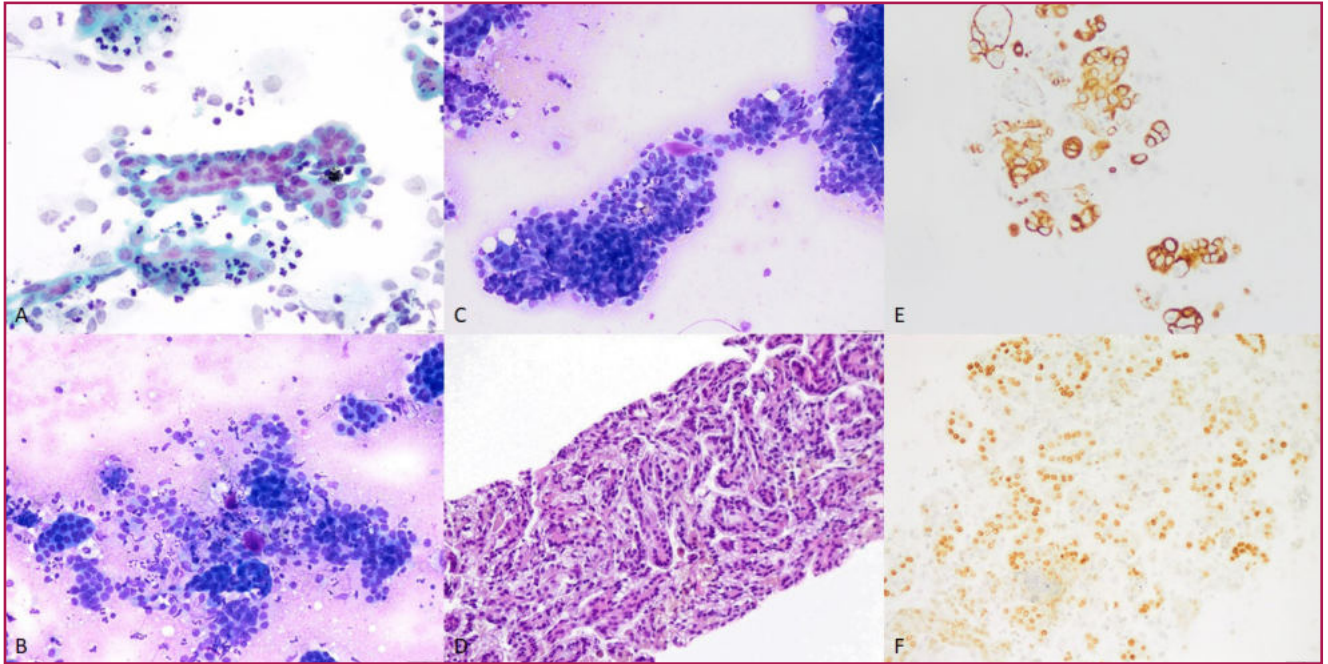
Las extensiones mostraban una abundante celularidad epitelial dispuesta en grupos, sobre un fondo con escasos linfocitos, en algunas zonas acompañado de grupos de polimorfonucleares. Los grupos de células epiteliales conformaban estructuras digitiformes con morfología papilar. Las células eran atípicas, con elevada relación núcleo citoplasma, cromatina finamente granular y nucleolos inaparentes. Algunas células mostraban núcleos con tendencia a la lateralización y otras eran dehiscentes (Figura 1a)

Destacaba la presencia de agregados amorfos rosados hialinos con tendencia a formar esferas extracelulares, en íntima relación con los grupos celulares epiteliales. Se veían más claramente con la tinción de Diff-Quick y se interpretaron como glóbulos hialinos (Figura 1b y 1c). Se realizaron tinciones inmunohistoquímicas (IHQ) que mostraron positividad en las células epiteliales para CK7 y PAX-8, con negatividad para TTF-1, CDX2 y CK20 (Figura 1e y 1f).

## Diagnóstico

Aunque parezca inusual, el PAX-8 se incluyó en una primera tanda de IHQ, ya que, entre las sospechas diagnósticas originadas a partir de la presencia de los glóbulos hialinos con estructuras papilares, una de las más sólidas era la de una neoplasia de origen renal. Esta

fue suscitada gracias a una pequeña serie de tres casos de metástasis de carcinoma de células renales (CCR) papilar en adenopatías mediastínicas diagnosticados previamente en el servicio, con glóbulos hialinos en el examen citológico (Figura 2). Finalmente, esta sospecha



**Figura 2:** Imágenes comparativas cito-histológicas de la pequeña serie retrospectiva de tres pacientes de nuestro servicio. Fila superior: Glóbulos hialinos en el centro de estructuras rosetoides formadas por células epiteliales con atipia en las extensiones citológicas de tres pacientes (Diff-Quick, 20x). Fila inferior: CCR papilar en las piezas de nefrectomía previa al diagnóstico de la metástasis de los tres pacientes, respectivamente (H/E, 20x).

## LESIONS PAPI-LARS

fue apoyada por el resultado de la IHQ. La evaluación sistémica por PET-TC del paciente mostró imágenes nodulares sólido-quísticas en ambos riñones. La biopsia de una de ellas confirmó el diagnóstico de CCR papilar (Figura 1d).

### CONCLUSIONES

El CCR papilar es una neoplasia maligna derivada del epitelio tubular renal con arquitectura papilar o túbulo-papilar y es el segundo CCR más frecuente. Suele ser circunscrito y puede ser multifocal o bilateral. Histológicamente está compuesto por papilas delgadas recubiertas por una capa de células con escaso citoplasma basófilo y nucleolos poco evidentes (3). En la citología se caracteriza por estructuras papilares con ejes vasculares, células pequeñas con núcleos uniformes, hemosiderina intracelular, y pueden observarse macrófagos espumosos o cuerpos de Psamomma, no indispensables para el diagnóstico (4).

Si bien los glóbulos hialinos son habituales en neoplasias como el carcinoma adenoide quístico de glándulas salivales, y han sido descritos en otras como oncocitomas renales, adenomas pleomorfos o carcinomas de tiroides, solamente en tres artículos se han descrito estructuras similares en CCR papilar (5-7).

A partir de sus características se ha intentado definir el origen de los glóbulos hialinos y su conformación, en relación con diferentes tipos de tumores. Tienen una

morfología similar en todo el organismo, pero a pesar de esto no existe un consenso respecto a su origen o significado (1).

En el carcinoma adenoide quístico, estarían formados por material de la membrana basal. El hecho de que sean más frecuentes en zonas de apoptosis incrementada, además de características conformacionales particulares, indica que reflejarían estadios de daño celular. En cambio, en el CCR papilar, la naturaleza del material no es clara y podría representar una apariencia inusual de la matriz mixoide hallada en los CCRs (6). Al revalorar los casos en conjunto, presumimos que, por la disposición del material hialino en ocasiones claramente globular, pero en otras ovalada o alargada, podría tratarse de la matriz mixoide de los ejes fibrovasculares del CCR papilar.

La PAAF es una herramienta importante en el diagnóstico de CCR primario o metastásico, ya que este es el origen más frecuente de metástasis halladas en PAAF pulmonares. Es fundamental para citopatólogos y citotécnicos reconocer las características citomorfológicas del CCR y sus subtipos (7). Nuestro caso añade valor a la bibliografía que describe a los glóbulos hialinos en relación con el CCR papilar, y promueve a incluirlo en el diagnóstico diferencial ante el hallazgo de esta característica citológica en el contexto de una metástasis de carcinoma. ■

### Bibliografía

1. Papadimitriou JC, Drachenberg CB, Brenner DS, Newkirk C, Trump BF, Silverberg SG. "Thanatosomes": a unifying morphogenetic concept for tumor hyaline globules related to apoptosis. *Hum Pathol.* 2000 Dec;31(12):1455-65.
2. Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Robbins pathologic basis of disease.* 6th ed. London, England: W B Saunders; 1998.
3. Moch H, Amin MB, Berney DM, Compérat EM, Gill AJ, Hartmann A, et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol.* 2022 Nov;82(5):458-468.
4. Lew M, Foo WC, Roh MH. Diagnosis of metastatic renal cell carcinoma on fine-needle aspiration cytology. *Arch Pathol Lab Med.* 2014 Oct;138(10):1278-85..
5. Frigola G, Esteve R, Pérez FM, Sílvia Alós, Naiara Vega, Solé M, et al. Metàstasi Pulmonar de Carcinoma de Cèl·lules Renals Papil·lar amb Glòbuls Hialins. *CITOPATCAT* [Internet]. 2019;11:73-5. Available from: <http://citopat.cat/>
6. Eluri S, Ali SZ. Papillary renal cell carcinoma with "hyaline globules" simulating adenoid cystic carcinoma. *Diagn Cytopathol.* 2010 Sep;38(9):657-9..
7. Gatalica Z, Miettinen M, Kovatich A, McCue PA. Hyaline globules in renal cell carcinomas and oncocytomas. *Hum Pathol.* 1997 Apr;28(4):400-3.



# DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL DE LES LESIONS PAPIL·LARS EN CITOLOGIA

**Pablo Santiago Díaz <sup>1</sup>; Imma Soler Fornt <sup>1</sup>; Amparo Quiñonero Inserte <sup>1</sup>; Susana Calvo González <sup>1</sup>; Emilia Romero Martos <sup>1</sup>; Ignacio Sánchez Güerri <sup>1</sup>; Belén Lloveras Rubio <sup>1</sup>; Ivonne Vázquez de las Heras <sup>1</sup>.**

<sup>1</sup>Secció de Citologia, Servei de Patologia, Hospital del Mar, Barcelona.

## INTRODUCCIÓ

Molts carcinomes poden presentar una arquitectura papil·lar, tant al tumor primari com a les subseqüents metàstasis. Diverses malalties, com ara el carcinoma papil·lar de tiroides, carcinomes renals o ginecològics, a més d'aquesta arquitectura, mostren característiques citològiques típiques, que fan de la punció aspiració amb agulla fina (PAAF) un procediment excel·lent per el diagnòstic. En sèries recents (1) que avaluen aquest patró en extensions citològiques, les neoplàsies més freqüents són d'origen tiroïdal, pulmonar i ginecològic. En aquesta sessió presentem un cas interessant donat la morfologia observada, i revisem el diagnòstic diferencial de les lesions papil·lars en Citologia.

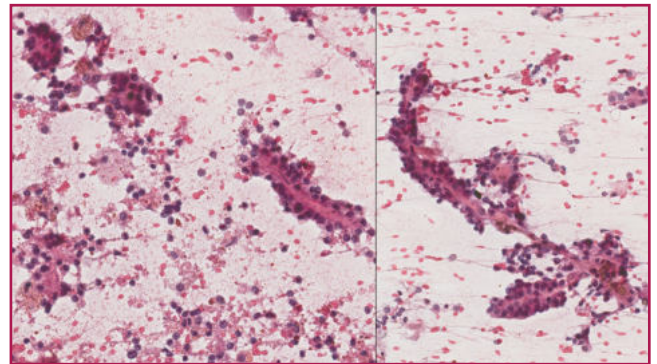
## MATERIAL I MÈTODES – CAS

Presentem el cas d'un home de 52 anys a qui es detecta radiològicament una adenopatia de dos centímetres a la regió paratraqueal dreta que, com és accessible ecoendoscòpicament, es punxiona.

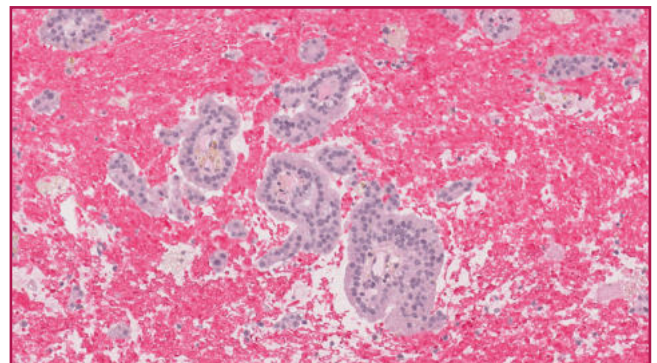
A les extensions citològiques s'observa la presència d'agregats i plaques cel·lulars cohesives, d'hàbit epitelial, amb aspecte homogeni. Amb més detall, aquestes cèl·lules es disposen en forma de papil·les, que de vegades es poden veure tallades longitudinalment i d'altres transversalment, i que estan formades per un eix fibrovascular evident entapissat per cèl·lules de citoplasma eosinòfil i nuclis rodons i hiper cromàtics sense atípia. El fons es hemàtic i també es veuen cèl·lules aïllades més grans de citoplasma d'aspecte escumós, compatibles amb macròfags (Figura 1).

Amb aquestes troballes, es descarta que es tracti d'inclusions de teixit epitelial, i es considera una metàstasis d'un carcinoma d'origen desconegut amb patró papil·lar. Tenint en compte la localització (territori mediastínic), el nostre diagnòstic diferencial és ampli, incloent les neoplàsies malignes d'origen tiroïdal,

pulmonar, salival, renal, pancreàtiques i mamàries (descartant, en aquest cas les d'origen ginecològic). Per filiar l'origen de la lesió es realitzen en un primer moment immunitincions per a tiroglobulina, TTF-1, PAX8, citoqueratina 7 (CK7), receptors d'estrògens, mamoglobina, p63 i S100. Aquestes tècniques es fan sobre el bloc cel·lular, en el que es poden reconèixer les mateixes estructures papil·lars que a les extensions citològiques (Figura 2).



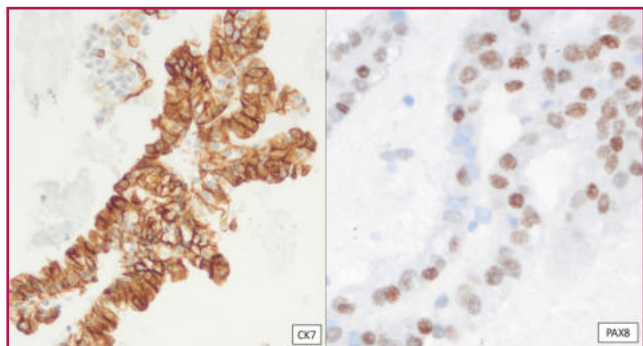
**Figura 1:** Extensió citològica en la que s'observen agregats i plaques cel·lulars d'hàbit epitelial i aspecte homogeni, disposades en forma de papil·les



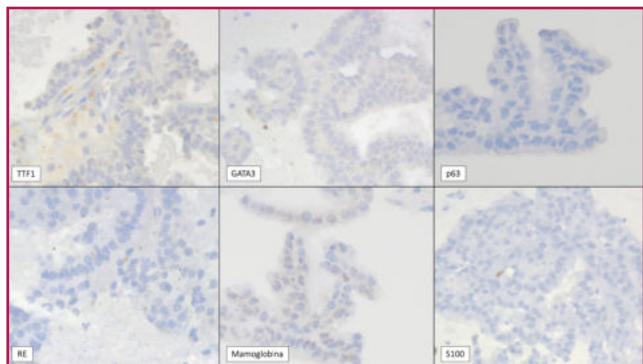
**Figura 2:** Bloc cel·lular (hematoxilina-eosina) en el que poden observar-se estructures papil·lars idèntiques a les identificades a les extensions

### RESULTATS

L'estudi immunohistoquímic demostra que les cèl·lules tumorals expressen citoqueratina 7 i PAX-8. (Figura 3). En canvi, les immunotincions per a TTF-1, tiroglobulina, GATA3, mamoglobina, receptors d'estrògens, S100 i p63 són negatives (Figura 4). Aquests resultats confirmen l'origen renal de la lesió primària.

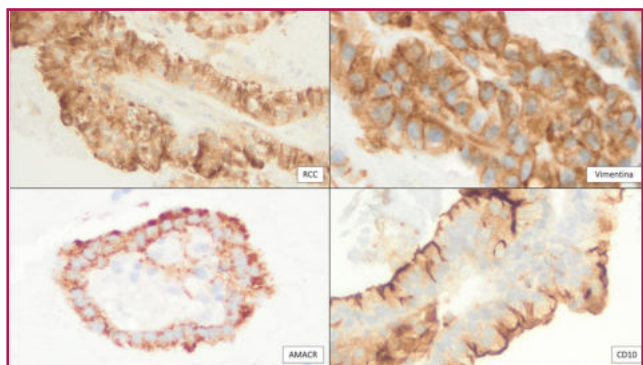


**Figura 3:** Immunotincions positives per a citoqueratina 7 i PAX8



**Figura 4:** Immunotincions negatives per a TTF-1, tiroglobulina, GATA3, mamoglobina, receptors d'estrògens, S100 i p63

Per tal de caracteritzar millor el subtipus de carcinoma renal, es va sol·licitar un segon panell immunohistoquímic orientat. Les cèl·lules tumorals expressen RCC, racemasa, vimentina i CD10, i són negatives per a citoqueratina 34βE12 i anhidrasa carbònica IX (Figura 5).



**Figura 5:** Immunotincions positives per a RCC, racemasa, vimentina i CD10, però negatives per a citoqueratina 34βE12 i anhidrasa carbònica IX

Amb aquest immunofenotip, vàrem diagnosticar finalment el cas com a positiu per a cèl·lules malignes, compatible amb metastàsis de carcinoma. En un comentari vam senyalar que l'immunofenotip de la lesió és concordant amb un carcinoma papil·lar de cèl·lules renals com a primera possibilitat.

### DISCUSSIÓ

Els carcinomes amb morfologia papil·lar que freqüentment tenen afectació metastàtica mediastínica són d'origen tiroïdal, pulmonar i ginecològic, tot i que altres tumors amb lloc d'origen proper també poden fer metastàsis ganglionars en aquest territori (1). Aquest cas il·lustra aquest ampli diagnòstic diferencial.

El carcinoma papil·lar de tiroïdes pot presentar-se amb papil·les però també pot tenir un patró sòlid. Més que l'arquitectura, és el detall nuclear el que orienta cap al diagnòstic: nuclis de cromatina clara amb inclusions nuclears, fenedures o l'overlapping són troballes clàssiques. Immunohistoquímicament, aquestes cèl·lules expressen CK7, TTF-1, PAX-8 i tiroglobulina.

Amb un perfil immunohistoquímic molt semblant, els adenocarcinomes pulmonars són una altra opció en el diagnòstic diferencial. Especialment, els carcinomes acinars i els de patró lepidic poden tenir morfologia papil·lar. En aquests casos, les cèl·lules tenen més aparença glandular, amb un citoplasma més gran i vacuolat, en ocasions fins i tot amb mucina. Com els carcinomes de tiroïdes, immunoexpressen CK7 i TTF-1 majoritàriament, però són negatius per a PAX-8.

En quant als carcinomes de glàndules salivals, existeixen diversos tipus histològics que poden presentar arquitectura papil·lar. El carcinoma pleomòrfic de baix grau pot tenir papil·les revestides per cèl·lules sense atípia, amb nuclis petits, rodons o allargats. Té un potencial metastàtic molt limitat. En canvi, les cèl·lules del cistadenocarcinoma papil·lar tenen atípia més evident, i es molt característic el seu citoplasma multivacuolat que es descriu com "soap-bubble-like". Tots dos expressen immunohistoquímicament marcadors com S100, vimentina, p63 o EMA. El carcinoma secretor de glàndula salival, també pot tenir morfologia papil·lar, i en aquest cas es descriuen grups i papil·les de cèl·lules grans però uniformes amb petits nuclèols i un citoplasma multivacuolat. És molt útil la determinació immunohistoquímica de GATA3 i mamoglobina, a més de les ja anomenades, essent negativa la expressió de receptors d'estrògens.

La neoplàsia sòlida-pseudopapil·lar pancreàtica és una entitat poc freqüent amb escàs potencial per metastatitzar. Característicament està formada per papil·les amb un eix que es tenyeix magenta amb la tinció de Romanowsky, revestides per cèl·lules de nuclis uniformes. Immunohistoquímicament, la expressió de  $\beta$ -catenina recolza el diagnòstic.

Tot i que en homes els carcinomes mamaris no són freqüents, quan es presenten, els carcinomes infiltrants papil·lars són més freqüents que en les dones. En citologies s'observen agregats papil·lars recoberts per cèl·lules de nuclis ovalats e hiper Cromàtics. L'immunoexpressió de GATA3, mamoglobina i receptors d'estrògens es positiva en cèl·lules tumorals.

Existeixen principalment dos tipus histològics de carcinomes renals que poden exhibir estructures papil·lars. Dins el carcinoma papil·lar de cèl·lules renals es diferencien, des del punt de vista acadèmic, dos subtipus segons la morfologia cel·lular: el tipus 1 es caracteritza per les seves cèl·lules cuboidals que es disposen en una única capa, amb nuclis ovalats i escàs citoplasma; per contra, el tipus 2 mostra un epiteli pseudoestratificat de cèl·lules amb més citoplasma, més eosinòfiles, i amb més atípia nuclear. És freqüent la presència de macròfags amb hemosiderina en relació a les cèl·lules tumorals. El carcinoma de cèl·lules renals de cèl·lules clares papil·lar està constituït per cèl·lules cuboidals o columnars amb citoplasma clar, nuclis sense atípia marcada i, característicament, presenten

alteració en la polaritat, de manera que es disposen a l'extrem apical de la cèl·lula i no sobre el domini basal. Tots dos tipus histològics expressen citoqueratina 7 i PAX8. No obstant, l'expressió de citoqueratina 34 $\beta$ E12 i anhidrasa carbònica IX, característicament "en copa", és típica del carcinoma de cèl·lules renals de cèl·lules clares papil·lar. Per contra, els carcinomes papil·lars de cèl·lules renals expressen vimentina, CD10 i racemasa.

Particularment, en les neoplàsies renals, diverses troballes citològiques podrien orientar en el diagnòstic diferencial entre el carcinoma papil·lar de cèl·lules renals i el carcinoma de cèl·lules renals de cèl·lules clares papil·lar. Com mostren els resultats de Griffin i Lin (2), la presència de nuclis aïllats sense citoplasma, fenedures i inclusions nuclears, orienten cap al carcinoma papil·lar de cèl·lules renals. En canvi, la polarització inversa dels nuclis afavoreix el carcinoma de cèl·lules renals de cèl·lules clares papil·lar i es considera una troballa molt característica.

## CONCLUSIONS

Diverses neoplàsies poden créixer seguint un patró papil·lar i és important conèixer que aquesta morfologia no és específica d'una sola entitat. Les troballes citològiques moltes vegades orienten i inclús donen els diagnòstics però, en casos complexos o quan l'origen tumoral no és clar, l'ús de tècniques immunohistoquímiques és una eina important per a recolzar el diagnòstic. ■

### Bibliografia

1. Li JJX, et al. Fine needle aspiration cytology of metastatic carcinomas with papillary architecture: A systemic assessment of clinical, cytological and immunohistochemical parameters. *Cytopathology*. 2022 May;33(3):328-343
2. Griffin BB, Lin X. Cytomorphologic analysis of clear cell papillary renal cell carcinoma: Distinguishing diagnostic features. *Cancer Cytopathol*. 2021 Mar;129(3):192-203.

# CAS DE LESIONS PAPIL·LARS DEL HOSPITAL UNIVERSITARI DE BELLVITGE

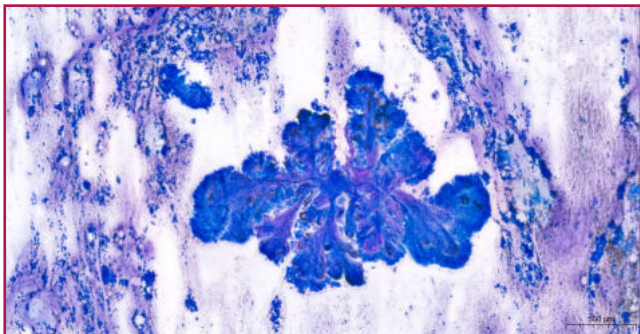
**Eugenia Quiros; Alexandra Matrero; Irene Blázquez; Oriol Gibert; Núria Baixeras; Eider Rodiño; Laia Toll; Lara Pijuan.**  
Hospital Universitari de Bellvitge; Hospitalet de Llobregat.

## HISTÒRIA CLÍNICA

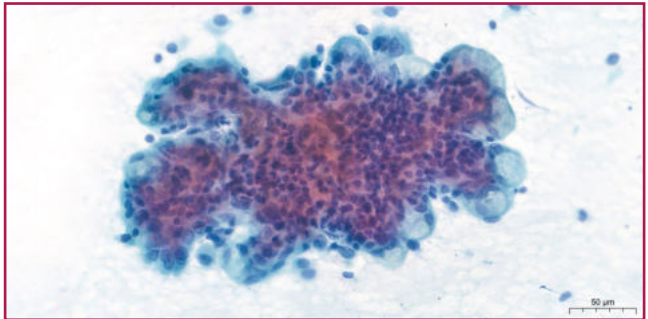
Es tracta d'una dona de 72 anys, no fumadora sense antecedents rellevants, que inicia la seva malaltia a l'any 2020 amb tos i sibilàncies. Posteriorment, a l'any 2021 se li suma expectoració sanguinolenta. Es realitza TC toràcic que mostra una lesió pulmonar al bronqui intermediari del LID de 26 mm de diàmetre màxim. La pacient es sotmet a un EBUS on s'identifica al bronqui intermediari, una massa de 19 mm de diàmetre menor, heterogènia amb vascularització aberrant, que es punxiona.

## Descripció microscòpica, punció lesió bronqui intermediari

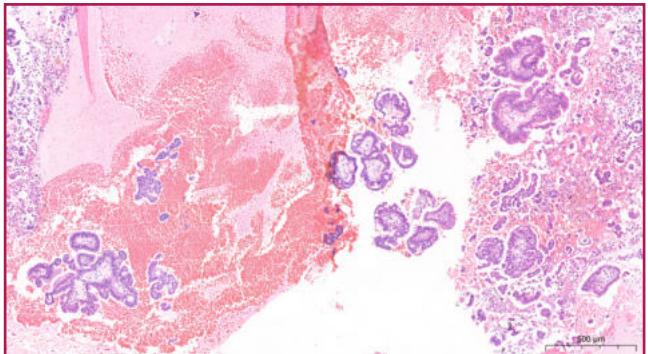
A la citologia, el Diff-Quick presentava un fons hemàtic amb abundant cel·lularitat, on cridava l'atenció múltiples estructures constituïdes per eixos fibrovasculars revestits per cèl·lules epitelials atípiques (Fig.1). En el Papanicolaou també es van observar aquestes papil·les. També es va identificar estructures psammatoses i en quant a la cel·lularitat, algunes tenien una alta relació nucli-citoplasma amb nuclis rodons i altres vacuola citoplasmàtica (Fig.2). El bloc cel·lular estava constituït per abundant cel·lularitat maligna disposada en papil·les i micropapil·les (Fig.3). El diagnòstic citològic tant preliminar durant el ROSE com el definitiu va ser "Positiu per a cèl·lules malignes, compatible amb Adenocarcinoma".



**Figura 1:** Múltiples estructures constituïdes per eixos fibrovasculars revestits per cèl·lules epitelials atípiques



**Figura 2:** Cel·lularitat amb una alta relació nucli-citoplasma amb nuclis rodons i altres vacuola citoplasmàtica.



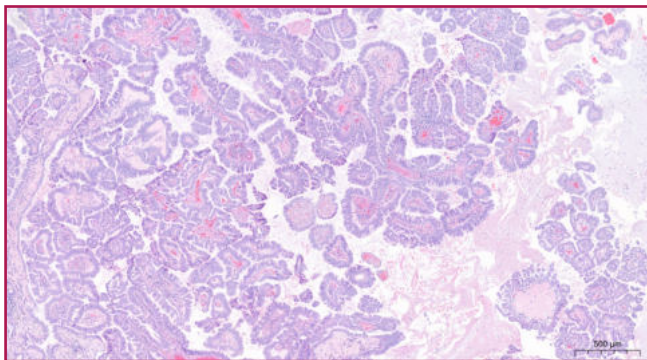
**Figura 3:** Abundant cel·lularitat maligna disposada en papil·les i micropapil·les.

## Seguiment

La pacient es sotmet a lobectomia de LID i limfadenectomia i macroscòpicament es va identificar una tumoració subpleural de 2,7 cm de diàmetre màxim. Histològicament, es va apreciar una tumoració nodular constituïda per una proliferació cel·lular amb diferents patrons de creixement. Principalment un patró papil·lar, amb presència de eixos vasculars gruixuts revestits per cèl·lules epitelials atípiques (Fig. 4).

A més altres patrons de creixement com micropapil·lar, acinar i en menor proporció lepidic. El diagnòstic definitiu va ser "Adenocarcinoma invasiu de predomini papil·lar de 2,7 cm de diàmetre màxim", estadi pT1c pN0, IA3 (8ª ed. UICC/AJCC 2017).

Es va realitzar estudi molecular del gen de EGFR a petició del servei d'oncologia on es van detectar mutacions a l'exó 21 i a l'exó 18.



**Figura 4:** Lesió de patró papil·lar, amb presència d'eixos vasculars gruixuts revestits per cèl·lules epitelials atípiques.

## DISCUSSIÓ

L'adenocarcinoma papil·lar de pulmó és un subtipus histològic d'adenocarcinoma de pulmó, que pot estar acompanyant a altres tipus histològics<sup>1</sup>. Com a curiositat, l'adenocarcinoma lepidic pot imitar l'adenocarcinoma papil·lar i de vegades pot ser difícil diferenciar-los, especialment en àrees de patró lepidic en què hi ha hagut secció tangencial de les parets alveolars o col·lapse del parènquima pulmonar.

Els tumors papil·lars sigui de tiroides, ovari, pulmonar, etc, es caracteritzen per la presència de cossos de psammoma. Els cossos de psammoma són estructures microscòpiques amb lamel·lació concèntrica fetes de calci que tenen una mida de 25 a 150 µm.

Miyake et al.<sup>(2)</sup>, van estudiar 822 adenocarcinomes de pulmó i van identificar cossos de psammoma al 7 % dels casos. Es veuen principalment en dones no fumadores i s'associen als subtipus papil·lar i acinar. També han vist que es presenten en casos amb mutació de EGFR i ALK.

Molecularment, les alteracions genètiques dels adenocarcinomes de pulmó no són específiques d'un sol tipus histològic però poden estar més representades en alguns tipus histològics. Ding et al.<sup>3</sup>, van realitzar un estudi comparatiu del perfil molecular dels subtipus histològics de 255 casos de adenocarcinoma de pulmó. La mutació més freqüentment trobada en la majoria dels tipus histològics va ser EGFR. En relació al papil·lar, presenta principalment mutacions d'EGFR però també d'ALK i amb menys freqüència KRAS i MET.

En relació al maneig, recentment Herbst et al.<sup>(4)</sup>, han demostrat que en pacients amb mutacions d'EGFR en estadis localitzats tractats amb Osimertinib de manera adjuvant milloren la supervivència respecte al placebo (estudi ADAURA). També disminueix les metàstasis cerebrals i el risc de recurrències tant local com a distància.

## CONCLUSIONS

Cada vegada més necessitem realitzar estudis moleculars en tumors pulmonars estadis més precoços per poder oferir als pacients un tractament més específic; en el cas que ens ocupa, un tractament adjuvant que pot millorar la supervivència lliure de malaltia en pacients amb resecció completa que tenen la mutació d'EGFR. ■

### Bibliografia

1. WHO Classification of Tumors - Thoracic Tumours (5th ed.). Tumors of the Lung.
2. Akio Miyake et al., Update on the potential significance of psammoma bodies in lung adenocarcinoma from a modern perspective. *Histopathology* 2018, 72, 609–618. DOI: 10.1111/his.13397
3. Ying Ding et al., Comparative study on the mutational profile of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma predominant histologic subtypes in Chinese non-small cell lung cancer patients. *Thoracic Cancer* ISSN 1759-7706.
4. Roy S. Herbst et al., Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *J Clin Oncol.* 2023 Apr 1;41(10):1830-1840. doi: 10.1200/JCO.22.02186. Epub 2023 Jan 31. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2023 Apr 27; JCO2300658.
5. Lim JU, Yeo CD. Update on adjuvant therapy in completely resected NSCLC patients. *Thorac Cancer.* 2022 Feb;13(3):277-283. doi: 10.1111/1759-7714.14277. Epub 2021 Dec 12.

# METÁSTASIS DE CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES EN UNA ADENOPATÍA MEDIASTÍNICA SUBCARINAL. PRESENTACIÓN DE UN CASO CON PAAF Y CORRELACIÓN CITO-HISTOLÓGICA

**Carolina Estefanía Haro Haro; Anas Chaachou Charradi; Susana Ubalde; Tamara de la Concepción Martínez; Jordi Temprana-Salvadó; Carmela Iglesias; Carme Dinarès.**

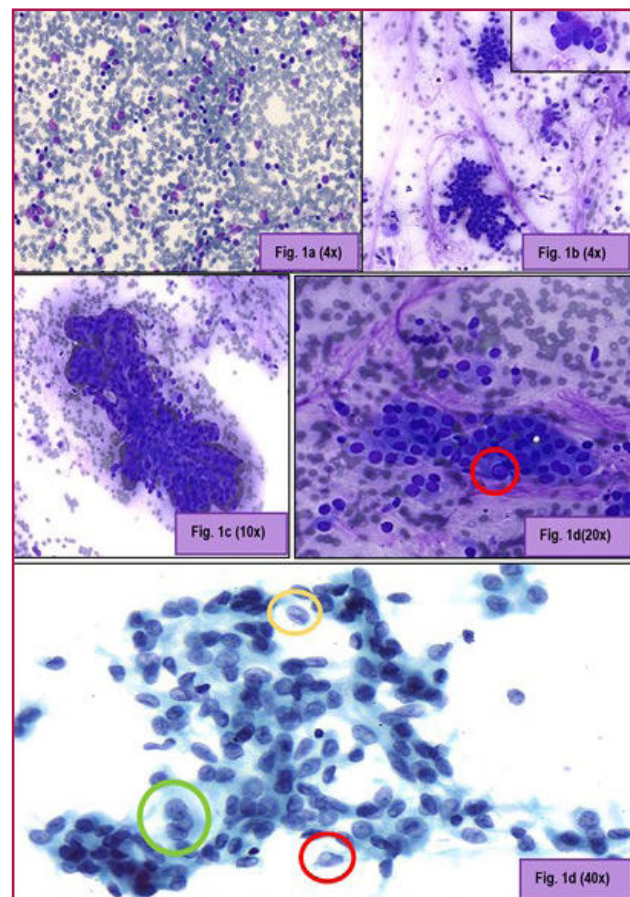
*Servicio de Anatomía Patológica; Hospital Universitario Vall d'Hebron Barcelona.*

## CASO CLÍNICO

Varón de 60 años, con antecedente de carcinoma papilar de tiroides tratado con tiroidectomía total, vaciamiento ganglionar del compartimento central más radio yodo en el 2016 y vaciamiento ganglionar latero-cervical izquierdo por recidiva ganglionar (2020), sin evidencia de enfermedad residual actual, que acude a emergencias en enero del 2023 por dolor opresivo centro-torácico en reposo, que mejora con la inspiración profunda. Descartada la etiología cardíaca isquémica, en la TAC de tórax se identificaron varios ganglios linfáticos mediastínicos aumentados de tamaño, en territorio paratraqueal bajo, hiliares bilaterales y subcarinal. Además, se observaron múltiples nódulos pulmonares, sólidos, de pequeño tamaño, y distribución multilobar bilateral, el mayor de 6 mm en lóbulo inferior izquierdo. Para establecer el diagnóstico, se realizó una PAAF (punción aspiración con aguja fina) de la adenopatía mediastínica subcarinal mediante control por EBUS (Endo Bronchial Ultra Sound).

## Estudio citológico

En las extensiones citológicas se identificaba celularidad linfoide polimorfa representativa del ganglio linfático, células bronquiales contaminantes y células epiteliales dispuestas en patrón pseudopapilar que presentaban un citoplasma eosinófilo, bien delimitado y un núcleo central, redondeado, con cromatina clara, de aspecto lavado, hendiduras y pseudoinclusiones intranucleares (Figura 1). No se observaron figuras de mitosis ni necrosis.



**Figura 1:** PAAF ganglio subcarinal. Dick Quick-Papanicolau a) celularidad linfoide polimorfa, b) celularidad bronquial, c) celularidad neoplásica epitelial de arquitectura pseudopapilar, d) Detalle de células neoplásicas epiteliales pseudoinclusiones intranucleares (color rojo), hendiduras intranucleares (color amarillo) e hipocromasia nuclear (color verde).

**Diagnóstico diferencial**

Al valorar en conjunto la presentación clínica y los hallazgos citológicos encontrados, el diagnóstico diferencial se plantea entre un adenocarcinoma de pulmón subtipo papilar y una metástasis de un carcinoma papilar de tiroides.

Las características citológicas que se observan en estas dos entidades se resumen en la (Tabla 1.)

	Adenocarcinoma de pulmón subtipo papilar:	Carcinoma papilar de tiroides
Patrón	Grupos pseudopapilares	
Citoplasma	Eosinófilos, bien delimitados	
Núcleo	Cromatina fina, hendiduras o pseudoinclusiones nucleares, con nucléolos pequeños o discretos	
Otros elementos que se pueden encontrar		Ocasionalmente la presencia de células gigantes epitelioides o cuerpos de psammoma.
IHQ	Napsina A +/- (+ en 75-80%) TTF1 +/- (+ en 75-80%) Pax 8- Tiroglobulina -	Napsina A - TTF1+ Pax8+ Tiroglobulina +
Molecular	Mutación de BRAF, KRAS O EGFR Fusión de RET.	

Tabla 1. XXXX

Puesto que ambas entidades comparten las mismas características citomorfológicas, en este caso, empleamos técnicas inmunohistoquímicas sobre el bloque celular (Figura 2). Realizamos una tinción para

tiroglobulina (Figura 2), en la que observamos una expresión positiva en la celularidad tumoral, lo cual permitió establecer el diagnóstico.

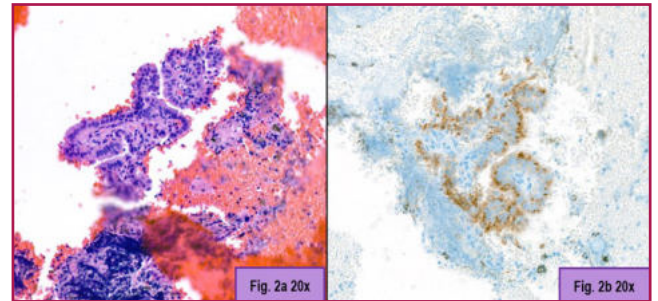


Figura 2: Bloque celular: a) Homatoxilina (HE): celularidad neoplásica de arquitectura papilar, b) positividad para la técnica inmunohistoquímica: Tiroglobulina

El diagnóstico de la PAAF del ganglio subcarinal fue de: positivo para células malignas, compatible con metástasis de carcinoma papilar de tiroides.

Unos meses más tarde, se realizó la exéresis del ganglio subcarinal estudiado (Figura 3). En el estudio histológico se observaba un ganglio de arquitectura alterada por una infiltración difusa de celularidad neoplásica de arquitectura papilar, con núcleos claros, hendiduras, pseudoinclusiones intranucleares y nucléolos pequeños, las mismas características ya identificadas en la citología, existiendo una correlación cito-histológica exacta.

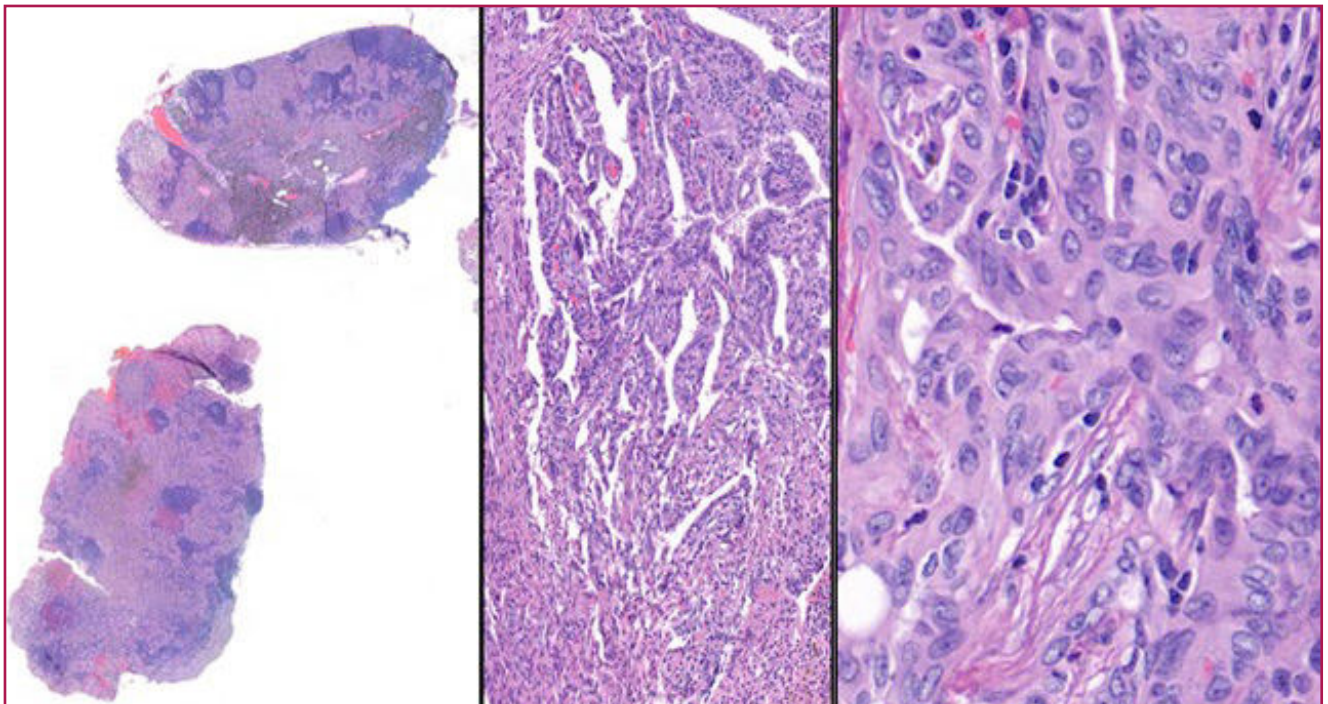


Figura 3: Ganglio linfático subcarinal (HE): hallazgos histológicos compatible con metástasis de carcinoma Papilar

### DISCUSIÓN

El carcinoma papilar de tiroides es la neoplasia maligna primaria más frecuente de la glándula tiroidea. Representa casi el 80 % de todos los casos. Se presenta entre la 3ª y la 5ª década de la vida, siendo las mujeres las más frecuentemente afectadas. Su comportamiento clínico suele ser indolente con buen pronóstico y con tasas de supervivencia a 5 años cercanas al 95-97 % (1). Las metástasis a distancia son poco comunes siendo la localización más frecuente los ganglios linfáticos cervicales, sin embargo, existen registradas en la literatura otras localizaciones menos frecuentes como son el pulmón, hígado, páncreas, riñón, ovario, músculo, pleura, el timo, la piel, las glándulas submandibulares, las glándulas suprarrenales, la órbita, el cerebro y el seno esfenoidal.

La literatura menciona que la supervivencia global disminuye si existen metástasis a distancia, observándose más frecuentemente en algunas variantes de carcinoma papilar entre las cuales se menciona el subtipo células altas y el carcinoma micropapilar (2).

En un extendido citológico las características importantes para sospechar esta entidad son la presencia de imágenes de pseudoinclusiones intranucleares y hendiduras nucleares, la positividad de la inmunohistoquímica de tiroglobulina nos permite confirmar su diagnóstico (3).

### CONCLUSIÓN

El carcinoma papilar de tiroides y el adenocarcinoma de pulmón patrón papilar comparten características citomorfológicas superponibles, que dificultan su diagnóstico. La PAAF es una herramienta útil para el diagnóstico de ambas entidades. Las técnicas inmunohistoquímicas, así como el conocer los antecedentes patológicos del paciente permiten una correcta orientación y establecer el diagnóstico. ■

#### Bibliografía

1. Shastri, M, Kundu, R, Rohilla, M, et al. Cytopathology of the distant metastasis of papillary carcinoma of thyroid. *Diagnostic Cytopathology*. 2022; 50(8): 386- 393. doi:10.1002/dc.24969.
2. Rodríguez, EF, Dacic, S., Pantanowitz, L., Khalbuss, WE y Monaco, SE (2015), Citopatología del adenocarcinoma pulmonar con un patrón histológico único utilizando la propuesta de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón/Sociedad Torácica Americana/ Clasificación de la Sociedad Respiratoria Europea (IASLC/ATS/ERS). *Citopatología del cáncer*, 123: 306-317)
3. Syden A. Ali, Edmund S. Cibas. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*



# AVANÇOS EN EL CANVI DE PROTOCOL DE CRIBRATGE DE CÀNCER DE COLL UTERÍ: AVALUACIÓ DELS PRIMERS PILOTS

**Claudia Robles; Paula Peremiquel.**

*Oficina Tècnica de Cribratge de Càncer de Coll Uterí, Programa de Detecció Precoç del Càncer de Coll Uterí. Unitat d'Informació i Intervencions en Infeccions i Càncer, Programa de Recerca en Epidemiologia del Càncer - Institut Català d'Oncologia. Institut d'Investigació de Bellvitge -IDIBELL. Centro de Investigación Biomédica en Red, Epidemiología y Salud Pública – CIBERESP (CB06/02/0073); Hospitalet de Llobregat, Barcelona.*

## 1. El cribratge de càncer de coll uterí a Catalunya: context i situació actual.

A finals del 2018, es va emetre un Reial Decret (1) que indica la necessitat de passar del cribratge oportunista al poblacional i d'implementar la prova de detecció de VPH com a prova primària de cribratge de càncer de coll uterí en dones  $\geq 35$  anys. La citologia i el genotipat parcial s'estableixen com a proves de triatge per a les dones VPH positives. La norma preveu la implementació del nou model de cribratge de manera progressiva per a que a finals de 2024 totes les Comunitats Autònomes hagin iniciat aquest programa i en el termini de 10 anys, al 2029, la cobertura d'invitació a participar s'aproximi al 100 %.

Al 2019 s'inicià a Catalunya un pilot per a implementar la prova de detecció de VPH a partir dels 30 anys d'edat, d'acord amb la evidència internacional que avala l'inici a aquesta edat, a la zona de SAP Muntanya de Barcelona (2).

La seva durada prevista era de 6 mesos i a partir de llavors la intenció era estendre la prova de detecció de VPH a altres territoris. Com a conseqüència de la pandèmia causada pel SARS-CoV-2, a l'any 2021 es decideix iniciar un altre pilot a la Regió Metropolitana Sud de Barcelona per també implementar l'auto mostra i així recuperar els nivells de participació mantenint la distància social necessària i avaluar-ne el seu ús en el futur programa poblacional de Catalunya (3) (Figura 1).

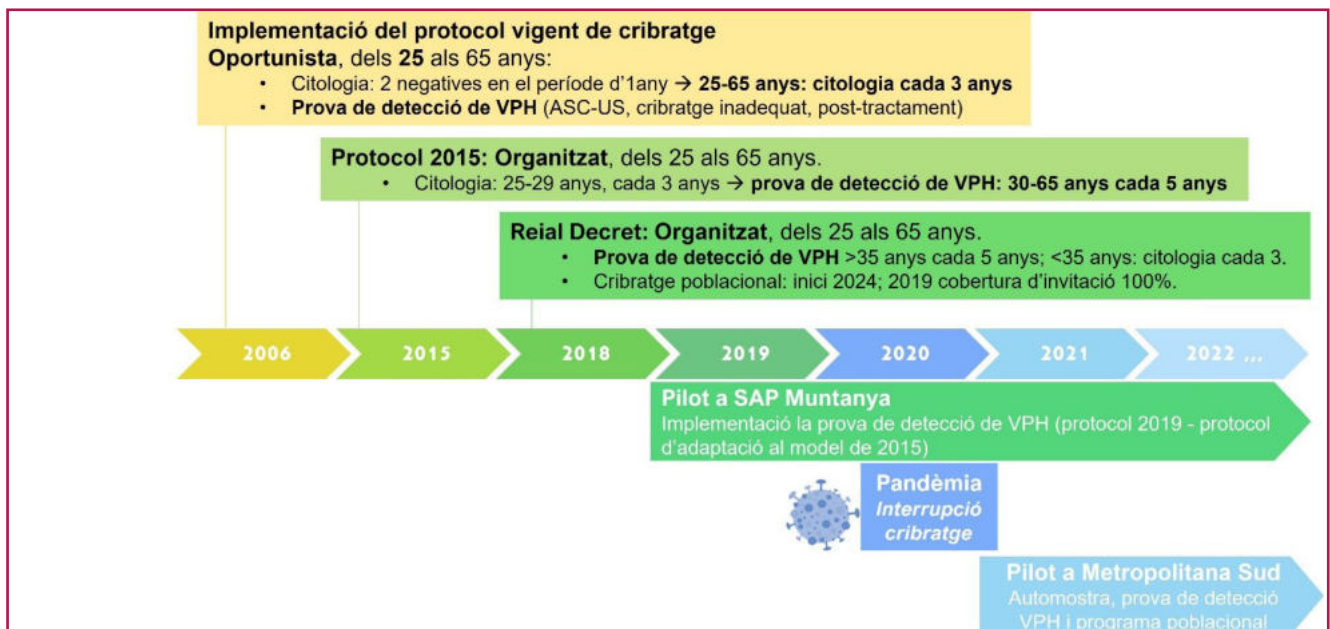


Figura 1. El cribratge de CCU a Catalunya.

### 2. Els pilots per al canvi de protocol de cribratge de càncer de coll uterí a Catalunya

Actualment a Catalunya s'hi estan realitzant dos pilots:

- 1) Pilot a SAP Muntanya (Barcelona i Montcada i Reixac) per al pas de citologia a prova de detecció de VPH com a prova de cribratge primària en les dones majors a 30 anys, mantenint el cribratge oportunista.
- 2) Pilot a SAP Delta (Regió Metropolitana Sud de Barcelona) per a implementar l'ús de l'automostra i la prova de detecció de VPH en les dones de 30 anys o més i el pas d'un programa de cribratge oportunista a poblacional.

El pilot a SAP Muntanya s'inicia a l'octubre de 2019 a Montcada i Reixac i els barris de Sant Andreu, Nou Barris i Horta de Barcelona. Posteriorment, al juliol de 2021 s'inicia el pilot a la Regió Metropolitana Sud de Barcelona, a l'ASSIR d'El Prat de Llobregat en una primera fase i, posteriorment, al juny de 2022 amb l'ampliació a l'ASSIR Gavà (Begues, Botigues de Sitges, Castelldefels, Gavà, Sant Climent de Llobregat i Viladecans).

Els objectius generals dels pilots són:

1. Establir els nous circuits assistencials, tant a nivell de proves a realitzar (introducció de citologia líquida i canvi a prova de detecció de VPH, així com la introducció de l'automostra a la Regió Metropolitana Sud de Barcelona) com de maneig clínic de les pacients (maneig basat en el risc de CIN3+).
2. Establir els procediments a nivell de laboratori i els circuits de processament i maneig de les mostres recollides per al processament reflex de mostres positives o anormals a SAP Muntanya, així com els procediments per a la prioritització de citació i processat de mostres per a citologia de triatge posterior a un resultat positiu amb automostra a la Regió Metropolitana Sud de Barcelona.
3. Establir un programari bàsic de gestió del programa de cribratge i validar el correcte funcionament dels canvis en els sistemes d'informació (integracions entre sistemes i disseny de nous formularis per al registre estructurat de les exploracions i les peticions de proves) així com dels circuits assistencials per a la vinculació de les pacients entre els diferents nivells assistencials.

4. Avaluar l'adherència als protocols (canvis de proves), circuits assistencials i algorismes de maneig clínic, ús de nous formularis de recollida de dades, etc.

5. Avaluar la qualitat dels processos i l'impacte en recursos i en càrrega assistencial, tant als ASSIR com als hospitals de referència.

A més a més, el pilot a la Regió Metropolitana Sud de Barcelona també busca dissenyar l'estratègia d'invitació al cribratge i establir les bases per a la creació i la posada en marxa de la primera Oficina Tècnica de Cribratge (OTC) per a la invitació i gestió de les participants al llarg del procés de cribratge i del futur programa de cribratge poblacional organitzat.

A continuació es proporciona informació més detallada d'aquests dos pilots i els principals resultats de la seva avaluació.

#### 2.1 Avaluació del pilot a SAP Muntanya.

Els resultats i conclusions que es detallen a continuació respecte l'avaluació del pilot a SAP Muntanya fan referència, principalment, a l'avaluació en relació a l'adherència dels professionals al protocol i l'impacte en recursos.

Fins al setembre de 2021, en un període de 2 anys, 16.424 dones van ser cribrades. Això representa un 13.9 % de la població elegible de l'àrea de SAP Muntanya. Assumint que es volen assumir unes cobertures d'almenys el 70 % de la població cribrada cada 5 anys al programa poblacional, l'activitat de cribratge haurà de ser com a mínim del doble de l'observada.

L'adherència al protocol en quant a la prova de cribratge a realitzar va ser satisfactòria, ja que es va realitzar la prova indicada a més del 90 % de les dones cribrades (Taula 1). Tanmateix cal destacar la realització inadequada de la prova co-test en aproximadament el 8 % de les dones entre 30-65 anys. Ja que aquesta franja d'edat és la més ampla, un 71 % dels co-test realitzats no estaven indicats. Aquesta falta d'adherència té tres conseqüències a destacar: el processament de citologies innecessàries, la realització de seguiments o colposcòpies innecessàries a dones amb molt baix risc de lesió prevalent i els costos econòmics, inclosos recursos humans, associats.

Edat	Citologia		VPH		Co-test		TOTAL
	N	%	N	%	N	%	N
16-24	54	78.3 %	2	2.9 %	13	18.8 %	69
25-29	1932	<b>90.7%</b>	97	4.6%	101	4.7%	2130
30-65	65	0.5%	12540	<b>91.7%</b>	1069	7.8%	13674
65+	13	2.4%	218	<b>39.6%</b>	320	<b>58.1%</b>	551

Taula 1. Adherència a la prova de cribratge indicada segons edat

A nivell de prevalença de resultats anormals, s’ha observat un 19,5 % d’anormalitat de citologia en dones de 25-29 anys. Aquesta prevalença és superior a l’esperada però és consistent amb una tendència a l’augment observada en un anàlisi retrospectiu de les dades poblacionals de cribratge a Catalunya (dades no publicades). La positivitats per VPH també és superior a l’esperada (11.6 % versus 10 % observat en l’estudi CLEOPATRE (4). Aquesta major prevalença es deguda a una major prevalença de l’esperada per a VPH 16/18 (4 % observat versus el 2 % a l’estudi CLEOPATRE).

La implementació de una conducta clínica basada en risc pel qual només es deriva a colposcòpia a aquelles dones amb un risc de HSIL/CIN3+ superior al 5 % en comptes de totes aquelles dones amb un resultat de VPH positiu ha resultat en una taxes de derivació a colposcòpia assumibles. En dones de 30-65 anys, d’acord amb l’algorisme clínic utilitzat a SAP Muntanya (derivació a colposcòpia de totes les dones amb un VPH positiu excepte aquelles amb un VPH no 16/18 i citologia normal), el 6,9 % van ser derivades a colposcòpia versus

el 5,9 % que van ser derivades al 2018 d’acord al protocol de 2006.

La detecció precoç d’aquests resultats va facilitar la implementació de mesures correctives a temps. L’avaluació d’aquest pilot ha destacat la necessitat d’emfatitzar els canvis realitzats al protocol del 2006 diferents a les novetats del canvi de prova i de maneig clínic, la necessitat de realitzar una monitorització periòdica i d’obtenir i donar feedback als professionals sanitaris implicats.

## 2.2. El pilot a la regió Metropolitana Sud de Barcelona: avaluació preliminar.

El Pilot a la Regió Metropolitana Sud de Barcelona planteja canvis a nivell de model de cribratge al esdevenir el pilot per a implementar el canvi de cribratge oportunista a poblacional i comportar l’ús de l’auto mostra. En aquest pilot s’incorpora la participació de les farmàcies com a punt d’entrega i de recollida del material d’auto mostra (Figura 2).

Des de l’inici del pilot i fins al 31/01/2023, s’han derivat 3.425 dones per al cribratge amb auto mostra des dels ASSIRs participants, de les quals 3.255 dones han estat elegibles per a participar. Entre elles, un 84 % han recollit el material per realitzar l’auto mostra i un 76 % d’elles han retornat la mostra. El detall de les dades d’avaluació preliminar del pilot per ASSIR i ABS es mostra a la Taula 2.



Figura 2. Circuit de cribratge amb auto mostra.

## CITOCULTURAL: AVENÇOS EN EL PROGRAMA DE CRIBAT DE CÈRVIX

	Dones elegibles i convidades al pilot	Dones que han recollit el material a la farmàcia	Dones que han participat retornant al mostra a la farmàcia
ABS El Prat de Llob. 1	718	626 (87 %)	589 (82 %)
ABS El Prat de Llob. 2	839	730 (87 %)	691 (82 %)
ABS El Prat de Llob. 3	382	321 (84 %)	296 (77 %)
<b>TOTAL ASSIR El Prat</b>	<b>1.939</b>	<b>1.677 (86%)</b>	<b>1.576 (81%)</b>
ABS Begues	42	35 (83%)	29 (69%)
ABS Castelldefels 1	278	201 (72%)	188 (68%)
ABS Castelldefels 2	88	60 (68%)	54 (61%)
ABS Gavà 1	192	167 (87%)	154 (80%)
ABS Gavà 2	205	159 (78%)	143 (70%)
ABS Viladecans 1	150	120 (80%)	111 (74%)
ABS Viladecans 2	165	136 (82%)	121 (73%)
ABS Viladecans 3	196	155 (79%)	145 (74%)
<b>TOTAL ASSIR Gava</b>	<b>1.316</b>	<b>1.033 (78%)</b>	<b>945 (72%)</b>
<b>Total pilot automostra</b>	<b>3.255</b>	<b>2.719 (84%)</b>	<b>2.470 (76%)</b>

**Taula 2.** Resultats de participació al pilot amb automostra per ABS (Dades des de l'inici del pilot (juliol 2021) fins a 31/01/2023).

### Dades des de l'inici del pilot (juliol 2021) fins a 31/01/2023

Des de l'inici d'aquest pilot i arrel de l'aprenentatge previ al pilot de SAP Muntanya, s'ha realitzat un monitoratge continuat de l'activitat per tal de poder donar una resposta ràpida a qualsevol incidència i implementar millores de manera continuada al pilot. Els resultats preliminars apunten a una elevada acceptació de l'automostra a la població i posen de manifest la necessitat de seguir optimitzar processos, tant a nivell d'integracions informàtiques com d'automatització dels processos al laboratori.

En els propers anys es preveu una extensió d'aquest model de cribatge, amb automostra i prova de detecció de VPH per a les dones entre 30 i 65 anys, a tota Catalunya, amb la consolidació de circuits i el pas a un programa de cribatge poblacional organitzat. ■

### Bibliografia

1. Orden SCB/480/2019, de 26 de abril, por la que se modifican los anexos I, III y VI del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. Boletín Oficial del Estado núm. 101, de 27 de abril de 2019, páginas 43018 a 43028. Accessible a: <https://www.boe.es/eli/es/o/2019/04/26/scb480/dof/spa/pdf>
2. Von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. Papillomavirus Research. 2015;1:22-31.
3. Ibáñez R. El cribado de cáncer de cuello uterino en Cataluña a: CITOPAT.CAT La revista de la Societat Catalana de Citopatologia. Societat Catalana de Citopatologia Oct 2021;13:32-3. ISSN: 2013-5238
4. Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study. J Med Virol. 2012 Jun;84(6):947-56.

# CARCINOMA DE DUCTES SALIVALS, DESCRIPCIÓ D'UN CAS I REVISIÓ DE LA NOSTRA SÈRIE

**D.Olabarri; CM.Blázquez; Ll. Garcia; FI. Aguirre; MR. Escoda.**

*Parc Taulí Hospital Universitari; Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí; Universitat Autònoma de Barcelona; Sabadell.*

## INTRODUCCIÓ

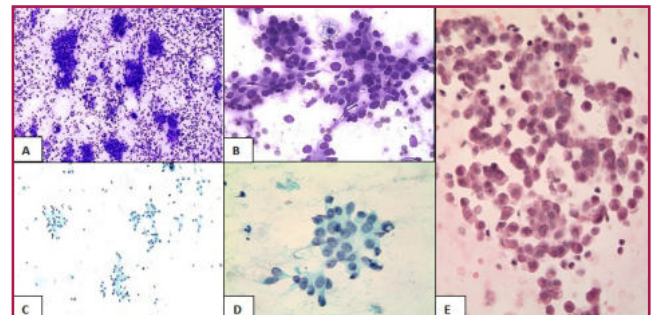
El carcinoma de ductes salivals (CDS) és un tumor d'alt grau que representa el 9 % de tots els tumors malignes de glàndula salival. S'origina a partir de cèl·lules del conducte excretor glandular. Més del 85 % es produeixen a la glàndula paròtida, amb una incidència màxima entre la sisena i setena dècada i més freqüentment en homes. Clínicament debuta com a massa de creixement ràpid, i en un 25 % dels casos amb símptomes relacionats amb l'afectació del nervi facial (dolor i paràlisi facial). Histològicament, el CDS sovint es compara amb el carcinoma ductal de mama tipus comedo d'alt grau. Pot aparèixer de novo o bé com a forma més freqüent de malignitat en el carcinoma ex adenoma pleomòrfic.

## CAS CLÍNIC

Home de 57 anys que com a antecedents d'interès presenta diabetis mellitus tipus II i obesitat, que consulta per una paràlisi facial progressiva amb una RM (externa) que informa d'edema glandular i nòduls intraparotidis. Es realitza una ecografia al nostre centre en la que s'observa a la glàndula paròtida dreta, una lesió sòlida i marcadament hipoeoica, heterogènia de marges irregulars i amb escassa senyal doppler, localitzada a terç mig submandibular. Es tracta d'una lesió d'aspecte infiltratiu, sospitosa de neoplàsia maligna. Es realitza PAAF, de la que es processen extensions citològiques tenyides amb DQ i PAP, juntament amb bloc cel·lular.

En l'estudi citològic s'observen unes extensions i bloc cel·lular de fons hemàtic, constituïdes per moderada cel·lularitat de mida mitjana, disposades en grups cohesius i ocasionalment amb tendència a la dehisència, amb moderada anisonucleosi, nuclis irregulars, cromatina granular, nuclèol evident i quantitat variable de citoplasma ocasionalment elongat (Figura 1).

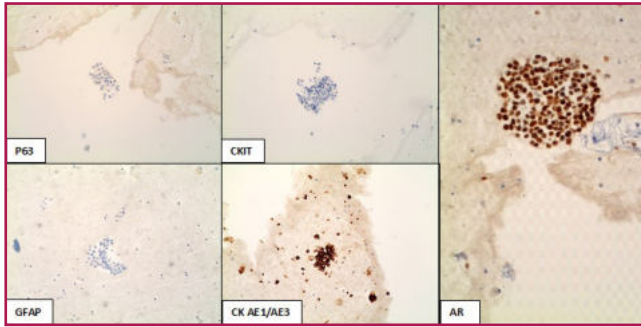
Amb aquestes troballes citològiques i revisant la bibliografia, el diagnòstic diferencial s'orienta als tumors d'alt grau de glàndula paròtida, com el carcinoma mucoepidermoide, el carcinoma de ductes salivals, el carcinoma ex adenoma pleomòrfic, l'adenocarcinoma (NOS), el carcinoma escatós, el carcinoma de cèl·lula petita i les metàstasis, que malgrat que no sigui una localització freqüent, mai es pot descartar, així com el carcinoma mioepitelial i el carcinoma adenoide quístic de patró sòlid.



**Figura 1:** Extensions citològiques i bloc cel·lular: A. DQ (10x), B. DQ (20x), C. PAP (10x), D. HE (40x), E. HE (40x)

Es realitza estudi immunohistoquímic mostrant negativitat per a P63, CKIT, GFAP, S100 i ACTINA i positivitat per citoqueratina AE1/AE3 i receptors d'andrògens (AR) (Figura 2). Amb aquests resultats, es diagnostica citològicament de positiu per a cèl·lules malignes de carcinoma (Milan VI) amb una nota en la que es comenta que la positivitat dels receptors d'andrògens suggereixen que es tracti d'un CDS com a primera opció. Es decideix a comitè la realització d'un PET-TAC, on s'identifica una lesió hipermetabòlica a lòbul superficial i profund de paròtida dreta, amb extensió per continuïtat a espai parafaringi i amb probable afectació de la branca trigeminal V3, i no s'observen adenopaties de mida i/o activitat significatives, ni lesions a distància suggestives de metàstasi.

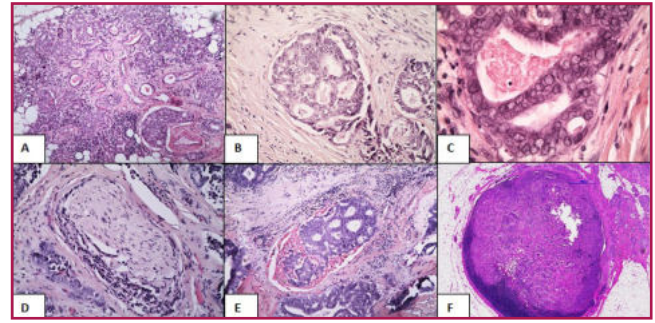
## CITOTÈCNICS



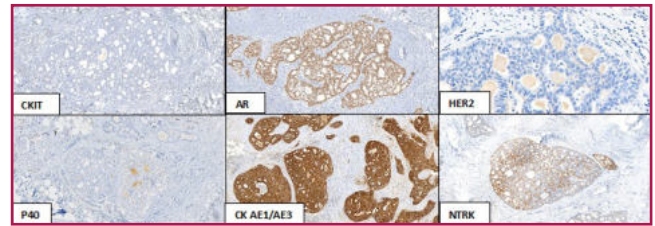
**Figura 2:** Estudi immunohistoquímic del bloc cel·lular.

Se li realitza parotidectomia radical observant-se una neoplàsia de 4,2x3,4 cm de marges mal delimitats i buidament dels nivells II-III dret. A l'estudi histològic s'observa una proliferació cel·lular de patró cribriforme amb patró infiltratiu que sembla contactar àmpliament amb els marges, amb invasió de teixits tous periglandulars. Aquestes cèl·lules presenten característiques similars a les descrites a la citologia: cèl·lules amb nuclis irregulars, cromatina granular i presència de nuclèol.

També s'identifica presència d'invasió perineural, angiolímfàtica i metastasi a 13/33 ganglis (Figura 3). Es realitza estudi immunohistoquímic mostrant negativitat per a P40, P63, ER, PR i CKIT i positivitat per a citoqueratina AE1/AE3 i AR (Figura 4). Amb aquests resultats el diagnòstic histològic és de carcinoma de ductes salivals amb un estadiatge pT4a pN3b.



**Figura 3:** Imatges histològiques: A. Invasió a teixits tous (10x), B. Disposició en patró cribriforme (20x).



**Figura 4:** Estudi immunohistoquímic.

Al tractar-se d'una neoplàsia maligna en estadiatge avançat, el pacient és tributari de tractament coadjuvant QT +/- RT i es sol·licita estudi molecular per identificació de possibles dianes terapèutiques.

Es realitza determinació de Her-2 com a primera aproximació per IHQ amb resultat negatiu (0+) i alhora un PAN-NTRK (NTRK 1,2 i 3) amb resultat positiu (Figura 4). Es realitza PCR (Assaig GeneFusion Idylla) per a determinar quin dels tres gens es troba reordenat, en el que es detecta augment d'expressió de l'ímbalance del gen NTRK 3.

ANY	SEXE	EDAT	LOCALITZACIÓ	PAAF PRÈVIA	B(x)	ESTADITATGE
2008	Home	81	Submaxil·lar D	PPCM Carcinoma	CDS	pT1
2010	Home	87	Paròtida D	PPCM Carcinoma	CDS	pT4a pN2b
2013	Home	68	Paròtida E	Material necroinflamatori	CDS	pT1 pN0
2016	Home	60	Paròtida D	PPCM Carcinoma d'alt grau	CDS	pT2 pN1
2019	Home	68	Paròtida D	Cèl·lules atípiques sospitoses de malignitat	CDS	pT1 pN0
2021	Home	56	Submaxil·lar D	Escasses cèl·lules atípiques	CDS	pT3 pN3b
2022	Home	57	Paròtida D	PPCM Carcinoma	CDS	pT4 pN3b

**Taula 1.** Resultats sèrie 2008-2023

Es comença tractament amb QT i el pacient refereix persistència de dolor. Es realitza un TAC de seguiment en el que s'observen canvis post cirurgia en relació a parotidectomia total i buidament ganglionar dret. S'identifiquen imatges de disseminació perineural a través del nervi v3 dret i extensió intracraneal a través del foramen oval, que són tractables amb RT. Tot i que el pacient es candidat a tractar-se amb inhibidors de NTRK, no entra a l'assaig clínic per no tenir malaltia mesurable.

A l'últim TAC hi ha dubtosa persistència d'extensió intracraneal (valorar RM dirigida), i aparició de lesió hipermetabòlica òssea a l'iliaca dreta, suggestiva de metàstasi.

## RESULTATS I CONCLUSIONS

Del 2008 fins el 2023, en el nostre centre s'han diagnosticat set casos de CDS (Taula 1). De les nostres dades podem extreure que tots els pacients són de sexe masculí, amb una edat mitjana de 68 anys i amb una localització del 71,4 % a glàndula paròtida. En un 85,7 % dels casos la PAAF prèvia va orientar-se de malignitat, ja sigui amb diagnòstic de carcinoma o de cèl·lules atípiques (en casos amb escassa representació de la lesió). La major part dels casos es diagnostiquen en un estadiatge localment avançat.

El CDS és un tumor d'alt grau de glàndula salival poc freqüent, agressiu i de mal pronòstic, amb una taxa de supervivència de 35-65 % als 5 anys. Tot i que és una neoplàsia infreqüent, és important tenir-la en compte dins del diagnòstic diferencial de tumors d'alt grau. En quant a les característiques citològiques acostumen a ser extensions amb abundant cel·lularitat, que es poden disposar en grups papil·lars, cribiformes i en plaques. Les cèl·lules són poligonals, amb abundant citoplasma, en ocasions vacuolat o granular i amb nuclis pleomorfs, hiper cromàtics i amb nuclèol evident. Podem observar material necròtic i figures de mitosi.

Els receptors d'andrògens és un marcador característic per aquest tipus de tumor (86 %), també poden presentar positivitat per citoqueratines (CK7, AE1/AE3) i negativitat per a RE, Progesterona i S100.

El tractament recomanat és cirurgia radical i buidament cervical ipsilateral, amb coadjuvència de QT +/- RT.

Els biomarcadors com l'HER 2 i l'NTRK poden ajudar a dirigir el tractament en estadis localment avançats. Existeixen estudis favorables amb trastuzumab, en cas de ser HER-2 positiu, i amb inhibidors específics d' NTRK, en cas de tenir reordenament de NTRK.

La PAAF és un mètode útil i mínimament invasiu que pot ajudar a tipificar les diferents lesions de glàndula salival. Per altra banda, un diagnòstic adequat i precoç és important per un correcte tractament. ■

### Bibliografia

1. Salivary Duct Carcinoma: Updates in Histology, Cytology, Molecular Biology, and Treatment Masato Nakaguro, MD, PhD 1,2; Yuichiro Tada, MD, PhD 3; William C. Faquin, MD, PhD 1; Peter M. Sadow, MD, PhD 1; Lori J. Wirth, MD 4; and Toshitaka Nagao, MD, PhD 5.
2. A 20-Year Review of 75 Cases of Salivary Duct Carcinoma Mark R. Gilbert, MD; Arun Sharma, MD, MS; Nicole C. Schmitt, MD; Jonas T. Johnson, MD; Robert L. Ferris, MD, PhD; Umamaheswar Duvvuri, MD, PhD; Seungwon Kim, MD.
3. Salivary Duct Carcinoma: A Clinical And Histologic Review With Implications For trastuzumab Therapy Vishad Nabili, MD, 1 Jesse W. Tan, MD, 1 Sunita Bhuta, MD, 2 Joel A. Sercarz, MD, 1 Christian S. Head, MD 1.
4. Salivary Duct Carcinoma Cytologically Diagnosed Distinctly From Salivary Gland Carcinomas With Squamous Differentiation Akihiko Kawahara, C.T., Ph.D., 1\* Hiroshi Harada, D.D.S, Ph.D., 2 Jun Akiba, M.D., Ph.D., 3 and Masayoshi Kage, M.D., Ph.D. 1 HER2 Positivity in Histological
5. Subtypes of Salivary Gland Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis Kristian Egebjerg 1\*, Cecilie Dupont Harwood 2, Nina Claire Woller 3, Claus Andrup Kristensen 1 and Morten Mau-Sørensen 1.
6. Androgen Receptor Pathway in Salivary Gland Cancer Alan L. Ho, MD, PhD 1,2.
7. Novel therapeutic targets in salivary duct carcinoma uncovered by comprehensive molecular profiling Stacey M. Gargano 1 | Wijendra Senarathne 2 | Rebecca Feldman 2 | Elena Florento 2 | Phillip Stafford 2 | Jeffrey Swensen 2 | Semir Vranic 3 | Zoran Gatalica 2.
8. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. James P. Solomon 1, Irina Linkov 1, Andrea Rosado 1, Kerry Mullaney 1, Ezra Y. Rosen 2, Denise Frosina 1, Achim A. Jungbluth 1, Ahmet Zehir 1, Ryma Benayed 1, Alexander Drilon 2,3, David M. Hyman 2,3, Marc Ladanyi 1, Anthony N. Sireci 4, Jaclyn F. Hechtman 1.

# METÀSTASI DE CARCINOMA METAPLÀSTIC MAMARI A PULMÓ, UN REPTA DIAGNÒSTIC A RAÓ D'UN CAS

**Alexandra Matrero Ferrer; Eider Rodiño Díaz; Oriol Gibert Vigué; Alba Zanca Càlix; Alejandro Lozano Figueras; Eva Mancebo Marco; Rosa María Campos de Pablo; María Cruz García Díaz; Nuria Baixeras Gonzalez.**  
Hospital Universitari de Bellvitge; Hospitalet de Llobregat.

## INTRODUCCIÓ

El carcinoma metaplàstic de mama és una neoplàsia maligna poc freqüent. La bibliografia és molt limitada i les publicacions solen presentar un número baix de casos, encara menor en casos de punció aspiració amb agulla fina (PAAF). Així doncs és complicat obtenir conclusions extrapolables(1). Presentem un cas del nostre hospital, i a propòsit d'aquest cas es realitza revisió i discussió de la literatura.

## HISTORIA CLÍNICA

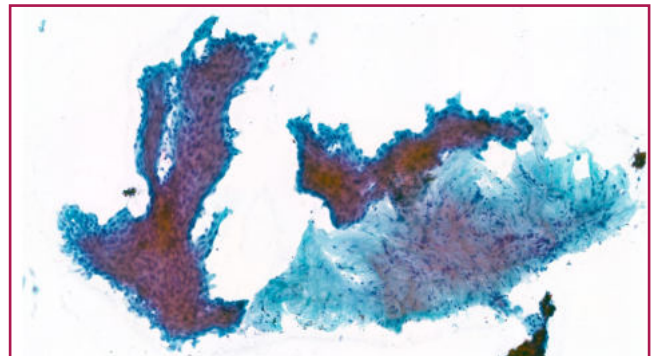
Dona de 78 anys fumadora passiva pel marit i antecedents oncològics familiars amb mare èxitus per tumor cerebral.

Arriba al nostre hospital derivada del CAP per ulceració i sagnat de mugró de mama esquerra amb detecció de nòdul sòlid-quístic retroareolar sense ganglis axil·lars sospitosos. Es realitza una BAG amb diagnòstic de Carcinoma ductal invasiu grau 3, triple negatiu, CK19, p63 i CK 5/6 positives i ki67 del 80 %. Degut al diagnòstic es decideix abordatge quirúrgic amb mastectomia simple esquerra, i durant l'estudi preoperatori a la radiografia de tòrax es detecta massa pulmonar a lòbul superior dret (LSD). Tot i això es continua amb el pla quirúrgic per posteriorment realitzar estudi d'extensió de la massa pulmonar. La mastectomia revela un carcinoma metaplàstic escamós mamaglobina i GCDFP15 positius, i GATA-3 i SOX-10 negatius.

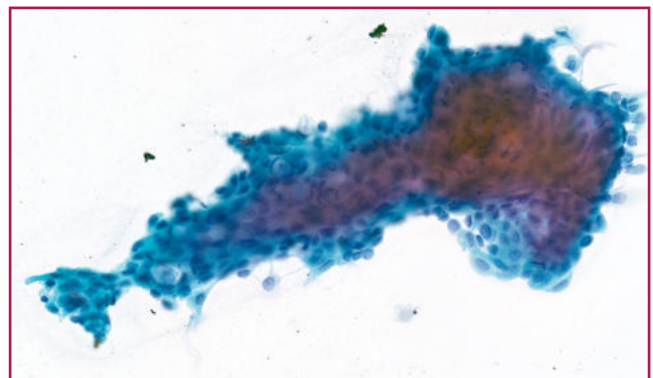
L'estudi d'extensió es realitza per mitjà d'ecobroncoscòpia amb estadificació dels ganglis 4L, 7 i 4R resultant negatius, i raspallat, PAAF i biòpsia de LSD.

## Troballes citològiques

A les extensions citològiques del raspallat i PAAF de massa LSD s'observa cel·lularitat epitelial abundant disposada en petits i grans grups cohesius, d'aspecte sincitial, amb desordre i superposició cel·lular (Figura 1). Les cèl·lules presenten anisonucleosi, cromatina granular i nuclèol prominent, i citoplasmes amplis i densos. Als grups destaca la presència d'algunes cèl·lules amb un vacúol gran que rebutja el nucli (Figura 2).



**FIGURA 1:** Grups epitelials grans amb desordre i solapament cel·lular, associats a fragments d'estroma (PAP 4X)



**FIGURA 2:** Cèl·lules amb citoplasmes densos i anisonucleosi, on destaquen cèl·lules amb vacúol que lateralitza el nucli. (PAP 10X)



## Diagnòstic citològic

El diagnòstic representa un repte al haver de determinar si es tracta de metàstasi de carcinoma metaplàstic escamós de mama o carcinoma escamós primari pulmonar. I és que el CMM tendeix a fer metàstasi a distància, principalment a pulmó i cervell, sense afectació ganglionar, fet que es dona a la nostra pacient. Però, alhora, presenten un major risc de presentar un segon primari (5 % a pulmó).

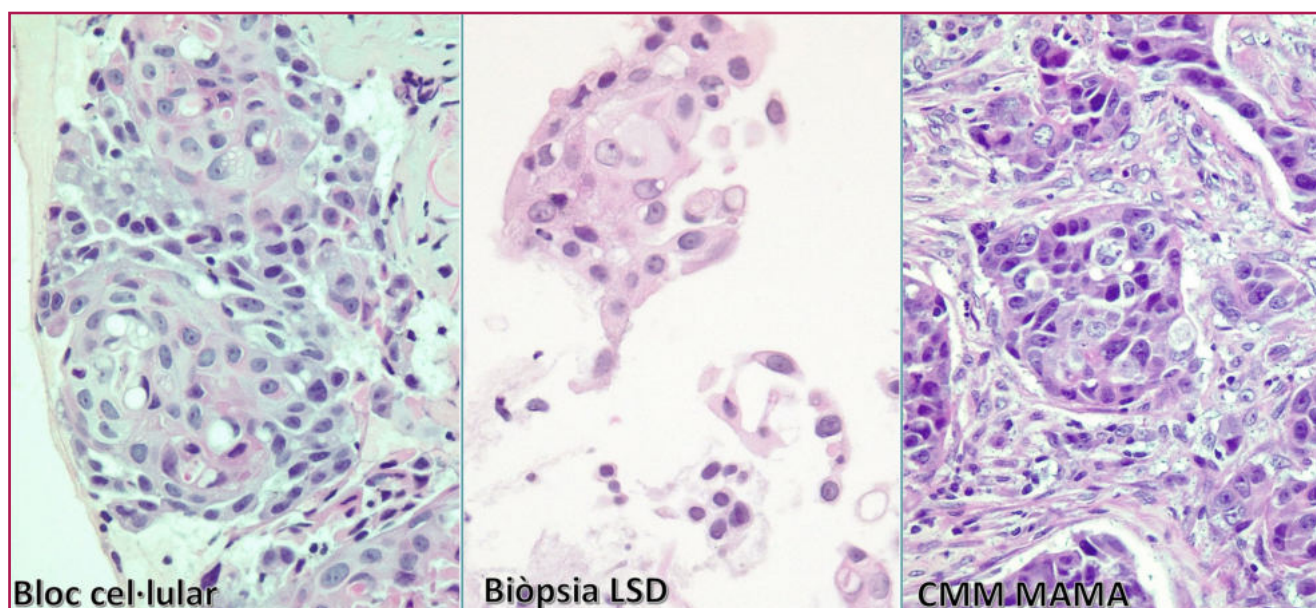
Distingir al pulmó carcinomes escamosos primaris de metàstàtics quan hi ha primaris coneguts a altres regions és un repte pels citotecnòlegs i patòlegs. A diferència dels adenocarcinomes, els carcinomes escamosos no hi ha panells immunohistoquímics que puguin discriminar metàstasi d'escamosos d'altres localitzacions. Ambdós són negatius per TTF-1 i Napsina, i positius per p63, p40 i citoqueratines d'alt pes molecular (CK 5/6). Només la sobreexpressió de p16

es considera un marcador d'infecció d'HPV, i afavoreix el diagnòstic de metàstasi de carcinomes escamosos procedents de la regió orofaríngia i anogenital (2).

I per últim, la possibilitat d'altres diagnòstics com el carcinoma mucoepidermoide (és però molt infreqüent).

El diagnòstic es va basar en la comparativa morfològica entre bloc cel·lular, biòpsia LSD i mostra de CMM mamari (Figura 3). Tots tres, presentaven característiques estructurals similars amb nusos de cel·lularitat escamosa amb nuclis atípics, presència de queratinització i ocasionals cèl·lules amb vacúol que lateralitza el nucli que es tenyien amb blau alcià.

Pel que fa a la immunocitoquímica ambdues localitzacions eren negatives per GATA-3. Mamaglobina i GCDFP15 eren positius en la mama, tot i que s'observava una expressió variable segons les zones arribant a evidenciar-se àrees negatives.



**FIGURA 3:** Comparativa morfològica entre bloc cel·lular, biòpsia LSD i carcinoma metaplàstic escamós de mama. Tots tres presenten nusos de cèl·lules escamoses atípiques, zones de queratinització i cèl·lules amb vacúol que lateralitza el nucli.

Per aquestes raons es va diagnosticar que era més probable una metàstasi del carcinoma metaplàstic de mama que un carcinoma escamós primari pulmonar.

## DISCUSSIÓ

El CMM és una neoplàsia heterogènia que es caracteritza per la diferenciació metaplàstica de l'epiteli neoplàstic cap a cel·lularitat escamosa i/o elements mesenquimals (fusiforme, condroide i ossi). La patogènesi és incerta,

però existeixen diferents hipòtesis: alguns estudis genètics suggereixen un origen monoclonal, altres un origen metaplàstic dels elements sarcomatosos a partir del component carcinomatós (recolzat en que són positius per citoqueratines, S100 i vimentina) i altres que deriven de cèl·lules progenitores diferents. També s'ha suggerit un origen mioepitelial donat que freqüentment són positius per marcadors mioepitelials (CD10, p63 i actina) (3).

És una neoplàsia maligna infreqüent (0,2 a 1 % dels càncers invasius de mama). Sol presentar-se com a masses grans palpables, sense predilecció per cap quadrant i ràpid creixement, en dones majors de 55 anys. Presenten una clínica similar a altres carcinomes invasius mamaris, però tenen pitjor pronòstic amb una taxa de supervivència als 5 anys del 62%.<sup>4</sup> El tractament principal és el quirúrgic, i en diferents estudis s'ha vist que la resposta del CMM a la quimioteràpia sistèmica i neoadjuvant es mínimament efectiva (5).

Macroscòpicament solen presentar-se com tumors circumscrits, a vegades mal delimitats, sense microcalcificacions i poden presentar zones quístiques i/o necròtiques prominents, sobretot els de diferenciació escamosa. Més del 90 % són triple negatiu (ER, PR i HER2). La majoria d'estudis coincideixen que tenen una menor freqüència de metastasi ganglionar (6-26 %) a diferència dels carcinomes invasius grans (>50 %)<sup>5</sup>, però dins dels triple negatiu tendeixen a presentar metastasi a distància (preferentment cervell i pulmó) en absència de ganglis afectats (4).

### Classificació

Al ser una neoplàsia heterogènia la Organització Mundial de la Salut la subclassifica en 6 categories (4):

- Carcinoma adenoescamós de baix grau: cel·lularitat glandular i escamosa.
- Carcinoma de cèl·lules fusiformes: cel·lularitat fusiforme atípica. Poden donar-se zones de diferenciació escamosa i infiltrat inflamatori.
- Carcinoma metaplàstic fibromatosis-like: el 95 % del tumor es compon de cèl·lules fusiformes sense atípia i amb matriu estromal.
- Carcinoma de cèl·lules escamoses pur: solen ser quístics. Constituïts per cel·lularitat escamosa amb diferents graus d'atípia nuclear i pleomorfisme.
- Carcinoma metaplàstic amb diferenciació mesenquimal heteròloga: anteriorment anomenats productors de matriu. Solen estar constituïts per una barreja de components mesenquimals amb diferents graus d'atípia (condroides, ossis, rabdoides i glials) amb àrees carcinomatoses (glandulars i/o escamoses). En alguns casos poden no observar-se les zones carcinomatoses i per tant, es requerirà la positivitat per citoqueratines d'alt pes molecular en els elements sarcomatosos per diferenciar-los de sarcomes primaris de mama (molt infreqüents).
- Carcinomes metaplàstics mixtos: una gran proporció de CMM mostren una barreja de diferents elements metaplàstics, sumats a un element adenocarcinomatós convencional.

### Característiques citològiques i immunocitoquímica

El diagnòstic d'aquesta entitat per mitjà de la PAAF implica un repte. Això es deu a que com s'ha esmentat, solen ser tumors grans, presentant àmplies zones necròtiques i quístiques, i per tant, el mostreig no adequat de la massa pot ser un desavantatge pel diagnòstic citològic. Amb les passades habituals s'obté una representació de menys del 50-25 % de la lesió, i per tant, podem tenir puncions on només estigui representat un dels components de la lesió (6).

La característica comú dels CMM és la presència predominant d'un component diferent al glandular/ductal.

Principals troballes citològiques (6, 7):

- Abundant cel·lularitat polimorfa
- Atípia citològica moderada-marcada
- Cel·lularitat aïllada o en grups
- Presència de cel·lularitat tumoral bifàsica, que pot ser:
  - o Cèl·lules grans, pleomòrfiques d'aspecte fusiforme
  - o Cel·lularitat escamosa atípica
  - o Cèl·lules glandulars atípiques
  - o Cèl·lules gegants multinucleades de característiques benignes (tipus osteoclast)
- Mitosis freqüents
- Presència de matriu mixoide metacromàtica
- Fons amb debris cel·lulars, cel·lularitat inflamatòria, necrosi, queratina, etc.
- Rarament material condroide o ossi maligne

En relació amb la immunocitoquímica dels CMM (4):

- La majoria són negatius per ER, PR i ERB2 (HER2), i positius per citoqueratines d'alt pes molecular (CK 5/6 i CK 14).
- Tenen la característica de presentar positivitat focal de CK en les zones fusocel·lulars, juntament amb vimentina i S-100.
- Solen presentar positivitat per marcadors mioepitelials (CD10, p63 i actina).
- GATA-3 és positiu en el 50 % dels casos i un 10 % presenten amplificació d' EGFR.
- Son CD34 negatius en el 100 % dels casos.

## Diagnòstics diferencials citològics

Aquesta elevada heterogeneïtat morfològica implica un elevat nombre de diagnòstics diferencials a nivell de mama (4, 7):

- Canvis fibroquístics
- Abscessos subareolars
- Metaplàsia escamosa benigna després de tumorectomia o irradiació
- Tumor phylodes
- Sarcomes primaris de mama
- Carcinoma papil·lar sòlid
- Angiosarcoma
- Comedo carcinoma
- Metàstasi

## CONCLUSIONS

Hem de considerar el CMM en presència de mostres amb elements epitelials i mesenquimals o només elements mesenquimals amb característiques d'alt grau.

El diagnòstic dels CMM de cèl·lules fusiformes es basa en la positivitat d'aquest component per a citoqueratines.

El Diagnòstic de CMM per PAAF és complex, donat que pot haver-hi escassa representació de totes les àrees de la lesió.

La metàstasi a pulmó de CMM escamós dificulta la determinació de l'origen de la lesió. Podem recolzar-nos en l'estudi immunocitoquímic i morfològic. ■

### Bibliografia

1. árraga A, Elorriaga Barandiaran K, Alberro Aduriz K, Martín López JA, Rezola Solaun A, Plazaola Alcibar R. Carcinoma metaplásico de mama: Revisión a propósito de un caso. *Oncología (Barcelona)*. 2004;(9).
2. Nguyen DN, Kawamoto S, Cimino-Mathews A, Illei PB, Rosenthal DL, Vandenbussche CJ. Metastatic metaplastic breast carcinoma mimicking pulmonary squamous cell carcinoma on fine-needle aspiration: METASTATIC METAPLASTIC BREAST CARCINOMA. *Diagnostic Cytopathology*. 2015;43(10):844–9. 6.
3. Reddy TP, Rosato RR, Li X, Moulder S, Piwnica-Worms H, Chang JC. A comprehensive overview of metaplastic breast cancer: clinical features and molecular aberrations. *Breast Cancer Res [Internet]*. 2020;22(1):121. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1186/s13058-020-01353-z> 8.
4. WHO classification of tumours online [Internet]. Who.int. [citad el 3 d'abril de 2023]. Disponible en: <https://tumourclassification.iarc.who.int/welcome/>
5. Schwartz TL, Mogal H, Papageorgiou C, Veerapong J, Hsueh EC. Metaplastic breast cancer: histologic characteristics, prognostic factors and systemic treatment strategies. *Exp Hematol Oncol [Internet]*. 2013;2(1):31. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1186/2162-3619-2-31> 7.
6. Lale S, Kure K, Lingamfelter D. Challenges to diagnose metaplastic carcinoma of the breast through cytologic methods: an eight-case series. *Diagn Pathol [Internet]*. 2011;6(1):7. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1186/1746-1596-6-7> 5.
7. Cibas ES, Ducatman BS. *Cytology: Diagnostic principles and clinical correlates*. Elsevier - Health Sciences Division; 2020.

# MACRÓFAGOS ALVEOLARES IMITADORES DE CÉLULAS EN ANILLO DE SELLO EN UN LAVADO BRONCOALVEOLAR DE PACIENTE PEDIÁTRICO

**E.Gómez; S.Planas; C.Rovira; T.Sanhueza; M.Suñol; M.Álvarez; C.Jou.**  
*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Sant Joan de Déu; Esplugues de Llobregat.*

## INTRODUCCIÓN

Los macrófagos alveolares representan el 90 % de los macrófagos pulmonares. Presentan un núcleo oval a redondeado y citoplasmas amplios espumosos o densos, en los que con frecuencia se observan partículas fagocitadas. Presentamos un caso de lavado broncoalveolar (BAL) que, debido a su complejidad clínica, planteó un diagnóstico diferencial poco habitual en pacientes pediátricos.

## CASO CLÍNICO

Niño de 15 años de edad que acude a urgencias con síndrome constitucional, con pérdida de peso de 10-15kg en las últimas 3 semanas, anorexia e insuficiencia respiratoria que requiere soporte ventilatorio. Se le realiza un aspirado nasofaríngeo que determina positividad para COVID-19.

El estudio radiológico mediante TAC (Fig.1) evidencia un proceso bilateral de predominio izquierdo, probablemente infeccioso, con opacidades pulmonares confluentes y signos de broncopatía crónica de base probablemente sobreinfectada y complicada. Otros hallazgos encontrados fueron hidroneumotórax sugestivo de fístula broncopleural y derrame pleural izquierdo.

Se realiza toracocentesis diagnóstica remitiendo parte del material para estudio microbiológico (tinción de Ziehl-Neelsen, cultivo de micobacterias y PCR M.tuberculosis) con resultado negativo y también para anatomía patológica (A.P).



**Figura 1.** TAC torácico

Se amplió el estudio radiológico con TAC abdominal donde se evidencia un engrosamiento de la pared gástrica como hallazgo inesperado (Fig.2) que podría estar en relación con primario, junto a hepatomegalia y vesícula biliar distendida.

Se decide realizar intubación electiva y la realización de BAL. En el servicio de A.P recibimos 5cc de material blanquecino del que se realizan 6 extensiones citológicas y se procesan las tinciones de Papanicolau, H&E, DQ, GIEMSA, PAS y Grocott. A su vez, se envía muestra también para microbiología.

## HALLAZGOS CITOLÓGICOS

El líquido pleural mostraba un fondo hemático con un infiltrado inflamatorio mixto de predominio linfocitario. Se distinguen ocasionales células mesoteliales dispuestas en placa con cambios reactivos y ocasionales mitosis. No se identificaron células atípicas.

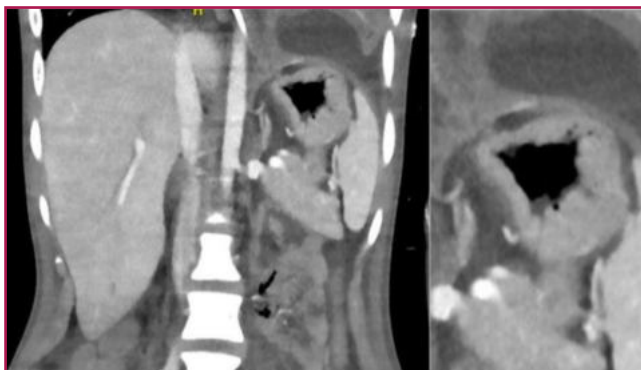


Figura 2. TAC abdominal.

Las preparaciones citológicas del BAL estaban formadas por abundante celularidad con morfología de "célula en anillo de sello", con núcleos desplazados a la periferia con cromatina granular, algunos de ellos hiper cromáticos, y citoplasmas claros y vacuolizados. Se acompañaban de un infiltrado inflamatorio de predominio neutrofílico (Fig.3). También presentaban algunos grupos tridimensionales de células bronquiales de aspecto benigno con cambios reactivos, vacuolización citoplasmática y discreta anisonucleosis, preservando la placa de cierre y/o cílios.

Se solicitaron técnicas inmunohistoquímicas (CD68, CK7, CK20, CDX2, TTF1, Herceptest) que resultaron subóptimas, por lo que no fueron interpretables.

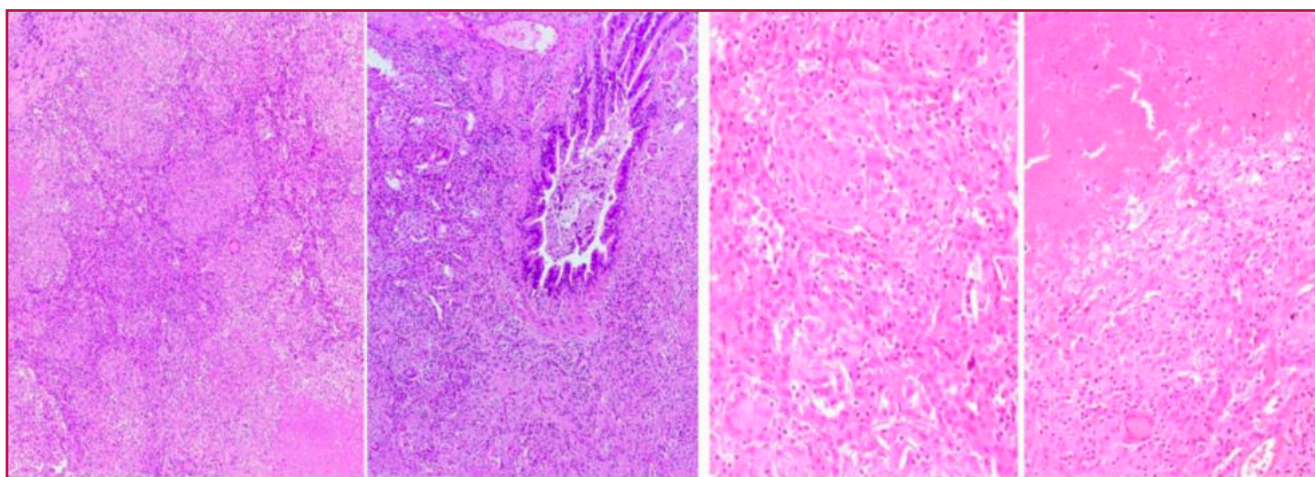


Figura 4. Parénquima pulmonar desestructurado con bronquios colapsados. Se observan granulomas necrotizantes y células de Langhans (H&E 10x, 40x).

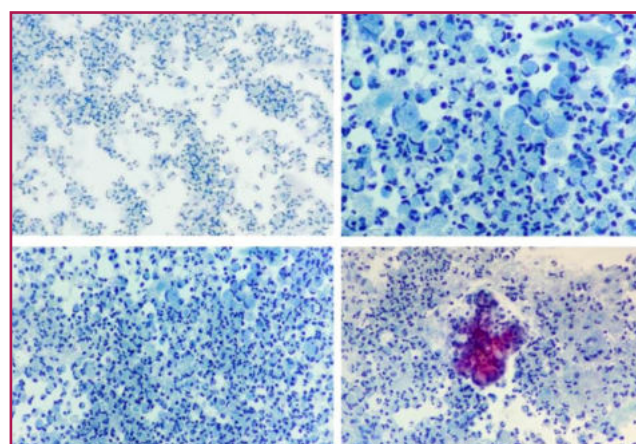


Figura 3. Fondo inflamatorio, células con morfología en "anillo de sello" y grupo de células bronquiales reactivas en el BAL (PAP 4x, 10x, 40x)

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico citológico del lavado broncoalveolar fue de abundante celularidad tipo "Células en anillo de sello" e inflamación aguda. Compatible con proceso infeccioso. No se identifican estructuras filamentosas tipo Nocardia, ni bacilos ácido-alcohol resistentes, ni estructuras fúngicas.

Ante estos hallazgos, la principal hipótesis diagnóstica era un proceso de etiología infecciosa, sin embargo, la presencia de celularidad con morfología en "anillo de sello" no permitía descartar un origen neoplásico, por lo que se decidió la realización de biopsia pulmonar.

La histología mostró un parénquima pulmonar desestructurado por una reacción inflamatoria con granulomas epitelioides con área central necrotizante y con presencia de células gigantes multinucleadas tipo Langhans, con cierta distribución peribronquiolar (Fig.4).

Paralelamente, los nuevos estudios realizados por el servicio de microbiología en las muestras del BAL, determinaron positividad en las PCR para micobacterias atípicas, *M. tuberculosis* y Citomegalovirus (CMV).

Los hallazgos histopatológicos junto con los resultados microbiológicos permitieron el diagnóstico de tuberculosis pulmonar.

### DISCUSIÓN

Los hallazgos citológicos en las muestras, junto con la información clínica que poseíamos en el momento del diagnóstico, nos llevó a los siguientes diagnósticos diferenciales:

En primer lugar, la presencia de abundante celularidad tipo "anillo de sello", junto con los hallazgos radiológicos consistentes en un engrosamiento de la pared gástrica, planteó la posibilidad de una metástasis de un adenocarcinoma gástrico.

Esta entidad representa un 0,05 % de las neoplasias gastrointestinales pediátricas. Su incidencia es mayor en el sexo femenino y el tipo histológico indiferenciado es el más frecuente. Las células de estos tumores muestran un núcleo hiper cromático, desplazado hacia la periferia, con citoplasmas vacuolados espumosos.

Las celularidad de las extensiones del lavado broncoalveolar no mostraban claras vacuolas ni una atipia nuclear marcada, únicamente una discreta hiper cromasia y, aunque mostraban un fenotipo muy similar a las anteriormente descritas, no pudimos descartar esta entidad al no disponer de técnicas inmunohistoquímicas evaluables.

Otra posibilidad diagnóstica era que se tratase de un adenocarcinoma primario de pulmón con células en anillo de sello. Esta es una variante muy rara y agresiva. Representa entre el 0,1 y el 1,9 % de las neoplasias primarias de pulmón, siendo una entidad propia englobada dentro de los adenocarcinomas mucinosos de pulmón. Morfológicamente se caracteriza por la presencia de células redondas que poseen una gran vacuola citoplasmática que desplaza el núcleo a la periferia. Para poder hacer un diagnóstico de certeza, es necesario descartar una localización primaria extrapulmonar, principalmente en el tubo digestivo (estómago y colon), para lo cual las técnicas de

inmunohistoquímica como el TTF-1 y CDX-2 junto con las citoqueratinas CK7 y CK20 son de gran utilidad.

Por último, la orientación diagnóstica clínica incluía la posibilidad de un proceso linfoproliferativo.

En la literatura se ha descrito el linfoma con morfología en anillo de sello. Es una entidad muy poco frecuente, variante morfológica de los linfomas no Hodgkin, tanto de células B como T. Debido a las características citológicas puede ser fácilmente confundido con otras entidades neoplásicas como carcinomas y en menor frecuencia sarcomas, incluso con histiocitos reactivos. Su localización puede ser tanto en los ganglios linfáticos como extraganglionar y citológicamente se caracterizan por células con abundante citoplasma, claro o eosinófilo, con núcleos desplazados a la periferia. En este caso el uso de marcadores linfoides nos permite una filiación correcta del proceso linfoproliferativo.

### CONCLUSIÓN

El diagnóstico de la tuberculosis pulmonar infantil supone un reto, ya que en raras ocasiones se consigue la confirmación bacteriológica y los hallazgos radiológicos pueden ser difíciles de interpretar. La sintomatología con la que cursa este tipo de enfermedad es inespecífica y variable.

Citológicamente, en las extensiones de esta patología se observan agregados sincitiales de histiocitos epitelioides, junto a células gigantes multinucleadas tipo Langhans y necrosis. La presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes con la tinción de Ziehl-Neelsen también es determinante.

En nuestro caso, la muestra no mostraba la presencia de células epitelioides ni células gigantes multinucleadas, sino que teníamos numerosas células con morfología en anillo de sello, por lo que el diagnóstico final, vino dado por la biopsia pulmonar y los resultados microbiológicos.

Otro punto a tener en cuenta, es que la coexistencia de dos agentes patógenos como el Sars-cov2 y la tuberculosis está mínimamente descrito en la literatura, por lo que, según nuestro conocimiento, no hay publicaciones donde se describan los cambios citológicos que ocurren en el parénquima pulmonar cuando hay una infección por ambos patógenos. ■

## Bibliografia

1. G, F. C., M, P. G., G, D. J., & A, J. R. (2011). Adenocarcinoma mucinoso pulmonar con patrón de células en anillo de sello: Una entidad infrecuente. *Revista Chilena De Enfermedades Respiratorias*, 27(1), 49-52. <https://doi.org/10.4067/s0717-73482011000100009>
  2. Moreno-Pérez, D., Martín, A., Gómez, N. A., Baquero-Artigao, F., Montaner, A. E., Durán, D. G., Montero, R. G., Peña, M. M., Rodrigo-Gonzalo-De-Liria, C., & Serrano, M. (2010). Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP). *Anales De Pediatría*, 73(3), 143.e1-143.e14. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2009.12.017>
  3. Sánchez-Castro OE, Navarrete-Pérez JJ, Retana-Flores EA, León-Contreras JC, Teco-Cortes JA. Linfoma con morfología en anillo de sello: patología con distintivos diagnósticos diferenciales. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2021;59(6):574-8.
  4. Lanza, N. B., García, E. M., Doblado, C. B., Martínez, G. N., & Gutiérrez, M. O. (2015). Adenocarcinoma gástrico en adolescente de 17 años de edad. *Archivos De Medicina*, 11(3), 4. <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/5178938.pdf>
  5. Sarmiento, R., Ceballos, M. C. M., & Campo, S. (2017). Adenocarcinoma gástrico con células en anillo de sello en un adolescente de 15 años. *Revista mexicana de pediatría*, 84(6), 237-240. <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2017/sp176e.pdf>
  6. Sanz JM, Gómez Lahoz AM, Martín RO. Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19 [Role of the immune system in SARS-CoV-2 infection: immunopathology of COVID-19]. *Medicine (Madr)*. 2021 May;13(33):1917- 1931. Spanish. doi: 10.1016/j.med.2021.05.005. Epub 2021 May 27. PMID: 34075268; PMCID: PMC8158328.
  7. J.T. Ramos Amador, A. Berzosa Sánchez, I. Callejas Caballero, M. Illán Ramos Tuberculosis pulmonar en pediatría. *Pediatr Integral* 2021; XXV (2): 76 – 90
- Unidad de Enfermedades Infecciosas en Pediatría. Hospital Clínico San Carlos. Madrid
8. Ong, W. L. (2021). Tuberculosis and COVID-19 co-infection: description of the global cohort. *The European respiratory journal*, 59(3), 2102538. <https://doi.org/10.1183/13993003.02538-2021>

# INFILTRACIÓN DE LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO EN ORINA ESPONTÁNEA

**DJ Mora Flórez; Y Martín; M Hernández; B Serrano; B Fuertes; C Vásquez Dongo; MV Huerta.**

*Servicio de Anatomía Patológica; Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta; Hospital Santa Caterina. Salt.*

## CASO CLÍNICO

Mujer de 63 años que ingresa en medicina interna para estudio de anemia severa en contexto de desnutrición y cuadro adenopático. Se realiza TAC toracoabdominal que evidencia múltiples adenopatías torácicas y abdominales y una neoformación en techo vesical sugestiva de proceso neoplasia primario, por lo que se realiza cistoscopia y se envían muestras de orinas espontáneas. Se biopsian las adenopatías.

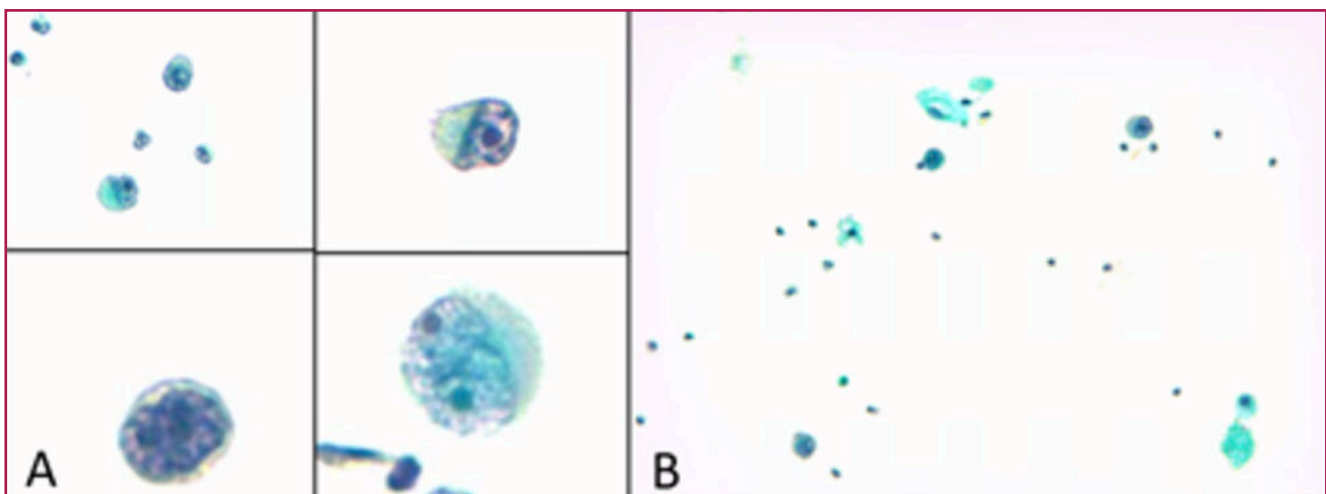
## RESULTADOS

Se reciben tres muestras de orina espontánea con sospecha de neoplasia urotelial. En la extensión citológica se observa un fondo con escasa población linfocitaria, neutrófilos y celularidad urotelial sin atipia, acompañada de una segunda población de células redondas atípicas de pequeño/mediano tamaño dispuestas de manera aislada, con la relación núcleo citoplasma aumentada, núcleos hipercromáticos,

algunos lobulados con cromatina granular y nucléolos (Fig.1) que no parecían ser las típicas del carcinoma urotelial de alto grado. Se revisa la historia clínica en la que se sospechaba un proceso linfoproliferativo, por lo que se había biopsiado una adenopatía inguinal y una úlcera duodenal. Se decide hacer bloque celular con el resto del material para estudio de inmunohistoquímica (IHQ). Las células atípicas eran CD30 (+), CK7 (-) (Fig. 2). Con estos resultados descartábamos el origen urotelial de la neoplasia y orientaba un proceso linfoproliferativo, que concordaba con el estudio de la adenopatía con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico tipo esclerosis nodular variante sincitial. (Fig. 3).

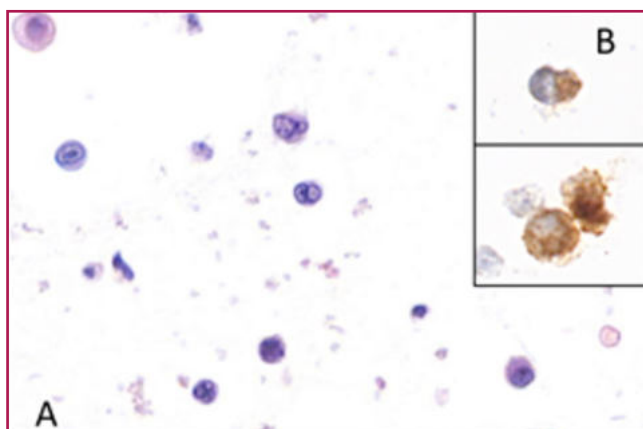
## DISCUSIÓN

El linfoma comprende el 5 % de los tumores no epiteliales del tracto urotelial y pueden ser primario o secundario. Los primarios son muy raros, alrededor del 1 % y afectan a la vejiga sin que exista ninguna otra localización demostrable.

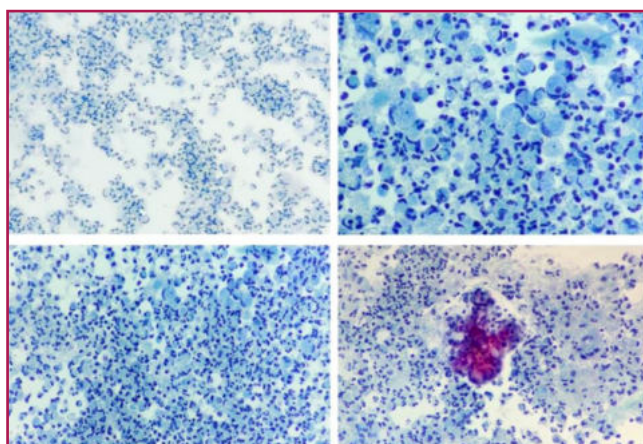


**Figura 1.** Células de Reed-Sternberg y de Hodgkin, A: Pap 40X, B. Pap 20X.





**Figura 2.** A: Bloque celular (BC) 40X Células de Hodgkin, B: BC CD30+ 40X



**Figura 3.** A: Corte histológico H&E 40X, B: H&E Células de Reed-Sternberg 40X, C: CD30+

Los secundarios son casos de metástasis vesical en un paciente con historia conocida de linfoma maligno sistémico y son más frecuentes (17,2 %). Ocurren en los estadios avanzados, siendo el linfoma no Hodgkin tipo MALT el más común. La presentación de la enfermedad se da mediante hematuria, disuria, polaquiuria y dolor abdominal o de espalda.

En nuestro caso se realizó un TAC toracoabdominal a causa del cuadro tóxico de la paciente que demostró múltiples adenopatías toracoabdominales y una neoformación en la vejiga urinaria, que fue estudiada mediante cistoscopia con sospecha de un carcinoma urotelial.

El linfoma de Hodgkin clásico (LHC) tipo esclerosis nodular es una de las cuatro variantes del linfoma de Hodgkin clásico, siendo la más común de todas. Afecta hasta un 80 % de las personas diagnosticadas con LHC. Histológicamente se caracteriza por un fondo con linfocitos pequeños, eosinófilos, neutrófilos, células plasmáticas, histiocitos, fibroblastos y presencia de gruesas bandas colágena que separan nidos de células, donde podemos encontrar las células clásicas de Reed-Sternberg típicamente positivas para CD30 y sus variantes (células de Hodgkin) que son las que encontramos en la orina.

El diagnóstico diferencial se plantea con el carcinoma urotelial de alto grado. Inmunohistoquímicamente los linfomas de la vejiga urinaria son negativos para panqueratina, vimentina, CK20 y CK7. Y los marcadores linfocitarios varían según el subtipo de linfoma.

En citología si solo tenemos en cuenta la información proporcionada por la sospecha clínica, la cistoscopia y la forma de presentación, así como las características celulares del tumor, nos puede generar confusión y llevarnos a emitir un mal diagnóstico. Por ello, es importante que más allá de la información expuesta inicialmente se revise la historia clínica del paciente, ya que podemos encontrar información fundamental para realizar un diagnóstico certero con ayuda de técnicas como la IHQ. Si se tiene un buen material como en nuestro caso, se puede realizar con la misma eficiencia que en las biopsias. ■

### Bibliografía

1. Kodzo-Grey Venyo A. Lymphoma of the Urinary Bladder. Hindawi Publ Corp Adv Urol. 9 de enero 2014; 2014(1):19p.
2. Bellas Menéndez C. Linfoma Hodgkin. Rev Esp Patol. 2004; 37(2):129-138.
3. Martín Laborda y Bergasa F, Lozano Lozano D, Gil Fernández J, Serrado Pardo R, Fernández Rañada J. Linfoma no Hodgkin y aparato urinario. A propósito de un caso. Actas Urol Esp. 2005; 29(4): 427-432.
4. Comunidad Virtual de Anatomía Patológica [Internet]. Linfomas no Hodgkin; [consultado el 26 de marzo de 2023]. Disponible en: <http://www.conganat.org/icongreso/conferencias/007/linfomas.htm>

# PUNCIÓ DE GANGLI LIMFÀTIC: IMPLEMENTACIÓ DEL SISTEMA DE SYDNEY I AVALUACIÓ DEL RISC DE MALIGNITAT

**Joan Lop; Susana Calvo; Amparo Quiñonero; Emilia Romero; Francisco Pérez; Tania González; Mònica Bautista; Paz Andrea Molina; Mónica Larrubia; Ignacio Sánchez-Guerri; Ana Isabel Álvarez; Gina Parini; Belén Lloveras; Ivonne Vázquez.**

*Consorci Sanitari Parc Salut Mar, Hospital del Mar; Barcelona.*

## ABSTRACT

L'any 2020 es va proposar el Sistema de Sydney (SS) per a estandarditzar els diagnòstics citològics dels ganglis limfàtics (GL), sota cinc categories: Categoria 1, No Diagnòstic (NDCat1); Categoria 2, Benigne (BCat2); Categoria 3, Atípia cel·lular/Infiltrat Limfoide Atípic de significat incert (AUS/ALUSCat3); Categoria 4 Sospitós de malignitat (SFMCat4); Categoria 5, maligne (MCat5).

**OBJECTIU:** Avaluar el rendiment diagnòstic i el risc de malignitat (ROM) associat a cada una de les categories de diagnòstic del SS en les citologies de GL del nostre centre i comparació respecte estudis previs publicats.

**MÈTODES:** Estudi retrospectiu, revisant els casos des de l'any 2017 fins el 2020 i categoritzant-los segons el sistema proposat. Si disposàvem de biòpsia posterior, s'ha utilitzat el diagnòstic histopatològic com a gold standard per a calcular els paràmetres de rendiment i el ROM de cada categoria.

**RESULTATS:** s'han valorat 777 mostres (692 pacients). 82 casos (10,6 %) es van informar com NDCat1; 358 (46,1 %) com BCat2; 59 (7,6 %) com AUS/ALUSCat3; 16 (2 %) com SFMCat4 i 262 (33,7 %) com MCat5. Disposem de biòpsia posterior de 310/777 casos. La sensibilitat global, l'especificitat i els valors predictius positius i negatius van ser del 98 %, el 85 %, el 91 %, el 97%, respectivament. El ROM va ser del 42,8 % per NDCat1, 4,1 % per BCat2, 52,7 % per AUS/ALUSCat3, 91,7 % per SFMCat4 i 100 % per MCat5. Revisada la bibliografia, els nostres resultats no difereixen respecte a treballs prèviament.

**CONCLUSIONS:** La PAAF té una alta precisió diagnòstica. L'aplicació del SS ajudaria a aconseguir uniformitat i reproductibilitat en els diagnòstics citològics, així com a estratificar el ROM.

## INTRODUCCIÓ

L'aparició de limfadenopaties es un motiu de consulta freqüent que deriva en la posada en marxa de múltiples estudis clínics. L'abordatge es freqüentment interdisciplinari, i constitueix un repte diagnòstic donat que inclouen un ampli ventall de diagnòstics diferencials.

La punció aspiració per agulla fina del gangli limfàtic (PAAF-GL) és una eina diagnòstica útil en l'avaluació inicial de les limfadenopaties d'etiologia desconeguda. La PAAF permet una orientació diagnòstica inicial ràpida, amb mínimes complicacions i mínimament invasiu. A més, proporciona material per a diverses tècniques addicionals<sup>1,2</sup> (com la immunohistoquímica, citometria de flux o tècniques moleculars i estudis microbiològics) que han contribuït a millorar la precisió i rendibilitat diagnòstica de la PAAF-GL, tot integrant la informació clínico-radiològica. A més, en determinades ocasions, com en pacients amb una important morbiditat o bé en GL inaccessibles des del punt de vista quirúrgic, la citologia pot ser especialment útil. Tot i això, la PAAF-GL representa un escenari desafiant tenint en compte el gran nombre d'afeccions benignes i malignes que inclou. L'estandardització, dels sistemes de classificació citològica, és doncs bàsic per homogeneïtzar la terminologia emprada entre les especialitats clíniques i garantir un òptim tractament dels pacients.

L'any 2020, un panell d'experts va publicar el sistema de Sydney<sup>3</sup>, que tenia com objectius estandarditzar el rendiment, la classificació i els informes diagnòstics citològics per tal de millorar la comunicació entre citopatòlegs i altres metges multidisciplinars (article proposta).

Segons el sistema de Sydney, en un primer nivell diagnòstic les PAAF-GL quedarien classificades en una de les 5 categories següents:

- Categoria 1, No Diagnòstic/insuficient (NDCat1);
- Categoria 2, Benigne (BCat2);
- Categoria 3, Atípic cel·lular/Infiltrat Limfoide Atípic de significat incert (AUS/ALUSCat3);
- Categoria 4, Sospitós de malignitat (SFMCat4);
- Categoria 5, Maligne (MCat5).

El segon nivell diagnòstic consisteix en, quan sigui possible, de la entitat benigna o maligna específica, tenint en consideració el resultat de les tècniques addicionals demanades (en cas pertinent).

Des de la seva publicació, s'han reportat diferents treballs avaluant el risc de malignitat (ROM) de les categories proposades i els indicadors de rendiment diagnòstic (4-11). L'objectiu del nostre estudi és avaluar l'aplicabilitat del sistema de Sydney en el nostre centre, avaluar la precisió diagnòstica i el ROM per a cada categoria diagnòstica, i comparar els nostres resultats amb estudis previs publicats.

## MATERIALS I MÈTODES

### Disseny de l'estudi

És un estudi retrospectiu on es van incloure tots els pacients que es van sotmetre a una PAAF-GL en l'Hospital del Mar, des del 2017 fins el 2020. Les dades clíniques i els resultats anatomopatològics es van recuperar de la història clínica informatitzada de l'Hospital del Mar, i es van tractar de manera anònima.

### Mostres citològiques

En el nostre centre, les PAAF-GL les realitza, majoritàriament, el Servei de Radiologia. Després d'haver obtingut el consentiment informat, les punxions es van realitzar sota mesures asèptiques i de manera percutània, principalment sota control radiològic (guiada per ecografia, majoritàriament, o per tomografia axial computeritzada). Tots els casos van ser valorats inicialment per personal citotècnic i posteriorment, com a mínim, per un/a citopatòleg/a. Els casos de punxions transbronquials guiades per ecografia endobronquial (EBUS) no es van incloure en aquest treball.

De les punxions es van obtenir com a mínim una extensió fixada en alcohol, per a realitzar tinció de Papanicolaou, i una extensió fixada a l'aire, per a tinció ràpida. En funció de la sospita clínica es va

obtenir mostra addicional, principalment per a cultius microbiològics. Després de la preparació dels frotis també es va recollir, sempre que va ser possible, mostra per a la preparació de blocs cel·lulars en tubs amb formol tamponat al 10 %. En el nostre servei, no tenim implementat el Rapid On Site Evaluation (ROSE) en la citologia per patologia ganglionar.

### Categoria diagnòstica.

Es van recollir els diagnòstics citològics inicials i es va assignar cada resultat a una categoria diagnòstica, segons el sistema de Sydney [Categoria 1, No Diagnòstic/Insuficient (NDCat1); Categoria 2, Benigne (BCat2); Categoria 3, Atípic cel·lular/Infiltrat Limfoide Atípic de significat incert (AUS/ALUSCat3); Categoria 4, Sospitós de malignitat (SFMCat4); Categoria 5, Maligne (MCat5)]. Qualsevol discrepància en la classificació es va resoldre per consens, entre al menys un/a citotècnic/a i dos/dues citopatòlegs/gues.

### Correlació cito-histològica

Dels casos inclosos, es va buscar si tenien estudi histològic corresponent. En cas que estiguessin disponibles, es va correlacionar amb el diagnòstic citològic. Un/a citotècnic/a i dos/dues citopatòlegs/gues van revisar els casos discordants i es van determinar els motius probables de la discordança.

### Anàlisi estadística

Per avaluar la precisió diagnòstica [sensibilitat (S), especificitat (E), valor predictiu positiu (VPP), valor predictiu negatiu (VPN) i raó de versemblança positiva i negativa (LR+, LR-)] i el ROM per a cada categoria diagnòstica, es van correlacionar els diagnòstics histològics amb els de la PAAF-GL.

Es va definir el veritable positiu com qualsevol lesió maligna confirmada histològicament en les categories citològiques maligne (MCat5), sospitós (SFMCat4) o citològic atípic (AUS/ALUSCat3); un veritable negatiu com qualsevol lesió benigna confirmada histològicament amb un diagnòstic benigne (BCat2); un fals positiu es va definir com qualsevol lesió histològicament benigna amb un diagnòstic citològic MCat5, SFMCat4 o AUS/ALUSCat3; i un fals negatiu es va definir com qualsevol lesió histològicament maligna amb diagnòstic citològic BCat2. La ROM es va calcular dividint el nombre de casos amb lesió maligna confirmada pel nombre total de casos amb un seguiment histològic dins de cada categoria diagnòstica.

RESULTATS

Mostres citològiques

Durant els anys 2017-2020 es van realitzar un total de 777 PAAF-GL (206 puncions l'any 2017, 211 l'any 2018, 195 l'any 2019 i 165 l'any 2020, que va coincidir amb la pandèmia COVID-SARS2), que corresponen a 692 pacients (485 dones i 207 homes). A la gran majoria de pacients només es va punccionar un territori ganglionar, tot i que en alguns casos es va realitzar tres o més puncions (9 casos amb tres puncions, 2 casos amb 4 puncions i un cas amb 5).

L'edat mitjana dels pacients va ser de 56 anys, sense diferències entre homes i dones (homes 56,1 anys; dones 55,9 anys) amb un rang de 8 a 94 anys.

La majoria de puncions realitzades en dones estan en relació a patologia mamària/estadiatge ganglionar axil·lar (302 puncions/537 puncions totals). Per contra, només 7 puncions en homes estaven en relació a aquesta patologia (7 de 240 puncions).

Les localitzacions dels ganglis limfàtics més freqüentment punccionats eren: axil·lars (n = 319, 41,1%), làtero-cervical (n = 209, 26,9%), fossa supraclavicular (n = 78, 10%), inguinal (n = 42, 5,4%), submaxil·lar (n = 29, 3,7%) i parotidi/preauricular (n= 18, 2,3%).

Categoria diagnòstica

Els resultats de la classificació segons la categoria diagnòstica estan resumits a la Figura 1. La majoria de les PAAF-GL (358/777; 46,1%) van ser classificades com a BCat2, de les quals, 222 puncions es van realitzar per patologia no relacionada amb la mama. En la nostra sèrie de casos, el 10,6% de les puncions van ser classificades com a NDCat1, sent més freqüent en els casos no relacionats amb patologia mamària. La categoria AUS/ALUSCat3 i SFMCat4 corresponen al 7,6% i 2% dels nostres casos, respectivament. Finalment, 262 puncions (33,7%) van ser classificades com a MCat5, dels qual 135 corresponen a puncions en contexte d'estadiatge ganglionar per patologia mamària.

Correlació cito-histològica

Revisant les històries clíniques, disposàvem de correlació histològica de 310 casos, majoritàriament d'aquells en relació a patologia mamària (163/310 casos; 52%). Dels casos no relacionats amb mama (147 biòpsies de 310; 47%), la gran majoria de biòpsies corresponen als casos categoritzats com AUS/ALUSCat3, seguits dels MCat5 i SFMCat4 (30, 10, 56 casos biopsiats respectivament).

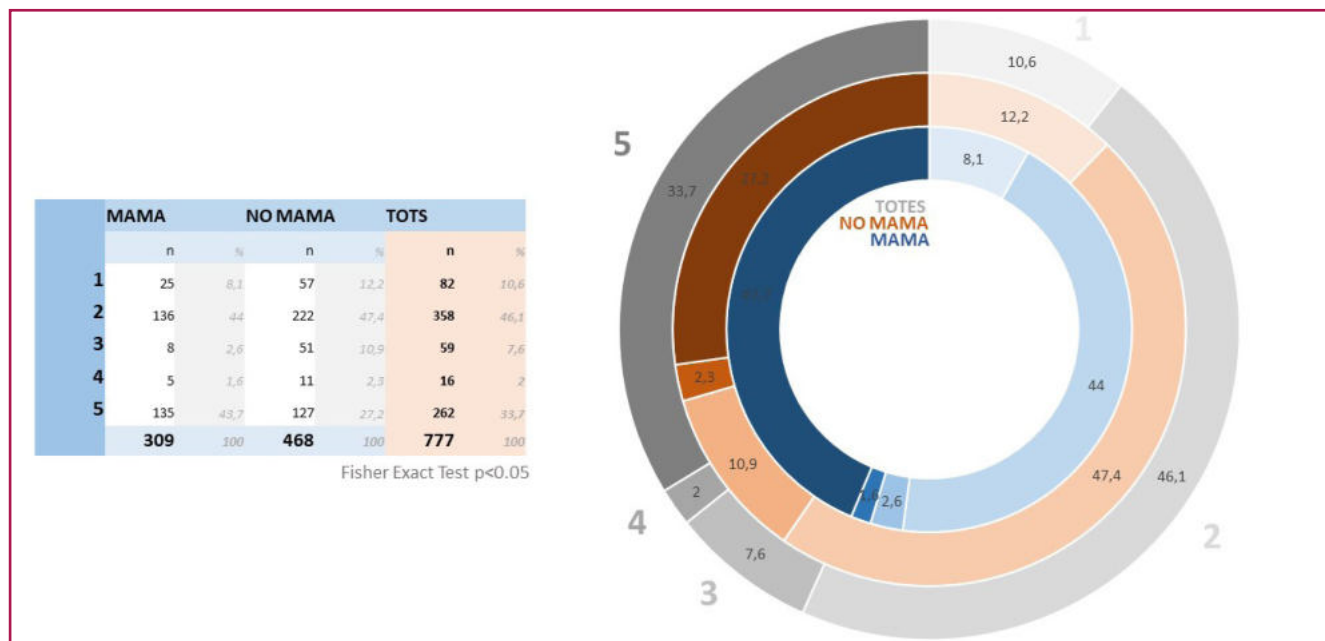
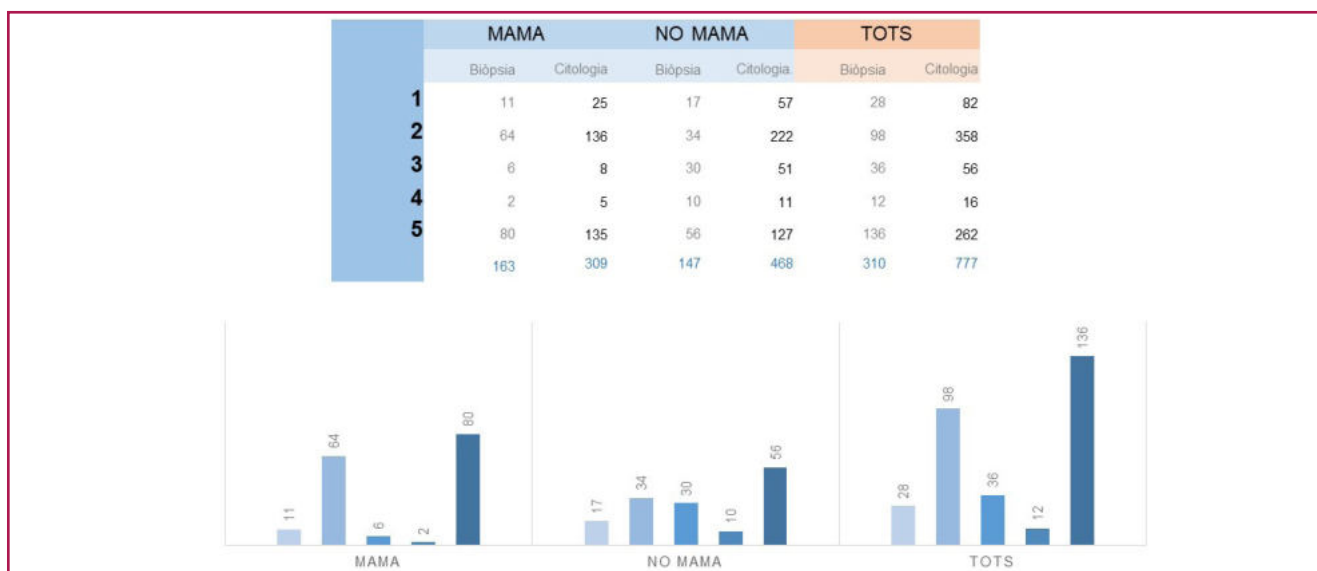


Figura 1. Puncions classificades segons la categoria diagnòstica i percentatge de puncions en cada categoria segons estudi per patologia mamària i no mamària



**Figura 2.** Resum dels casos amb correlació histològica segons categoria diagnòstica i patologia mamària i no mamària

### Revisant per categoria diagnòstica

Es va revisar la disponibilitat de biòpsia posterior en funció de la categoria Sydney.

De la categoria NDCat1 tenim 28 casos biopsiats; 11 en relació a mama i 17 en relació a patologia no mamària. En relació a patologia mamària, el diagnòstic més freqüent va ser, lògicament, infiltració per carcinoma (4 casos positius/11). D'aquests quatre casos, 3 pacients presentaven macrometàstasis de carcinoma i en un cas el dipòsit tumoral era de 0.5 mm. de diàmetre màxim (micrometàstasi). En canvi, en els no relacionats a patologia mamària, 6 casos van ser diagnosticats de limfoma [dos limfomes difusos de cèl·lules grans B (DLBCL), un limfoma de Hodgkin clàssic, un limfoma T angioimmunoblàstic (AITL) i una leucèmia limfoblàstica aguda B].

De la categoria BCat2 disposem de 98/310 (31,6 %) biòpsies. Histològicament, la gran majoria de les no mama van correspondre a hiperplàsia limfoide benigna i patologia infecciosa (tuberculosis). Destaquen dos casos falsos negatius; un relacionat a patologia mamària i un altra a patologia no mamària. En el primer cas, l'estudi histològic va demostrar la presència d'una micrometàstasi de carcinoma (0.3 mm). El segon cas va resultar un AITL.

En la categoria AUS/ALUSCat3 disposem de la informació histològica en 36/310 casos, 30 de les quals realitzada per patologia no mamària. El diagnòstic final més freqüent processos limfoproliferatius (10 casos). D'aquests, el 50 % corresponen a un DLBCL o composite lymphoma de DLBCL amb limfoma fol·licular grau 3a.

La gran majoria de casos biopsiats corresponen a la categoria MCat5 (136/310 casos). (Figura 2), 80 d'ells corresponen a ganglis d'estadiatge per patologia mamària i 56 casos per estudi de patologia no mamària.

### Anàlisi Estadística

En aquesta sèrie, l'anàlisi estadística de les punçons de manera global va mostrar una S 98 %, E 85 %, VPP 91 %, VPN 97 % i una raó de versemblança positiva de 6,7. L'estudi d'aquests paràmetres de rendiment si categoritzàvem les punçons segons estudi mamari/no mamari es mostren a la taula 1.

	TOTS ELS CASOS	MAMA	NO MAMA
SENSIBILITAT	98 %	97 %	98 %
ESPECIFICITAT	85 %	95 %	70 %
VALOR PREDICTIU POSITIU	91 %	96 %	86 %
VALOR PREDICTIU NEGATIU	97 %	96 %	96 %
RAO DE VERSEMBLANÇA POSITIVA	6,7	20,5	3,2

**Taula 1.** Paràmetres de rendibilitat diagnòstica de tots els casos de la sèrie i separats per patologia mamària i no mamària

EL ROM es va calcular per a cada categoria diagnòstica, quan es disposava de correlació histopatològica essent les més altes les categories les MCat5 i SFMCat4 (100% i 91,7% respectivament), seguit per AUS/ALUSCat3 (52,7%)

i NDCat1 amb un 42,8%. També es va calcular el ROM per cada categoria segons la indicació inicial de l'estudi (patologia mamària vs. no mamària): si l'estudi s'havia demanat en context de patologia mamària, el ROM per cada categoria va resultar el següent: NDCat1 36,4% vs. 58,8%, BCat2 1,6% vs. 2,9%, AUS/ALUSCat3 50% vs. 53,3%, SFMCat4 100% vs. 90% i la ROM de la categoria MCat5 va resultar en tots dos context del 100%. Les nostres dades no difereixen de manera significativa amb resultats prèviament publicats (Figura 3).

DISCUSSIÓ

La PAAF-GL és una eina extremadament útil per a la valoració de les adenopaties. De manera similar a altres òrgans, com tiroides i glàndula salival, és molt important l'estandardització dels informes citològics, doncs permeten disminuir la variabilitat interobservador i millorar comunicació entre els especialistes. L'objectiu final és doncs millorar el maneig terapèutic del pacient (12,13). Amb aquest estudi hem pogut comprovar que el sistema de Sydney és fàcil d'implementar i hem pogut valorar que els nostres valors de risc de malignitat són superponibles als dels estudis publicats prèviament.

La categoria 1 no diagnòstica, a la nostra sèrie de casos s'associa a un ROM del 42,8%, dades similars a les publicades (4, 6). Aquest ROM hem observat que s'associa sobretot a aquells casos puncionats no relacionats a patologia mamària. Tot i que és evident que, una de les possibles causes de puncions no valorables està intrínsecament relacionat amb l'experiència del metge intervencionista, també és lògic pensar que depèn de la localització del gangli limfàtic. Aquells territoris més profunds o poc accessibles serien

els que, des del punt de vista de procediment, els més difícils de punxar. En la nostra sèrie, per contra, més de la meitat dels casos insuficients van correspondre a adenopaties a priori, fàcilment accessibles. En aquests casos insuficients, la implementació de Rapid On Site Evaluation (ROSE), podria haver ajudat a minimitzar el nombre de casos insuficients i, poder disminuir el ROM.

Respecte la categoria 2, el nostre ROM està per sota del 10%, que és el que recomanen en altres sistemes de categorització, com per exemple el sistema Milan per glàndula salival (14). En la nostra sèries tenim dos falsos negatius, com hem comentat, un relacionat a patologia mamària i un altra a patologia no mamària. En el primer cas, l'estudi histològic va demostrar la presència d'una micrometàstasi de carcinoma (0.3 mm). Aquests casos estan contemplats en estudis publicats prèviament15-17 i seria atribuïble a un efecte de la representativitat limitada inherent a la punció, tot i que també podria ser conseqüència de la progressió regional del tumor durant el decurs de l'espera a la intervenció quirúrgica. El segon cas va resultar un limfoma T angioimmunoblàstic (AITL). El AITL es caracteritza per presència d'un infiltrat limfoide de mida petita-mitjana amb algunes cèl·lules plasmàtiques acompanyants, histiòcits i leucòcits polimorfonuclears eosinòfils. Es poden veure també algunes cèl·lules de mida més gran. En les extensions, aquest aspecte polimorf, amb una menor mida de les cèl·lules i absència de recolzament de tècniques addicionals, com la citometria de flux, va comportar classificar el cas com una adenopatia de característiques reactives. Aquesta situació també ha estat descrita en estudi previs (4-5).

	AHUJA 2022 <sup>10</sup>	GUPTA 2021 <sup>5</sup>	VIGLIAR 2021 <sup>4</sup>	HA 2023 <sup>3</sup>	UZUN 2022 <sup>8</sup>	CAPUTO 2022 <sup>7</sup>	MAKARENKO 2021 <sup>6</sup>	BALASUBR. 2023 <sup>11</sup>	H. MAR 2023
Period.	2018-2020	2018-2019	2018-2019	2015-2019	2012-2020	2016-2019	2018-2019	5 ANYS	2017-2021
n	1205	6983	300	2517	504	1458	349	747	777
% correl.	32,4	8,9	34,3	17,2	79,6	37,8	12	35,1	34,4
	% ROM	% ROM	% ROM	% ROM	% ROM	% ROM	% ROM	% ROM	% ROM
Cat. 1	4,4 9,1	4,1 27,5	6,7 50	3,5 33,3	4,7 16,6	0,6 66,7	6,9 58,3	ND 26,3	10,6 42,8
Cat. 2	40,5 1,5	48,6 11,5	34,7 1,9	35,9 8,4	56,1 0,7	49,1 9,38	31,2 6,4	ND 7,2	46,1 4,1
Cat. 3	0,8 37,5	0,5 66,7	8,3 58,3	9 46,1	7,2 88,8	1,6 28,6	14,9 69,2	ND 76,9	7,6 52,7
Cat. 4	22,8 96,9	1,4 88	4,3 100	16,2 57,1	9,5 100	4 100	8,6 96,7	ND 82,3	2 91,7
Cat. 5	98,2 98,2	45,4 99,6	46 100	26,8 90,7	22,5 100	44,8 99,8	38,4 99,3	ND 100	33,7 100
Sp	92,2	79,9	98,5	96	98,9	97,9	96,3	92,6	98
Se	99,2	98,7	95,3	94,9	98,6	96,9	91,9	95,1	85
VPP	95,5	98,4	96,3	97,2	94,8	99,6	ND	94,9	91
VPN	98,5	83,2	98,1	92,9	99,3	86,3	ND	92,8	97

Figura 3. Resum de la revisió bibliogràfica i comparativa amb els nostres resultats.

En la categoria 3, més de la meitat dels casos van ser diagnosticats de limfoma, sent el 50% dels casos limfomes difusos de cèl·lules grans B amb o sense component de limfoma fol·licular d'alt grau. La presència d'escasses cèl·lules atípiques grans disperses en un fons d'aspecte reactiu va ser el quadre citològic més característic en aquests casos. En aquests casos, on identifiquem gangli limfàtic sense evidència d'infiltració per carcinoma, el ROSE també ens podria ajudar en la gestió de la mostra i remetre part a estudis addicionals. Considerem, per tant, que s'ha de valorar la implementació d'aquest tipus de valoració ràpida en els serveis on no es faci de manera rutinària.

Tenim pocs casos categoritzats com a SFMCat4 (n=16) però els nostres resultats no difereixen dels publicats anteriorment (4, 5, 7). De la gran majoria tenim correlació histològica (12 casos) i estan en context de patologia limfoproliferativa.

La majoria de casos positius MCat5 van resultar en pacients relacionades amb estadiatge/ patologia mamària. Com a explicació a aquest resultat, a tenir

en compte que només es puncionen aquells ganglis radiològicament sospitosos. A més, és possible que en algunes patologies, com a les síndromes limfoproliferatives, alguns ganglis siguin més profunds i/o difícils d'accedir o puncionar i hagin quedat alguns inclosos en la categoria NDCat1.

Els paràmetres de rendibilitat diagnòstica obtinguts permet confirmar que la PAAF-GL és una tècnica fiable en el diagnòstic de limfadenopaties, amb una alta sensibilitat i especificitat i valors predicits positius i negatius i també són similars als descrits en estudis previs (4-11).

## CONCLUSIÓ

La PAAF-GL és una tècnica eficaç en el diagnòstic de limfadenopaties. L'aplicació de tècniques addicionals permet millorar la rendibilitat diagnòstica. L'aplicació del sistema de Sydney millora la uniformitat i la reproductibilitat en els diagnòstics citològics, i permet l'estratificació del risc de malignitat sobre citologia, pel que té un impacte en el maneig clínic dels pacients. ■

### Bibliografia

- Pambuccian SE. Overview of ancillary methods in lymph node FNA diagnosis. In: Pambuccian SE, Bardales RH, editors. *Lymph Node Cytopathology*. Springer; 2011 doi: 10.1007/978-1-4419-6964-4\_2.
- Zeppa P. Hematocytology: why? *Cytopathology* 2012; 23:73-75 PMID: 22429284.
- Al-Abbadi MA, Barroca H, Bode-Lesniewska B et al. A proposal for the performance, classification and reporting of lymph node fine-needle aspiration cytopathology: the Sydney system. *Acta Cytol.* 2020; 64: 306-322 PMID: 32454496.
- Vigliar E, Acanfora G, Iaccarino A et al. A Novel Approach to Classification and Reporting of Lymph Node Fine-Needle Cytology: Application of the Proposed Sydney System. *Diagnostics (Basel)* 2021; 21;11(8): 1314 PMID: 34441249.
- Gupta P, Gupta N, Kumar P et al. Assessment of risk of malignancy by application of the proposed Sydney system for classification and reporting lymph node cytopathology. *Cancer Cytopathol.* 2021; 129(9): 701-718 PMID: 33830657.
- Makarenko VV, DeLelys ME, Hasserjian RP et al. Lymph node FNA cytology: Diagnostic performance and clinical implications of proposed diagnostic categories. *Cancer Cytopathol.* 2022; 130(2): 144-153 PMID: 34661975.
- Caputo A, Ciliberti V, D'Antonio A et al. Real-world experience with the Sydney System on 1458 cases of lymph node fine needle aspiration cytology. *Cytopathology* 2022; 33(2): 166-175 PMID: 34817104.
- Uzun E, Erkilic S. Diagnostic accuracy of Thinprep® in cervical lymph node aspiration: Assessment according to the Sydney system. *Diagn Cytopathol.* 2022;50(5): 253-262 PMID: 35148033.
- Ha HJ, Lee J, Kim DY et al. Utility and Limitations of Fine-Needle Aspiration Cytology in the Diagnosis of Lymphadenopathy. *Diagnostics (Basel)* 2023; 13(4): 728 PMID: 36832214.
- Ahuja S, Malviya A. Categorisation of lymph node aspirates using the proposed Sydney system with assessment of risk of malignancy and diagnostic accuracy. *Cytopathology* 2022; 33(4): 430-438 PMID: 34957622.
- Balasubramanian NB, Shanmugasundaram S, Sundari Amirthakatesan A. The application of the proposed Sydney system for reporting lymph node cytopathology: A five year experience of an academic institution in south India. *Acta Cytol.* 2023;14 PMID: 36917967.
- Sundling KE, Kurtycz DFI. Standardized terminology systems in cytopathology. *Diagn Cytopathol.* 2019; 47:53-63 PMID: 30499199.
- Pitman MB, Black-Schaffer WS. Post-fine-needle aspiration biopsy communication and the integrated and standardized cytopathology report. *Cancer Cytopathol.* 2017; 125: 486-493 PMID: 28609004.
- Faquin WC, Rossi ED. The Milan system for reporting salivary gland cytopathology © Springer International Publishing AG 2018 doi.org/10.1007/978-3-319-71285-7.
- Alkuwari E, Auger M. Accuracy of fine-needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients: a study of 115 cases with cytology-histologic correlation. *Cancer* 2008; 114(2): 89-93 PMID: 18286535.
- Ewing DE, Layfield L, Joshi CL et al. Determinants of false-negative fine-needle aspirates of axillary lymph nodes in women with breast cancer: lymph node size, cortical thickness and hilar fat retention. *Acta Cytol.* 2015; 59(4): 311-314 PMID: 26422248.
- Gilani SM, Fathallah B, Al-Khafaji BM. Preoperative fine needle aspiration of axillary lymph nodes in breast cancer: clinical utility, diagnostic accuracy and potential pitfalls. *Acta Cytol.* 2014; 58:248-254 PMID: 24923670.

# VESSAMENTS MALIGNES D'ORIGEN HEMATOLIMFOIDE. ESTUDI DELS LÍQUIDS PLEURALS AL NOSTRE CENTRE I REVISIÓ BIBLIOGRÀFICA DEL MANEIG DELS LÍQUIDS RICS EN LIMFÒCITS

**A.Pinedo; V. Cancer; H. Iliev; X. Pozo; M. Hernández; B. Pachecho; C.Vásquez-Dongo.**

*Servei d'Anatomia Patològica; Hospital Universitari Doctor Josep Trueta. Girona.*

## INTRODUCCIÓ

Les malalties hematolímfoides poden cursar amb vessaments malignes a les cavitats seroses encara que no es presenten sovint com a primera manifestació. S'han reportat fins a un 10-15% de vessament malignes causats per limfomes. La localització més freqüentment afectada és la pleural i més rarament l'ascítica o la pericàrdica. Els subtipus de neoplàsies que es poden trobar inclouen: la leucèmia limfocítica crònica/ limfoma de limfòcits petits, el limfoma fol·licular, el limfoma del mantell, el limfoma difús de cèl·lula B gran (LDCBG), el limfoma de Burkitt, el limfoma anaplàstic de cèl·lula gran i el limfoma primari de cavitats, entre d'altres (1-3).

Aquests líquids poden resultar un repte diagnòstic atès que s'ha de discernir entre entitats amb característiques morfològiques similars. Davant d'una extensió rica en limfòcits és imperiós descartar un origen reactiu del vessament, tumors de cèl·lula petita i rodona, carcinomes o processos hematolímfoides. Els estudis han demostrat que amb l'ajuda de tècniques complementàries és possible diagnosticar un subtipus específic de neoplàsia hematolímfoide als líquids (4,5).

## MATERIAL I MÈTODES

Estudi descriptiu i retrospectiu dels líquids pleurals diagnosticats de procés limfoproliferatiu al nostre centre entre els anys 2016-2021 amb revisió de la citomorfologia, immunohistoquímica i història clínica.

Revisió bibliogràfica de la literatura a través de la base de dades PubMedMEDLINE® utilitzant les paraules claus: Hematolymphoid effusion.

## RESULTATS

De 1886 líquids pleurals estudiats, es varen identificar 23 casos amb processos hematolímfoides. La incidència, en el nostre centre, va ser de l'1,2%, amb una prevalença major al sexe masculí (1,5: 1) i una edat mitja de 64 anys. La clínica de presentació més freqüent va ser la presència de vessament pleural associada en algunes ocasions a dispnea, pneumònia, síndrome tòxic o pèrdua de pes.

En 12 (52%) dels 23 pacients diagnosticats, el vessament pleural va ser la primera manifestació de la malaltia hematolímfoide i per tant, la citologia va ser la primera eina diagnòstica. En els 11 (48%) restants, la malaltia hematolímfoide ja era coneguda i estava confirmada per biòpsies tant de ganglis limfàtics com de tracte gastrointestinal, moll d'os, melsa, pulmó o parts toves.

Dels 23 pacients amb diagnòstic de malaltia hematolímfoide (Figura 1): 10 (43%) líquids varen ser diagnosticats com a procés limfoproliferatiu sense classificació del subtipus i 13 (57%; Taula 1) amb un diagnòstic específic. Dins dels diagnòstics, el LDCBG i el limfoma plasmablàstic varen ser els més freqüents amb tres casos respectivament cada un, seguit de dos casos de limfoma marginal, un limfoma primari de cavitats, un limfoma fol·licular, un limfoma de Hodgkin clàssic, un mieloma de cèl·lules plasmàtiques i una leucèmia mieloide aguda.



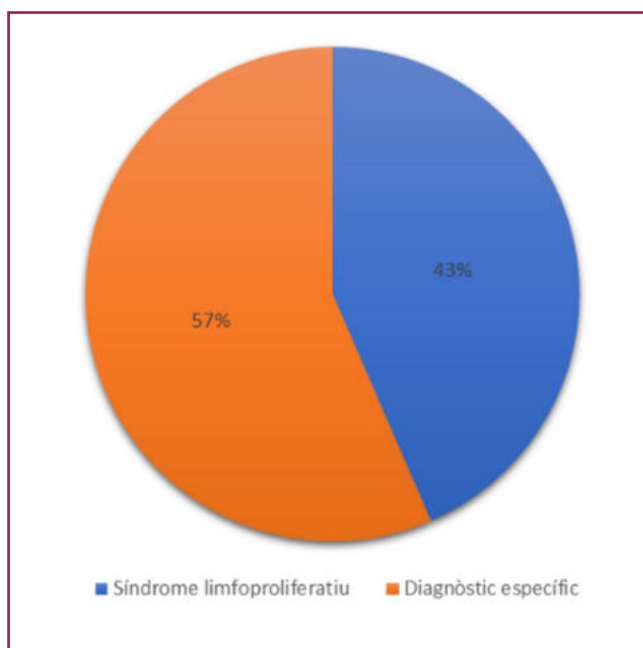


Figura 1: Casos diagnosticats

Les troballes citomorfològiques que van ser d'ajuda per a identificar els limfomes d'alt grau varen ser: la mida gran de les cèl·lules, la marcada irregularitat nuclear, el pleomorfisme, l'elevada quantitat de mitosi i la cariorrexis; en els limfomes de baix grau es va observar hiperce·l·lularitat, monomorfisme amb moderada atípia citològica. En el cas del limfoma de Hodgkin clàssic destacava un fons amb un component polimorf inflamatori, cèl·lules de Hodgkin mononucleades, momificades o lacunars (al bloc cel·lular); al Mieloma, cèl·lules plasmocitoides atípiques i a la Leucèmia, cèl·lules d'aspecte blàstic amb nuclis lobulats, anisocariosi i hiper Cromàsia.

La presència d'un bloc cel·lular òptim per fer tècniques immunohistoquímiques, juntament amb la història prèvia de malaltia i altres proves com a biòpsies o citometria de flux varen ser fonamentals per arribar al diagnòstic definitiu. Dels 13 casos (Taula 1) amb diagnòstic específic de la malaltia, 5 pacients (38%) van tenir biòpsia diagnòstica prèvia; 10 (77%) dels 13 líquids van comptar amb un bloc cel·lular òptim on es varen poder realitzar tècniques immunohistoquímiques (amb un mitjà de 12 tècniques per cas); 3 dels 13 líquids no disposàvem de bloc cel·lular però es va poder tipificar el subtipus al ser malalts coneguts amb diagnòstic previ per biòpsia. Per altra banda, en tan sols 2 dels 10 líquids (18%) sense classificació del subtipus de procés limfoproliferatiu es van poder fer tècniques d'immunohistoquímica, malgrat tot, sense aconseguir un diagnòstic nosològic.

En un total de 14 pacients (60%) el diagnòstic citològic va ser decisiu per al maneig clínic, ja que va determinar l'estadi d'afectació de la neoplàsia i el tractament corresponent. A la resta de pacients, es va decidir no tractar degut al mal estat general del malalt.

Dels 23 casos identificats amb neoplàsies hematolímfoides, 13 (57%) van ser processos d'alt grau. D'aquests 13, durant el seguiment, 12 (92%) van ser èxits.

Cas	Diagnòstic citològic	Bloc cel·lular	Biòpsia prèvia	Biòpsia posterior
Cas 1	Limfoma de la zona marginal	NO	MALT gàstric	NO
Cas 2	LDCBG	NO	LDCBG pulmó	NO
Cas 3	LDCBG	SI	NO	NO
Cas 4	Limfoma fol·licular	SI	Limfoma fol·licular	NO
Cas 5	LDCBG	SI	NO	NO
Cas 6	Limfoma de la zona marginal	SI	Limfoma de la zona marginal esplènica	NO
Cas 7	Mieloma de cèl·lules plasmàtiques	NO	Mieloma de cèl·lules plasmàtiques IgG lambda	NO
Cas 8	Limfoma primari de cavitats	SI	NO	NO
Cas 9	Limfoma Plasmablastic	SI	NO	NO
Cas 10	Limfoma Plasmablastic	SI	NO	NO
Cas 11	Limfoma plasmablastic	SI	NO	NO
Cas 12	Leucèmia mieloide aguda	SI	NO	Leucèmia mieloide aguda
Cas 13	Limfoma de Hodgkin clàssic	SI	Sincrònic	NO

Taula 1: Casos diagnosticats amb un subtipus de neoplàsia limfoproliferativa

DISCUSSIÓ

Diversos algorismes diagnòstics han estat establerts en la bibliografia amb la finalitat de facilitar l'avaluació dels líquids rics en limfòcits. El que considera la separació dels limfomes segons la mida cel·lular en dos nivells, cèl·lula petita/mitjana vs. cèl·lula gran, resulta el més senzill per la pràctica diària (1).

Les categories diagnòstiques al llibre "The International System for Serous Fluid Cytopathology": negatiu, atípic, sospitós i positiu per a malignitat són recomanables per la classificació dels vessaments rics en limfòcits i quan sigui possible s'haurà d'intentar classificar els processos segons la terminologia i els criteris diagnòstics recomanats per la World Health Organization (WHO) (6,7).

Quan s'avalua una neoplàsia hematolimoide amb predomini de cèl·lules de petita/mitjana mida, després de descartar un origen reactiu s'haurà de aplicar un panell immunohistoquímic que inclogui: CD20, CD79a, CD3, CD5, CD23, CD10, BCL6, BCL2, Ciclina D1, kappa, lambda i Ki67. En el diagnòstic d'un limfoma B no Hodgkin (LNH) de baix grau és d'utilitat l'aplicació del següent algorisme diagnòstic (Figura 2) (6,7).

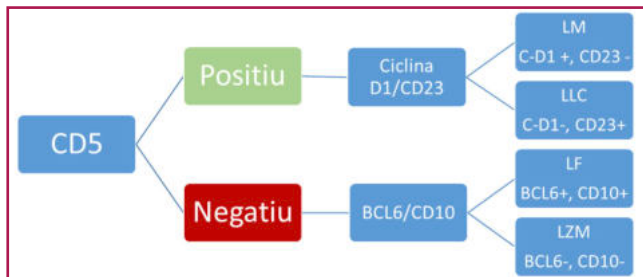


Figura 2: Algorisme diagnòstic per a LNH-B de baix grau. LM: limfoma del mantell, LLC: leucèmia limfocítica crònica, LF: limfoma fol·licular, LZM: limfoma de la zona marginal, C-D1: ciclina D16.

Habitualment, les neoplàsies B de baix grau solen ser poc agressives amb una elevada supervivència.

La leucèmia limfocítica crònica/ limfoma de limfòcits petits és el tipus de leucèmia més freqüent en adults al món occidental. Presenta una població monomorfa de limfòcits petits madurs amb citoplasma escàs, nuclis rodons i cromatina quartejada. A l'estudi immunohistoquímic, s'observa una coexpressió aberrant dels marcadors CD5 i CD23 amb disminució de l'expressió d'alguns marcadors B com el CD20 (8).

El limfoma fol·licular (Figura 3) és el segon subtipus més freqüent de limfoma no Hodgkin en el nostre medi i es troba entre les entitats més sovint diagnosticades als líquids serosos. Està compost per centròcits (mida

petita, escàs citoplasma, nucli angulat i cromatina densa) barrejades amb centroblastes (mida gran, nuclis ovalats, cromatina vesicular i 1-3 nuclèols). Immunohistoquímicament, les cèl·lules són positives per a marcadors de centre germinal (CD10, BCL6) i negatives per a CD5 (9).

El limfoma de la zona marginal freqüentment es troba als líquids serosos, pot aparèixer a diferents localitzacions i està relacionat amb infeccions i situacions d'autoimmunitat. Té una aparença heterogènia composta per limfòcits amb morfologia monocitoide i/o centrocitoide amb sovint diferenciació plasmacítica. Immunohistoquímicament, pot expressar CD43 i mostrar restricció de les cadenes lleugeres de les immunoglobulines (10).

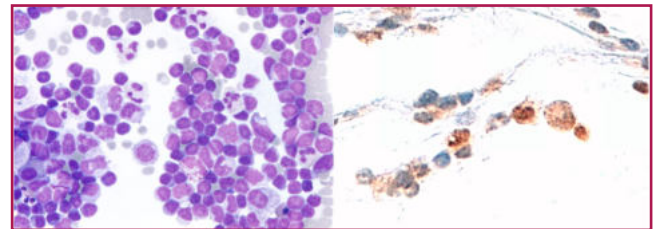


Figura 3: Limfoma Fol·licular. A. Diff-Quick®, B. IHQ CD10

El limfoma del mantell és de comportament agressiu malgrat que citològicament sembli de baix grau, ja que, pot patir transformació "blastoide". La variant clàssica, es caracteritza per limfòcits de citoplasma escàs amb contorn nuclear irregular, cromatina fina, nuclèol poc evident amb coexpressió de CD5 i ciclina D1 (6).

Quan s'avalua una neoplàsia hematolimoide amb predomini de cèl·lules de mida gran quasi sempre es planteja un diagnòstic patològic (categories sospitós o maligne) ja que l'atípic és significativa.

La utilització d'un algorisme (Figura 4) i un panell immunohistoquímic de neoplàsies B d'alt grau com el següent ajuden a tipificar la neoplàsia: CD20, CD79a, CD3, CD5, CD10, BCL6, MUM1, CD23, CD30, BCL2, EBER, TdT, herpes virus 8 (HHV8) i Ki67. L'opció d'ampliar el panell i utilitzar tècniques citogenètiques (FISH) permet avaluar el pronòstic (6,7).

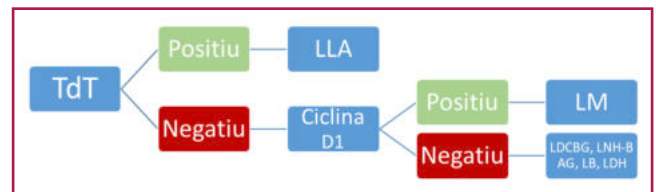
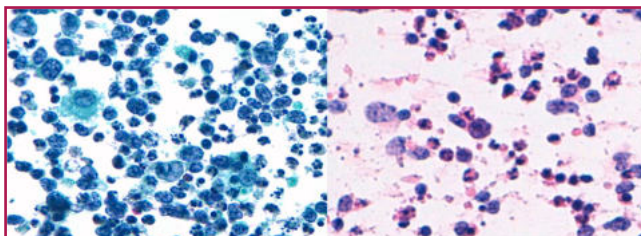


Figura 4: Algorisme immunohistoquímic per a LNH-B d'alt grau. LLA: limfoma limfoblàstic agut, LM: limfoma del mantell, LNH-B AG: limfoma B no Hodgkin d'alt grau, LB: limfoma de Burkitt, LDH: limfoma doble-hit (6).

Les neoplàsies hematolímfoides d'alt grau solen ser més agressives amb menor supervivència.

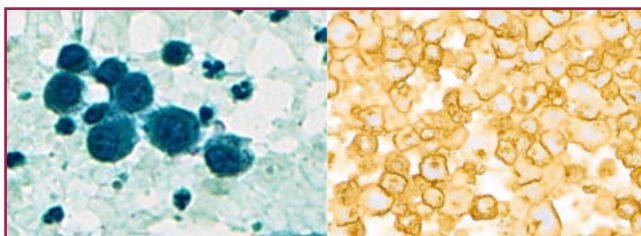
El limfoma difús de cèl·lula B gran (Figura 5) és el limfoma no Hodgkin més freqüentment diagnosticat als líquids serosos. Presenta un fons que sol ser necròtic amb mitosi i cariorrexis. Les cèl·lules són immunoblastes o centroblastes de gran mida amb nucli gran, cromatina vesicular i un o múltiples nuclèols prominents (6,11).



**Figura 5:** Limfoma difús de cèl·lula B gran. A. Papanicolau, B. Hematoxilina i Eosina

El limfoma plasmablastic (Figura 6) està fortament associat a situacions d'immunodeficiència. Mostra llençols de cèl·lules monomorfs amb diferenciació plasmacitoide (citoplasma ampli amb nuclis de localització excèntrica) o diferenciació immunoblàstica. Els marcadors de cèl·lules plasmàtiques són positius (CD138, CD38) mentre que els de cèl·lula B acostumen a ser dèbils o negatius. La tècnica d'EBER per hibridació in situ sol ser positiva fins a un 60% dels casos (11).

El limfoma limfoblàstic està constituït per precursors limfoides de mida mitjana amb escàs citoplasma, cromatina fina, granular i nuclèol inconspicú. Són positius per a marcadors B o T, segons l'estirp del limfoma i acostumen a ser positius per a TdT i CD34 (9).

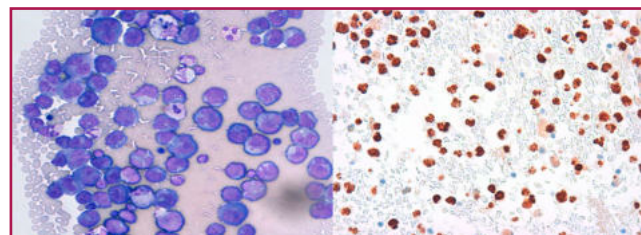


**Figura 6:** Limfoma Plasmablastic. A. Papanicolau, B. IHQ CD138

El limfoma de Burkitt està compost per cèl·lules monomorfs d'hàbit blàstic, de mida petita/mitjana, no cohesives amb citoplasma basòfil, vacuolat, nuclis rodons o ovalss amb diversos nuclèols, macròfags de cos tingible i un fons necròtic.

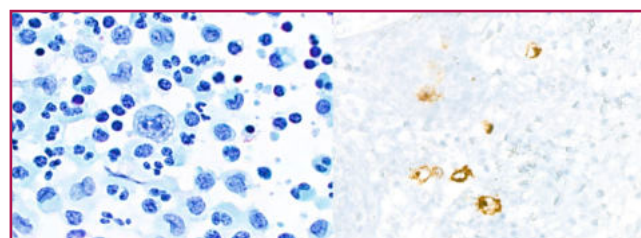
Immunohistoquímicament, són positius per a CD20 i CD10, negatius o dèbilment positius per a BCL2 amb un índex Ki67 >95%. S'identifica reordenament al gen c-MYC (FISH) (9).

El limfoma primari de cavitats (Figura 7) és una entitat amb afectació exclusiva de les cavitats seroses associat a immunodeficiència. Les cèl·lules són de mida mitjana/gran amb característiques immunoblàstiques, anaplàstiques o plasmablastiques. Presenten abundant citoplasma basòfil a vegades vacuolar, nucli rodó, irregular amb pleomorfisme variable i nuclèol. Les tincions per a marcadors de cèl·lula plasmàtica i HHV8 són positives (9,12).



**Figura 7:** Limfoma primari de cavitats. A. Diff-Quick®, B. IHQ HHV8 .

El limfoma de Hodgkin (Figura 8) es presenta amb un ambient inflamatori reactiu amb petits limfòcits, eosinòfils, polimorfonuclears neutròfils, cèl·lules plasmàtiques i histiòcits, barrejades amb cèl·lules neoplàsiques de tipus Reed-Sternberg. Aquestes cèl·lules característicament contenen nuclis multilobulats i nuclèol eosinòfil i prominent. Les cèl·lules de Hodgkin són positives per a CD30 i CD15, dèbilment positives per a PAX 5 i variable per a CD20 9.



**Figura 8:** Hodgkin clàssic. A. Papanicolau, B. CD30

Per arribar al diagnòstic nosològic dels processos hematolímfoides és essencial el paper de les tècniques complementàries, ja que, rarament es pot fer el diagnòstic amb la citomorfologia per si sola. Les tècniques immunohistoquímiques al bloc cel·lular són l'eina més usada i l'expressió d'alguns marcadors pot confirmar el diagnòstic.

La citometria de flux és una tècnica que immunofenotipa les cèl·lules mitjançant anticossos fluorescents dirigits als marcadors de superfície. Es recomana enviar els líquids rics en limfòcits per a l'estudi de citometria de flux quan el pacient presenta història prèvia de neoplàsia limfoproliferativa o quan hi ha una alta sospita clínica.

Així mateix, l'estudi molecular per clonalitat avalua el reordenament dels gens de la cadena pesada de la immunoglobulina (IgH), de les cadenes lleugeres de la immunoglobulina (Kappa i lambda) i del receptor T dels limfòcits (TCR beta i gamma).

Aquesta tècnica és d'utilitat en casos dubtosos entre limfocitosi reactiva o neoplàsia hematolimoide. Desafortunadament, és factible si es disposa d'un bloc cel·lular amb bona qualitat/quantitat de material 1.

## CONCLUSIONS

Les neoplàsies hematolimoïdes poden involucrar les cavitats seroses en el transcurs de la malaltia, fet que planteja un repte diagnòstic significatiu. En aquesta situació, el citodiagnòstic aporta informació crucial per al maneig clínic del pacient i el pronòstic de la malaltia. S'ha demostrat que és possible fer un diagnòstic citològic, fins i tot sense tenir biòpsies prèvies. La precisió d'aquest depèn de l'avaluació exhaustiva de les característiques morfològiques, la correlació dels detalls clínics, la integració dels diagnòstics previs i l'ús de tècniques complementàries.

A l'hora d'enfocar un líquid ric en limfòcits és d'utilitat, la separació de les cèl·lules segons la mida (petita/mitjana vs. gran), així com l'ús d'algoritmes immunohistoquímiques, la citometria de flux i l'estudi molecular de la clonalitat. ■

### Bibliografia

1. Koh J, Shin SA, Lee JA, Jeon YK. Lymphoproliferative disorder involving body fluid: diagnostic approaches and roles of ancillary studies. *J Pathol Transl Med* [Internet]. 2022 [citad el 28 de maig de 2023];56(4):173–186. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4132/jptm.2022.05.16>
2. Sukumaran R, Nayak N, Nair RA, Kattoor J, Jacob PM, Narayanan G, et al. Hematolymphoid neoplasms in serous effusions: Morphological spectrum, distribution, and role of ancillary techniques—A retrospective analysis of 75 cases. *Indian J Med Paediatr Oncol* [Internet]. 2021[citad el 28 de maig de 2023];42(05):451–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-1731844>
3. Monappa V, Reddy SM, Kudva R. Hematolymphoid neoplasms in effusion cytology. *Cytojournal* [Internet]. 2018 [citad el 28 de maig de 2023];15:15. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.4103/cytojournal.cytojournal\\_48\\_17](http://dx.doi.org/10.4103/cytojournal.cytojournal_48_17)
4. Das DK. Serous effusions in malignant lymphomas: a review. *Diagn Cytopathol* [Internet]. 2006 [citad el 28 de maig de 2023];34(5):335–47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/dc.20432>
5. Patel BK, Gochhait D, Jinkala S, Rangarajan V, Kannan N, Durgadevi S, et al. Preliminary cytomorphologic diagnosis of hematolymphoid malignancies in effusions: A cyto-histo correlation with lessons on restraint. *J Cytol* [Internet]. 2022 [citad el 28 de maig de 2023];39(2):59–65. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.4103/joc.joc\\_204\\_21](http://dx.doi.org/10.4103/joc.joc_204_21)
6. Hoda RS, VandenBussche C, Hoda SA. *Diagnostic liquid-based cytology*. 1a ed. Berlín, Alemanya: Springer; 2017.
7. Chandra A, Crothers B, Kurtycz D, Schmitt F, editores. *The international system for serous fluid cytopathology*. 1a ed. Cham, Suïça: Springer Nature; 2020.
8. Das DK, Gupta SK, Ayyagari S, Bamberg PK, Datta BN, Datta U. Pleural effusions in non-Hodgkin's lymphoma. A cytomorphologic, cytochemical and immunologic study. *Acta Cytol* [Internet]. 1987 [citad el 4 de juny de 2023];31(2):119–24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3548191/>
9. Mody DR, Thrall MJ, Krishnamurthy S. *Diagnostic Pathology: Cytopathology*. 3a ed. Filadèlfia, PA, Estados Unidos de Amèrica: Elsevier - Health Sciences Division; 2022.
10. Chen L, Zhang JS, Liu DG, Cui D, Meng ZL. An algorithmic approach to diagnose haematolymphoid neoplasms in effusion by combining morphology, immunohistochemistry and molecular cytogenetics. *Cytopathology* [Internet]. 2018 [citad el 28 de maig de 2023];29(1):10–21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28913874/>
11. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Haematolymphoid tumours* [Internet; beta version ahead of print]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [citad el 4 de juny de 2023]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 11). Disponible en: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/63>.
12. Chen Y-B, Rahemtullah A, Hochberg E. Primary effusion lymphoma. *Oncologist* [Internet]. 2007 [citad el 4 de juny de 2023];12(5):569–76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17522245/>

# GESTIÓN DE MUESTRAS CITOLÓGICAS EBUS-TBNA PARA PRUEBAS MOLECULARES INTEGRALES EN CÁNCER DE PULMÓN

**Vega-Legorburu Naiara<sup>1</sup>; Alòs Silvia<sup>1</sup>; Esteve Roser<sup>1</sup>; Lopez Ingrid; Alonso Paula<sup>3</sup>; Martínez Daniel<sup>1,4</sup>.**

<sup>1</sup>Sección de Citología, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic de Barcelona.; <sup>2</sup>Sección de Inmunohistoquímica, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic de Barcelona.; <sup>3</sup>Sección de Molecular, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic de Barcelona.; <sup>4</sup>Unidad Funcional de Tumores Torácicos.

## ABSTRACT

*Introducción: Los biomarcadores son una herramienta indispensable en el tratamiento personalizado del cáncer de pulmón de célula no pequeña (CCNP) avanzado. Su diagnóstico y estadificación se sustenta, mayoritariamente, en muestras citológicas de aspiración con aguja transbronquial por ultrasonido endobronquial. Debido al incremento de biomarcadores, la óptima gestión del material citológico es indispensable para garantizar un estudio molecular completo y de calidad.*

*Objetivo: Optimizar el tiempo de respuesta y la gestión del material citológico en pacientes con CCNP avanzado para garantizar un estudio molecular e inmunohistoquímico que permita tratamientos personalizados en estos pacientes.*

*Metodología: Valoración in situ de las muestras obtenidas mediante punción aspiración con aguja fina en pacientes con sospecha o diagnóstico previo de cáncer de pulmón avanzado. Se realizó diagnóstico preliminar, evaluación de la calidad de la extensión citológica y recogida de material para posteriores estudios moleculares. Las muestras se conservaron sin montar dentro de recipientes porta-laminillas, para una mejor preservación del ADN celular. Tras el diagnóstico se realizó estudio molecular y/o inmunohistoquímico con el mejor material.*

*Conclusión: La gestión integral de las muestras citológicas mediante ROSE es indispensable para garantizar el estudio molecular e inmunohistoquímico óptimo que permita la identificación de pacientes con CCNP candidatos a tratamientos personalizados.*

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la neoplasia maligna más común en todo el mundo y sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer tanto en hombres como en mujeres. El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CCNP) constituye el 85% de todos los cánceres de pulmón y el 60% de ellos se diagnostican en estadios avanzados con una mediana supervivencia a cinco años del 15%. [1] Sin embargo, el uso de biomarcadores predictivos para terapias dirigidas específicas e inmunoterapias surgidos en las últimas décadas han aumentando la supervivencia de los pacientes con CCNP en estadios avanzados. [2]

El perfil genómico es ahora parte de la evaluación diagnóstica estándar rutinaria para pacientes con cáncer de pulmón avanzado. La necesidad de impulsar las decisiones de tratamiento en la práctica clínica ha incrementado la demanda de pruebas genéticas en el cáncer de pulmón, haciendo que los enfoques múltiples sean cada vez más necesarios para permitir el estudio de varios genes al mismo tiempo. [3,4]

Aunque la biopsia todavía se considera el gold standard para los estudios genéticos, [5,6] las pautas actuales de pruebas moleculares destacan que cualquier fuente de material, incluyendo muestras de citología, con celularidad tumoral adecuada, se pueden utilizar para el diagnóstico y/o pruebas de biomarcadores predictivos. [3,7] Esto pone de manifiesto la importancia de la pequeña biopsia y las muestras de citología, ya que representan, en hasta dos tercios de los pacientes, el único material para el diagnóstico. [8,9] La óptima gestión de este material es indispensable para garantizar un estudio molecular completo.

Esta situación nos llevó a investigar el rendimiento de las muestras citológicas obtenidas mediante punción endobronquial guiada por ultrasonido (EBUS-TBNA) para estudios moleculares así como PD-L1 en una serie de pacientes diagnosticados de CCNP en nuestra institución. Nuestro objetivo fue optimizar el tiempo de respuesta y la gestión del material citológico en pacientes con CCNP avanzado para realizar un estudio molecular e inmunohistoquímico de calidad que permitiera identificar dianas terapéuticas tratables en estos pacientes.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio los pacientes del Hospital Clinic Barcelona, con sospecha de cáncer de pulmón, evaluados por el Servicio de Neumología, donde se evaluaron los diferentes diagnósticos y el estadiaje del tumor. Todos los casos fueron discutidos en el comité multidisciplinar de tumores torácicos, compuesto por varios profesionales involucrados en el diagnóstico y cuidado de pacientes con cáncer de pulmón. Se incluyeron prospectivamente en el estudio los pacientes sometidos a EBUS-TBNA con sospecha o diagnóstico confirmado de CCNP en estadio III o IV.

Los pacientes fueron estadificados con TNM de acuerdo con las guías de la 8ª edición de la AJCC Cancer Staging Manual.[10]

#### Rapid On-Site Evaluation (ROSE)

Los casos fueron evaluados en la sala de broncoscopia del Instituto Clínico Respiratorio por un citotecnólogo experto, mediante evaluación rápida in situ (ROSE). Por cada punción se realizó una tinción Diff-Quik para la evaluación de la cantidad y viabilidad de las células tumorales. Esta primera evaluación, servía para orientar al broncoscopista a realizar pases adicionales con el objetivo de obtener material suficiente para realizar un diagnóstico citológico y para garantizar un diagnóstico molecular. Se recogieron al menos 4 extensiones secadas al aire, teñidas con Diff-Quik, con una representación de más de 500 células tumorales por laminilla y, además, se realizaron pases adicionales para bloque celular. Las extensiones se transportaron a Anatomía Patológica sin montar, protegidas en una caja para su evaluación definitiva.

Tras el diagnóstico citológico por el equipo citopatólogo/citotecnólogo, el material de extensiones del EBUS-TBNA fue utilizado para realizar los análisis moleculares. Las muestras se conservaron sin montar dentro de recipientes porta-laminillas, para una

mejor preservación del ADN y ARN celular hasta su requerimiento para estudios moleculares por parte del Comité de Tumores Torácicos. Los bloques celulares se prepararon a partir de solución salina normal con Histogel® (Thermo Fisher Scientific, Waltham, EE. UU.).

En cada intervención se procuró obtener suficiente celularidad tumoral para realizar tres técnicas diferentes: NGS (mutaciones de genes mediante estudio de ADN); nCounter (reordenamientos de genes mediante estudio de RNA y detección de la delección por splicing del exón 14 de MET (METex14)); e inmunohistoquímica (IHQ) para la expresión de PD-L1. Para NGS y nCounter solo se utilizaron únicamente el material de las extensiones mientras que para PD-L1 se utilizó exclusivamente el material del bloque celular.

#### Extracción de ADN y oncomine

La extracción de ADN y la NGS se realizaron con el kit QIAamp DNA FFPE Tissue (Qiagen, Hilden, Alemania) y el kit Oncomine™ Solid Tumor DNA Panel (OST, ThermoFisher Scientific, Waltham, EE. UU.), respectivamente, ambos de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se utilizaron 10 ng para generar librerías genómicas. El panel de ADN de tumores sólidos Oncomine™ cubre las mutaciones somáticas (sustituciones, inserciones, delecciones e inversiones) en 22 genes, incluidos EGFR, ALK, ERBB2, ERBB4, FGFR1, FGFR2, FGFR3, MET, DDR2, KRAS, PIK3CA, BRAF, AKT1, PTEN, NRAS, MAP2K1, STK11, NOTCH1, CTNNB1, SMAD4, FBXW7 y TP53. Los amplicones se cubrieron en promedio hasta un mínimo de 500X. Para considerar adecuadas las muestras para NGS, las células tumorales deben comprender al menos el 20 % de las células de la muestra y con un mínimo de 300 células tumorales.

#### Extracción de ARN y nCounter

El ARN de las muestras de las extensiones citológicas se extrajo con un kit de aislamiento de ARN (Roche, Meylan, Francia) siguiendo las instrucciones del fabricante. El ARN total (10-200 ng) se hibridó con una mezcla personalizada para identificar las fusiones de genes ALK, ROS1, RET y NTRK1, y METex14. El procesamiento de muestras, la obtención de imágenes y el conteo se realizó mediante nCounter (NanoString Technologies Inc, Seattle, WA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las muestras se consideraron aptas para el análisis si contenían un mínimo de 500 células en total con al menos un 10 % de células tumorales.

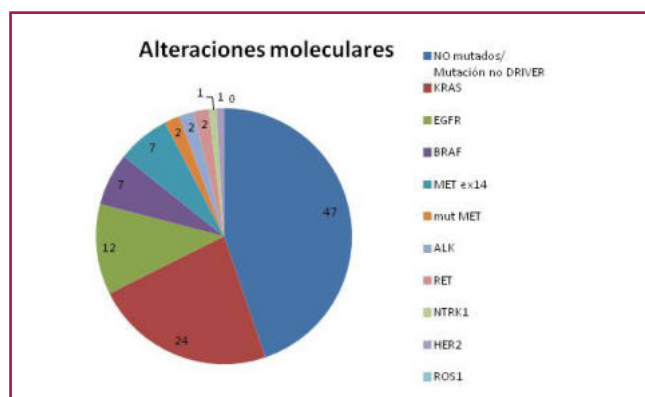
## Inmunohistoquímica de PD-L1

La inmunohistoquímica (IHQ) se realizó en secciones de tejido fijadas con formalina y desparafinadas de cuatro micras utilizando el ensayo PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (Dako, Glostrup, Dinamarca; en un Dako Autostainer Link 48), con tejido de amígdalas humanas como control. La expresión de PD-L1 en células tumorales se evaluó en función del porcentaje de PD-L1 positivo con patrón de tinción de membrana. Los casos se clasificaron según el Tumor Proportion Score (TPS) de la siguiente manera: negativos (0 y <1%); positivo bajo (1–49 %); y positivo alto (50-100%). Se evaluó un mínimo de 100 células tumorales por muestra.[4]

## RESULTADOS

Entre Febrero del 2018 y Mayo del 2021, se recogieron 193 muestras procedentes de 193 pacientes con CCNP mediante el procedimiento de EBUS-TBNA asistidos por ROSE en el Hospital Clínic de Barcelona. De estas muestras, finalmente se requirieron estudios moleculares (NGS, nCounter) y/o tinción inmunohistoquímica de PD-L1 en 106 pacientes (54.92%).

De las 106 muestras analizadas, 58 (54.72%) mostraron alguna mutación genética driver. Cuatro muestras fueron no valorables para el estudio de Oncomine, y cinco fueron no valorables para nCounter. La alteración más frecuente fue la mutación de KRAS (24 casos) seguida de las mutaciones de EGFR (12 casos) y BRAF (7 casos). Se identificaron 2 reordenamientos de ALK, 2 de RET y 1 de NTRK. No se detectaron reordenamientos de ROS1. Además, mediante nCounter se detectaron 7 casos con la alteración METex14. Los resultados de las mutaciones se muestran en la Figura 1.



**Figura 1.** Resultado de las alteraciones moleculares en las muestras analizadas con los paneles de NGS: Oncomine™ Solid Tumor DNA Panel y nCounter.

La expresión de PD-L1 fue estudiada exclusivamente sobre material de bloque celular en 82 de los 106 casos. Las muestras con material insuficiente en el bloque no se consideraron aptas para estudio de PD-L1 22C3 pharmDx. Se observó un resultado positivo en más del 50 % de las células tumorales en 22 pacientes, un resultado entre 1-49% en 18 pacientes y un resultado negativo/<1% en 38.

## DISCUSIÓN

El creciente énfasis en la medicina personalizada ha propiciado que los patólogos estén experimentando un aumento constante en el número de solicitudes de pruebas moleculares en muestras de pacientes con CCNP en estadios avanzados. El análisis molecular del material genético permite detectar aberraciones en los tumores que pueden predecir una respuesta a las terapias dirigidas. Por esta razón los test moleculares son cada vez más relevantes en pacientes con enfermedad avanzada. La obtención de material por medio de punción aspiración con aguja fina (PAAF) obtenidas mediante EBUS-TBNA son especialmente útiles en este sentido porque representan un medio rápido, eficaz y mínimamente invasivo para obtener muestras de estos pacientes. En consecuencia, los patólogos se enfrentan cada vez más a los retos de realizar más pruebas en especímenes más pequeños, tanto biopsia pequeña como muestra citológica.[11,12]

Los rápidos avances en terapias dirigidas en CCNP hacen que la optimización e implementación de estudios moleculares en muestras de citología sea una prioridad. Varios estudios ya han demostrado y validado la idoneidad de las muestras citológicas para pruebas moleculares.[13,14] Pero aunque estas muestras proporcionan un material con una alta calidad para el análisis molecular, la citopatología molecular no está aún estandarizada. [15]

La ROSE es un procedimiento que ayuda a superar las limitaciones de muestreo en citología. Además, permite garantizar en el mismo acto la suficiente cantidad de células tumorales para usarlas en plataformas genómicas de secuenciación masiva, que suelen requerir en torno a un 20% de células tumorales. En nuestra experiencia, la gestión integral del material del EBUS-TBNA mediante ROSE ha permitido agilizar el tiempo de diagnóstico y disminuir el número de reprogramaciones para el EBUS en comparación con las reprogramaciones de punciones radiológicas, que no están asistidas por una evaluación in situ.[16]

Otra ventaja de las extensiones citológicas es que el ADN es fácilmente extraíble, y de alta calidad incluso si se archiva durante un periodo prolongado.[17]

Algunos trabajos han comparado la concordancia de los estudios moleculares entre citología y biopsia, y han demostrado que el material de citología es tan bueno o mejor que la biopsia para las determinaciones moleculares. [18,19] Martín de León et al. recogieron veintinueve casos de CCNP que tenían muestra pareada de citología y de biopsia y compararon el estudio molecular hecho en ambos tipos de muestra. Entre las 23 muestras se observó plena concordancia en los resultados positivos y negativos entre ambos tipos de muestras, realizados tanto por OncoPrint como por nCounter. [18] Fielding et al. también investigaron el potencial de utilizar ADN extraído de extensiones citológicas teñidas con Diff-Quik frente a bloques celulares del procedimiento EBUS-TBNA y observaron que las extensiones proporcionan mayor cantidad de DNA (media de 434 ng para bloque celular y media de 1740 ng para extensiones) y además tienen un mejor rendimiento para la secuenciación (61% de rendimiento para los bloques celulares vs 81% para las extensiones). [19] En los resultados de nuestro estudio obtenemos unas proporciones de mutaciones en genes específicos que se asemejan a las observadas en los estudios en población real, lo que indicaría que los resultados moleculares obtenidos sobre muestras citológicas son fiables.

Respecto a los resultados de PD-L1 sobre material citológico, varios estudios han comparado el PD-L1 entre bloques celulares y biopsias, demostrando que puede ser evaluado de forma fiable en muestras citológicas permitiendo la identificación de candidatos a tratamiento con inmunoterapia. [18,20–22] Nuestros resultados van acorde con lo publicado, pudiendo evaluar PD-L1 en una gran mayoría de bloques

celulares. También existen algunos estudios que comparan el resultado de PD-L1 entre extensiones y biopsias en muestras pareadas. En el estudio de Roberto et al. se observa una concordancia del 74% con un coeficiente Kappa de 0.59 (acuerdo moderado). En este estudio la mayoría de tinciones se realizó sobre bloque celular (62%) y en menor medida sobre extensiones (38%), pero en los resultados de concordancia no se especifica el tipo de muestra.[18] Sin embargo, otros estudios sí han demostrado una muy buena correlación de la inmunocitoquímica de PD-L1 entre extensiones y biopsias con una concordancia que oscila entre el 90%-97%. [23–25] Algunos de estos artículos destacan la necesidad de establecer un estricto control de la fase preanalítica del procesamiento de muestras citológicas de cara a una estandarización de la evaluación de la expresión de PD-L1 en este tipo de muestras. [25,26]

## CONCLUSIONES

El creciente número de biomarcadores predictivos disponibles para el tratamiento de pacientes con CCNP pone de manifiesto la necesidad de proporcionar resultados rápidos, fiables y rentables. Un diagnóstico certero en el momento adecuado, utilizando la menor cantidad de tejido posible, es el paradigma necesario para el establecimiento y desarrollo de la medicina de precisión en estos pacientes. Dado que la citología es la principal fuente de tejido en muchos de estos pacientes, la gestión integral de las muestras mediante ROSE, así como un control de la fase preanalítica, es crucial para la estandarización del manejo de la muestra, además de garantizar un estudio molecular e inmunohistoquímico óptimo que permita la identificación de candidatos a tratamientos personalizados. Por eso, la colaboración multidisciplinar entre los diferentes profesionales implicados para conseguir la máxima calidad en el proceso diagnóstico es de vital importancia para definir la mejor actitud terapéutica para cada paciente. ■

### Bibliografía

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69:7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>.
2. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29:iv192–237. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy275>.
3. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors guideline from the college of American pathologists, the international association for the study of lung cancer, and the a. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 142, *Arch Pathol Lab Med*; 2018, p. 321–46. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0388-CP>.
4. Teixidó C, Vilariño N, Reyes R, Reguart N. PD-L1 expression testing in non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2018;10. <https://doi.org/10.1177/1758835918763493>.
5. Jurado J, Saqi A, Maxfield R, Newmark A, Lavelle M, Bacchetta M, et al. The efficacy of EBUS-guided transbronchial needle aspiration for molecular testing in lung adenocarcinoma. *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 96, *Ann Thorac Surg*; 2013, p. 1196–202. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.05.066>.



6. Fernandez-Bussy S, Labarca G, Pires Y, Caviedes I, Burotto M. Análisis moleculares de EGFR, mutación de resistencia al EGFR, ALK y ROS1 en muestras obtenidas mediante PATB-USEB en Chile. *Arch Bronconeumol* 2017;53:172–4. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2016.08.013>.
7. Roy-Chowdhuri S, Dacic S, Ghofrani M, Illei PB, Layfield LJ, Lee C, et al. Collection and handling of thoracic small biopsy and cytology specimens for ancillary studies. *Arch Pathol Lab Med* 2020;144:933–58. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0119-CP>.
8. Dietel M, Bubendorf L, Dingemans AMC, Doooms C, Elmberger G, García RC, et al. Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): Recommendations of the European Expert Group. *Thorax* 2016;71:177–84. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206677>.
9. Roy-Chowdhuri S, Aisner DL, Allen TC, Beasley MB, Borczuk A, Cagle PT, et al. Biomarker Testing in Lung Carcinoma Cytology Specimens: A Perspective From Members of the Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140:1267–72. <https://doi.org/10.5858/ARPA.2016-0091-SA>.
10. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Schilsky RL, Brookland RK, Washington MK, et al. American Joint Committee on Cancer (AJCC). *AJCC Cancer Staging Manual*. 2017.
11. Azzoli CG, Temin S, Aliff T, Baker S, Brahmer J, Johnson DH, et al. 2011 Focused update of 2009 American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:3825–31. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.2774>.
12. Rekhman N, Brandt SM, Sigel CS, Friedlander MA, Riely GJ, Travis WD, et al. Suitability of thoracic cytology for new therapeutic paradigms in non-small cell lung carcinoma: high accuracy of tumor subtyping and feasibility of EGFR and KRAS molecular testing. *J Thorac Oncol* 2011;6:451–8. <https://doi.org/10.1097/JTO.0B013E31820517A3>.
13. Malapelle U, Mayo De-Las-Casas C, Rocco D, Garzon M, Pisapia P, Jordana-Ariza N, et al. Development of a gene panel for next-generation sequencing of clinically relevant mutations in cell-free DNA from cancer patients. *Br J Cancer* 2017;116:802–10. <https://doi.org/10.1038/BJC.2017.8>.
14. Lozano MD, Echeveste JI, Abengozar M, Mejías LD, Idoate MA, Calvo A, et al. Cytology Smears in the Era of Molecular Biomarkers in Non-Small Cell Lung Cancer: Doing More With Less. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142:291–8. <https://doi.org/10.5858/ARPA.2017-0208-RA>.
15. Schmitt F, Lozano MD. Molecular/biomarker testing in lung cytology: A practical approach. *Diagn Cytopathol* 2023;51:59–67. <https://doi.org/10.1002/dc.25054>.
16. Isla D, Lozano MD, Paz-Ares L, Salas C, de Castro J, Conde E, et al. [New update to the guidelines on testing predictive biomarkers in non-small-cell lung cancer: a National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology]. *Rev Esp Patol* 2023;56:97–112. <https://doi.org/10.1016/J.PATOL.2023.02.002>.
17. Knoepp SM, Roh MH. Ancillary techniques on direct-smear aspirate slides: a significant evolution for cytopathology techniques. *Cancer Cytopathol* 2013;121:120–8. <https://doi.org/10.1002/CNCY.21214>.
18. Martin-Deleon R, Teixido C, Ma Lucena C, Martinez D, Fontana A, Reyes R, et al. EBUS-TBNA Cytological Samples for Comprehensive Molecular Testing in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)* 2021;13. <https://doi.org/10.3390/CANCERS13092084>.
19. Fielding D, Dalley AJ, Bashirzadeh F, Singh M, Nandakumar L, McCart Reed AE, et al. Diff-Quik Cytology Smears from Endobronchial Ultrasound Transbronchial Needle Aspiration Lymph Node Specimens as a Source of DNA for Next-Generation Sequencing Instead of Cell Blocks. *Respiration* 2019;97:525–39. <https://doi.org/10.1159/000495661>.
20. Skov BG, Skov T. Paired Comparison of PD-L1 Expression on Cytologic and Histologic Specimens From Malignancies in the Lung Assessed With PD-L1 IHC 28-8pharmDx and PD-L1 IHC 22C3pharmDx. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM* 2017;25:453–9. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000540>.
21. Heymann JJ, Bulman WA, Swinarski D, Pagan CA, Crapanzano JP, Haghghi M, et al. PD-L1 expression in non-small cell lung carcinoma: Comparison among cytology, small biopsy, and surgical resection specimens. *Cancer Cytopathol* 2017;125:896–907. <https://doi.org/10.1002/cncy.21937>.
22. Russell-Goldman E, Kravets S, Dahlberg SE, Sholl LM, Vivero M. Cytologic-histologic correlation of programmed death-ligand 1 immunohistochemistry in lung carcinomas. *Cancer Cytopathol* 2018;126:253–63. <https://doi.org/10.1002/CNCY.21973>.
23. Munari E, Zamboni G, Sighele G, Marconi M, Sommaggio M, Lunardi G, et al. Expression of programmed cell death ligand 1 in non-small cell lung cancer: Comparison between cytologic smears, core biopsies, and whole sections using the SP263 assay. *Cancer Cytopathol* 2019;127:52–61. <https://doi.org/10.1002/cncy.22083>.
24. Noll B, Wang WL, Gong Y, Zhao J, Kalhor N, Prieto V, et al. Programmed death ligand 1 testing in non-small cell lung carcinoma cytology cell block and aspirate smear preparations. *Cancer Cytopathol* 2018;126:342–52. <https://doi.org/10.1002/cncy.21987>.
25. Lozano MD, Abengozar-Muela M, Echeveste JI, Subtil JC, Bertó J, Gúrpide A, et al. Programmed death-ligand 1 expression on direct Pap-stained cytology smears from non-small cell lung cancer: Comparison with cell blocks and surgical resection specimens. *Cancer Cytopathol* 2019;127:470–80. <https://doi.org/10.1002/cncy.22155>.
26. Roy-Chowdhuri S. Immunocytochemistry of cytology specimens for

# METASTÀSI GANGLIONAR AXIL·LAR D'ANGIOSARCOMA EPITELIOIDE

**Marina Gómez; Roger Llatjós; Isabel Català; Lara Pijuan; Nerea Galvez; Alba Zanca; Rosa Maria Campos; Cruz Garcia.**

*Hospital Universitari de Bellvitge; L'Hospitalet de Llobregat.*

## HISTÒRIA CLÍNICA

Dona de 56 anys amb l'antecedent de carcinoma a la mama esquerra diagnosticat l'any 2010 tractat inicialment amb cirurgia conservadora, quimioteràpia, hormonoteràpia i radioteràpia.

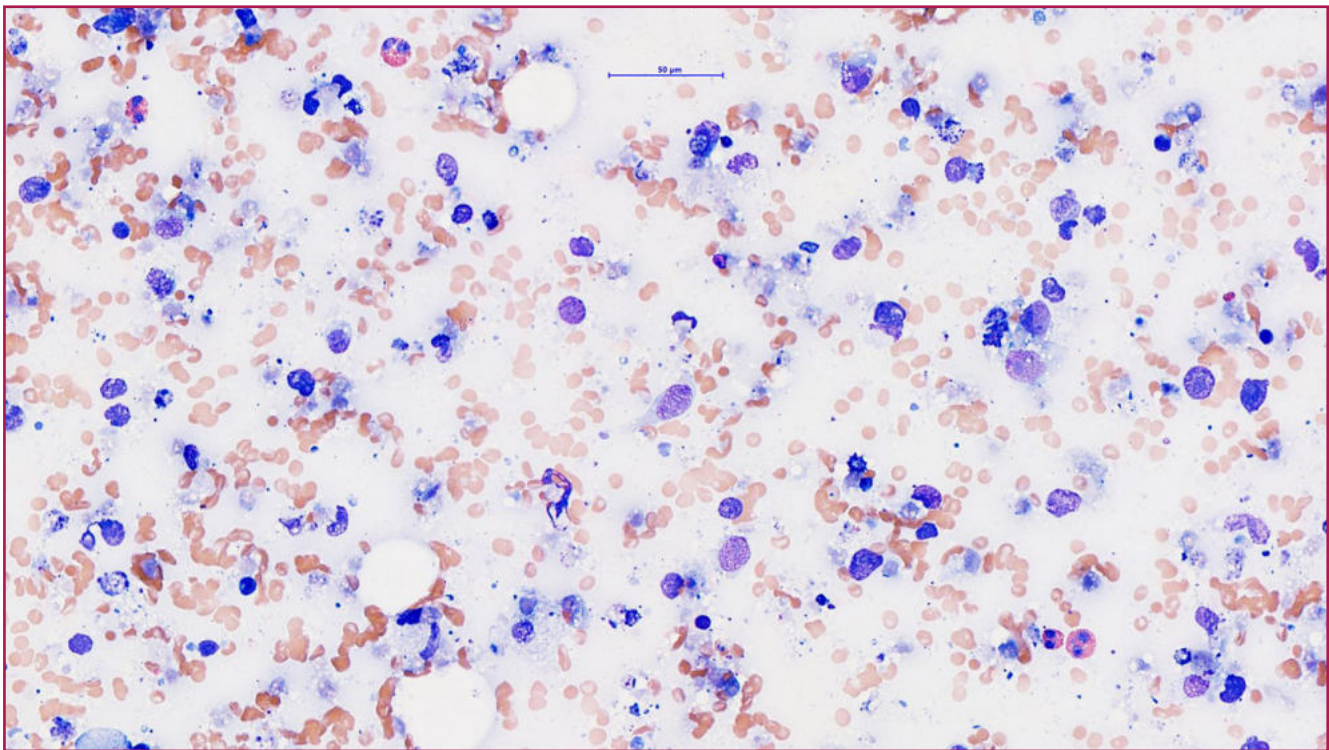
En els següents anys, la seva malaltia progressa en forma de recidiva local i metàstasis cerebrals.

Al 2016 se li realitza una mastectomia simple esquerra per una complicació derivada dels tractaments previs. L'any 2019 desenvolupa adenopaties a la regió axil·lar esquerra i es fa punció i BAG pel seu estudi.

## DESCRIPCIÓ CITOLÒGICA

Les extensions rebudes de la punció van mostrar abundant cel·lularitat neoplàstica de mida gran, citoplasma abundant i nuclis irregulars i atípics amb marcat pleomorfisme i múltiples nuclèols entre un fons d'histiòcits. Les cèl·lules exhibien majoritàriament un hàbit epitelioide malgrat que es varen identificar de manera ocasional algunes de morfologia fusiforme.

La morfologia obre un ampli ventall diagnòstic però revisant la historia es va descobrir que la pacient havia desenvolupat un angiosarcoma radioinduit l'any 2016.



**Figura 1.** Abundant cel·lularitat neoplàstica de mida gran, citoplasma abundant i nuclis irregulars i atípics amb marcat pleomorfisme

La immunohistoquímica sobre el bloc cel·lular exhibia positivitat a CD31, CD34 (focal dèbil) i c-myc, i negativitat a CKAE1-AE3. En conjunt, la morfologia i les tècniques afavoreixen el diagnòstic d'un tumor maligne d'estirp vascular, més compatible com a primera opció amb angiosarcoma d'alt grau de tipus epitelioides.

## DISCUSSIÓ

L'angiosarcoma és el sarcoma radio-induït més freqüent a la mama. L'edat de presentació es superior respecte als angiosarcomes primaris de mama (70 vs 40 anys). El període mig de latència pel seu desenvolupament és d'uns 5-6 anys des de el tractament amb radioteràpia si bé també s'han descrit casos amb períodes més curts, de 1-2 anys.

L'angiosarcoma radioinduït afecta entre un 0,14 i un 0,5% de les dones amb càncer de mama a les que es tracta de manera conservadora. S'estima que la incidència d'aquest tumor augmenti en concordança amb la major tendència a realitzar més cirurgies conservadores que requereixen radioteràpia adjuvant.

Són habituals les recurrències locals i les metàstasis a distància, essent les localitzacions més habituals els pulmons, la mama contralateral i l'os. Les metàstasis ganglionars axil·lars són infreqüents però confereixen un pitjor pronòstic.

Els sarcomes epitelioides en general però tenen una major predisposició a la disseminació limfàtica. La variant epitelioides de l'angiosarcoma es presenta com una lesió sòlida en la qual pot ser difícil identificar llums vasculars. Aquesta morfologia i comportament pot precipitar que es faci erròniament el diagnòstic de carcinoma.

## CONCLUSIONS

L'angiosarcoma radioinduït és una entitat que cal tenir en compte en el nostre diagnòstic diferencial quan ens trobem en el context clínic adequat. Per aquest motiu és important tenir accés a les dades clíniques complertes per poder fer el diagnòstic correcte. ■

### Bibliografia

1. Herb J, Maduekwe UN, Goel N, Rosenberger LH, Spanheimer PM. Does Angiosarcoma of the Breast Need Nodal Staging? *J Am Coll Surg*. 2022 May 1;234(5):774-782. doi: 10.1097/XCS.000000000000131.
2. Bonito FJP, de Almeida Cerejeira D, Dahlstedt-Ferreira C, Oliveira Coelho H, Rosas R. Radiation-induced angiosarcoma of the breast: A review. *Breast J*. 2020 Mar;26(3):458-463. doi: 10.1111/tbj.13504. Epub 2019 Aug 25.
3. Cunha AL, Amendoeira I. High-Grade Breast Epithelioid Angiosarcoma Secondary to Radiotherapy Metastasizing to the Contralateral Lymph Node: Unusual Presentation and Potential Pitfall. *Breast Care (Basel)*. 2011;6(3):227-229. doi: 10.1159/000329323. Epub 2011 Jun 14.

# PUNCIÓ-ASPIRACIÓ AMB AGULLA FINA (PAAF) DE LESIÓ ÒSSIA

**Núria Mateos Marí; Brenda Villaitodo Manchado; Sara Basanta Debasa; Ruth Marginet-Flinch, Alba Hernandez Gallego; Anna Muñoz Marmol; Marta Àvila Terzi.**

*Hospital univèritaria Germans Trias i Pujol; Badalona.*

## HISTÒRIA CLÍNICA

Home de 79 anys, exfumador, sense antecedents d'interès amb vessament pleural dret persistent amb resultat citològic de negatiu per a malignitat.

Al PET-TAC s'evidencia una petita lesió tumoral activa paravertebral dreta, intratoràcica, entre el 4t i el 5è arcs costals amb vessament pleural dret.

S'estudia la lesió mitjançant PAAF guiada per ecografia en temps real amb obtenció de tres extensions i un bloc cel·lular.

## Troballes citològiques

Extensions amb fons hemàtic i cel·lularitat predominantment aïllada i alguns grups. Les cèl·lules tenen un citoplasma amb doble densitat, més dens a la regió perinuclear i pàl·lid a la perifèria, que ocasionalment formen finestres intercel·lulars amb algunes figures de mitosi. Mostren una marcada atípia amb anisonucleosi, una relació nucli-citoplasmàtica augmentada amb membrana nuclear irregular i cromatina grollera. (Figura 1)

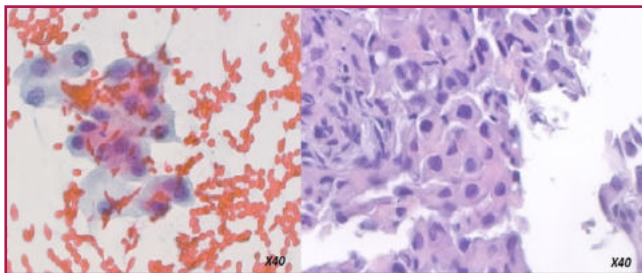


Figura 1. Extensió i bloc cel·lular.

## RESULTATS

El diagnòstic va ser de: positiu per a cèl·lules malignes. Es tracta de cel·lularitat d'estirp mesotelial amb immunopositivitat per a Calretinina, WT1, D2-40, Ck5-6 i negativitat per a TTF1, P40 i pèrdua d'expressió de BAP-1. (Figura 2)

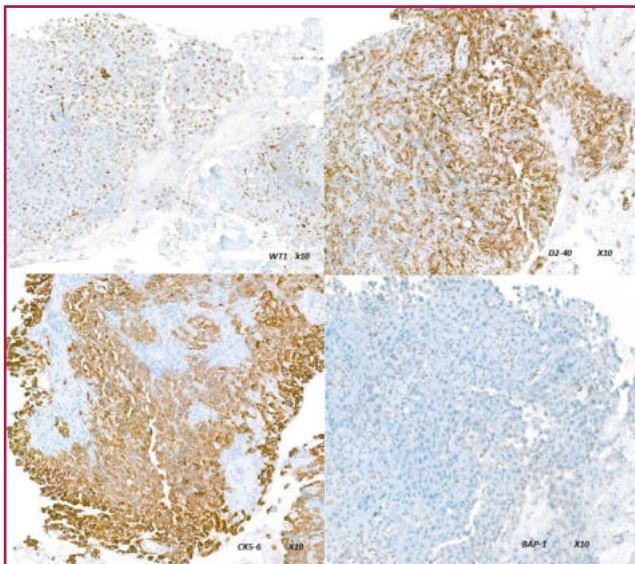


Figura 2. Tècniques d'immunohistoquímica en bloc cel·lular.

## DISCUSSIÓ

Els mesoteliomes són entitats malignes poc freqüents originats de les pròpies cèl·lules que revesteixen les cavitats seroses: pleura, peritoneu, pericardi, sent la pleura la localització més freqüent.

Segons la morfologia es classifiquen en: mesotelioma epitelioides, mesotelioma sarcomatoide (incloent desmoplàsic) i el mesotelioma bifàsic.

Es poden distingir en localitzat i difús segons la forma de presentació; tot i que les característiques histopatològiques, ultraestructurals, immunofenotípiques i moleculars són idèntiques.

Els mesoteliomes pleurals localitzats tenen una baixa associació amb l'exposició a l'amiant, el 55% solen ser lesions epitelioides i el diagnòstic diferencial inclou el tumor fibrós solitari del tòrax, el carcinoma metastàtic, el sarcoma i el mesotelioma difús.

La majoria dels casos (82-88%) es produeixen com una massa intratoràctica localitzada a la pleura, paret toràctica, pulmó o mediastí que poden cursar de manera asimptomàtica o generar dolor toràctic o dispnea entre d'altres. La citologia de líquids pleurals sol ser negativa per a cèl·lules malignes.

Entre els estudis auxiliars per distingir el mesotelioma de proliferacions mesotelials benignes està la pèrdua de l'expressió de BAP1 per immunohistoquímica i deleció homozigòtica de CDKN2A (9p21; codificació p16) per tècniques moleculars, que en aquest cas mostraria una mutació en el gen.

La pèrdua d'expressió nuclear de BAP1 s'observa amb més freqüència en els mesoteliomes epitelioides, mentre que la deleció homozigòtica a la regió de 9p21 (CDKN2A) s'observa en > 80% dels mesoteliomes pleurals sarcomatoides.

Podem concloure, doncs, que:

- El diagnòstic de mesotelioma maligne per punció d'una massa tumoral que infiltra os o parts toves, és poc habitual, degut a que en la majoria d'ocasions es realitza sobre mostres de vessaments pleurals, que al nostre cas varen ser negatius.
- La suma de les característiques citològiques, immunohistoquímiques en el bloc cel·lular, emfatitzant la pèrdua d'expressió de BAP-1 i les proves d'imatge complementàries van ser claus per a poder realitzar el diagnòstic de la lesió.

S'estudien com a tècniques addicionals per FISH les alteracions moleculars: BAP1, CDKN2-A, NF2 per a la detecció de mesoteliomes, sense que serveixi per a diferenciar d'altres tumors malignes metastàtics. ■

#### Bibliografia

1. Mesothelioma (pleura)-epithelioid [Internet]. Pathologyoutlines.com. [cited 2023 Apr 26]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/pleuramesotheliomaepithelioid.html>
2. BlueBooksOnline [Internet]. Who.int. [cited 2023 Apr 26]. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/35/115>
3. BlueBooksOnline [Internet]. Who.int. [cited 2023 Apr 26]. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/35/117>
4. BlueBooksOnline [Internet]. Who.int. [cited 2023 Apr 26]. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/48/108>
5. Oyama Y, Hamasaki M, Matsumoto S, Sato A, Tsujimura T, Nabeshima K. Short 57 kb CDKN2A FISH probe effectively detects short homozygous deletion of the 9p21 locus in malignant pleural mesothelioma. *Oncol Lett* [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 26];22(6):813. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34671427/>
6. Brich S, Bozzi F, Perrone F, Tamborini E, Cabras AD, Deraco M, et al. Fluorescence in situ hybridization (FISH) provides estimates of minute and interstitial BAP1, CDKN2A, and NF2 gene deletions in peritoneal mesothelioma. *Modern Pathology*. 2019 Sep 30;33(2):217–27

# NEOPLÀSIA NEUROENDOCRINA PANCREÀTICA DE CÈL·LULES CLARES

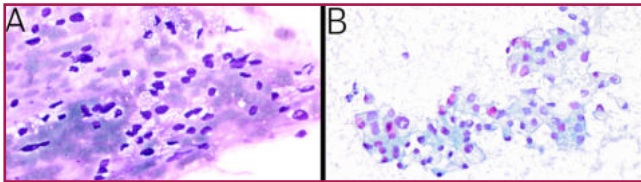
**Núria Vidal Robau; Gabriela Caballero; Silvia Alòs, Naiara Vega, Leonardo Rodríguez.**

*Hospital Clínic de Barcelona; Barcelona.*

## CAS CLÍNIC

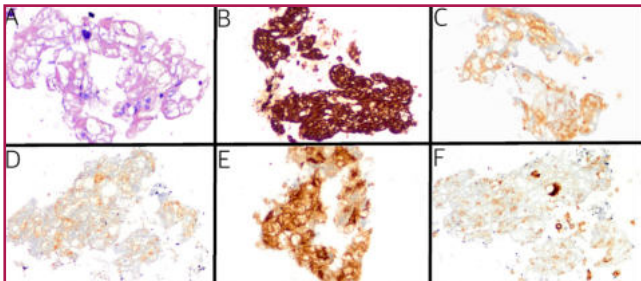
Home de 54 anys sense antecedents personals ni familiars d'interès, amb diagnòstic incidental de lesió pancreàtica. Els estudis radiològics (TAC i RMN) mostren una lesió de 4-5 cm a l'hili esplènica, d'aspecte exofític i amb marges llisos. Analíticament destaca l'elevació del CA19.9 fins a 66 U/ml (normal 2-32 U/ml). Es completa estudi amb ecoendoscòpia alta amb realització de PAAF.

Les extensions citològiques mostren un fons hemàtic amb ocasionals grups de cèl·lules atípiques amb citoplasmes clars microvacuolats. Els núclis són hiper Cromàtics, amb discreta variabilitat de mida i nuclèol ocasionalment visible (Figura 1).



**Figura 1.** A (Panòptic, 400x) B (Papanicolau, 400x) Extensió citològica amb grups de cèl·lules atípiques de citoplasmes clars microvacuolats.

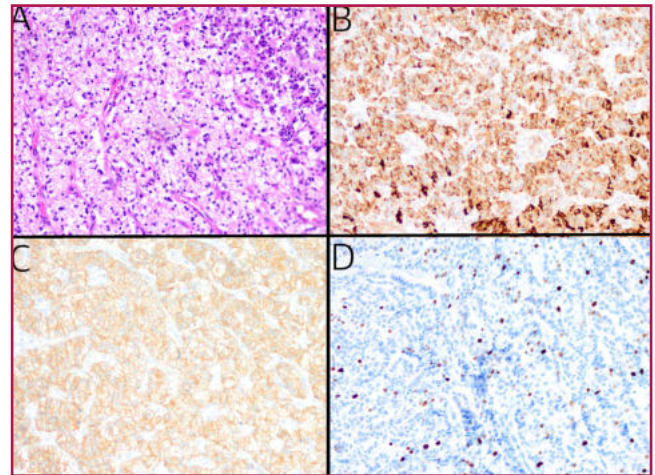
Les tincions immunohistoquímiques del bloc cel·lular mostren positivitat de les cèl·lules neoplàsiques per CK CAM5.2, sinaptofisina, CD56, vimentina i CAIX; i negativitat per CEA, CK7, PAX8, Melan A, CDX2 i Inhibina (Figura 2).



**Figura 2.** Bloc cel·lular: A (HE, 400x) Cèl·lules atípiques amb citoplasma microvacuolat; B (CAM 5.2, 200x) positivitat intensa i difusa per citoqueratina d'ampli aspecte; C (Sinaptofisina, 400x), D (CD56, 200x), E (CAIX 400 x), F (Vimentina, 400x) positivitat per marcadors neuroendocrins, CAIX i Vimentina.

Les troballes citològiques, tant morfològiques com immunohistoquímiques, junt amb l'absència de tumor primari en cap altre localització porten al diagnòstic de tumor neuroendocrí pancreàtic de cèl·lules clares.

Davant del diagnòstic es realitza pancreatectomia corporo-caudal i esplenectomia. A la peça quirúrgica, al cos-cua del pàncrees, s'identifica una lesió heterogènia amb àrees groguenques i àrees hemorràgiques, encapsulada, de 4.5x3.8 cm. Histològicament es tracta d'un tumor neuroendocrí ben diferenciat amb àrees de cèl·lules clares (40 %), de grau histològic intermig (G2), amb un índex proliferatiu del 6 % (valorat amb ki67) i positivitat intensa per cromogranina i sinaptofisina (Figura 3). La lesió infiltra teixit adipós peripancreàtic, presenta invasió linfovacular i absència de metàstasis en 8 ganglis examinats (pT3N0).



**Figura 3.** Peça: A (HE 200x), B (Cromogranina 200x), C (Sinaptofisina 200x), D (Ki67 200x) Àrea de cèl·lules clares del tumor neuroendocrí ben diferenciat, amb un índex proliferatiu del 6 % i positivitat intensa per cromogranina i sinaptofisina.

## DISCUSSIÓ

La classificació de les neoplàsies neuroendocrines pancreàtiques reconeix la distinció entre tumors neuroendocrins (PanNETs), carcinomes neuroendocrins (PanNECs) i neoplàsies neuroendocrines mixtes (MiNEN).

Els PanNETs són tumors ben diferenciats, expressen marcadors immunohistoquímics de diferenciació neuroendocrina (cromogranina A, sinaptofisina i CD56) de manera intensa i se subclassifiquen en tres graus (G1, G2 i G3) en funció del número de mitosis i l'índex de proliferació (valorat mitjançant Ki67).

Els PanNECs són tumors d'alt grau per definició, expressen marcadors immunohistoquímics de diferenciació neuroendocrina però sovint amb menys intensitat; i se divideixen en carcinoma de cèl·lules petites i carcinoma de cèl·lules grans, en funció de les seves característiques citològiques. Els MiNEN solen correspondre a una combinació d'adenocarcinoma ductal amb carcinoma neuroendocrí poc diferenciats, rarament el component neuroendocrí és ben diferenciats. És important tenir en compte que no es recomana la valoració del ki67 en mostres citològiques, donat la variabilitat de representació de la lesió.

Hi ha nombroses variants morfològiques dels tumors neuroendocrins ben diferenciats. En la majoria d'aquestes es conserva al menys una de les tres característiques morfològiques clàssiques de l'estirp neuroendocrina (monotonia cel·lular, abundància citoplasmàtica o cromatina en sal i pebre). És important reconèixer-les pel repte diagnòstic que suposen i per l'evidència emergent de que poden tenir importància clínica. La variant rica en lípids es caracteritza per un citoplasma microvesicular abundant i pot no tenir les característiques nuclears típiques dels tumors neuroendocrins ben diferenciats. Els seus nuclis poden ser rodons amb cromatina finament granular; relativament petits i picnòtics; o inclús festonejats per les vesícules intracitoplasmàtiques.

Per altra banda, el pàncrees és un lloc comú de metastasis per carcinoma de cèl·lules renals, que es caracteritza per citoplasmes clars rics en lípids. En l'escenari d'una metastasi per carcinoma de cèl·lules renals normalment s'observa més pleomorfisme nuclear i és freqüent l'antecedent d'una massa renal o de carcinoma de cèl·lules renals. Per al diagnòstic diferencial d'aquestes dues entitats la immunohistoquímica és una eina essencial. El panell ha d'incloure tant marcadors neuroendocrins com marcadors de carcinoma de cèl·lules renals, tenint en compte que ambdós tumors poden expressar PAX8, CAIX i vimentina. A més, cal tenir en compte que ambdós poden ocórrer en associació amb la malaltia de Von Hippel-Lindau. En la literatura està reportada una major proporció de PanNETs CAIX positius en el marc d'un síndrome de von Hippel-Lindau respecte els PanNETs esporàdics; i que l'expressió de CAIX en PanNETs s'associa a factors de mal pronòstic.

En el nostre cas, les troballes citològiques mostren una neoplasia de cèl·lules clares que plantegen el diagnòstic diferencial entre un adenocarcinoma ductal pancreàtic, una neoplasia neuroendocrina pancreàtica i una metastasi de carcinoma renal. L'adenocarcinoma ductal de cèl·lules clares es poc probable donada la negativitat pels marcadors CK7 i CEA. La metastasi de carcinoma renal de cèl·lules clares presenta punts a favor com la freqüència de citoplasmes clars i la positivitat per CAIX, CK CAM5.2 i la vimentina, encara que aquest tumor expressaria PAX8 i no mostraria positivitat per marcadors neuroendocrins. Per últim, la positivitat de marcadors neuroendocrins i l'absència de carcinoma renal primari, afavoreixen el diagnòstic d'un tumor neuroendocrí pancreàtic de cèl·lules clares, encara que habitualment no expressen vimentina. ■

#### Bibliografia

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive System Tumours. 5th ed. France: International Agency for Research on Cancer; 2019.
2. Robert D. Odze and John R. Goldblum. Surgical pathology of the GI TRACT, LIVER, BILIARY TRACT and PANCREAS. 4th ed. Canada: Elsevier; 2023.
3. Kasajima A, et al. Pathology diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2015; 22 (8): 586-93. DOI:10.1002/jhbp.208.
4. Joo Young Kim et al. Carbonic anhydrase 9 expression in well-differentiated pancreatic neuroendocrine neoplasms might be associated with aggressive behavior and poor survival. Virchows Archiv. 2018; 472: 739-748. DOI: 10.1007/s00428-018-2353-x.
5. Ankur R Sangoi et al. PAX8 expression reliably distinguishes pancreatic well-differentiated neuroendocrine tumors from ileal and pulmonary well-differentiated neuroendocrine tumors and pancreatic acinar cell carcinoma. Modern Pathology. 2011; 24: 412-424.
6. Bo Zhou, et al. High vimentin expression with E-cadherin expression loss predicts a poor prognosis after resection of grade 1 and 2 pancreatic neuroendocrine tumors. BMC Cancer. 2021; 21:334. DOI: 10.1186/s12885-021-08062-6.

# LIMFOMA ANAPLÀSIC DE CÈL·LULES GRANS ASSOCIAT A INPLANTS MAMARIS

**C. Gómez; F. Tresserra; O. Luque, M; Castella, G; Fabra; C. Fernandez-Cid.**  
Laboratori de Citologia; Hospital Universitari Dexeus, Barcelona.

## INTRODUCCIÓ

El limfoma anaplàsic de cèl·lules grans associat a implants mamaris es un tipus poc freqüent de Limfoma No Hodgkin que es caracteritza per expressar sempre el CD30 i haver-se descrit associat a implants mamaris utilitzats en el context de la cirurgia d'augment mamari o reconstructora. (1-7).

## CAS CLÍNIC

Dona de 32 anys amb pròtesis mamaris (des de fa 13 anys) que consulta per un nòdul a la mama esquerra que apareix uns mesos enrere en relació amb una contusió lleu.

A l'ecografia es mostra la presència de pròtesis subglandulars bilaterals i líquid periprotèsic a la mama esquerra.

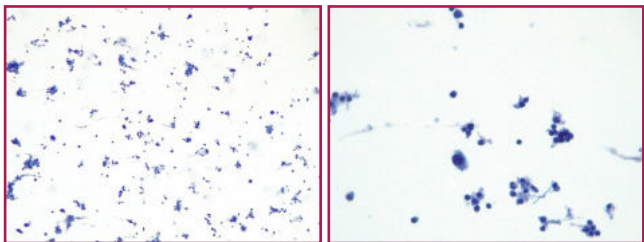
En la RM s'observen pròtesis retro glandulars, bilaterals, l'esquerra amb alguns plecs no patològics i discreta presència de líquid al voltant.

La lesió mamària es classifica com a Bi-rads 4b, anormalitat sospitosa, en conjunt mamografia i ecografia.

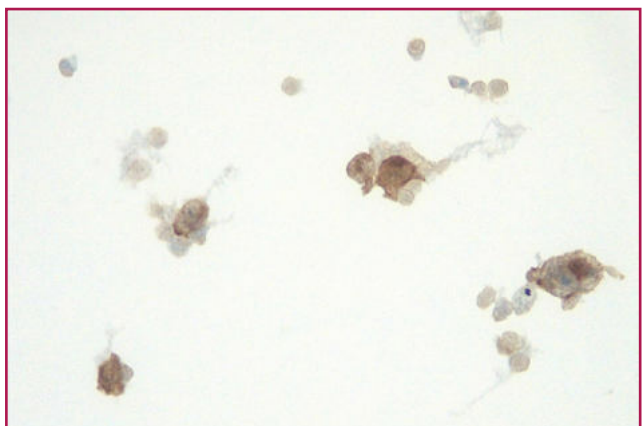
Es procedeix a un rastreig ecogràfic de les dues aixelles. A l'esquerra s'observen dues adenopaties de 28 mm i 20 mm de diàmetre i a la dreta dues adenopaties de 19 mm i de 9mm.

Es realitza PAAF del gangli limfàtic axil·lar esquerra del qual el material obtingut de la punció es processa amb Thin Prep, i l'extensió es tenyeix amb Papanicolau.

Les troballes citològiques són els d'una extensió hemàtica on s'observa abundant cel·lularitat de patró polimorf, constituït per cèl·lules limfoides, predominantment madures de petita mida, cèl·lules immadures i escasses cèl·lules reticulars. Destaca la distribució irregular de la cromatina (Figures 1 i 2). Es realitza immunocitoquímica per a CD30 sent positiu (Figura 3)



**Figura 1 i 2.** Imatge citològica amb cèl·lules limfoides d'un patró polimorf, cèl·lules madures de mida petita, cèl·lules immadures i escasses cèl·lules reticulars.



**Figura 3** Imatge citològica de la immunocitoquímica CD30 positiva.

Es realitza immunocitoquímica per a CD30 sent positiu.

Es replanteja el diagnòstic diferencial citològic davant la informació clínica on la pacient mostra un marcat quadre inflamatori en la mama amb presència *Staphylococcus aureus* i tractament antibiòtic.

El diagnòstic citològic es d'extensió compatible amb proliferació limfoide, aconsellant-se estudi histològic per una tipificació definitiva de la lesió. Es procedeix a intervenció quirúrgica extirpant-se la càpsula de la pròtesis (Figura 4) i un gangli limfàtic axil·lar Esquerra (Figura 5). A l'estudi histològic de la càpsula periprotèsica de la mama esquerra s'observa fibrosis en relació al teixit mamari amb marcada reacció linfo-histiocitària, amb formació d'agregats limfoides, alguns amb centres germinals i acúmul de cèl·lules de citoplasma espumós. A la superfície capsular s'observa abundant material fibrinoide amb detritus cel·lular.





**Figura 4.** Imatge macroscòpica de la càpsula periprotèsica extirpada.

En l'infiltrat inflamatori, especialment en les àrees d'agregats limfoides, s'observen cèl·lules de gran mida d'aspecte pleomòrfic amb immunoexpressió positiva per CD30 (Figura 6).

També es realitza l'estudi histològic del gangli axil·lar esquerra on s'observa teixit limfoide amb una arquitectura desestructurada per una proliferació difusa, cèl·lules limfoides de gran mida amb nuclis irregulars, en ocasions dobles i nuclèol.

S'acompanya d'un infiltrat limfocitari mixt amb presència d'alguns eosinòfils. No hi ha necrosi.

El diagnòstic histològic es de limfoma anaplàsic de cèl·lules grans ALK negatiu compatible amb limfoma anaplàsic associat a pròtesis mamàries amb afectació mamària pericapsular i de gangli de la aixella.

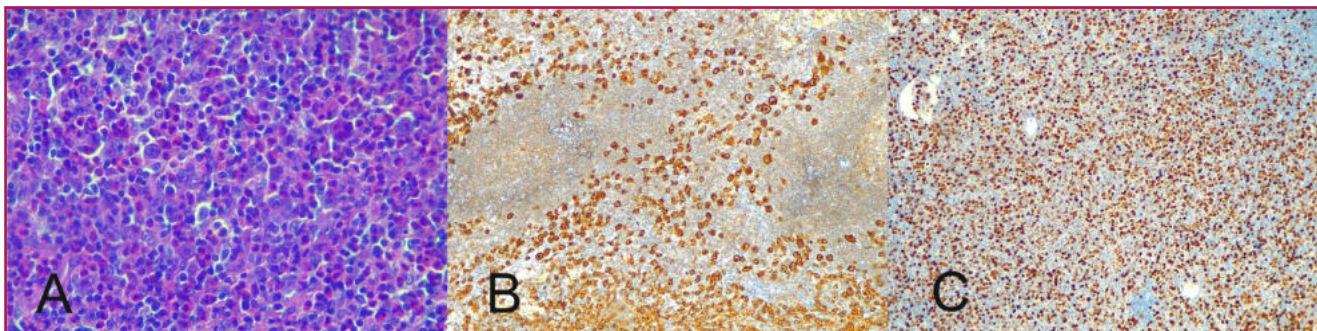
Seguidament va començar amb tractament de quimioteràpia i radioteràpia. Va ser èxitus al maig de 2020.

## DISCUSSIÓ

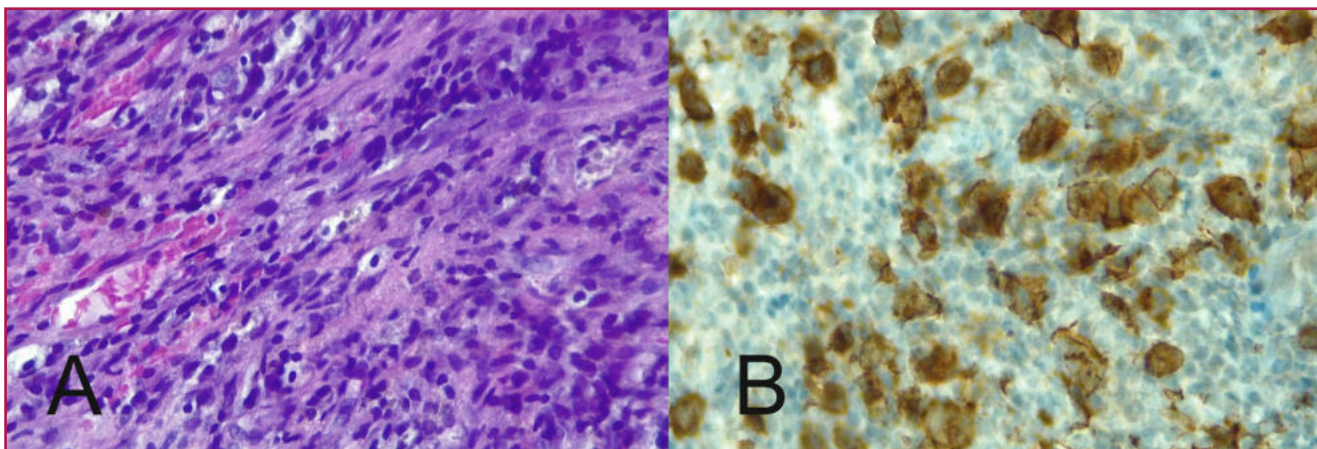
El limfoma anaplàsic de cèl·lules grans associat a implants mamaris (ALCL) es va descriure al 1997 com a primer cas en una pacient de 41 anys amb una massa inclosa a la càpsula d'una pròtesis col·locada amb motius estètics.

Es presenta com un líquid periprotèsic o com una massa quan la tumoració infiltra la càpsula que bordejia la pròtesis o hi ha invasió extra capsular al teixit mamari circumdant. Altres causes d'aparició de líquid són la infecció i els traumatismes que sempre s'han de descartar (1-7).

El 60 % dels casos estan relacionats amb cirurgia estètica d'augment mamari i el 40 % amb cirurgia reconstructora (1,2).



**Figura 5.** Secció histològica del gangli limfàtic amb una proliferació limfoide amb cèl·lules grans de nuclis irregulars que són CD30 positives.



**Figura 6.** Càpsula fibrosa amb proliferació limfoide amb cèl·lules CD30 positives.

## RODA DE CASOS

La incidència es variable i oscil·la entre un de cada 1.000 i un de cada 10.000 implants. Agrupat per edat, la taxa d'incidència es de 1/35.000 en pacients de 50 anys d'edat, 1/12.000 als 70 anys i 1/7.000 amb 75 anys (1,2,7). I es pot presentar al cap de 7-10 anys després de la col·locació de l'implant (4).

Al 2016 la OMS el va classificar com un nou tipus de limfoma (2).

En un 60-80 % de les dones comença amb un seroma agut i persistent que va acompanyat d'un augment del diàmetre de la mama, asimetria i dolor. De forma molt ocasional l'afectació mamària s'acompanya d'afectació axil·lar com es el cas que presentem (1,3,5).

L'estudi inicial es realitza per ecografia per avaluar la presència de vessament periprotèsic, nòduls/massa mamària o adenopaties. Es realitzarà punció amb agulla fina (PAAF) guiada per ecografia on s'haurà d'extraure una gran quantitat per poder fer estudis d'Anatomia Patològica.

També es realitzarà biòpsia en cas de massa o adenopatia per fer l'estudi histològic (1).

Per tant el diagnòstic definitiu es realitza amb el líquid aspirat del seroma i el teixit biopsiat si existeix tumoració evident. S'observen cèl·lules limfoides consistents en cèl·lules grans, irregulars, amb nucli

reniforme excèntric, citoplasma basòfil i destacada regió Golgi eosinòfila.

Pot haver ocasionals cèl·lules Reed-Sternberg sobre un fons d'aspecte inflamatori on pot haver-hi necrosis (1,5,6,7).

Immunohistoquímicament les cèl·lules tumorals expressen de forma uniforme CD30 i son negatives ALK (1,3,6,7).

El tractament principal és quirúrgic on s'ha de retirar l'implant afectat i fer una capsulectomia total i exèresis de les zones afectades. En els casos on la clínica no permet fer una resecció completa de la càpsula existeixen grups de treball que afegeixen radioteràpia (1,2,3).

En conclusió sembla ser que el pronòstic d'aquest limfoma quan debuta amb vessament periprotèsic es excel·lent, no obstant això hi ha alguns casos en el que el comportament es molt agressiu com seria el cas que presentem en el que a mes a mes hi havia afectació ganglionar de la aixella (3,5). Tot i que el diagnòstic es histològic, l'estudi citològic del líquid periprotèsic pot fer una aproximació al diagnòstic (6). ■

### Bibliografia

1. Pardo R, Quintana R, Piñero A, et al. Linfoma anaplásico de cèl·lules grandes asociado a implantes mamarios. Documento de consenso (I): epidemiología, patogénia, clínica y diagnóstico. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM). Rev Senol Patol Mamar. 2019; 32 (2): 67-74
2. Pardo R, Quintana R, Piñero A., et al. Linfoma anaplásico de cèl·lules grandes asociado a implantes mamarios. Documento de consenso parte (II): estadificación, tratamiento, pronóstico y seguimiento. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM) – Rev Senol Patol Mamar. 2019; 32 (2): 67-74
3. Evans MG, Medeiros LJ, Marques-Piubelli ML, Wang HY, Ortiz-Hidalgo C, Pina-Oviedo S, Morine A, Clemens MW, Hunt KK, Iyer S, Hu Q, Recavarren C, Demichelis R, Romero M, Sohani AR, Misialek M, Amin MB, Bueso-Ramos CE, Carballo-Zarate AA, Lee HJ, Ok CY, Xu J, Miranda RN. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: clinical follow-up and analysis of sequential pathologic specimens of untreated patients shows persistent or progressive disease. Mod Pathol. 2021;34(12):2148-2153
4. Alotaibi S, Hamadani M, Al-Mansour M, Aljurf M. Breast Implant-associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021;21(3):e272-e276.
5. St Cyr TL, Pockaj BA, Northfelt DW, Craig FE, Clemens MW, Mahabir RC. Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Current Understanding and Recommendations for Management. Plast Surg. 2020;28(2):117-126.
6. Julien LA, Michel RP, Auger M. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma and effusions: A review with emphasis on the role of cytopathology. Cancer Cytopathol. 2020;128(7):440-451.
7. Quesada AE, Medeiros LJ, Clemens MW, Ferrufino-Schmidt MC, Pina-Oviedo S, Miranda RN. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a review. Mod Pathol. 2019;32(2):166-188.

# LEIOMIOSARCOMA DE COS UTERÍ

**Victor Cancer Huerva; Ahinoam Pinedo Estalayo; Brenda Samantha Pacheco Martinez; Maria Hernandez Salleras, Maria Victoria Huerta Anaya, Eugeni López Bonet; Cristina Melendez Muñoz; Carnen Vasquez Dongo.**  
Hospital Universitari Dr. Josep Trueta; Girona.

## INTRODUCCIÓ

El leiomioma uterí és el tipus més comú dels sarcomes que es desenvolupen al cos uterí. És una malignitat extremadament agressiva associada a un mal pronòstic global. Les dones afectades poden variar en edat, però sovint es diagnostiquen en dones perimenopàusiques. Els símptomes que presenten poden ser vagues i imitar altres afeccions uterines benignes. El diagnòstic preoperatori del leiomioma és difícil i sovint només es determina en el moment de la resecció quirúrgica. Aquests tumors mesenquimals es caracteritzen per atípicitat citològica, un alt índex mitòtic i necrosi tumoral.

## CAS CLÍNIC

Presentem el cas d'una dona de 73 anys sense antecedents patològics d'interès que debuta amb un augment de volum de membres inferiors. A l'exploració física es palpa una tumoració pelviana abdominal.

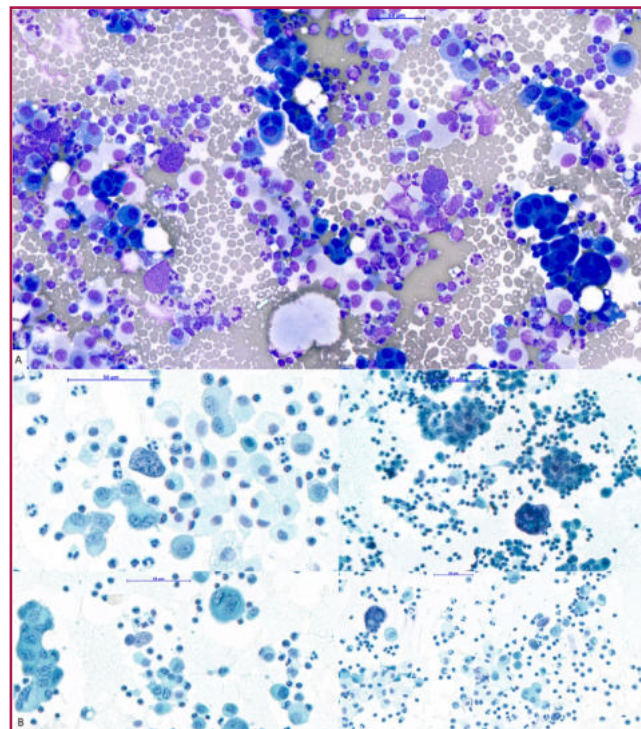
RM pelviana: Úter de dimensions augmentades a expenses de múltiples lesions miometrials localitzades majoritàriament a la paret uterina anterior que en conjunt tenen unes dimensions aproximades de 16 x 9 x 10 cm. Mostra intensitat de senyal heterogènia, alguns focus de degeneració quística, marcada restricció a la difusió i menor captació de medi de contrast que el miometri sa. La lesió presenta un creixement d'aspecte infiltratiu en sentit cranial cap al greix mesentèric extrapelvià, contactant i perdent pla de clivatge gras amb la serosa del sigma en probable relació amb infiltració. Pèrdua de definició de tots dos annexos, estant en íntim contacte amb la massa descrita. La lesió contacta i desplaça el recte superior i bufeta, la qual es troba col·lapsada entre l'úter i el marge posterior del pubis contactant lleument amb una nansa d'íli a fossa ilíaca dreta.

Es realitza una laparotomia exploradora on s'objectiva una massa tumoral adherida a paret pelviana i

estructures pelvianes i abdominals. Es pren mostra de la lesió i líquid lliure en cavitat i s'envia per a estudi a anatomia patològica.

## Diagnòstic i seguiment

Descripció citològica del líquid: Extensions amb abundant component inflamatori limfoide, macròfags, abundant cel·lularitat mesotelial peritoneal reactiva i presència d'aïllades cèl·lules atípiques amb nuclis irregulars, augmentats de tamany amb anisocariosi i nuclèols evidents suggestiva de tumoració mesenquimal maligna (Figura 1).

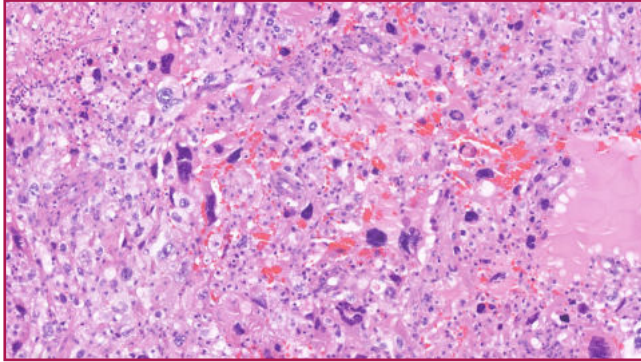


**Figura 1.** A: Cèl·lules atípiques amb nuclis grans i irregulars en un fons de cel·lularitat mesotelial reactiva i inflamació (DiffQuick). B: (Papanicolaou).

A la biòpsia de la lesió s'observa una proliferació mesenquimal maligna formada per cèl·lules pleomòrfiques de nuclis hiper cromàtics així com

## RODA DE CASOS

d'altres amb cromatina més oberta. Els citoplasmes son amplis, eosinofílics i amfòfils amb lleugera vacuolització. S'observen àrees de disposició fascicular en feixos allargats. Destaca la presència de nombroses mitosis atípiques i zones de necrosi tumoral. (Figura 2).



**Figura 2.** Biòpsia: Proliferació mesenquimal amb cèl·lules pleomòrfiques de nuclis grans i citoplasma ampli (HE).

Davant d'aquestes troballes morfològiques i amb les dades clíniques aportades, es realitzen tincions immunohistoquímiques per tal de filiar l'origen de la cel·lularitat i determinar la diferenciació. Es planteja el liposarcoma uterí com a diagnòstic principal i el diagnòstic diferencial amb el liposarcoma desdiferenciat.

Es realitzen les següents tècniques amb els resultats exposats a continuació:

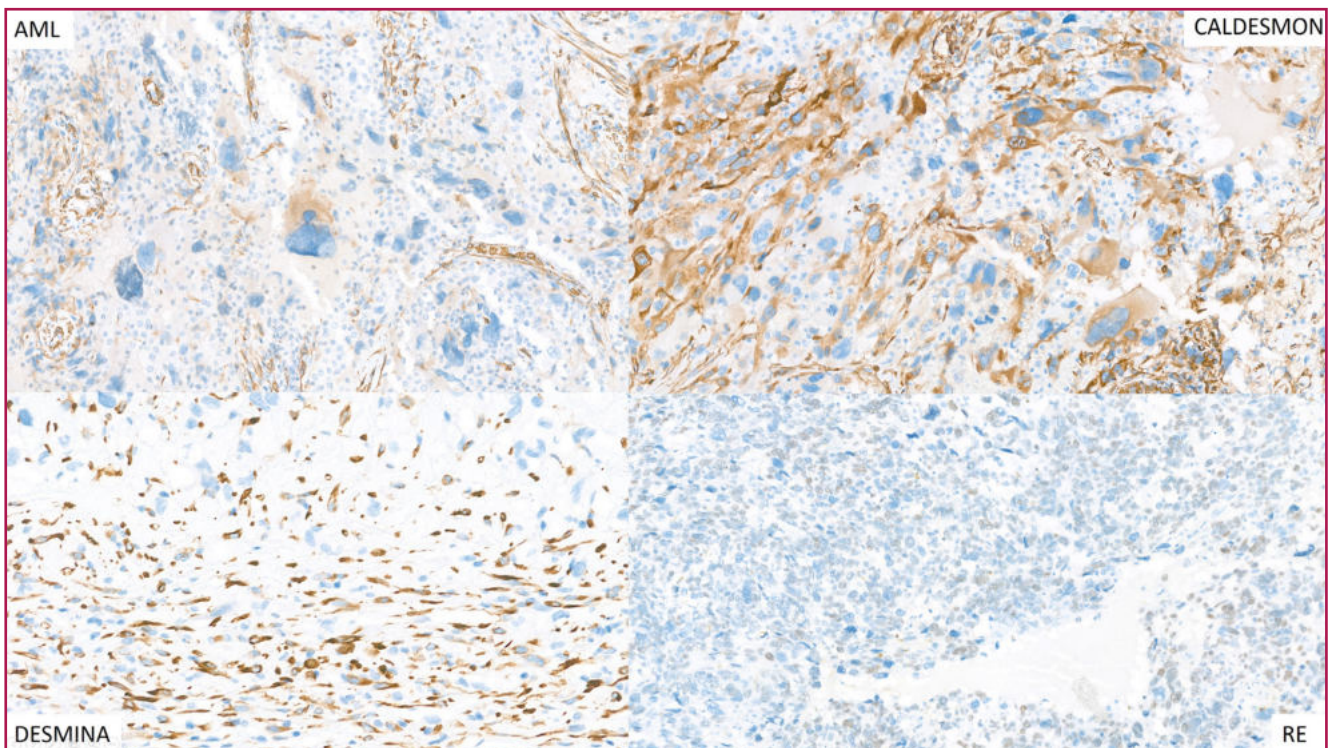
CK AE1/AE3: Negatiu. CK CAM5.2: Negatiu. SMA: Positiu focal. Caldesmon: Positiu. Calponina: Positiu focal. MDM2: Negatiu. CDK4: Positivitat dèbil aïllats nuclis. Desmina: Positiu. (Figura 3)(Taula 1).

La lesió s'avalua com irreseccable en primera instància posposant-se la cirurgia i es decideix cursar tractament neoadjuvant (Adriamicina). Finalment, després de diversos cicles de tractament neoadjuvant, es reconsidera la reseccabilitat de la lesió i es procedeix a la histerectomia total amb doble annexectomia i sigmoidectomia en bloc. Ressecant així totes les estructures afectades per la massa tumoral.

El diagnòstic definitiu es determina en la peça quirúrgica on s'amplia el panell immunohistoquímic per descartar altres entitats com ara el sarcoma de l'estroma endometrial, el sarcoma uterí desdiferenciat i el tumor de cèl·lules epitelials perivasculars.

### Estudi immunohistoquímic

Els marcadors immunohistoquímics demostren la diferenciació de múscul llis (Caldesmon, Desmina, AML) a més de reforçar l'origen ginecològic (ER)



**Figura 3.** Panell immunohistoquímic.

i descarten que es pugui tractar d'un sarcoma de l'estroma endometrial per la negativitat de Ciclina D1 i CD10 així com la possibilitat de tractar-se d'un tumor de cèl·lules epitelials perivasculars ja que els marcadors HMB45 i Melan A son negatius.

MARCADOR IHQ	RESULTAT
Actina Múscul Llis	Positiva
Caldesmon	Positiva
Desmina	Positiva
Receptors d'estrògens	Positiva
Receptors de progesterona	Negatiu
Melan A	Negativa
HMB45	Negativa
CD10	Negativa
S-100	Negativa
Miogenina	Negativa
MyoD1	Negativa
Cyclin D1	Negativa

Taula 1. Panell immunohistoquímic.

## DISCUSSIÓ

Els sarcomes uterins representen el 3-7 % de les neoplàsies malignes del tracte genital femení baix [1].

El liomiosarcoma uterí es un dels subtipus més comuns de neoplàsies mesenquimals malignes i representa aproximadament entre el 10 % i el 20 % de tots els sarcomes de teixits tous recentment diagnosticats [2]. Sovint, es diagnostiquen accidentalment ja que el diagnòstic per imatge es veu obstaculitzat per característiques equívokes similars als fibromes uterins benignes, molt més freqüents [3]. Malgrat que molts es diagnostiquen en estadis inicials, tenen associat un mal pronòstic. La supervivència als 5 anys és d'entre el 25 i el 76 %, i la presència de malaltia metastàtica al moment del diagnòstic s'acosta al 10-15 % [4].

Les característiques histològiques més distintives inclouen cèl·lules fusiformes amb nuclis amb extrems roms, activitat mitòtica (>10 mitosis per 10 CGA) amb formes atípiques, pleomorfisme nuclear, hipercel·lularitat amb un patró de creixement fascicular, necrosi coagulativa i infiltració del miometri. La necrosi coagulativa, una de les característiques diagnòstiques clau, s'ha de distingir de la necrosi per infart (o hialina), que pot ocórrer tant en lesions benignes com malignes [5].

## CONCLUSIONS

Es important recordar les característiques essencials d'aquesta entitat com son la marcada atípia citològica, el nombre de mitosi, sovint atípiques i la necrosi tumoral. A més a més, la immunohistoquímica es crucial a l'hora de caracteritzar la cel·lularitat d'aquest tipus de lesions, especialment quan l'exploració quirúrgica i/o l' estudi per imatge no ens permet delimitar els marges de la lesió i la seva localització. ■

### Bibliografia

- Mbatani N, Olawaiye AB, Prat J. Uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018 Oct;143 Suppl 2:51-58. doi: 10.1002/ijgo.12613. PMID: 30306577.
- George S, Serrano C, Hensley ML, Ray-Coquard I. Soft Tissue and Uterine Leiomyosarcoma. *J Clin Oncol.* 2018 Jan 10;36(2):144-150. doi: 10.1200/JCO.2017.75.9845. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29220301; PMCID: PMC5759317.
- Juhasz-Böss I, Gabriel L, Bohle RM, Horn LC, Solomayer EF, Breitbach GP. Uterine Leiomyosarcoma. *Oncol Res Treat.* 2018;41(11):680-686. doi: 10.1159/000494299. Epub 2018 Oct 16. PMID: 30321869.
- Roberts ME, Aynardi JT, Chu CS. Uterine leiomyosarcoma: A review of the literature and update on management options. *Gynecol Oncol.* 2018 Dec;151(3):562-572. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.09.010. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30244960.
- Teri A, Longacre, Carlos Parra-Herran, Diana Lim, et al. Uterine leiomyosarcoma. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020 [cited 2023 05 17]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 4). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/34>.

# METÀSTASI DE TUMOR GERMINAL EN PACIENT JOVE

**N.Pardo Matamoros; E.Fernández Monclús; J.Esquiús Soriguera.**  
*Servei d'Anatomia Patològica; Fundació Privada Hospital Asil de Granollers; Granollers.*

## CAS CLÍNIC

Home de 28 anys amb antecedents patològics de síndrome psicòtica no especificada actualment sense tractament ni seguiment, que de l'ABS remetien a UDR de l'hospital per quadre de dolor lumbar de característiques mecàniques d'un més d'evolució i que s'irradia a EID i aparició de tumoració a hipocondri esquerre dolorós a la palpació i de ganglis supraclaviculars esquerres, de fins a 2cm, de consistència dura. En TAC: Conglomerat adenopàtic mediastínic de disposició subcarinal, paratraqueal superior D i E que s'estén fins a regió supraclavicular esquerra i conglomerat adenopàtic d'uns 15cm, heterogeni amb àrees hipodenses, situat des de tronc celíac fins a bifurcació. Pulmons, fetge, pàncrees, suprarenals, ronyons i bufeta sense alteracions. No líquid lliure intrabdominal. Amb l'orientació de Síndrome limfoproliferativa, demanen PAAF de gangli supraclavicular Esquerra.

## Citologia

Extensions molt cel·lulars constituïdes per moc (Figura 1.A) i agregats de cèl·lules epitelials amb cèl·lules cilíndriques en plaques discretament desordenades (Figura 1.B) i palissades (Figura 1.C). Nuclis rodons o ovalats amb lleu polimorfisme i cromatina fina. Absència d'altres tipus de cèl·lules i de limfòcits.

Diagnòstic: Extensions de fons mucoide amb cèl·lules epitelials glandulars amb atípia lleu (a valorar en el context clínic)

Diagnòstic diferencial: Per la localització de l'adenopatia, la presència de moc, la configuració dels grups i la morfologia cel·lular, es planteja la possibilitat de metàstasi d'origen gastro-intestinal, sense poder descartar altres diagnòstics com un carcinoma mucoepidermoide, malgrat no observar cèl·lules intermitges ni epidermoides.

La semiologia clínica és molt rellevant en diagnòstic citològic. Per això, malgrat el diagnòstic de la PAAF, per l'edat del pacient i la distribució de les adenopaties, es considera la possibilitat d'un tumor germinal, pel que es demanen marcadors de tumor germinal en sang, amb el resultat de HCG, alfafetoproteïna i LDH elevades i ecografia testicular que mostra varicocele a testicle esquerre i tumoració sòlida heterogènia de 18mm a testicle dret. Es realitza orquiectomia dreta.

## Orquiectomia:

Tumoració de 1,8cm que al tall era bruna i amb focus hemorràgics. Histològicament tumor compost per epiteli intestinal, cartílag i focus de carcinoma embrionari.

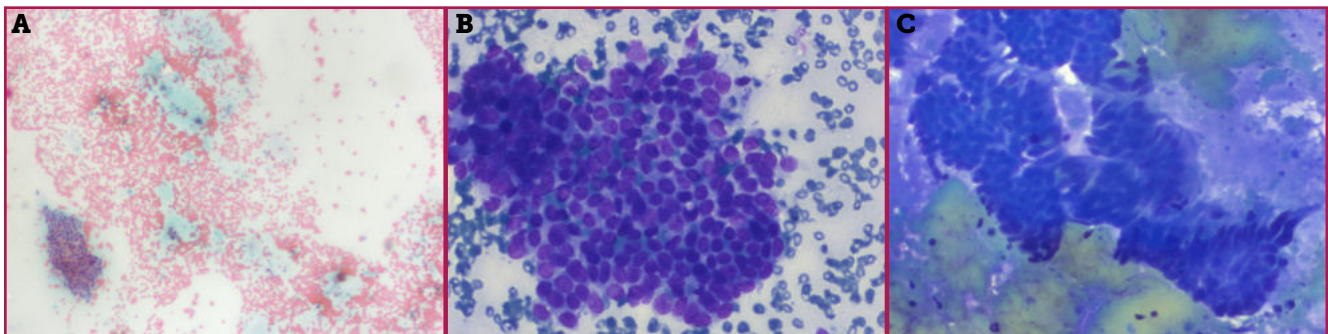


Figura 1. Imatge de les extensions cel·lulars

Diagnòstic: Tumor germinal de 1,8cm mixt amb component de teratoma postpuberal (80 %), carcinoma embrionari (20 %), a més de neoplàsia germinal intratubular (pT1)

### Seguiment

El pacient ha fet 4 cicles de QT radical. Posteriorment exèresi de massa ganglionar retroperitoneal amb nefrectomia esq (ronyó i adrenal englobats pel tumor adenopàtic) i pròtesi d'aorta infrarenal. En un segon temps, cèrvico-toracotomia esq amb resecció de tumor i toracotomia lateral dreta i exèresi d'adenopaties. El diagnòstic histològic en les 2 intervencions ha estat de tumor germinal compatible amb metastasi de primari testicular en forma de teratoma.

El pacient pateix insuficiència suprarenal en tractament substitutiu i insuficiència renal d'etiologia pre-renal

### DISCUSSIÓ

El càncer testicular és la neoplàsia maligna més freqüent en homes de 20 a 35 anys, suposa l'1 % de totes les neoplàsies en homes i el 20-30 % dels tumors en infants.

Els tumors de cèl·lules germinals del testicle es clasifiquen en 2 grups principals, seminomatosos i no seminomatosos (carcinoma de cèl·lules embrionàries,

tumor del sac vitel·lí, coriocarcinoma i teratoma), que en la majoria de casos s'identifica més d'un patró histològic. La combinació més freqüent és la que inclou carcinoma embrionari, tumor del sac vitel·lí i teratoma.

Hi ha 4 subtipus de teratomes testiculars segons la composició histològica: madurs, immadurs variants monodèrmiques i, com en el nostre cas, amb àrees malignes. Aquests, són generalment immadurs amb sobrecreixement d'alguna segona neoplàsia de cèl·lules no germinals: sarcoma, carcinoma (adenocarcinoma i carcinoma epidermoide) o ambdós. La presència d'aquest component maligne en un teratoma en el testicle no altera el pronòstic, però si les metastasis contenen carcinoma o sarcoma derivats del teratoma, el pronòstic és molt dolent.

Malgrat que el teratoma és histològicament benigne, té un potencial biològic variat, pot presentar creixement agressiu local, disseminació a distància i transformació en una neoplàsia maligna somàtica, per això, s'ha de considerar com una tumoració maligna.

### CONCLUSIÓ

Davant un pacient jove, amb una afectació adenopàtica important, un cop descartat un procés limfoproliferatiu, sempre s'ha de tenir en compte els tumors germinals, encara que les característiques citològiques no siguin les esperades. ■

#### Bibliografia

1. Carver BS, Al-Ahmadie H, Sheinfeld J. Teratoma testicular adulto y pediátrico. Urol. Clin. N. Am. 2007; 34:245-251.
2. Leibovitch I, Foster RS, Ulbright TM, Donohue JP. Adult primary pure teratoma of the testis. The Indiana experience. Cancer, 1995; 75:2244-2250.

# PUNCIÓ D'UN CONDROSARCOMA PERIOSTAL COSTAL, A PROPÒSIT D'UN CAS

**Paula Serret Miralles; Isabel Español Quintilla; Fco Javier Castro Crespo; Ismael Jurado Troyano; Beatriz Sánchez Barba; Carme Romero Noguera; Montserrat Elípe Rego; Ignasi Roig Quilis.**

*Servei d'Anatomia Patològica; Fundació Privada Hospital de Terrassa (CST); Terrassa.*

## CAS CLÍNIC

Presentem el cas d'un home de 60 anys, sense antecedents patològics d'interès, que consulta al nostre centre per clínica de calfreds, alteració del ritme deposicional i dolor a la fossa ilíaca esquerra. Davant la sospita clínica d'una diverticulitis aguda, se li practica una TAC abdominal. S'observen troballes compatibles amb diverticulitis aguda i, a més, com a troballa incidental, una lesió hipodensa de 9 x 7.5 x 6.5 cm, en relació a la paret toràcica esquerra. Aquesta envolta els 8é i 9é arcs costals i mostra un component intraabdominal i un component subcutani. En aquest context clínic, la lesió s'orienta com a un abscess, però tampoc es pot descartar la possibilitat de que pugui tractar-se d'un mesotelioma quístic, un limfangioma o un pseudomixoma.

## TROBALLE CITOLOÒGIQUES

Es realitza una punció-aspiració amb agulla fina (PAAF) a través de la paret abdominal, obtenint material per a fer 4 extensions (2 tenyides amb Giemsa i 2 tenyides amb Papanicolaou). Les extensions són moderadament cel·lulars i mostren una població monomorfa de cèl·lules de mida intermitja-gran, amb nuclis arrodonits, de contorns regulars, sovint excèntrics, amb discret nuclèol i amb aclariment perinuclear, que es disposen en acúmul densos sobre un fons basòfil amb àrees d'aspecte mixoide. No observem atípia citològica, figures de mitosi ni necrosi. (Fig.1 i Fig.2)

Amb aquestes troballes fem el diagnòstic de: "Compatible amb lesió mesenquimal, d'estirp condromixoide". Malgrat no observem criteris de malignitat, no es pot determinar amb seguretat si es tracta d'una lesió benigna, com un podria ser un condroma, o bé maligna, com un condrosarcoma.

A més, ens trobem amb la limitació de no disposar de material per a bloc citològic. Recomanem exèresi de la lesió per a poder fer l'estudi histològic i emetre un diagnòstic definitiu.

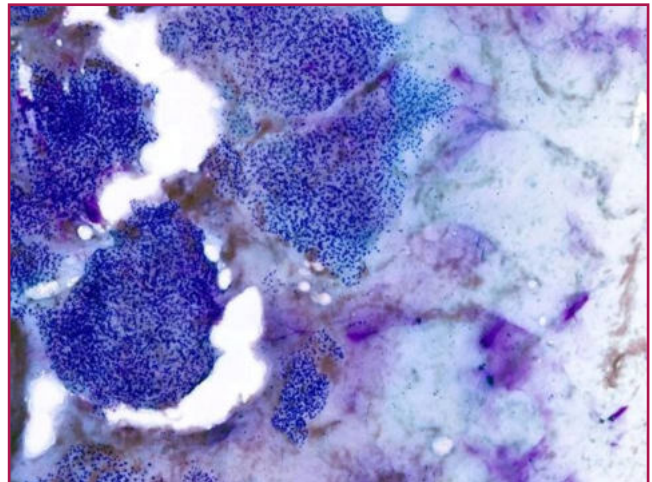


Figura 1. Tinció de Giemsa (4x)

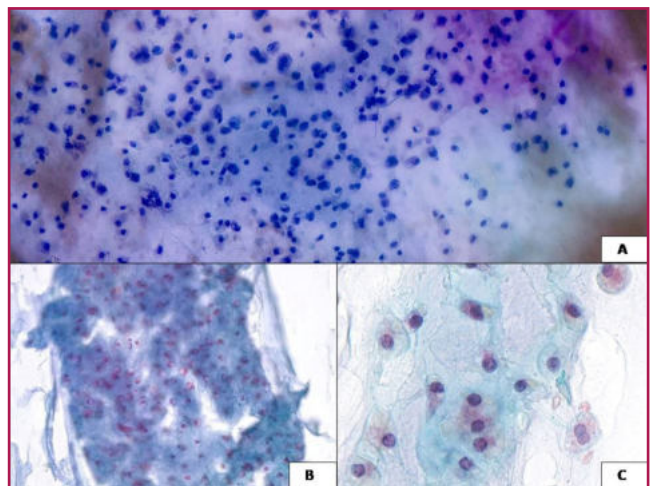


Figura 2. A) Tinció de Giemsa (20x) B) Papa Nicolau (40x) C) HE (2x)



## RESULTATS

La lesió es resseca, rebent al nostre servei una peça constituïda per tres segments costals. A la seva cara externa mostra una lesió nodular, de color rogenc i consistència elàstica, amb una mida global de 12 x 10 x 9 cm. A la secció, la lesió és multi nodular, de color blanquinós-groguenc i aspecte gelatinós, que infiltra la cortical de les costelles.

Histològicament, la lesió es troba constituïda per una proliferació de condrocits disposats en un patró multi nodular, separat per fines bandes de col·lagen. La cel·lularitat és variable, generalment poc atípica i amb molt ocasional figura mitòtica. També s'observen algunes cèl·lules amb nuclis engrandits, nuclèol evident i algunes formes binucleades disperses, sense evidenciar un marcat pleomorfisme cel·lular. Es troben dos petits focus de metaplàsia òssia sense evidència d'osteoides malignes així com alguns focus de necrosi.

La tumoració es troba envoltant i erosionant la cortical de les costelles sense veure's infiltració del moll de l'os (Fig.3) i afecta els marges de resecció extern i intern de la peça.

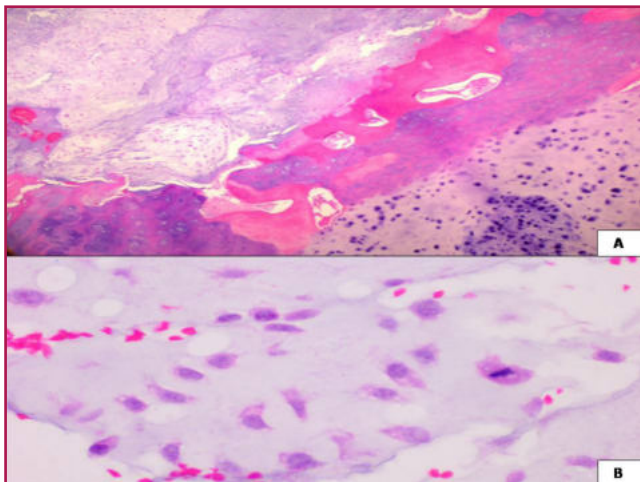


Figura 3. A) HE (x4) i B) HE (x40)

Amb aquestes troballes realitzem el diagnòstic de condrosarcoma grau histològic II, de tipus juxtacortical (periostal).

## DISCUSSIÓ I EVOLUCIÓ

El condrosarcoma periostal és una neoplàsia maligna cartilaginosa, d'etiologia desconeguda, que representa el 2.5 % dels tipus de condrosarcoma. És més freqüent en homes, amb un pic d'incidència a la tercera dècada de la vida (rang de 9-79 anys). Apareix a la superfície òssia en estreta relació amb el periosti, envaint la cortical subjacent. Afecta la metafisi dels ossos llargs, més freqüentment el fèmur distal. Un subconjunt d'aquests presenta mutacions en els gens IDH1 i IDH2. Té un baix risc metastàtic ( 5-12 % dels casos), afectant especialment a pulmó i a ganglis limfàtics.

El nostre pacient va ser remès a un centre especialitzat en el tractament de sarcomes, on va ser re-intervingut de la lesió residual i va ser tractat amb radioteràpia adjuvant. En els anys següents va presentar una recidiva local així com diversos implants a pleura, pulmó i retroperitoneu, que van ser ressecats.

Aquest cas és un recordatori de que l'estudi citològic de les lesions mesenquimals, en especial de les d'estirp condromixoide, té les seves limitacions diagnòstiques.

És primordial la valoració del context clínic i radiològic i, en molts de casos, no és possible efectuar un diagnòstic de malignitat o benignitat disposant exclusivament de mostra citològica, essent necessària mostra histològica de la lesió. ■

### Bibliografia

1. WHO Classification of Tumors Editorial Board. Soft tissue and bone tumors. Lyon (France): International Agency for Research Cancer; 2020. (WHO classification of tumor series, 5th ed.; vol.3, 381-382).
2. W.Khalbuss, A. Parwani. Cytopathology of Soft Tissue and Bone lesions. Essentials in Cytopathology series. Springer Science+Business Media, LLC; 2011. Vol.9, 79-82. Cytopathology of Myxoid Soft Tissue Lesions.
3. Costal chondrosarcoma requiring differential diagnosis from metastatic tumor. K. Matsuoka, M. Ueda, Y. Miyamoto. Asian Cardiovascular & Thoracic Annals. 2017, Vol. 25(2) 154-156.

# UN CASO DE ESQUISTOSOMIASIS VESICAL

**Michelle Cossette Merheb; Judit Pallarés Quixal; Ana Subirats Gómez; Pilar Buetas Coscolluela; Anna Angosto Domínguez.**  
Hospital Universitario Arnau de Vilanova; Lleida.

## INTRODUCCIÓN

La esquistosomiasis es la helmintiasis más importante a nivel mundial en términos de morbilidad y mortalidad. La mayoría de las infecciones ocurren en África, de las cuales dos tercios son causados por *Schistosoma haematobium*.

La esquistosomiasis urogenital es causada por gusanos de *S. haematobium* que ponen huevos en las venas que drenan los órganos pélvicos principales, incluyendo la vejiga, el útero y el cérvix uterino. La reacción inflamatoria continua a los huevos genera destrucción del parénquima, inflamación, fibrosis, granulomas y finalmente nódulos fibrosos (imagen en parches de arena en la cistoscopia).

La infección por este parásito es considerada carcinogénica y causa directa de carcinoma de células escamosas y carcinoma urotelial de vejiga.

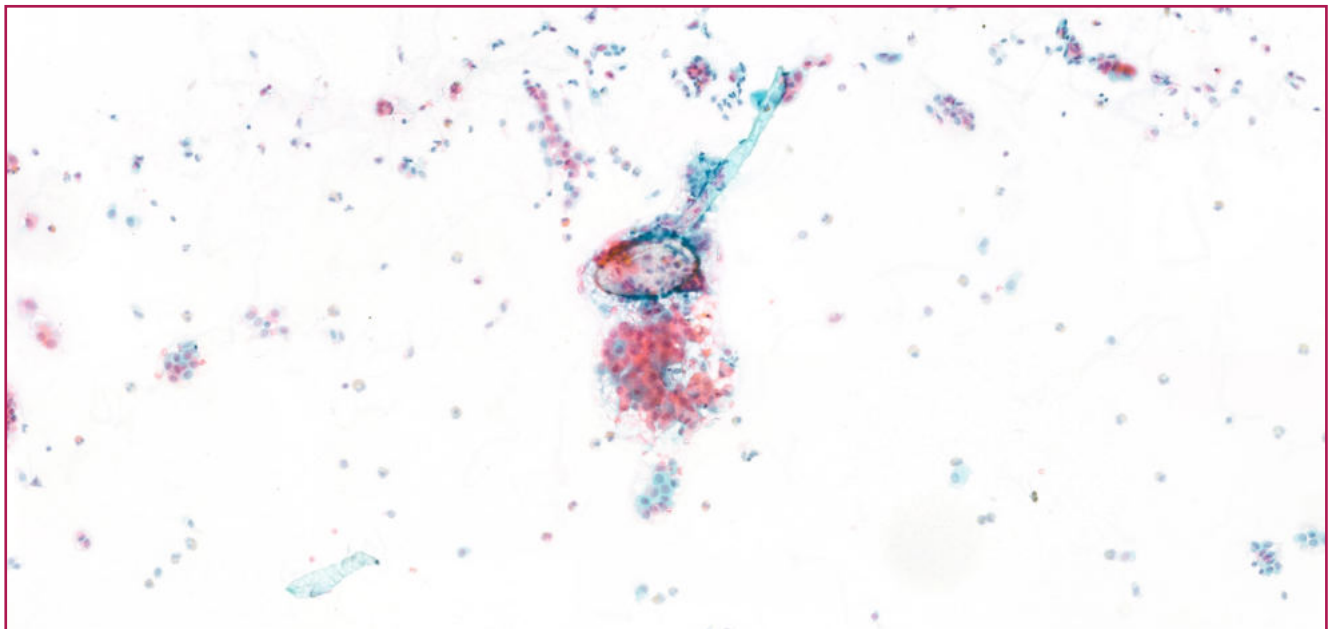
## CASO CLÍNICO

Hombre de 24 años, natural de Senegal, que consulta a su médico de cabecera por hematuria, disuria, polaquiuria y dispareunia de varios años de evolución. En vista de la clínica se interconsulta con servicio de urología quienes realizan cistoscopia objetivando lesión mamelonada en fundus vesical y múltiples lesiones en "grano de mijo", se recoge muestra de orina para citología. En la analítica sanguínea presenta eosinofilia del 12,6 %.

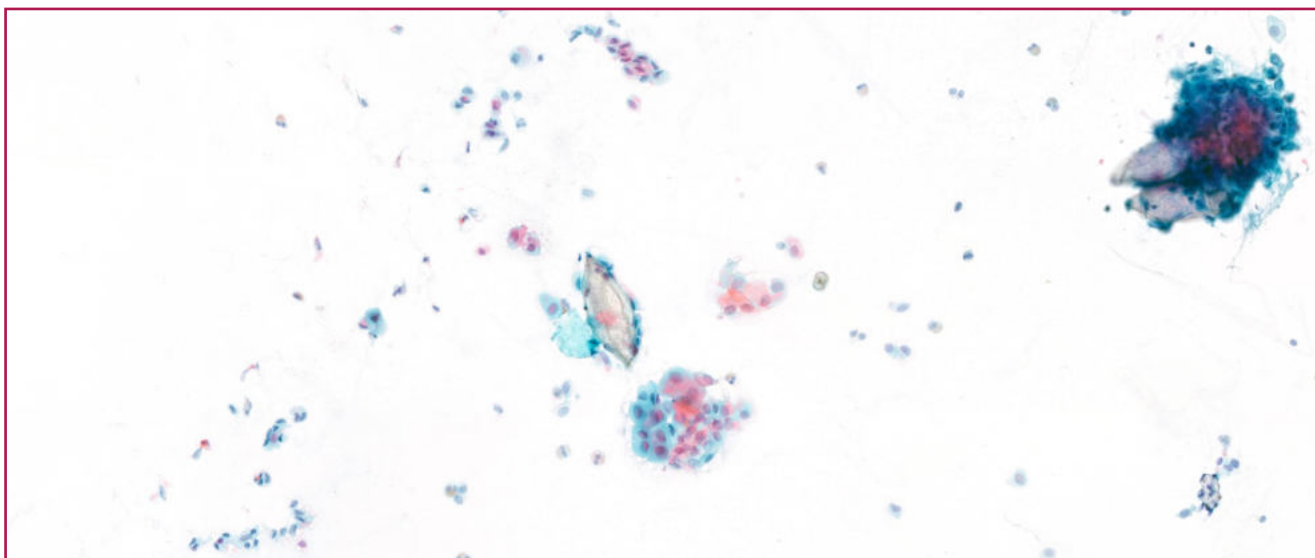
### Descripción citológica y diagnóstico

En las extensiones citológicas se identifican grupos de células superficiales descamadas y presencia de múltiples huevos de esquistosoma (Fig. 1 y 2).

Con estos hallazgos y teniendo en cuenta los antecedentes epidemiológicos del paciente se realizó el diagnóstico: <<Negativo para células malignas. Presencia de huevos de esquistosoma>>.



**Figura 1.** Extensión citológica en la que se identifica un huevo de *Schistosoma haematobium*. (Pap 40x).



**Figura 2.** Extensión citológica en la que se identifican múltiples huevos de *Schistosoma haematobium*. (Pap 40x).

Realizan serología para esquistosoma que resulta positiva (1:320).

### Evolución posterior

El paciente recibió tratamiento con Praziquantel (40 mg/kg dos dosis) presentando mejoría clínica significativa.

### DISCUSIÓN

Meses o años tras la exposición al parásito aparecen los síntomas genitourinarios correspondientes a la eliminación de los huevos en la orina. El síntoma fundamental es la hematuria, de tipo terminal, intermitente y recidivante. Se puede acompañar de otros síntomas como síndrome irritativo inespecífico, polaquiuria, dolor suprapúbico con la micción, entre otros. El diagnóstico en esta fase se realiza observando huevos de *Schistosoma* en la orina.

La estenosis ureteral es una de las complicaciones más graves, suele ser asintomática y debutar con una uropatía obstructiva que si es bilateral puede generar insuficiencia renal crónica.

La estrecha relación de la esquistosomiasis con el carcinoma de células escamosas vesical en pacientes jóvenes hace que sea importante su detección precoz mediante análisis de orina en pacientes con hematuria, tanto en áreas endémicas como en viajeros procedentes de países africanos con alta prevalencia.

Los altos niveles de estrés oxidativo en carcinomas vesicales asociados a esquistosomiasis se correlacionan con la genotoxicidad y activación de genes de reparación, lo que apunta a una probable relación entre el estrés oxidativo inducido por la inflamación crónica que causa la infección por este parásito y la genotoxicidad del ADN mediada por óxido nítrico. ■

### Bibliografía

1. Santos LL, Santos J, Gouveia MJ, Bernardo C, Lopes C, Rinaldi G, Brindley PJ, Costa JMCD. Urogenital Schistosomiasis- History, Pathogenesis, and Bladder Cancer. *J Clin Med*. 2021 Jan 8;10(2):205.
2. Ishida K, Hsieh MH. Understanding Urogenital Schistosomiasis-Related Bladder Cancer: An Update. *Front Med*. 2018; 5:223.
3. Onile OS, Awobode HO, Oladele VS, Agunloye AM, Anumudu CI. Detection of Urinary Tract Pathology in Some *Schistosoma haematobium* Infected Nigerian Adults. *Journal of Tropical Medicine*, vol. 2016
4. Díaz J, Florencio MR. Cistitis por *Schistosoma haematobium* en un inmigrante subsahariano. *Rev Diagn Biol*. 2001 Mar 50(1): 45-48.
5. Donate Moreno MJ, Pastor Navarro H, Giménez Bachs JM, Carrión López P, et al. Esquistosomiasis vesical: aportación de un caso y revisión de la literatura española. *Actas Urol Esp*. 2006 Ago 30(7): 714-719.

# LIOMIOSARCOMA DEL TRACTE GASTROINTESTINAL (PAAF)

**Carmen Diaz; Laia Codina; Noelia De la Torre; Carme Vergara; Òria Rosiñol; Francesc Sant.**

*Xarxa Assistencial Universitària de Manresa (Fundació Althaia); Manresa.*

## INTRODUCCIÓ

El liomiosarcoma és un sarcoma agressiu de parts toves que deriva de les cèl·lules del múscul llis. Representa un 5 %-10 % de tots els sarcomes. Normalment el trobem a les extremitats (sobretot les inferiors), retroperitoneu, abdomen i pelvis. Es presenta com una massa amb símptomes inespecífics, ja que aquests depenen de la seva localització. Pot aparèixer en qualsevol franja d'edat, tot i que la seva incidència augmenta proporcionalment i és més freqüent en el sexe femení.

## CAS CLÍNIC

Dona de 74 anys que acut a urgències per dolor abdominal i síndrome tòxic de 2 mesos d'evolució. Es realitzen proves complementàries. En la TAC abdominal amb contrast, s'evidencia una massa sòlida de 200x134mm en el lòbul hepàtic esquerre.

A l'endoscòpia s'observa una lesió tumoral extraluminal adjacent a la paret gàstrica que mesura més de 15cm. La lesió és sòlida, de marges definits, focalment irregulars i de patró heterogeni. És de localització infradiaphragmàtica i s'estén fins l'antra.

En aquest context es realitza una eco-punció de la lesió tumoral. Les extensions citològiques mostren cèl·lules fusiformes atípiques (Fig.1) amb nuclis grans, irregulars, picnòtics i amb un nuclèol prominent. Els citoplasmes són eosinòfils. (Fig. 2).

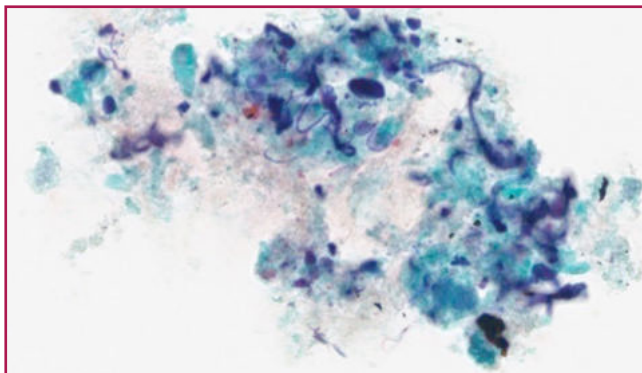


Figura 1: Preparació de Papanicolau x20

També s'identifiquen plaques epitelials sense atípia. En el bloc cel·lular observem grups de cèl·lules amb les mateixes característiques descrites a les extensions citològiques. (Fig.3)

Immunohistoquímicament les cèl·lules tumorals mostren positivitat per l'Actina i el Caldesmon i negativitat per la desmina, CD34, el C-kit, CKAE1-AE3 i el DOG-1. (Fig.4) Es diagnostica com a Proliferació fusocel·lular maligne consistent amb liomiosarcoma.

## DISCUSSIÓ

El liomiosarcoma és una neoplàsia maligna del múscul llis que es caracteritza per la presència de cèl·lules musculars llises atípiques amb patrons de creixement heterogenis. Tot i això, el diagnòstic definitiu requereix un acurat diagnòstic diferencial amb altres neoplàsies fusiformes, sempre tenint en compte la clínica i l'estudi immunohistoquímic.

Entre els tumors que presenten característiques similars al nostre cas trobem:

Per localització i freqüència, el primer tumor a descartar, tot i que la citologia i la histologia del bloc cel·lular no és la més característica, seria un carcinoma pobrament diferenciat, però el fet que la CKAE1-AE3 sigui negativa i es tracti d'una lesió extraluminal, ja ens l'exclou.



Figura 2: Preparació de Papanicolau x20

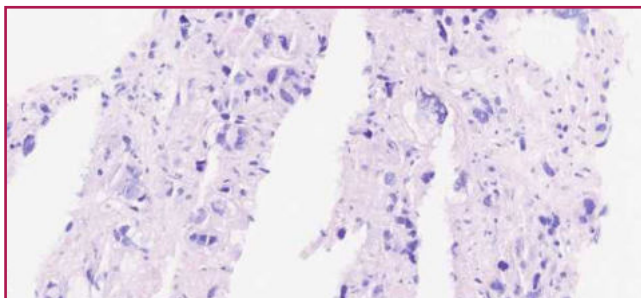


Figura 3: Preparació d' H&E x20

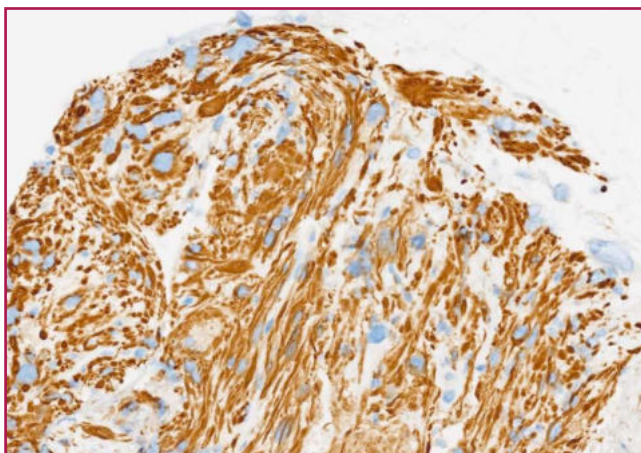


Figura 4: Preparació d'Actina sm ( 1A4)

També hem de considerar el tumor de l'estroma del tracte gastrointestinal (GIST), el qual és un tumor constituït per cèl·lules derivades de les cèl·lules de Cajal i que característicament mostren immunoreactivitat pel C-Kit (CD-117). Citològicament presenten cèl·lules fusiformes amb extrems punxeguts, algunes epitelioides i amb una relació nucli/citoplasma elevada.

No hem d'oblidar els tumors mesenquimals de parts toves com el fibrosarcoma que és un tumor maligne de parts toves d'origen fibroblàstic, i que es pot localitzar en els teixit connectius superficials i profunds sobretot de les extremitats, tronc, cap i coll. Citològicament observem unes cèl·lules fusiformes atípiques amb extrems afilats. El perfil immunohistoquímic és inespecífic, pot expressar de forma variable el CD34, S100 i desmina.

Un altra neoplàsia que hem d'incloure és el Tumor fibrós solitari, aquest és un tumor d'origen fibroblàstic, que pot presentar-se en qualsevol localització anatòmica, tant superficial com profunda i perivisceral. La seva etiologia és desconeguda. Es troba constituït per cèl·lules ovals, allargades o bé rodones amb un citoplasma eosinòfil i imprecís, que es barregen amb fragments de col·lagen. Histològicament pot presentar-se amb patrons heterogenis, amb vasos prominents de parets hialinitzades, també pot mostrar atípia citològica

i necrosi. Aquesta neoplàsia és positiva de forma difusa pel CD34 i mostra positivitat nuclear pel STAT6, (la qual es perd en el tumors desdiferenciats)

I per últim el Tumor maligne de la beina nerviosa perifèrica (TMBNP), el qual és una neoplàsia maligna originada en les cèl·lules de Schwann de la beina dels nervis perifèrics. Aquest es localitza als teixits profunds del cap i coll, columna i extremitats. S'ha associat a la neurofibromatosis i a la radiació. A nivell microscòpic és troba constituït per unes cèl·lules fusiformes, ondulades, de morfologia simètrica i lleument espiralades. El seu immunofenotip és variable, però la majoria de casos marquen S100 i CD34.

## CONCLUSIÓ

El liomiosarcoma és una neoplàsia maligne poc freqüent i amb un pronòstic variable, el qual depèn la localització anatòmica, del grau de diferenciació histològica i de l'estadi. Els liomiosarcomes del tracte gastrointestinal, com és el del nostre cas, són molt rars. En la literatura es troben publicats menys de 100 casos.

S'ha relacionat amb els retinoblastomes hereditari, exposició a la radiació i a la síndrome de Li- Fraumeni.

Molecularment presenten una extensa inestabilitat genòmica, amb reordenaments, duplicacions i alteracions recurrents en el nombre de còpies de ADN, com són les pèrdues que afecten als gens supressors, entre d'altres i nombroses alteracions.

Tenint en compte que es tracta d'una neoplàsia molt agressiva amb freqüents recurrències i metastasis és obligat fer un ampli diagnòstic diferencial tenint en consideració la clínica, la morfologia ( histologia i citologia), el perfil immunohistoquímic i l'estudi molecular, amb la finalitat de poder realitzar el tractament correcte a cada pacient. ■

## Bibliografia

1. BIBBO M., WILBUR D.C., (2008). Comprehensive cytopatology. 3Th ed Philadelphia: Sanders Elsevier.
2. WHO Classification of tumors (2020). Soft tissue and bones tumors. 5th ed; vol.3. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer
3. Enzynger y Weiss, (2009). Soft Tissue Tumors. 5th ed. España: Elsevier
4. ROSAI JUAN. (2004). Surgical Patology. 9th ed; vol.3. Philadelphia: Mosby

# HIPERINFESTACIÓN POR STRONGYLOIDES STERCOLARIS

**Mónica; Larrubia Loring.**  
*Hospital del Mar; Barcelona.*

## HISTORIA CLÍNICA

Varón de 63 años con historia clínica de insuficiencia cardiaca con FEVI deprimida, neuropatía hereditaria Charcot Marie Tooth tipo I y EPOC, con ingresos previos por derrames pleurales, fumador actual de 1.5 paquetes al día y consumo del alcohol de 6 UBAS al día, acude al Servicio de Urgencias por disnea de mínimos esfuerzos, tos con expectoración purulenta y sibilancias, afebril y con dolor abdominal.

Se le realiza un TC de tórax, donde se observa un colapso de ambos pulmones, de predominio izquierdo, a expensas de derrame pleural bilateral con broncograma mucoso. También se identifican algunas lesiones nodulares cavitadas en el lóbulo pulmonar superior derecho.

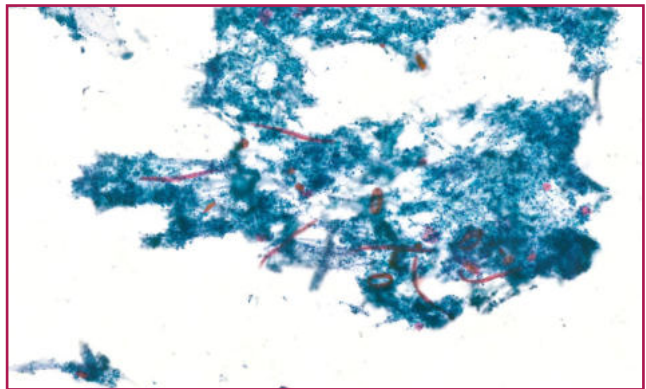
En el TC abdomino-pélvico se evidencia discreta cantidad de líquido libre peritoneal en región perihepática, periesplénica, interasas y en pelvis, además de signos de obstrucción intestinal a nivel yeyunal distal, sin neumoperitoneo ni ningún otro signo de perforación intestinal.

Se decide intervención quirúrgica para resolver la obstrucción intestinal, en la cual se realiza resección yeyunal amplia por necrosis intestinal mural. En el postoperatorio, el paciente sufre un shock séptico de origen abdominal, con cultivos positivos para *Enterococcus faecium* en el líquido libre peritoneal. Posteriormente, el paciente entra en situación de sepsis de origen respiratorio, con insuficiencia respiratoria, por lo que se decide la realización de una fibrobroncoscopia con toma de biopsias, BAS y BAL.

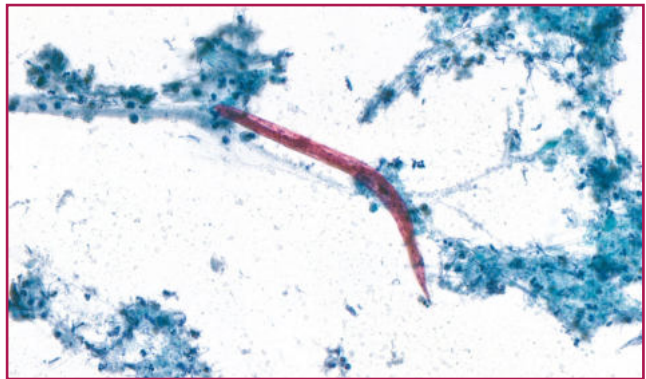
## Citología

Las extensiones citológicas corresponden al BAL – BAS y se procesan mediante técnicas de Papanicolau. Destacan por ser extensiones de fondo limpio y cantidad celular escasa, constituidas por células bronquiales benignas, células escamosas y celularidad inflamatoria mixta. Se identifica escasa representación

de material amorfo, que sugiere corresponder a detritus celulares de aspecto necrótico. Además, destaca la presencia de múltiples estructuras de morfología tubular y coloración orangófila (Figura 1). A mayor aumento, observamos cómo estas estructuras se entremezclan con el material de aspecto necrótico, y se disponen algunas de forma alargada y otras en forma de anillo (Figura 2).



**Figura 1.** Material amorfo con presencia de múltiples estructuras de morfología tubular y coloración orangófila.



**Figura 2.** Las estructuras se entremezclan con el material de aspecto necrótico, y se disponen algunas de forma alargada y otras en forma de anillo.

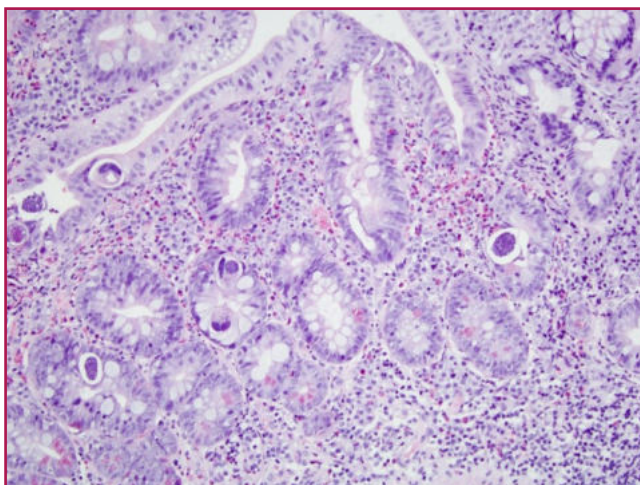
Se trata de una parasitosis por *Strongyloides stercoralis*, un nemátodo que presenta varios estadios o formas parasitarias: hembra adulta parásita, adultos macho y hembra de vida libre, larva filariforme, larva rabbitiforme y huevos. La forma que diagnosticamos microscópicamente es la larva rabbitiforme, las cuales

miden 250 - 300  $\mu\text{m}$  de largo, su extremo anterior es romo y correspondiente a la cavidad bucal corta. Su cuerpo continúa con un largo esófago que desemboca en el ano, terminando en un extremo posterior recto o afilado.

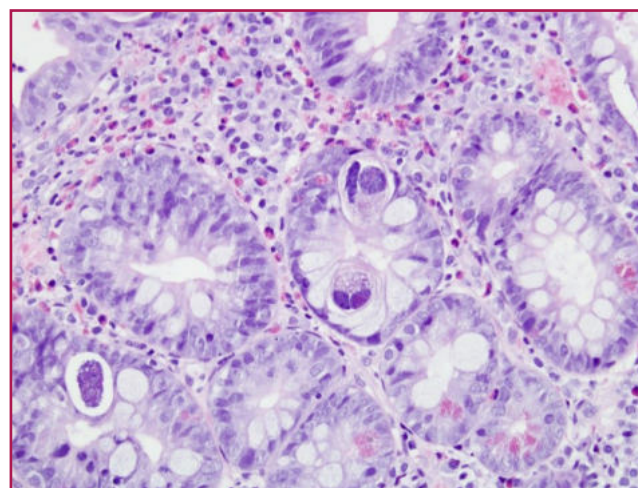
El *Strongyloides stercoralis* puede tener un ciclo vital libre o parasitario. El ser humano es el único reservorio. La infección es el resultado de la penetración de las larvas invasivas a través de la piel intacta o mucosa del huésped, tras estar en contacto directo con el suelo contaminado. Las larvas llegan a los pulmones desde el torrente sanguíneo. A continuación, desde los capilares pasan a los alvéolos y junto con las secreciones de las vías respiratorias migran a través de los bronquios y la tráquea hacia la faringe. Al ser deglutidos con la saliva llegan al intestino delgado, principalmente el duodeno, donde depositan los huevos las hembras adultas. Tras eclosionar los huevos, la mayoría de las larvas rhabditiformes son expulsadas con las heces al exterior, comenzando un ciclo vital libre. Aun así, estas larvas pueden pasar a filariformes en el intestino e infectar nuevamente al huésped, penetrando a través de la mucosa intestinal o por la piel perianal, generando asimismo un ciclo de autoinfección. Estos ciclos de autoinfección, a veces se ven relacionados con el tratamiento con glucocorticoides u otros tipos de inmunosupresión.

### Biopsia bronquial y de colon

En las biopsias tanto bronquial como en la resección yeyunal también se identificaron imágenes sugerentes de infestación por parásitos nematodos (Figura 3 i 4).



**Figura 3.** En las biopsias intestinales también se identificaron imágenes sugerentes de infestación por parásitos nematodos



**Figura 4.** Detalle de los parásitos en la biopsia intestinal.

### Evolución del paciente

El paciente progresa a un estado de hiperinfestación por *Strongyloides Stercoralis*, con afectación pulmonar e intestinal grave. En adición, el paciente sufrió una hemorragia digestiva secundaria a úlceras intestinales difusas refractarias a tratamiento hemostático.

Esta situación empeoró debido a una bacteriemia por *Pseudomonas Aeruginosa* y una sepsis sistémica por *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*, siendo foco de origen una translocación bacteriana intestinal. Finalmente, el paciente fallece por fallo multiorgánico.



1. Greaves, D., Coggle, S., Pollard, C., Aliyu, S. H., & Moore, E. M. (2013). *Strongyloides stercoralis* infection. *BMJ (Clinical research ed.)*, 347, f4610. <https://doi.org/10.1136/bmj.f4610>
2. Campo Polanco, Laura, Gutiérrez, Lina A., & Cardona Arias, Jaiberth. (2014). Infección por *Strongyloides stercoralis*: metanálisis sobre evaluación de métodos diagnósticos convencionales (1980-2013). *Revista Española de Salud Pública*, 88(5), 581-600. <https://dx.doi.org/10.4321/S1135-57272014000500004>
3. Hernández-Castro, C. (2014). *Strongyloides stercoralis*: un geohelminto olvidado. *Medicina Y Laboratorio*, 20(7-8), 383-398. <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/186>
4. Silva-Díaz, Heber. (2018). Diferencias morfológicas relevantes para la identificación específica de larvas de uncinarias y *Strongyloides stercoralis*. *Revista Medica Herediana*, 29(4), 211-216. <https://dx.doi.org/https://doi.org/10.20453/rmh.v29i4.3445>
5. McDonald, H. H., & Moore, M. (2017). *Strongyloides stercoralis* Hyperinfection. *The New England journal of medicine*, 376(24), 2376. <https://doi.org/10.1056/NEJMicm1612018>

# MALALTIA DE ROSAI-DORFMAN EN PAAF

**Melania Ferrando Piedrabuena; Anna Buscà Quadrada; Irene González García; M<sup>a</sup> Jose Fantova Cosulluela.**

*Consorti sanitari del Maresme; Hospital de Mataró.*

## INTRODUCCIÓ

La malaltia de Rosai-Dorfman es una proliferació histiocitària benigna e inusual que pot afectar a qualsevol edat però es més freqüent en la infància.

## HISTÒRIA CLÍNICA

Nena de 9 anys que consulta a urgències per tumoració preauricular esquerra persistent després de tractament antibiòtic, sense milloria.

Es troba afebril i sense altra simptomatologia.

Les serologies que es practiquen són negatives.

Ecografia: varies adenopaties preauriculars i submandibulars, la major de 3 cm. de diàmetre màxim.

Es decideix practicar una PAAF de l'adenopatia preauricular.

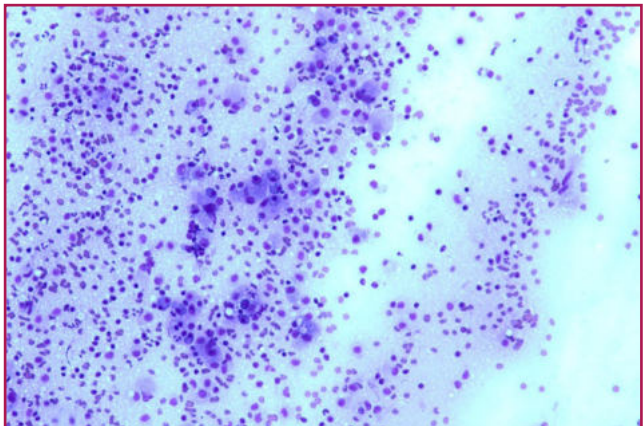
## Troballes citològiques

Les extensions mostraven abundants limfòcits, cèl·lules plasmàtiques i nombrosos histiòcits grans amb citoplasmes amplis que presentaven a l'interior cèl·lules inflamatores (emperipolesi), i nuclis, un o més, arrodonits a vegades amb petits nuclèols (Fig 1 i 2). Al bloc cel·lular s'observaven nombrosos histiòcits que van mostrar positivitat per a CD68 i S-100 (Fig.3) i negativitat per a CD1a.

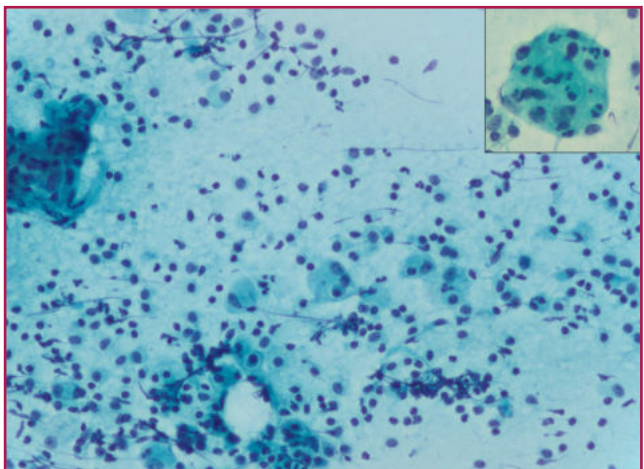
El diagnòstic diferencial es va plantejar entre:

- Procés inflamatori-infecció: les tècniques histoquímiques per a identificació d'elements patògens (PAS, Zielh, Giemsa, WS...) van resultar negatives.
- Xantogranuloma juvenil: no s'observen cèl·lules de Touton característiques d'aquesta entitat.
- Histiocitosis de cèl·lules de Langherhans: la tinció immunohistoquímica per a CD1a va resultar negativa.

- Reticulohistiocitosis: afecta predominantment la pell.
- Malaltia de Rosai-Dorfman: es característic l'emperipolesi.



**Figura 1.** Extensions amb abundants limfòcits, cèl·lules plasmàtiques i nombrosos histiòcits grans amb citoplasmes amplis.



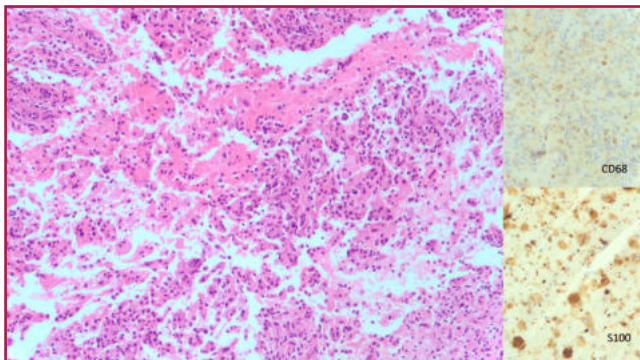
**Figura 2.** Els histiòcits presentaven a l'interior cèl·lules inflamatores (emperipolesi), i nuclis, un o més, arrodonits a vegades amb petits nuclèols



## Diagnòstic citològic

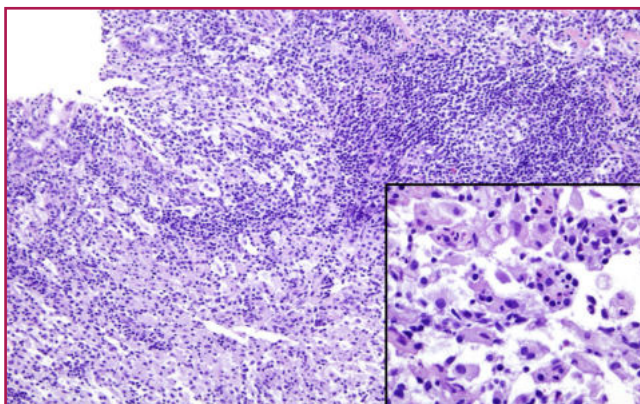
◆ INFLAMACIÓ LIMFOPLAMOCITÀRIA AMB REACCIÓ HISTIOCITÀRIA AMB EMPERIPOLESI.

◆ SUGGESTIU DE MALALTIA DE ROSAI-DORFMAN



**Figura 3.** Al bloc cel·lular s'observaven nombrosos histiòcits que van mostrar positivitat per a CD68 i S-100.

Es va practicar una biòpsia que va mostrar les mateixes característiques amb histiòcits amb emperipolesis (Fig. 4) que mostraven positivitat per a CD68 i S-100 i negativitat per a CD1a i Langerina. El diagnòstic va ser de MALALTIA DE ROSAI-DORFMAN.



**Figura 4.** La biòpsia va mostrar les mateixes característiques amb histiòcits amb emperipolesis.

## DISCUSSIÓ

La malaltia de Rosai-Dorfman es considera una malaltia indolent, benigna, amb linfoadenopatia, febra i leucocitosi, que afecta predominantment nens o joves, amb regressió espontània en alguns casos, però a vegades associada a malalties neoplàsiques com limfomes, leucèmies o trastorns immunològics.

S'ha descrit també afectació extracutània.

Histològicament es caracteritza per histiòcits grans amb fenòmens d'emperipolesis i amb expressió per a marcadors histiocitaris (CD68, CD163) i per a S-100 i negativitat per marcadors de cèl·lules de Langerhans (CD1a, Langerina). També presenta abundants cèl·lules plasmàtiques i fibrosi.

Ultimament s'han descrit, en alguns casos, alteracions moleculars relacionades amb la via de la MAPKinasa, que suggereix una naturalesa neoplàsica de la malaltia.

## Evolució

Es van practicar estudis per a descartar patologies associades que van resultar negatius. Els ganglis van invaluar espontàniament. Actualment està en seguiment i asimptomàtica.

## CONCLUSIÓ

La presència d'una reacció histiocitària amb fenòmens d'emperipolesis i l'expressió immunohistoquímica per a marcadors histiocitaris amb positivitat per a S-100, juntament amb una clínica compatible són característiques de la malaltia. ■

### Bibliografia

1. J.M. Viquer, B.Vicandi, P. López Ferrer, J.A. Jiménez-Hefferman. Patrones citológicos de algunas linfoadenopatías no neoplásicas, poco frecuentes. Rev Esp Patol. 2003 Vol.36 (1):21-28
2. Dennis P.O'Malley et al Bening and reactive conditions of lymph node and spleen. Atlas of non tumor Pathology (7) AFIP. 2009
3. Claudio Doglioni . Rosai-Dorfman disease. A legacy of profesor Rosai that still not exploited completely. Pathologica 2021 Oct;113(5): 388-395

# CARCINOMA ANAPLÀSTIC DE TIROIDE

**ML Surrallés; X.Morlius; F.Garcia; M.Pérez; C.González; J.López; M.Riera; X.Tarroch.**

*Hospital Universitari Mútua Terrassa; Terrassa.*

## INTRODUCCIÓ

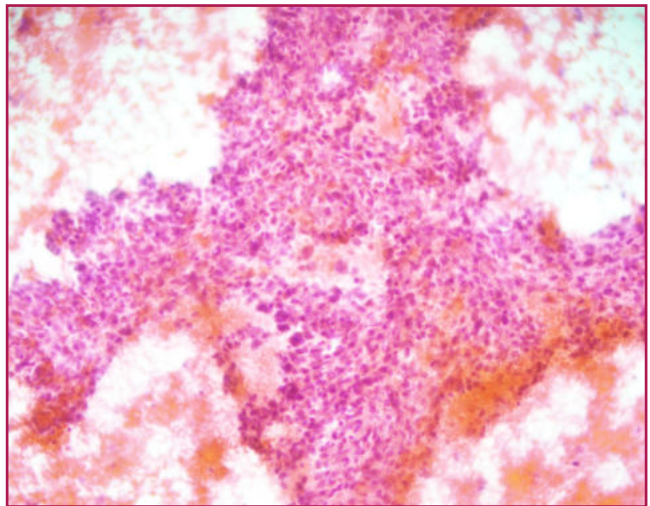
El carcinoma anaplàstic de tiroide és una neoplàsia molt indiferenciada, poc freqüent, ja que representa entre el 1-2 % del total de neoplàsies de tiroides, amb un pronòstic fatal, ja que la supervivència està entre els 6-12 mesos, i la majoria dels pacients acaben morint. El diagnòstic citològic pot ser difícil degut a la dificultat per obtenir cel·lularitat representativa, i per la pèrdua de marcadors d'immunohistoquímica propis del tiroides.

## CAS CLÍNIC

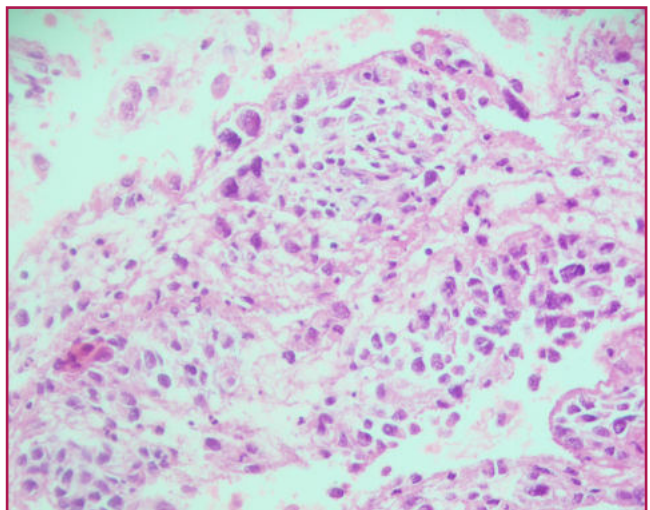
Presentem el cas d'una dona de 78 anys, amb uns antecedents d'adenocarcinoma de sigma amb metàstasis pulmonars i implants al sacre, diagnosticat fa 16 mesos. Va fer quimioteràpia neoadjuvant, que no va poder completar per progressió de la malaltia. En TAC de control al cap d'un any s'observa un nòdul tiroïdal dret de 8x4x5 cm de creixement ràpid, amb desplaçament de la tràquea i extensió intratoràcica amb compressió de l'arteria caròtida i la vena jugular. Es practica PAAF del nòdul tiroïdal.

Les extensions mostraven un fons hemàtic amb presència d'abundant cel·lularitat pleomòrfica disposada de forma aïllada i en grups desordenats i poc cohesius, alguns amb estructura fol·licular. Les cèl·lules mostraven nucli gran, irregular, hipercromàtic i citoplasma clar, de contorn mal definit (Figura 1). Es va obtenir un bloc cel·lular (Figura 2) on es van fer tècniques immunohistoquímiques, que mostraven positivitat per Vimentina i GATA3; EMA positivitat focal; Tiroglobulina, Calcitonina, PTH, CK7, CK20, CKAE1-AE3, CAM5.2, p40, Receptors d'estrògens, Receptors de Progesterona, Mamaglobina, Calretinina, Cromogranina, Sinaptofisina, SOX10, MELAN-A, HMB45, PAX8, CDX2, WT1, TTF1, S100 i SATB2 negatius. Ki67 mostrava una activitat proliferativa del 10 %. Amb aquestes troballes citològiques i immunohistoquímiques es va fer el diagnòstic de Carcinoma anaplàstic de tiroide (Bethesda VI).

La pacient va presentar empitjorament de la disfàgia i mal estat general, i va començar una forta davallada, sent èxitus al cap de 15 dies del diagnòstic.



**Figura 1:** Grups cel·lulars amb atípic, marcat pleomorfisme i necrosis (PAP, x40)



**Figura 2:** Bloc cel·lular amb abundant cel·lularitat amb atípic citològica (HE, x20)

## DISCUSSIÓ

El carcinoma anaplàstic de tiroide és una entitat rara, amb una incidència de 1-2 casos per milió d'habitants. Es tracta d'una neoplàsia molt indiferenciada i molt agressiva, que apareix entre la sexta i setèima dècada de la vida, amb predomini del sexe femení. Es presenta com una massa sòlida a la zona central del coll, de creixement ràpid, que envaeix estructures adjacents causant disfonia i paràlisi vocal (77 % casos), disfàgia (56 % casos) i adenopaties (54 % casos). Les troballes citològiques són variables amb una cel·lularitat polimorfa, que pot ser escassa, amb presència de cèl·lules epitelioides, escamoides, fusiformes, gegants multinucleades, marcat pleomorfisme nuclear, mitosis, i un fons necròtic i hemorràgic.

Es important recordar que no expressen les tincions immunohistoquímiques habituals dels tumors de tiroides com són el TTF1, Tiroglobulina i Calcitonina,

poden no expressar o fer-ho molt focalment citoqueratines, EMA i CEA, i expressar Vimentina, PAX8 i altres marcadors aberrants. Són tumors amb un alt índex mutacional, i podem observar mutacions de TP53 (30-70 %), mutacions de TERT, de la família RAS, i altres, sent poc freqüents les mutacions de BRAF (20 %).

Per tot això, el diagnòstic definitiu, s'ha de fer en molts casos per correlació amb les dades clíniques i radiològiques.

El tractament d'elecció és la cirurgia, però en molts casos ja són irreseccables en el moment del diagnòstic, i malgrat una tiroïdectomia total no augmenta la supervivència dels pacients.

El diagnòstic diferencial s'ha de fer entre carcinoma insular, carcinoma medul·lar, sarcomes, limfomes i metàstasis. ■

### Bibliografia

1. Robert C Smallridge , Kenneth B Ain, Sylvia L Asa, Keith C Bible, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2012 Nov;22(11):1104-39.
2. Chan Kwon Jung , Andrey Bychkov , Kennichi Kakudo. Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. *Endocrinol Metab* 2022 Oct;37(5):703-718.
3. C Christofer Juhlin, Ozgur Mete , Zubair W Baloch. The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. *Endocr Relat Cancer* 2022 Dec 22;30(2):220293.

# METÀSTASI DE TUMOR D'ORIGEN DESCONEGUT: DEBUT EN LÍQUID ASCÍTIC

**Xavier Ara Mancebo**<sup>1</sup>; **Rosa Lisset Palhua Flores**<sup>1</sup>; **Stefany Gisela Flores Aparco**<sup>1</sup>; **Ferran Costa Flo**<sup>1</sup>; **Núria Mora Graupera**<sup>1</sup>; **M. Dolors del Hoyo Pastor**<sup>2</sup>; **Lourdes Bladé Vidal**<sup>3</sup>; **Carme Dinarès Fernández**<sup>4</sup>; **Montserrat Llobet Roma**<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital de Palamós: servei d'Anatomia Patològica, <sup>2</sup>servei de Radiologia i <sup>3</sup>servei de Medicina Interna; <sup>4</sup>Hospital Universitari de la Vall d'Hebron, servei d'Anatomia Patològica.

## INTRODUCCIÓ

La citologia és especialment útil a l'hora de detectar malignitat en casos de sospita clínica. En cas d'una neoplàsia coneguda o ja detectada clínica o radiològicament, sol tenir un rendiment elevat i permet fer una aproximació diagnòstica. En casos de tumors d'origen desconegut (TOD), la realització de tècniques immunohistoquímiques pot ajudar a filiar el tumor i establir-ne l'origen, sempre amb correlació clinicoradiològica.

Presentem el cas d'un líquid ascític en una pacient sense tumor primari conegut i sense orientació de l'origen de la neoplàsia detectada en la mostra, que considerem d'interès per les dificultats que van sorgir a l'hora de filiar la malaltia oncològica i, en conseqüència, establir el maneig posterior.

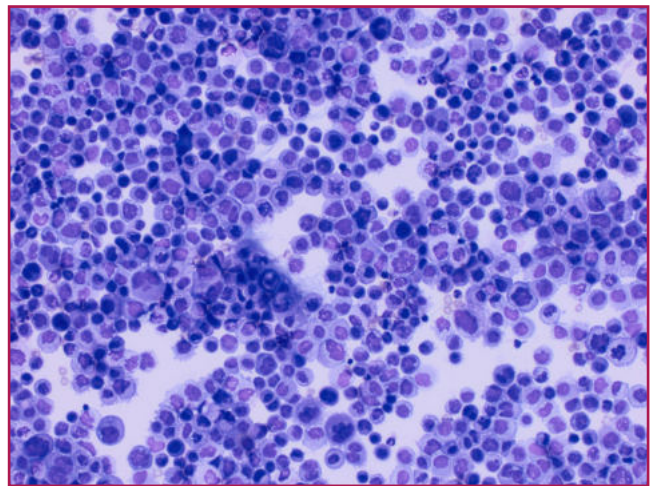
## CAS CLÍNIC

Dona de 73 anys, fumadora i bevedora, amb antecedents d'asma, MPOC, dislipèmia i portadora de virus de l'hepatitis B, que consulta a urgències per malestar general, debilitat, astènia, dificultat respiratòria i diarrea de tres dies d'evolució, amb possible síncope. Per hemocultius i urocultiu positius per a *E. coli*, s'orienta com a sèpsia d'origen urinari en pacient MPOC i ingressa a Medicina Interna. Se li realitzen diverses proves d'imatge (ecografia i TC abdominal), on destaca ascites i vessament pleural, que s'atribueixen a descompensacions de les patologies de base de la pacient. Es remet líquid ascític.

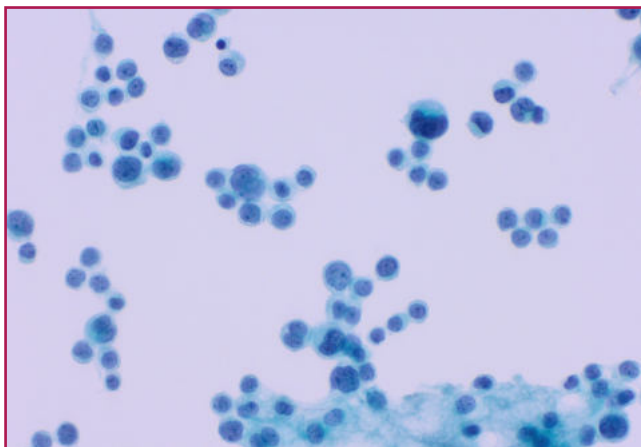
A les preparacions citològiques (Figures 1 i 2) s'observa un líquid hipercel·lular en el qual predominen abundants cèl·lules soltes discohesives "en llençol", de mida mitjana/gran. Mostren nuclis arrodonits però

irregulars, alguns amb indentacions marcades, d'altres amb pleomorfisme obert, i presenten cromatina grollera, amb cromocentres i nuclèols ocasionals poc evidents.

Els citoplasmes són relativament escassos i d'aspecte microvacuolat, amb membrana ben definida. Destaquen freqüents figures de mitosi i cossos apoptòtics. El fons és lleument inflamatori, amb escassos limfòcits i ocasionals neutròfils. En el bloc cel·lular s'observen les mateixes troballes que a les preparacions citològiques.



**Figura 1.** Tinció de May-Grünwald-Giemsa, citocentrífugat (20x): Preparació amb abundants cèl·lules de mida mitjana i gran (compareu amb les cèl·lules inflamatores acompanyants), discohesives i amb cert emmotllament, de nuclis augmentats, heterocromàtics i morfologia diversa. Els citoplasmes són relativament escassos i microvacuolats. Presència de mitosis atípiques.



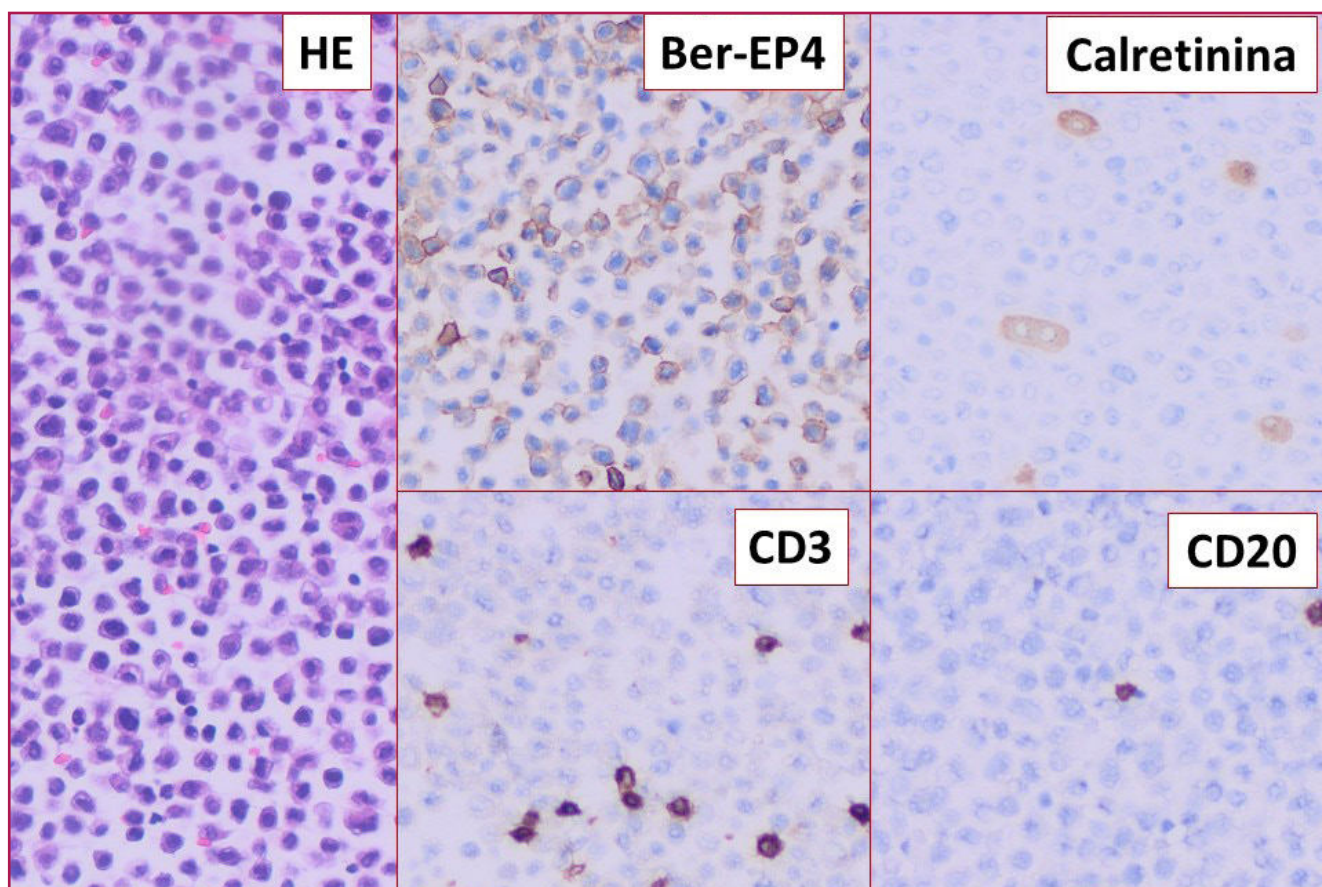
**Figura 2.** Tinció de Papanicolau, citologia líquida (x40): Detall cel·lular a més augment, amb alguns nuclis polilobulats, amb indentacions o d'aspecte binucleat, i d'altres més regulars. S'aprecien nuclèols i cromocentres en la cromatina granular.

Davant d'una morfologia tan inespecífica, en un primer moment es realitzen, en el material del bloc cel·lular, marcadors limfoides (CD20 i CD3), mesotelials (calretinina i WT1) i epitelials (Ber-EP4) per valorar els elements cel·lulars presents a la mostra i fer una primer

aproximació dintre del nostre diagnòstic diferencial inicial (limfoma vs. mesotelioma vs. carcinoma). En el resultat d'aquest panell, les cèl·lules neoplàsiques expressen Ber-EP4, mentre que la calretinina i el WT1 ressalten algunes cèl·lules mesotelials i els marcadors limfoides posen de manifest un discret infiltrat inflamatori amb predomini de limfòcits T.

Ampliem l'estudi per filiar l'origen del carcinoma, que de moment no té orientació clínica ni radiològica, amb citoqueratines (CK7 i CK20), CDX2, TTF-1 i GATA3. CK7 i GATA3 resulten positius, orientant cap a neoplàsia de mama, i decidim completar l'examen amb d'altres marcadors específics; s'observa positivitat per receptors d'estrògens i de progesterona i mamoglobina, sent negatius: GCDFP-15, HER2 i E-cadherina.

Així, emetem el diagnòstic de líquid ascític positiu per a cèl·lules malignes, probable metàstasi de carcinoma, amb perfil immunohistoquímic compatible amb origen primari a mama entre d'altres, en el context clínic adequat.



**Figura 3.** En el bloc cel·lular es veu la mateixa cel·lularitat en llençol. Les tècniques immunohistoquímiques del primer panell demostraven la presència de cèl·lules epitelials (Ber-EP4), mentre que les cèl·lules mesotelials (calretinina) eren escasses i el component limfocitari era discret i de predomini T (CD3>CD20) (x20).

## RODA DE CASOS

Paral·lelament, la pacient es visita al servei de Ginecologia i palpen una zona indurada poc definida a mama dreta, d'uns 3cm, i una altra àrea sospitosa a l'aixel·la ipsilateral.

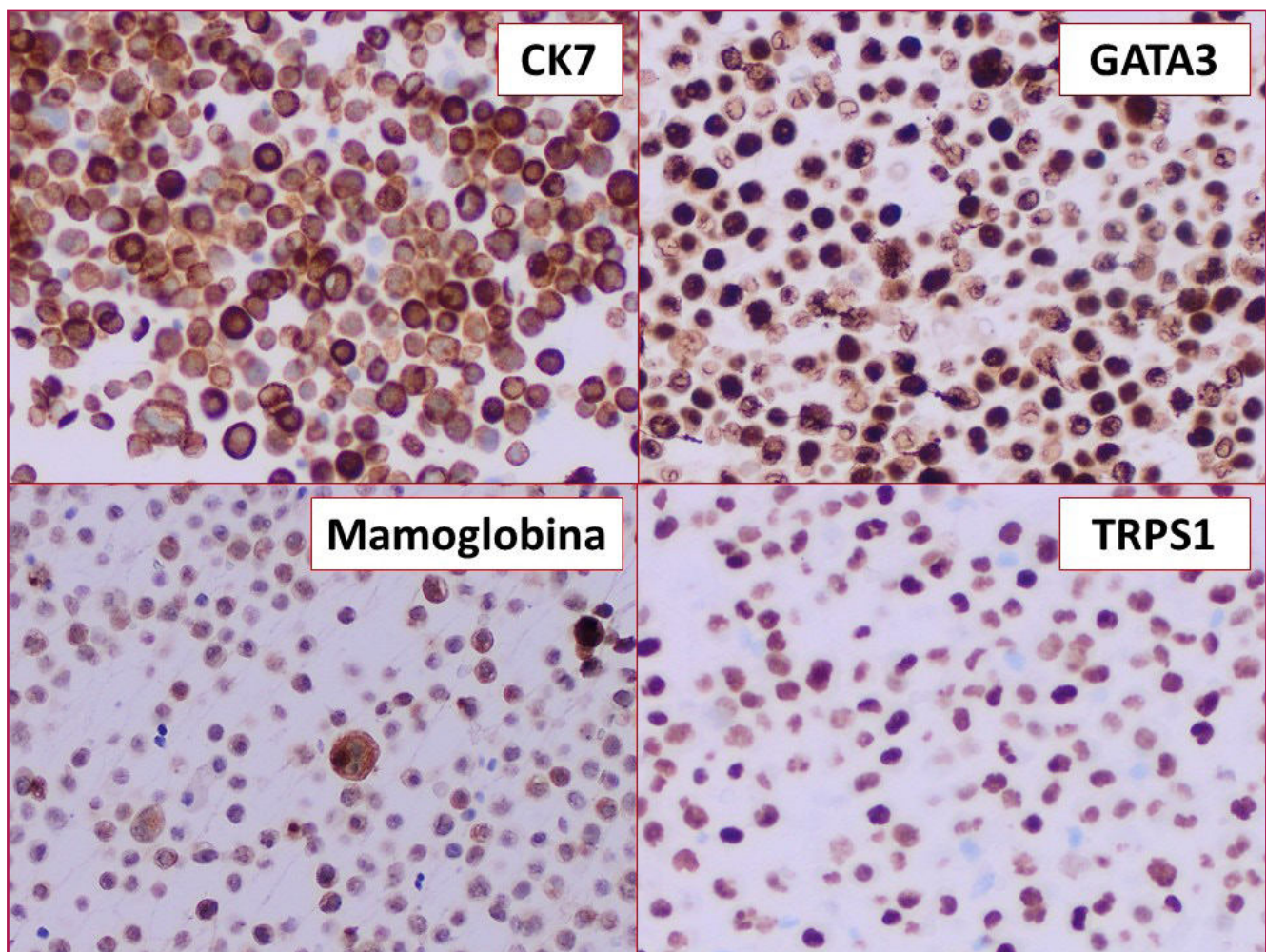
Es presenta el cas en el comitè oncològic de Ginecologia i, davant de proves radiològiques (mamografia, ecografia i TC) negatives, es proposa realitzar PET-TC. La pacient declina fer-se més proves i passa a cures pal·liatives, sent èxitus al cap de poques setmanes.

## DISCUSSIÓ

Els vessaments de cavitats poden ser la presentació de TOD en més de la meitat de líquids positius. La morfologia sol ser poc específica i calen estudis immunohistoquímics per filiar-ne l'origen o per confirmar que es tracta de metàstasi d'un tumor ja conegut i no d'una segona neoplàsia primària.(1,2)

En el nostre cas, la morfologia, amb cèl·lules discohesives i sense trets distintius, obria un diagnòstic diferencial molt ampli. Generalment, l'abordatge immunohistoquímic d'un TOD es sol fer amb un panell que inclou citoqueratines d'ampli espectre, S100, CD45 i vimentina per establir si es tracta, respectivament, de carcinoma, melanoma, limfoma o sarcoma.(3)

En el nostre cas, adaptant-nos a una mostra citològica de líquid ascític, l'enfocament fou més pragmàtic i vam optar per caracteritzar les possibles poblacions representades, fent el diagnòstic diferencial entre mesotelioma vs. adenocarcinoma vs. limfoma. Amb un Ber-EP4 positiu i la resta de marcadors posant de manifest els elements acompanyants, sabem que probablement ens trobem davant d'un carcinoma; en aquest punt, la combinació de CK7 i CK20 permet fer una aproximació a l'origen del tumor.



**Figura 4.** En ampliar l'estudi immunohistoquímic, l'expressió de CK7, GATA3, mamoglobina i TRPS1 apunta a un origen mamari del carcinoma, interpretat conjuntament amb la resta de marcadors (x20).

La coexpressió de CK7 i GATA3, amb CK20 negativa, orientava a un origen mamari (sense poder descartar un tumor de glàndula salival o d'annex cutani, menys probables clínicament), concordant amb l'expressió de receptors hormonals i mamoglobina realitzats posteriorment.

En TOD és molt important la correlació clínica i radiològica amb les troballes anatomopatològiques.

En el nostre cas, tot i que la sospita per citologia era alta, l'absència de tumor per radiologia no va permetre arribar a un diagnòstic definitiu. En dones, el debut en líquid ascític és principalment en carcinomes d'ovari, mentre que la presentació de la neoplàsia mamària en líquids de cavitats sol ser en pleura o pericardi.<sup>(1)</sup> No es va obtenir líquid pleural ja que el líquid ascític permetia descartar descompensació hepàtica i infecció.

La negativa de la pacient a realitzar la PET-TC o qualsevol altra prova va impossibilitar localitzar la neoplàsia d'origen, realitzar una biòpsia dirigida per classificar histològicament la lesió (sospita de carcinoma lobel·lar pleomòrfic de mama en aquest context) i establir un tractament més dirigit. Per interès científic, recentment vam sol·licitar la tècnica immunohistoquímica TRPS1 en un centre extern, un nou marcador que té una alta sensibilitat i específic per a origen mamari. (4,5) Va resultar positiu, recolzant de nou la nostra sospita.

Per últim, volem remarcar la utilitat de la citologia a l'hora de detectar malignitat i de fer una aproximació a l'origen del tumor. La dificultat diagnòstica d'aquest cas rau en la manca de correlació clinicoradiològica. ■

#### Bibliografia

1. Takano GHS, Amorim RF, Ferreira VM, Vianna LMS, de Castro TMML, Carneiro MV, Oliveira ÍA, Motoyama AB, Carneiro FP. Initial panel of immunocytochemical markers for identification of primary carcinoma site for effusions and peritoneal washings from women. *Int J Clin Exp Pathol*. 2022 Apr 15;15(4):191-200. PMID: 35535203; PMCID: PMC9077109.
2. Doxtader EE, Chute DJ. Evaluation of Carcinoma of Unknown Primary on Cytologic Specimens. *Surg Pathol Clin*. 2018 Sep;11(3):545-562. doi: 10.1016/j.path.2018.04.006. PMID: 30190140.
3. Losa F, Iglesias L, Pané M, Sanz J, Nieto B, Fusté V, de la Cruz-Merino L, Concha Á, Balañá C, Matías-Guiu X. 2018 consensus statement by the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology on the diagnosis and treatment of cancer of unknown primary. *Clin Transl Oncol*. 2018 Nov;20(11):1361-1372. doi: 10.1007/s12094-018-1899-z. Epub 2018 May 28. PMID: 29808414; PMCID: PMC6182632.
4. Ai D, Yao J, Yang F, Huo L, Chen H, Lu W, Soto LMS, Jiang M, Raso MG, Wang S, Bell D, Liu J, Wang H, Tan D, Torres-Cabala C, Gan Q, Wu Y, Albarracín C, Hung MC, Meric-Bernstam F, Wistuba II, Prieto VG, Sahin AA, Ding Q. TRPS1: a highly sensitive and specific marker for breast carcinoma, especially for triple-negative breast cancer. *Mod Pathol*. 2021 Apr;34(4):710-719. doi: 10.1038/s41379-020-00692-8. Epub 2020 Oct 3. PMID: 33011748.
5. Wang M, Stendahl K, Cai G, Adeniran A, Harigopal M, Gilani SM. Evaluation of TRPS1 Expression in Pleural Effusion Cytology Specimens With Metastatic Breast Carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2022 Sep 2;158(3):416-425. doi: 10.1093/ajcp/aqac066. PMID: 35760555.

# LINFOMA DE CÉLULAS GRANDE ANAPLÁSICO ALK POSITIVO. DESCRIPCIÓN DE UN CASO

**A. Arrieta; A. Ferrán; N. Papaleo; CM. Blázquez.**

*Parc Taulí Hospital Universitari; Institut d'investigació i Innovació Parc Taulí; Universitat Autònoma de Barcelona; Sabadell.*

## INTRODUCCIÓN

El linfoma anaplásico de células grandes ALK positivo (ALK+ALCL) es un linfoma de células T maduras poco frecuente (10-15 % de todos los linfomas no Hodgkin (LNH) pediátricos y adolescentes y el 5 % de todos los LNH en adultos) y se origina como consecuencia de una expresión anómala de la proteína ALK con actividad kinasa que se encuentra constitutivamente activada secundariamente a reordenamientos del gen ALK [1]. Los ganglios linfáticos están comúnmente afectados, aunque no es infrecuente la localización extraganglionar [2], siendo más rara la afectación del SNC al diagnóstico [3]. Existen distintas variantes morfológicas, pero la variante clásica se caracteriza por células con núcleos grandes, anisonucleosis, nucleolo evidente, en ocasiones múltiple, con abundante citoplasma anfófilo. Inmunohistoquímicamente se caracteriza por presentar positividad para CD30 y ALK de manera intensa y difusa y para marcadores citotóxicos (TIA-1, granzima B y perforina).

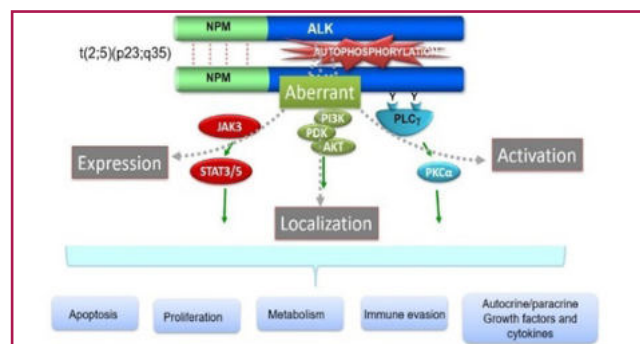
## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 59 años con consumo leve de alcohol de 1UBE/día, sin otros antecedentes médicos de interés. Consulta en nuestro centro en agosto del 2021 por cuadro de dolor abdominal con aparición progresiva de ictericia y síndrome tóxico, motivo por el que se decide ingreso. Se le realiza TAC de abdomen evidenciándose una neoplasia mal delimitada de 5 cm en cabeza de páncreas, con afectación de tejidos peripancreáticos y con intensa captación de FDG en el PET. Se decide realizar Ecoendoscopia con PAAF de la masa pancreática.

## Hallazgos citológicos

Se obtienen extensiones y bloque celular de fondo hemático constituidas por abundante celularidad de tamaño grande que se dispone predominantemente aislada, con núcleo irregular, algunas bi o

multinucleadas, con ocasional nucleolo, y citoplasma claro de bordes mal definidos en cantidad variable y escasos linfocitos de tamaño pequeño. (Figura 1)



**Figura 1.** Patogénesis (Oncogenic role of NPM-ALK in ALK-ALCL)

Realiza estudio inmunohistoquímico sobre el bloque celular observándose negatividad para citoqueratinas (CK7, CK20, CAM 5.2 y CK AE1/AE3), marcadores neuroendocrinos (sinaptofisina y cromogranina), marcadores vasculares (ERG, D2-40, CD34 y FVIII), y marcadores melánicos (S100 y Melan-A), además de DOG1, CKIT y CDX2. Las células neoplásicas presentan positividad para CD45, EMA y CD4 (focal), CD25 (débil), vimentina, CD30, ALK1 y CD31 (intensa y difusa), y los marcadores linfoides de linaje B (CD20 y PAX5) resultaron negativas. (Figura 2)

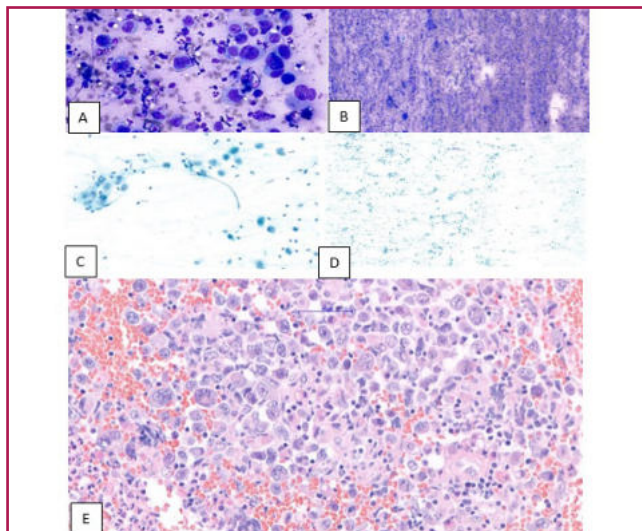
## Diagnóstico

Con los resultados obtenidos del estudio inmunohistoquímico se realiza el diagnóstico de "Compatible con proceso linfoproliferativo de probable fenotipo T con expresión CD30 y ALK", recomendándose la realización de biopsia para una confirmación histológica.

Debido a la inaccesibilidad de la masa y a la situación clínica del paciente, se desestima toma de biopsia y se opta por una nueva PAAF guiada por ecoendoscopia en donde se obtienen extensiones y bloque celular representativas de características similares a la



muestra previa y en la que se amplía el panel inmunohistoquímico observándose positividad para CD3 (focal), CD4, CD25, CD30, ALK, EMA y granzima B, y negatividad para CD5, CD7, CD8, CD20, CD138, EBER y TIA1.



**Figura 2.** Extensiones citológicas y bloque celular A: DQ (20x), B: DQ (10x), C: PAP (20x), D: PAP (10x) y E: HE (40x)

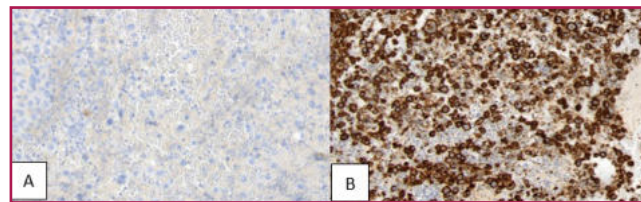
Ante estos resultados se realiza un diagnóstico definitivo de "Compatible con proceso linfoproliferativo de fenotipo T, más sugestivo de linfoma anaplásico de células grande, ALK positivo".

Se diagnostica clínicamente ALK+ALCL de estadio IV con estudio de médula ósea negativo y recibe tratamiento de quimioterapia basada en esquema brentuximab-ciclofosfamida-adriamicina-prednisona (B-CHP) por 6 ciclos, encontrándose actualmente en remisión completa.

## DISCUSIÓN

El linfoma ALK+ALCL es un linfoma de células T maduras aceptado como una entidad definitiva en la clasificación de neoplasias hematológicas de la WHO del 2008 y ratificado sus últimas actualizaciones, así como en la Clasificación Consenso Internacional de neoplasias linfoides maduras del 2022[4]. Es un linfoma

poco frecuente que afecta principalmente ganglios linfáticos, pero que se puede presentar como lesión extraganglionar. Etiopatogénicamente se origina por una activación constitutiva del dominio quinasas de la proteína ALK secundaria a un reordenamiento del gen ALK (Figura 3). Morfológicamente existen diferentes variantes, pero la variante clásica obliga a descartar otras entidades como carcinoma pobremente diferenciado, melanoma, sarcoma u otros procesos linfoproliferativos de células grandes, ya sean de fenotipo T o B, como el linfoma de Hodgkin clásico, linfoma plasmablastico, el linfoma de derrame primario, o el linfoma de células B grandes ALK positivo. [5]



**Figura 3.** (A) Marcadores negativos: CK7, CK20, CAM 5.2 y CK AE1/AE3, sinaptofisina, cromogranina, ERG, D2-40, CD34 y EVIL.CD20, PAX5, S100, Melan-A), DOG1, CKIT Y CDX2. (B) Marcadores positivos: CD45, EMA, CD4, CD25, Vimentina, CD30, ALK1 y CD31.

En nuestro caso, al tratarse de una única lesión en órgano sólido extraganglionar, sin presencia de adenopatías en los estudios de imagen, el diagnóstico diferencial se plantea con muchas de las entidades mencionadas y el perfil inmunohistoquímico realizado sobre material de bloque celular ha de ser amplio para permitir una aproximación diagnóstica certera. La PAAF permite una buena aproximación diagnóstica, y todo que es recomendable el estudio histológico para intentar hacer un diagnóstico de certeza, en casos en los que la situación clínica del paciente y las características de la enfermedad no lo permiten, es posible llegar a un diagnóstico definitivo mediante la valoración citomorfológica e inmunohistoquímica.

Aunque los pacientes generalmente se presenten en etapas avanzadas de la enfermedad, las tasas de supervivencia con tratamiento adecuado son aproximadamente del 80 %. ■

### Bibliografía

- Leventaki V, Bhattacharyya S, Lim MS. Pathology and genetics of anaplastic large cell lymphoma. *Semin Diagn Pathol.* 2020 Jan;37(1):57-71. doi: 10.1053/j.semdp.2019.12.002. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31882178.
- Stein H, Foss HD, Dürkop H, Marafioti T, Delsol G, Pulford K, Pileri S, Falini B. CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood.* 2000 Dec 1;96(12):3681-95. PMID: 11090048.
- Grewal JS, Smith LB, Winegarden JD 3rd, Krauss JC, Tworek JA, Schnitzer B. Highly aggressive ALK-positive anaplastic large cell lymphoma with a leukemic phase and multi-organ involvement: a report of three cases and a review of the literature. *Ann Hematol.* 2007 Jul;86(7):499-508. doi: 10.1007/s00277-007-0289-3. Epub 2007 Mar 30. PMID: 17396261.
- Montes-Mojarro IA, Steinhilber J, Bonzheim I, Quintanilla-Martinez L, Fend F. The Pathological Spectrum of Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL). *Cancers (Basel).* 2018 Apr 4;10(4):107. doi: 10.3390/cancers10040107. PMID: .

# ESQUISTOSOMIASI URINÀRIA (SCHISTOSOMA HAEMATOBIMUM)

**Ana Fernández Mármol; Lara Barragán Rubio; Patricia Lozano Martos; Isabel María Carmona Sánchez; Salomé Martínez González.**

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

## CAS CLÍNIC

Home de 20 anys sense antecedents patològics rellevants, natural de Gàmbia, que fa 5 anys que resideix a Espanya. Acudeix al nostre centre per hematúria macroscòpica.

L'examen d'orina al laboratori d'anàlisis clíniques mostra microhematúria (2-5 hematies/camp) i abundants cristalls d'oxalat càlcic. També es realitza urocultiu que resulta negatiu.

S'envia orina espontània al servei d'Anatomia Patològica per a estudi citològic.

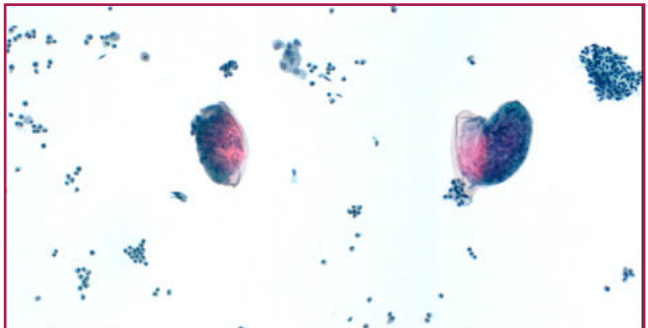
## Troballes citològiques

Es realitza citologia líquida que es tenyeix amb tinció de Papanicolaou. A l'extensió citològica s'observa moderada inflamació aguda constituïda per neutròfils i eosinòfils. També s'observa abundant cel·lularitat constituïda per macròfags, cèl·lules urotelials sense atípies citològiques i estructures ovals amb un esperó terminal que corresponen morfològicament a ous de *Schistosoma haematobium* (Fig. 1 i 2).

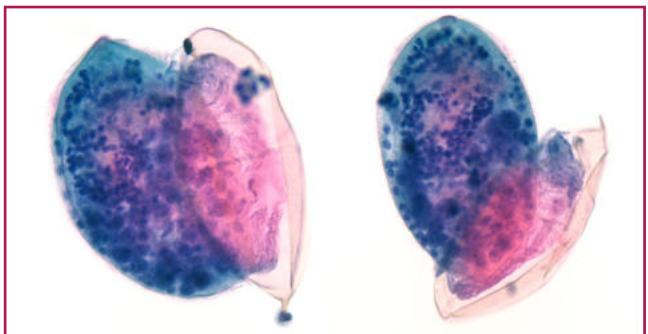
Alguns ous es troben eclosionats (Fig. 3), deixant sortir del seu interior el miracidi que presenta cilis al seu voltant (Fig. 4).



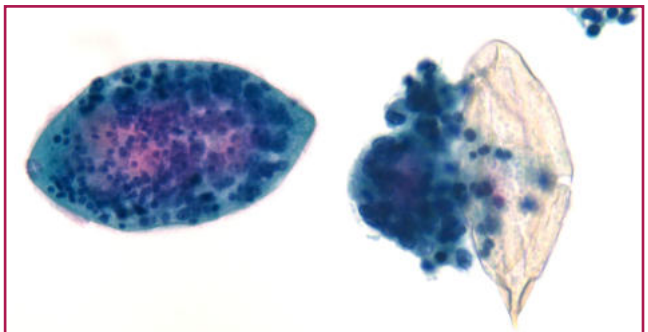
**Figura 1.** Extensió citològica (PAP x20): Cel·lularitat urotelial sense atípies citològiques, moderada inflamació aguda constituïda per PMN i eosinòfils. Presència de macròfags i estructures ovals corresponents morfològicament a ous de *Schistosoma haematobium*.



**Figura 2.** Extensió citològica (PAP x20): Ous de *Schistosoma haematobium*.



**Figura 3.** Extensió citològica (PAP x63): Ous de *Schistosoma haematobium* eclosionant.



**Figura 4.** Extensió citològica (PAP x63): *Schistosoma haematobium* (esquerra) i la paret de l'ou (dreta) amb l'esperó terminal a l'extrem inferior.

S'emet el diagnòstic citològic de Negatiu per a cèl·lules malignes, compatible amb procés inflamatori agut, amb presència d'elements morfològicament compatibles amb *Schistosoma haematobium*.

## DISCUSSIÓ

Els esquistosomes (Platihelminths trematodes del gènere Schistosomatidae) són un grup de paràsits constituït per 21 espècies de les quals 7 poden parasitar a l'ésser humà (*S. haematobium*, *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi*, *S. malayensis*, *S. mattheei* i *S. intercalatum*), donant lloc a la esquistosomiasi. És la segona malaltia parasitària amb major morbimortalitat, darrera de la malària, afectant a més de 230 milions de persones. La major incidència la trobem entre els 11-15 anys, produint una mortalitat de 300.000 persones anualment.

Les zones endèmiques es troben a l'Àfrica subsahariana, Orient Mitjà i països exòtics, posant en risc a 700 milions de persones. Sent molt poc freqüent a Europa, excepte a l'illa de Còrsega que va patir un brot de *Schistosoma haematobium* el 2014. Al nostre país trobem molts pocs casos descrits, encara que la malaltia cada cop és més comú degut a la seva elevada prevalença per l'increment d'immigrants procedents de l'Àfrica subsahariana i viatgers amb destí cap a països tropicals.

El nostre cas es centra en l'esquistosomiasi urogenital o Bilharziasis, produïda per *Schistosoma haematobium*, que va ser descobert per Theodor Maximilian Bilharz a l'any 1951 i que es caracteritza per produir lesions a la bufeta urinària.

L'hoste definitiu són les persones, no animals com en d'altres esquistosomes, que s'infecten a través d'aigües dolces contaminades per cercàries, les quals són larves que disposen d'una cua bifurcada que perden en travessar la pell de la persona. Arriben al torrent sanguini i viatgen fins als pulmons, per després establir-se al fetge. A l'arribar a la fase adulta els cucs viatgen en parelles fins als vasos dels plexes de l'úter, pròstata i bufeta urinària (a diferència de la resta d'esquistosomes que s'estableixen als plexes mesentèrics). La femella del cuc adult diposita els seus ous que travessen la mucosa de la bufeta urinària fins arribar al seu interior. Mitjançant l'orina, retornen a aigües dolces on eclosionen per alliberar al miracidi, que amb els seus

cilis neden fins trobar l'hoste intermediari, el caragol d'aigua (*Bulinus*), on es reproduirà per donar lloc a noves cercàries que començaran el nou cicle vital.

Les infeccions primàries sovint són asimptomàtiques. No obstant això, l'esquistosomiasi aguda pot presentar un quadre clínic amb les lesions cutànies pruriginoses, febre de Katayama, diarrees i eosinofília a la sang perifèrica. A la fase crònica, els pacients poden presentar anèmia, hematúria, calcificacions, lesions granulomatoses, ulceroses i polipoides a la paret de bufeta urinària i/o els urèters. En estats més avançats, l'esquistosomiasi pot arribar a ser precursora de carcinomes de bufeta urinària. En el nostre cas s'observarenecogràficament 3 lesions nodulars de 0,5 cm al terra vesical de la bufeta urinària que s'associaven a microcalcificacions.

El tractament consisteix en praziquantel o oxamniquina (albendazol, mebendazol), sent efectiu sempre que els cucs no es trobin en la fase jove. El nostre pacient va ser tractat amb praziquantel 20mg/kg en 2 dosis cada 12 hores. Al cap de 3 mesos es va realitzar un altra cistoscòpia que continuava mostrant les lesions nodulars de 0,5 cm i l'estudi citològic de l'orina va resultar negatiu per *Schistosoma haematobium*. Als posteriors controls el pacient no va acudir.

## CONCLUSIONS

- L'esquistosomiasi urinària és poc freqüent en el nostre medi i trobem pocs casos descrits.
- Aquesta infecció pot ser precursora del carcinoma de bufeta urinària.
- La importància de la citologia d'orina és la detecció d'ous del *Schistosoma haematobium* que ens dona el diagnòstic definitiu d'aquesta infecció.
- Establir la procedència del pacient d'una àrea endèmica d'esquistosomiasi, com Gàmbia, ajuda a l'orientació del diagnòstic, tal com va succeir en el nostre cas.
- Per últim, mencionar que en ocasions, degut a les característiques socioculturals, pot resultar difícil fer el seguiment d'aquest pacients, com va ocórrer amb el nostre pacient. ■

### Bibliografia

1. Villasante Ferrer A, Iranzo Tatay A, Aznar Oroval E y Mollar Maseres J. Estudio de la situación actual de la infección por *Schistosoma haematobium* en la Unión Europea. Una aproximación al posible riesgo en España. Revista española de sanidad pública. 2018;92:1804010.
2. Bedoya del Campillo A, Martínez-Carpio PA, Leal MJ, Lleopart N. Diagnóstico y tratamiento de la esquistosomiasis vesical desde la atención primaria penitenciaria: a propósito de un caso. Revista Española Sanidad Penitenciaria. 2012;14:62-66.
3. Sánchez-Molina Acosta M.I, Sanz Izquierdo M.P, Vicente Caro B, Undabeitia Santisteban E, Jareño Blanco M.S. Infección vesical por *Schistosoma haematobium*. Semergen. 2010; 36(9): 529-532(2010).
4. Salas-Coronas J, Pérez Pérez A, Roure S et al. Documento de consenso para el manejo de la esquistosomiasis en atención primaria. Atención Primaria 2022;54:102408. Elsevier.
5. López López A I, Cao Avellaneda E, Prieto González A, Ferri Níguez B, Maluff Torres A, Pérez Albacete M. Esquistosomiasis: una parasitosis urinaria cada vez más frecuente. Actas Urol Esp 2007; 31: 915-8..

# ¿HISTORIA CLÍNICA, PARA QUÉ?

**J.Martínez Luque; Dra. A.Bueno Remacha; Dr. F.Perez Ochoa.**

*Servicio de Anatomía Patológica de Centro Médico Teknon – Grupo Atrys; Barcelona.*

## CASO CLÍNICO:

Mujer de 69 años con dolor abdominal irradiado a la espalda. Se le realiza TAC, donde se visualizan cuatro lesiones en el páncreas de bordes redondeados y regulares sugestivas de TNE. Se realiza ecopaaf.

## Hallazgos citológicos

Se realizan cuatro pases en ecopaaf de las lesiones pancreáticas, obteniendo tres extensiones para Diff-quick, tres extensiones para Papanicolaou y un bloque celular.

En la valoración "in situ" se observa un fondo hemático con detritus celulares con presencia de celularidad atípica, dispuesta de forma aislada y/o en grupos, con citoplasmas granulares y lábiles, algunos de ellos inexistentes, con núcleos aumentados de tamaño e irregulares (Figura 1).

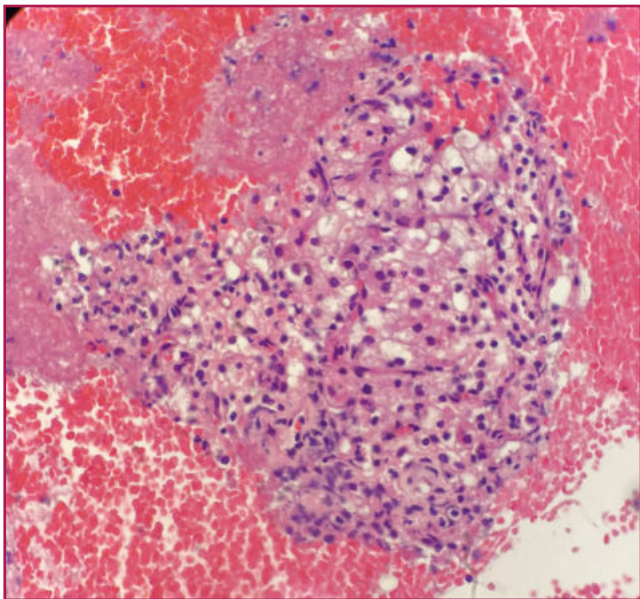


Figura 1. BC (x40)

En la valoración "in situ" dimos un primer diagnóstico de atipia, a la espera del informe definitivo.

En el estudio citológico se observan unas extensiones de fondo sero-hemático con detritus constituidas por celularidad aislada y formando grupos de aspecto epitelial. Éstas presentan una relación núcleo-citoplasma aumentada, citoplasmas granulares, lábiles y de bordes mal definidos. Los núcleos se presentan aumentados de tamaño y ligeramente irregulares, con cromatina fina (Figura 2).

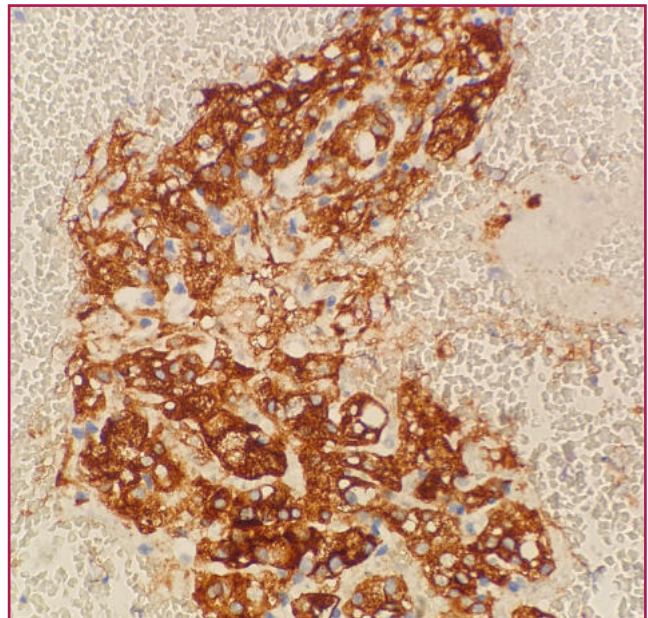


Figura 2. CD10 (x40)

Dados estos hallazgos citológicos, inespecíficos y no concluyentes con un tumor neuroendocrino, se revisa la historia clínica de la paciente, detectando la presencia de un antecedente de neoplasia renal intervenida en el 2007, confirmado telefónicamente con el clínico responsable de la paciente.

Una vez conocido el antecedente, observamos en el bloque celularidad de aspecto epitelial con una relación núcleo-citoplasma aumentada, citoplasmas vacuolados y claros, núcleos aumentados de tamaño, ligeramente irregulares, con cromatina fina (Figura 3). Realizamos perfil inmunohistoquímico, siendo positivo para CD10 y Anhidrasa Carbónica IX (Figura 4).

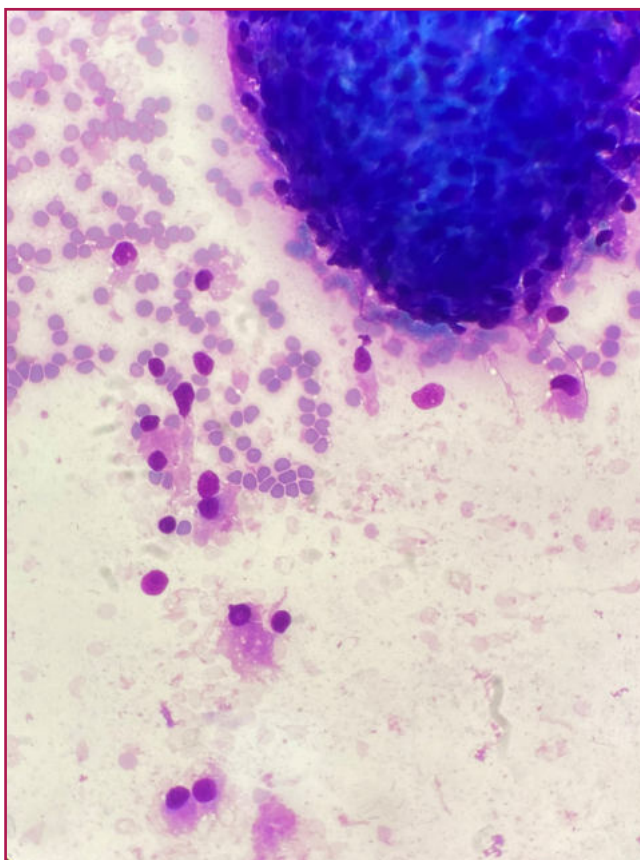


Figura 3. DQ (x40)

Con los hallazgos citológicos e inmunohistoquímicos se realiza el diagnóstico de POSITIVO PARA CÉLULAS MALIGNAS, COMPATIBLE CON CARCINOMA. Con un comentario: El perfil inmunohistoquímico sugiere que se trata de un carcinoma metastásico de células claras de origen renal, ya conocido.

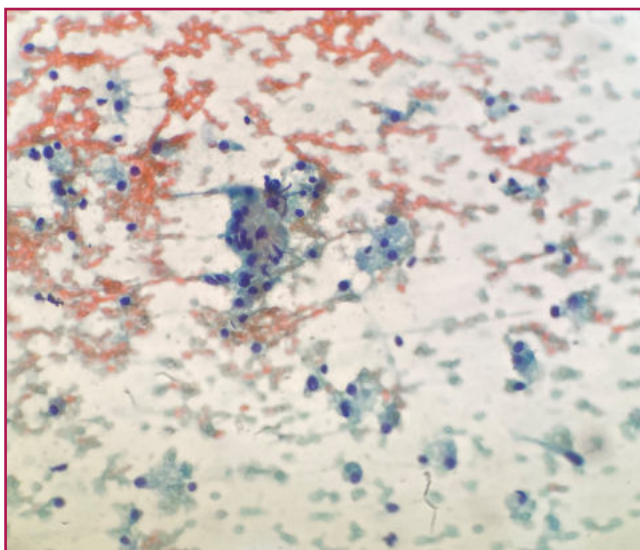


Figura 4. PAP (x40)

## DISCUSIÓN

Hay que tener en cuenta que algunos tumores hacen metástasis al páncreas. El más frecuente son los carcinomas de origen pulmonar, seguido de los linfomas y los carcinomas del tracto gastrointestinal, riñón y mama.

Las metástasis de linfomas y renales son casos difíciles, ya que puede crear un “pit-fall” en la valoración in situ dando un diagnóstico provisional de carcinoma primario.

Los tumores de origen renal suelen hacer metástasis de forma solitaria y/o en lesión polipoide en la ampolla duodenal o en los ductos pancreáticos.

## CONCLUSIÓN

Con este caso queremos remarcar la importancia de conocer la historia clínica del paciente y sus antecedentes.

Es tan importante un buen diagnóstico, como conocer el origen tumoral, ya que esto influye en el tratamiento y pronóstico del paciente.

Conocer antecedentes del paciente es importante para un correcto diagnóstico, e intentar preservar el mayor material posible para estudios posteriores. Hoy en día se hacen muchas pruebas complementarias, si conocemos los antecedentes, siempre podemos ir más directos al perfil inmunohistoquímico que queremos solicitar y tener material para futuras pruebas complementarias. ■

### Bibliografía

1. Surgical Pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas, 4th edition – Juni21, 2022; Authors: Robert Odze, Jonh Golblum.
2. Digestive System Tumours, WHO classification of tumours, 5th edition, volumen 1, 2019, Editorial Board.
3. WHO classification of tumours of endocrine organs, 4th edition, volumen 10, 2017; Edited by Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J.
4. WHO classification of tumours os the digestive system, 4th edition, volumen 3, 2010; Edited by Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND.

# DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL DE SÍNDROMES LIMFOPROLIFERATIVES AMB MORFOLOGIA PLASMABLÀSTICA

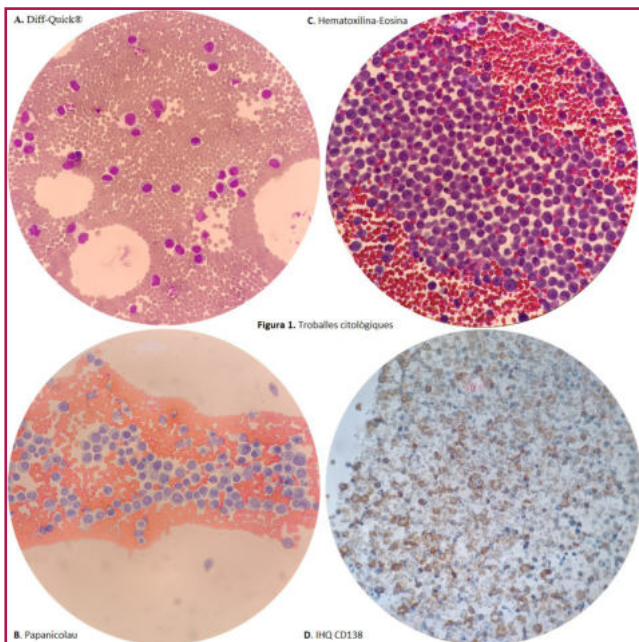
**B. Domenech; D. Mata; M. Barberà; B. Tomàs; R. Bosch.**  
Hospital de Tortosa verge de la Cinta; Tortosa.

## HISTÒRIA CLÍNICA:

Home de 81 anys, amb antecedent d'adenocarcinoma prostàtic, que consulta per dispnea i debilitat generalitzada. S'evidencia vessament pleural que es punxiona.

## Troballes citològiques

Extensions citològiques i bloc cel·lular amb fons hemàtic i molt cel·lulars, constituïts per abundant cel·lularitat de mida mitjana-gran d'aspecte plasmablàstic, citoplasmes basòfils, en ocasions amb discrets aclariments perinuclears i microvacuolització. Nuclis arrodonits o ovalats, majoritàriament lateralitzats amb irregularitats de la membrana nuclear, cromatina granular i nuclèol prominent. Presència d'abundants figures de mitosi i cossos apoptòtics.



**Figura 1.** Troballes citològiques. (A) Diff-Quick® (B) Papanicolau (C) Hematoxilina-Eosina (D) IHC CD138

L'estudi immunohistoquímic realitzat sobre bloc cel·lular demostra absència d'immunoexpressió per CD45, CKAE1AE3 i S100; negativitat per CD20 i PAX5 i tènue positivitat per CD79a. Positivitat intensa i difusa per OCT2 i BOB1, i negativitat per CD3 i CD5. Expressió intensa de CD138 i MUM1. Índex proliferatiu elevat, amb un ki67 del 80 %. LANA, EBER i ALK negatius. Presència de reordenament IgH amb patró monoclonal, i de c-MYC per FISH.

## DISCUSSIÓ:

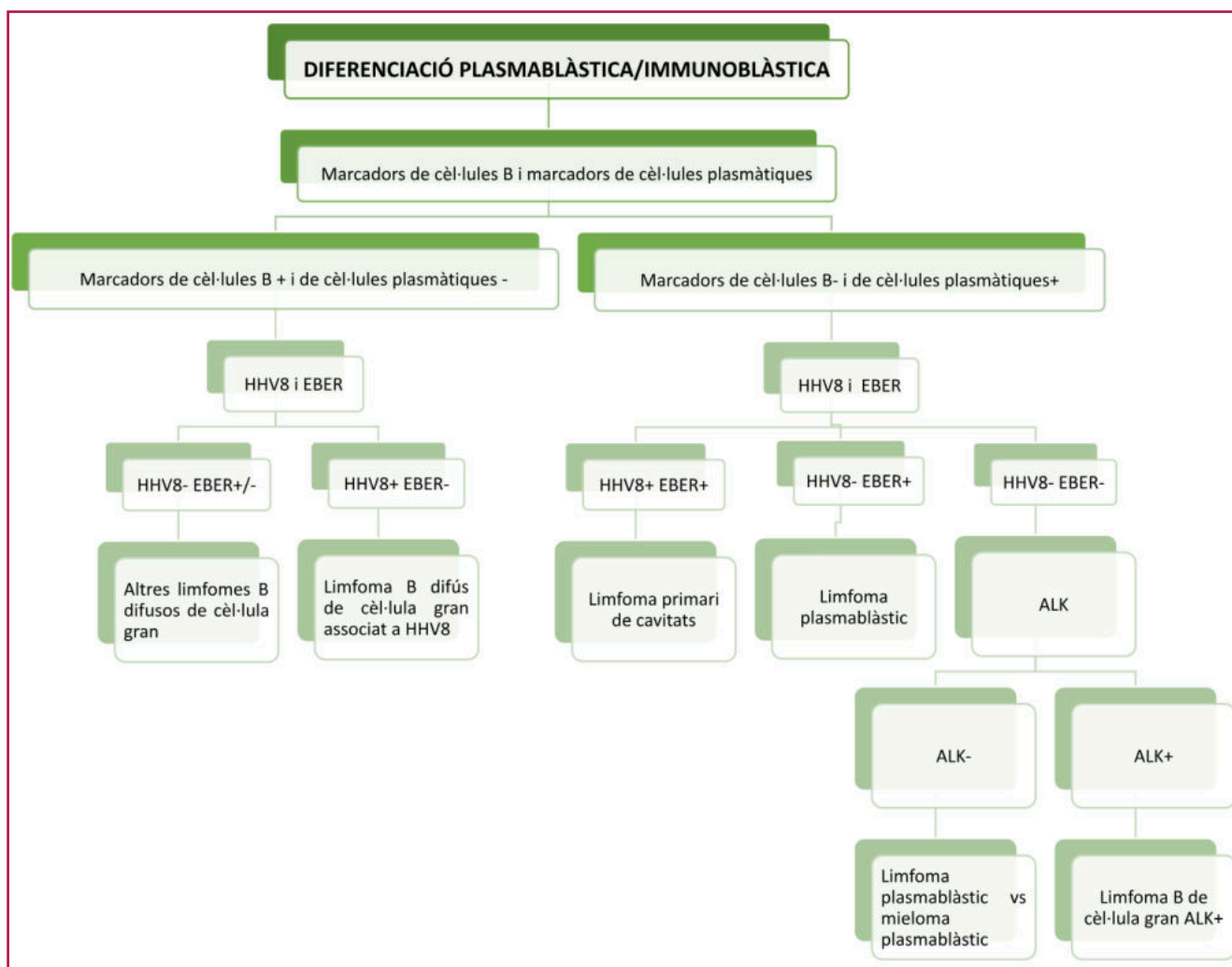
Donades les troballes citopatològiques, l'orientació diagnòstica inicial fou de procés limfoproliferatiu B de cèl·lula gran amb diferenciació plasmablàstica.

Dins aquest grup diagnòstic, el diagnòstic diferencial inclou: 1,2,3

- Limfoma plasmablàstic (LPB)
- Mieloma plasmablàstic/plasmacitoma plasmablàstic (MP)
- Limfoma primari de cavitats
- Limfoma B difús de cèl·lula gran (LBDCG) associat a HHV8.
- LBDCG ALK positiu
- LBDCG associat al virus d'Epstein Barr (LBDCG-VEB)
- LBDCG, NOS amb morfologia plasmablàstica.

En la valoració inicial d'aquests quadres resulta fonamental conèixer l'estat immunològic del pacient (infecció per VIH) i conèixer l'expressió d'EBER, HHV8 i ALK.1,2 En el nostre cas, tots aquests estudis van resultar negatius.

L'absència d'expressió de HHV8 descarta els limfomes associats a aquest virus (limfoma primari de cavitats i LBDCG-HHV8). La negativitat per marcadors B i EBER no és compatible amb un diagnòstic de LBDCG,NOS o LBDCG-VEB.



**Figura 2.** Algorisme diagnòstic per neoplàsies limfoproliferatives amb morfologia plasmablàstica

La marcada diferenciació plasmablàstica i la negativitat per marcadors B, HHV8 i ALK afavoreixen el diagnòstic de LPB; sense poder descartar la presència d'afectació per MP (important diagnòstic diferencial segons paràmetres clínic-analítics). (1,2) La classificació ICC de 2021 reconeix l'existència com a entitat provisional d'un limfoma de cavitats HHV8 i VEB negatiu en pacients amb vessaments crònics, freqüentment VHC+. (4)

El LPB és una neoplàsia agressiva constituïda per grans cèl·lules B atípiques amb morfologia plasmablàstica o immunoblàstica.

Afecta normalment localitzacions extraganglionars i representa un 1 % dels limfomes B de cèl·lula gran, així com el 2 % dels limfomes en pacients VIH+. Els homes es veuen afectats amb major freqüència (proporció 3:1), més sovint en adults.(1,2,3)

La majoria es desenvolupen en el context d'una immunodeficiència, freqüentment deguda a la infecció per VIH, teràpia immunosupressora o autoimmunitat, essent també descrits en pacients sense immunodeficiència. Un 80 % dels casos VIH+, mostren associació al VEB; disminuint aquest percentatge al 50 % en pacients no immunocompromesos. No hi ha expressió de HHV8.(1,2)

L'aspecte característic del LPB és una extensió citològica molt cel·lular, amb una població monomorfa de plasmablàstics i una quantitat variable de component plasmacític madur, sobretot en pacients VIH-.(1,2)

Les presentacions típiques solen mostrar morfologia en cel estrellat amb freqüents mitosis i figures apoptòtiques. No solen expressar marcadors immunohistoquímics convencionals de diferenciació B (CD19, CD20, PAX5); es descriu positivitat per CD45 i CD79 en el 30-50 % dels casos.

## RODA DE CASOS

Els factors de transcripció relacionats amb la línia B, BOB1 i OCT2 acostumen a ser positius, resultant eines útils per limfomes B amb pèrdua dels marcadors convencionals.

La majoria dels casos presenten immunoexpressió positiva pels marcadors de diferenciació plasmàtica (CD138 i MUM1). El ki67 és elevat, sovint superior al 90 % (1,2,3,5)

Les anomalies del gen MYC representen les troballes moleculars més freqüents, observant-se la sobreexpressió d'aquest gen fins en el 80 % dels casos, amb presència de reordenaments amb els gens de les immunoglobulines aproximadament en el 60 %; essent una troballa pràcticament exclusiva del LPB.1,2,3. ■

	CD45	CD20	PAX5	CD79a	OCT2	BOB1	MUM1	CD138	EBER	HHV8	ALK
Limfoma plasmablastic	Variable	-	-	Variable	+	+	+	+	+(60%)/-(40%)	-	-
Mieloma plasmablastic / Plasmacitoma plasmablastic	Variable	-	-	Variable	+	+	+	+	(rarament +)	-	-
Limfoma primari de cavitats	+	-	-	-	+	+	+	+	+(VIH+)/-(VIH-)	+	-
Limfoma B difús de cèl·lula gran HHV8+	Variable	Variable	Variable	-	No gaire estudiat	No gaire estudiat	+	-	-	+	-
Limfoma B de cèl·lula gran ALK+	+	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+
Limfoma B de cèl·lula gran Epstein Barr	+	+	+	+	+	+	+	Variable	+	-	-
Limfoma B difús de cèl·lula gran, NOS	+	+	+	+	+	+	+/-	-	-	-	-

Taula 1. Perfil immunohistoquímic de processos limfoproliferatius amb diferenciació plasmablastica

### Bibliografia

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours [Internet; beta version ahead of print]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2023, May]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 11). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/63>
2. Zhou J, Nassiri M. Lymphoproliferative neoplasms with plasmablastic morphology. Arch Pathol Lab Med. 2022; 146:407-414; doi: 10.5858/arpa.2021-0117-RA
3. Korkolopoulou P, Vassilakopoulos T, Milionis V, Ioannou M. Recent Advances in Aggressive Large B-cell Lymphomas: A comprehensive Review. Adv Anat Pathol. 2016; 23(4):202-243; doi: 10.1097/PAP.0000000000000117
4. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. 2022; 140 (11): 1229-1253; doi: 10.1182/blood.2022015851
5. Yin L, Xu J, Li M, Reddy V, Zhou Q, Liu H, Chu P, Zhang Q, Huang Q, Gao Z, Liang X, Wang H-Y, Pan Z. Oct2 and Bob1 are sensitive and specific markers in lineage determination of B cell lymphomas with no expression of conventional B cell markers. Histopathology. 2016; 69:775-783; DOI: 10.1111/his.13017
6. Koh J, Shin SA, Lee JA, Jeon YK. Lymphoproliferative disorder involving body fluid: diagnostic approaches and roles of ancillary studies. Journal of Pathology and Translational Medicine 2022; 56: 173-186; <https://doi.org/10.4132/jptm.2022.05.16>.



# ENDOMETRIOSI DE LA PARET ABDOMINAL

**M. Baqué-Alegre; C. Iglesias; L. Retamales; M. Montes; C. Pariente; J. Temprana-Salvado; S. Ramón y Cajal; C. Dinarés.**

*Secció de Citologia. Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari Vall d'Hebron; Barcelona.*

## CAS CLÍNIC

Presentem el cas d'una dona de 29 anys que consulta per l'aparició d'una tumoració dolorosa a la paret abdominal després d'un traumatisme accidental de 3 setmanes d'evolució i que es troba pròxima a l'extrem d'una cicatriu de cesària prèvia (10 anys) i sobre la que refereix la presència d'una petita tumoració no dolorosa des de 2 anys abans.

El TAC d'abdomen amb contrast mostra un nòdul per sobre el recte abdominal esquerre de caràcter sòlid, vascularitzat, heterogeni i espiculat, amb senyal Doppler en el seu gruix, d'aproximadament 30x10mm.

Se li realitza una PAAF de la qual s'obtenen 9 extensions citològiques i un bloc cel·lular.

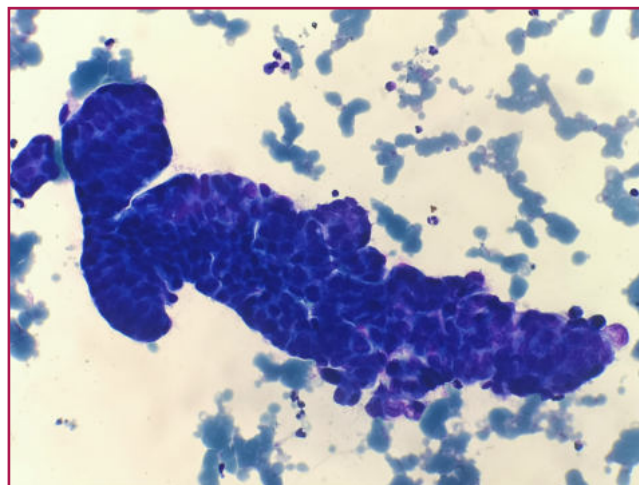
## Troballes citològiques

Les extensions citològiques presenten un fons hemàtic on s'observen grups tridimensionals i plaques de cèl·lules epitelials columnars de mida uniforme, amb nuclis rodons o ovals, cromatina fina, nuclèol discret i citoplasma moderat, acompanyades d'estroma subjacent amb nuclis afusats. El fons mostra macròfags carregats de pigment hemosiderínic i neutròfils.

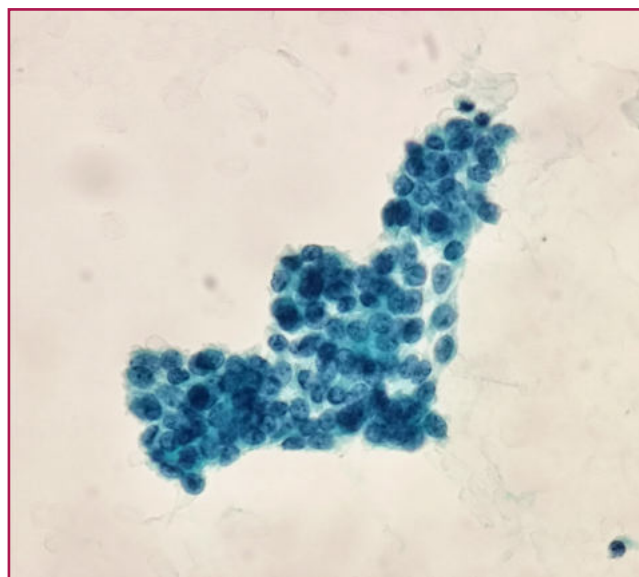
Es realitzen tècniques immunohistoquímiques sobre extensions citològiques i les cèl·lules epitelials presenten una expressió positiva per PAX8, CK7 i receptors d'estrogen. Les cèl·lules estromals tenen una expressió positiva per CD10 i receptors d'estrogen i negativa per CDX2 i CK20. El perfil immunohistoquímic obtingut ens orienta a un origen endometrial de la cel·lularitat observada.

## Diagnòstic

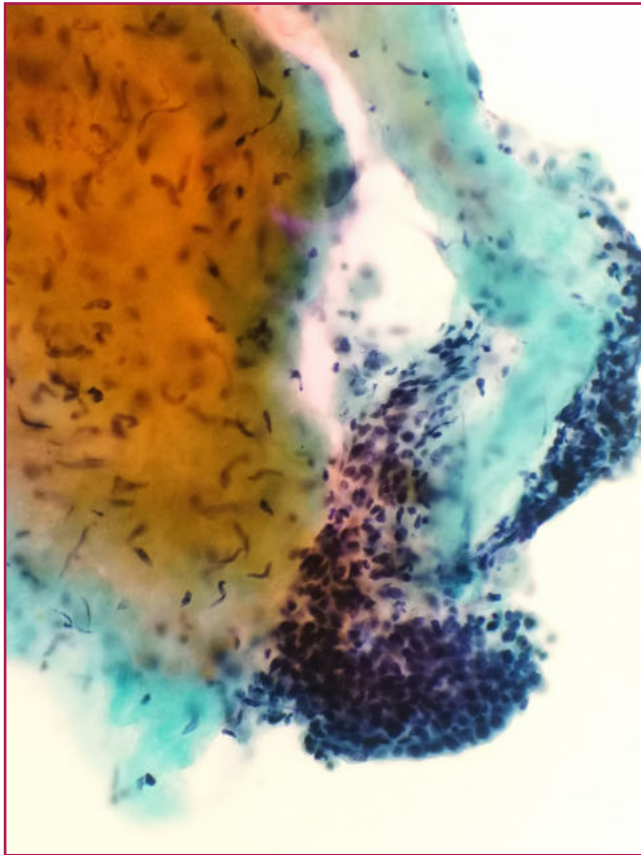
Compatible amb endometriosis, negatiu per cèl·lules malignes.



**Figura 1.** Grup tridimensional de cèl·lules columnars, DQ 40x.



**Figura 2.** Placa de cèl·lules epitelials, PAP 40x



**Figura 3.** Cèl·lules epitelials acompanyades d'estroma, PAP 40x.

## DISCUSSIÓ

L'endometriosis és una patologia ginecològica comuna en dones en edat reproductiva que consisteix en l'aparició i creixement de teixit endometrial fora de l'úter. Es troba afectant més freqüentment a òrgans de la pelvis o més rarament al tracte urinari, el tracte gastrointestinal, el tòrax i la paret abdominal. A la paret abdominal es dona principalment després d'una cirurgia ginecològica. Sovint es diagnostica erròniament a causa dels seus símptomes inespecífics, com dolor abdominal i inflamació.

L'endometriosis de paret abdominal apareix al voltant d'una cicatriu quirúrgica prèviament curada, que sovint segueix les cirurgies ginecològiques com la cesària i la histerectomia.

La seva aparició després d'una cesària és poc freqüent amb una incidència del 0,03 % al 0,4 %. Segons la teoria metastàtica, es desenvolupa secundàriament a la transferència de cèl·lules endometrials a una ubicació adjacent mitjançant manipulacions quirúrgiques, la disseminació hematògena o limfàtica. Sovint es subestima i confon clínicament amb una hèrnia, granuloma de sutura, tumor desmoide, fascitis nodular, lipoma, sarcoma o malignitat metastàtica. L'excisió quirúrgica àmplia amb col·locació d'una malla és el tractament d'elecció per aquests casos, i rarament reapareix.

El diagnòstic precís i precoç de l'endometriosis evita procediments diagnòstics innecessaris, sent la PAAF la tècnica d'elecció al ser senzilla i no invasiva, amb característiques citològiques específiques, i permetent excloure altres diagnòstics en els casos que es presenta com a una massa a la paret abdominal. La PAAF de l'endometriosis té un quadre citològic específic, mostra cèl·lules epitelials glandulars, cèl·lules estromals afusades i un nombre variable de macròfags carregats d'hemosiderina. Aquestes característiques poden variar segons els canvis hormonals cíclics: en la fase proliferativa, les cèl·lules glandulars es veuen en rusc d'abella compactes i semblen blanques, i les cèl·lules estromals afusades es troben en forma de cúmuls sincitials; en la fase secretora, les cèl·lules glandulars mostren un augment de la mida cel·lular i microvacuolació, i les cèl·lules estromals mostren un citoplasma abundant.

En la cel·lularitat observada en l'endometriosis es pot observar un ampli espectre de canvis morfològics, com poden ser metaplàsia escamosa, mucinosa o tubàrica, atípia nuclear durant la fase secretora en la cel·lularitat epitelial, o desenvolupament de canvis deciduais o mixoides en els elements estromals que cal saber reconèixer perquè poden donar lloc a un diagnòstic inexacte de neoplàsia maligna. La transformació maligna, encara que és rara, és una complicació documentada on s'inclou el carcinoma endometriode, el carcinoma de cèl·lules clares, el sarcoma, el carcinoma mucinos i el serós. ■

### Bibliografia

1. Divya A. Ail, Avinash R. Joshi, Irmeen Manzoor, Sukhada Patil, and Maithili Kulkarni. Fine-needle Aspiration Cytology of Abdominal Wall Endometriosis: A Meaningful Adjunct to Diagnosis. *Oman Med J.* 2018 Jan; 33(1): 72–75.
2. Machairiotis N, Stylianaki A, Dryllis G, Zarogoulidis P, Kouroutou P, Tsiamis N, et al. Extrapelvic endometriosis: a rare entity or an under diagnosed condition? *Diagn Pathol* 2013. Dec;8(1):194.
3. Pachori G, Sharma R, Sunaria RK, Bayla T. Scar endometriosis: Diagnosis by fine needle aspiration. *J Cytol* 2015. Jan-Mar;32(1):65-67..

# CARCINOMA ANAPLÀSTIC DE TIROIDE AMB CÈL·LULES RABDOIDES I ONCOCÍTiques

**Gisela Margarit Torras; Nadia Espejo Herrera; Montse Sardà Roca; Salma Al Galmaue El Masoudi; Maria Alejo Sánchez.**

*Consorci Hospitalari de Vic.*

## INTRODUCCIÓ:

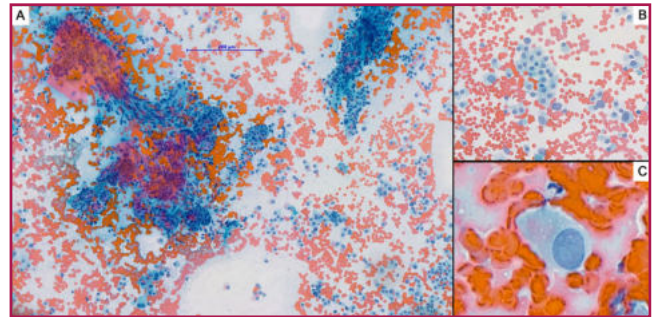
El Carcinoma Anaplàstic de Tiroide (CAT) és una neoplàsia maligna infreqüent (1-4 % dels carcinomes de tiroides), agressiva, composta, total o parcialment, per cèl·lules fol·liculars tiroïdals no diferenciades. Microscòpicament, el CAT pot estar constituït per cèl·lules epitelials, sarcomatoides i cèl·lules gegants. Es pot presentar com: paucicel·lular, angiomatoide, limfoepitelioma-like, amb cèl·lules petites, osteoclastiques i amb fenotip rabdoide (1). El CAT amb fenotip rabdoide és extremadament infreqüent, amb 16 casos reportats en la literatura segons la nostra revisió, 7 d'ells amb estudi citològic). Presentem un cas de carcinoma anaplàstic, rebut al nostre hospital, amb un component cel·lular amb fenotip rabdoide.

## CAS CLÍNIC:

Home de 71 anys amb massa cervical de creixement ràpid de 6 cm, sense altres símptomes. En l'ecografia s'observaven dos nòduls al lòbul tiroïdal dret de 6,2 cm (TIRADS 4a) i de 2,5 cm (TIRADS 3). Es practica una Punció-Aspiració amb Agulla Fina (PAAF) del nòdul més gran i s'envien 4 extensions a Anatomia Patològica, sense material per fer bloc.

## Troballes citològiques:

Extensions hemàtiques, sense col·loide, amb abundant cel·lularitat aïllada i en grups. S'identifiquen nombroses cèl·lules amb diferenciació oncocítica, així com cèl·lules aïllades que mostren anisocariosi, amb nuclis arrodonits, excèntrics, cromatina granular, nuclèols, ocasionals mitosis i escàs citoplasma dens (Figura 1). Amb aquestes troballes ens vam plantejar el diagnòstic diferencial morfològic entre: neoplàsia de cèl·lules oncocítiques, carcinoma medul·lar i carcinoma anaplàstic, com a primeres opcions.



**Figura 1.** A. Extensions amb abundant cel·lularitat en grups i aïllada, 10X, PAP. B. Cèl·lules amb diferenciació oncocítica, 20X, PAP. C. Les cèl·lules aïllades mostren nuclis arrodonits, excèntrics, amb nuclèol focal, anisocariosi i cromatina granular, 60X, PAP.

La manca de bloc cel·lular va impossibilitar la realització de tècniques complementàries i es va diagnosticar com: Bethesda V: SOSPITOS PER A MALIGNITAT.

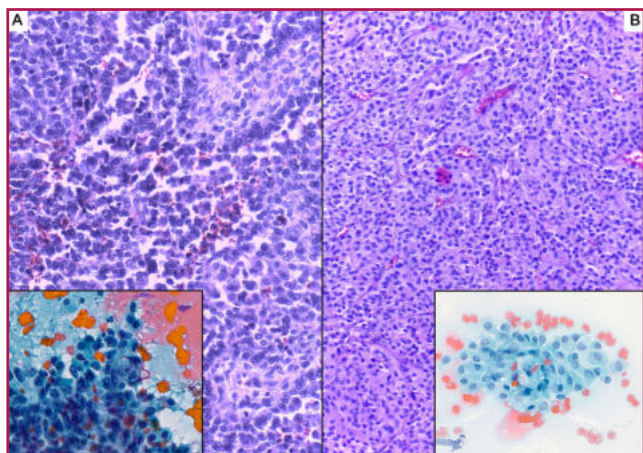
En una tomografia post-punció es va identificar creixement del nòdul del lòbul dret amb expansió endotoràcica i desplaçament de la tràquea, sense signes d'infiltració als òrgans adjacents, amb adenopaties paratraqueals dretes, peritumorals, i pretraqueals. Aleshores, es va procedir a una tiroidectomia total.

## Troballes histològiques:

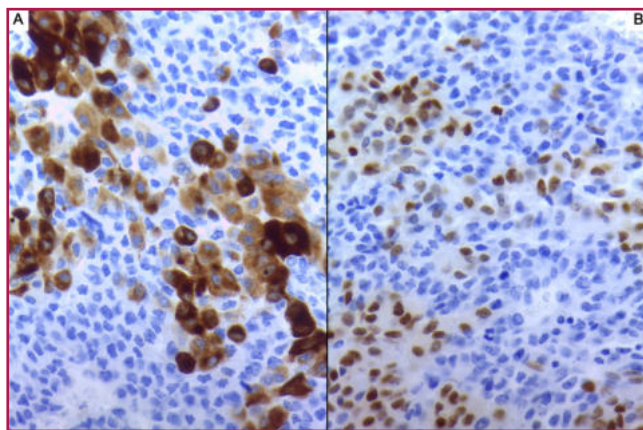
En l'hemitiroide dreta s'observava un nòdul de 7,5 x 6 x 5 cm, majorment ben delimitat, amb una zona irregular i hemorràgica que contactava amb el marge anterior. El tumor mostrava aspecte heterogeni, color rosat amb àrees groguenques-blanquinoses i focus hemorràgics. Al lòbul esquerre es va identificar un nòdul blanquinos de 0,2 cm.

Microscòpicament, la massa tumoral dominant corresponia a una proliferació de cèl·lules oncocítiques atípiques, focus de cèl·lules epiteloides indiferenciades, necrosi i mitosis atípiques i cèl·lules d'aspecte

rabdoide (Figura 2), que a l'estudi immunohistoquímic expressaven desmina i mioigenina (Figura 3).



**Figura 2.** Talls histològic amb cèl·lules anaplàstiques de característiques rabdoïdes (A) i amb diferenciació oncocítica (B), 20X, HE, comparades amb un grup de cèl·lules similars en l'extensió citològica 20X, PAP.



**Figura 3.** Positivitat per desmina, 40 X, (A) i mioigenina, 40 X, (B), en el component anaplàstic de l'hemitiroide dreta.

Els resultats de l'estudi immunohistoquímic realitzat es detallen en la Taula 1.

Biomarcadors Negatius (component anaplàstic)	Biomarcadors Positius (component anaplàstic)
CK AE1/AE3	
CK7	
CK19	
CK20	
TTF-1	
Tiroglobulina	
Tiroperoxidasa	
Calcitonina	
PAX8	
Cromogranina A	
CEA	
	p53
	Vimentina
	Desmina
	Mioigenina

**Taula 1.** Resultat de l'estudi immunohistoquímic sobre la peça de resecció (tiroidectomia). CK: Citoqueratina, TTF-1: Factor de Transcripció Tiroïdal 1, PAX8: Paired box gene-8 protein, CEA: antígen carcinoembriònic, p53: proteïna 53.

El diagnòstic histològic definitiu va ser: CARCINOMA ANAPLÀSTIC AMB ÀREES DE DIFERENCIACIÓ RABDOMIOBLÀSTICA, EN RELACIÓ AMB CARCINOMA ONCOCÍTIC AMB INTENSA PERMEACIÓ VASCULAR PERITUMORAL, al lòbul dret i un MICROCARCINOMA PAPIL·LAR, VARIANT FOL·LICULAR, al lòbul esquerre.

No es va detectar mutació en NRAS (codó 12, 13, 59, 61, 117, 146) ni BRAF (codó 600) al tumor del lòbul dret.

El pacient va començar quimioteràpia i fou èxitus, quatre mesos després del diagnòstic, per complicacions infeccioses, no relacionades amb la seva malaltia ni tractament.

## DISCUSSIÓ:

Amb aquest cas volem il·lustrar l'estudi citològic i histològic d'una neoplàsia molt poc freqüent com és el CAT amb cèl·lules rabdoïdes.

En l'estudi citològic, els aspirats dels CAT mostren entre moderada i marcada cel·lularitat que es distribueix en grups i aïllada. Les cèl·lules, solen ser epitelioides (rodones o poligonals) i/o fusocel·lulars. Com en el nostre cas, es poden veure formes plasmacitoides i rabdoïdes. Són característics els nuclis engrandits, irregulars, amb pleomorfisme extrem, cromatina en grumolls, nuclèol prominent i irregular, pseudoinclusions intranuclears, nuclis excèntrics, mutinucleacions i figures mitòtiques. Es pot trobar necrosi tumoral, inflamació extensa de tipus neutrofilic, teixit fibrós, i cèl·lules gegants tipus osteoclast (no neoplàsiques) (2).

En 22 a 78 % dels casos, el CAT coexisteix amb carcinomes de tiroïdes més o menys diferenciats, (carcinomes papil·lars, fol·liculars, de cèl·lules oncocítiques, medul·lars i altres). Aquest fet suggereix que el CAT podria provenir de la desdiferenciació d'un carcinoma ben diferenciats (2,3). El nostre cas podria haver-se originat del carcinoma de cèl·lules oncocítiques, al coexistir els dos tipus cel·lulars ja identificats en l'estudi citològic.

Una limitació va ser la manca de bloc cel·lular per a realitzar estudi immunohistoquímic, que es va fer a la peça quirúrgica. Les cèl·lules no diferenciades del CAT usualment mostren un fenotip epitelial (citoqueratina positiva) i poden estar desproveïdes de marcadors tiroïdals (tiroglobulina, TTF1, calcitonina, PAX8), positius en altres carcinomes de tiroïdes.

Els CAT amb fenotip rabdoide sovint mostren positivitats per vimentina, actina, mioglobina i negativitat per desmina, amb variacions en els pocs casos reportats (4,5). En el nostre cas el component anaplàstic no va mostrar positivitats per citoqueratines, ni marcadors tiroïdals, però sí per desmina, miogenina i vimentina, que confirmen la diferenciació rabdomioblàstica esmentada al diagnòstic definitiu. En neoplàsies amb morfologia rabdoide el diagnòstic diferencial ha d'incloure el carcinoma rabdoide amb deficiència d'INI-1 (SMACB1) (6).

Aquests carcinomes no solen mostrar expressió de desmina i miogenina, com en el nostre cas, però és un tipus de carcinoma que és important identificar, ja que els pacients poden ser candidats a teràpia dirigida. Les mutacions TP53, CTNNB1 ( $\beta$ -catenina), RAS (HRAS, KRAS i NRAS) i BRAF (V600E) s'observen fins a 80 %, 70 %, 50 % i 30 % dels casos respectivament en els CAT. L'anàlisi molecular del nostre cas (NRAS i BRAF) va resultar negativa.

Clínicament, el CAT és més freqüent en dones (D:H = 2:1), entre 60-70 anys. La majoria dels pacients presenten una massa dura que creix ràpidament i que pot comprimir el coll provocant dispnea, disfàgia, disfonia i dolor. El tumor envaeix localment les estructures circumdants en 70 % dels pacients i 75 % tenen metàstasis (principalment a pulmó, ossos i cervell). El tractament sol consistir en cirurgia i/o quimioradiació. L'alteració d'EGFR, VEGFR i ALK es pot utilitzar per a teràpia dirigida i alguns casos expressen PD-L1. La qualitat de la resecció, edat menor, tumors petits, unilaterals, i absència de metàstasi i d'invasió local són factors pronòstics favorables.

## CONCLUSIONS:

En casos tan infreqüents com el que presentem, el diagnòstic definitiu requereix forçosament l'estudi histològic de la peça d'exèresi, però l'estudi citològic és de gran importància per l'orientació diagnòstica-terapèutica i el fet de disposar de material de bloc cel·lular, per estudis immunocitoquímics o moleculars, afegeix valor a l'estudi citològic. ■

## Bibliografia

1. Ericson LA, Nosé V. Anaplastic thyroid carcinoma. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumours. Lyon: IARC; 2022. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 10). <https://publications.iarc.fr>.
2. Staerkel GA, Bishop JA, Shidham VB, and Zarka MA. Undifferentiated (Anaplastic) Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Thyroid. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology 2nd Edition. Springer International Publishing AG. 2018 S.Z. Ali, E.S. Cibas (eds.), 189-204
3. Lu YT, Huang HI, Yang AH, Tai SK. Thyroid carcinoma with rhabdoid phenotype: Case report with review of the literature. *Auris Nasus Larynx*. 2016; 43(6): 706-709. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anl.2016.03.006>
4. Bansal S, Sancheti S, Kaur S, Somal P, Kalra SK, Sali AP. Anaplastic thyroid carcinoma with rhabdoid phenotype: An unusual case and a comprehensive review. *Diagnostic Cytopathology*. 2020;1-6. <https://doi.org/10.1002/dc.24516>.
5. Olthof M, Persoon ACM, Plukker JTM, van der Wal JE, Links TP. Anaplastic Thyroid Carcinoma with Rhabdomyoblastic Differentiation: A Case Report with a Good Clinical Outcome. *Endocr Pathol*. 2008;19:62-65. DOI 10.1007/s12022-008-9017-3
6. Liu Z, Seshadri M, Gupta V, Papanicolau-Sengos A, Merzianu M. INI1-Deficient Thyroid Carcinoma is an Aggressive Disease with Epithelioid and Rhabdoid Phenotype. A Case Report, Survey of INI1 Expression in Thyroid Lesions and Literature Review. *Head Neck Pathol*. 2021;15(4):1246-1252. doi: 10.1007/s12105-021-01338-0.

# ABSTRACTS CONGRÉS CITOLOGIA

## ANÀLISI COMPARATIVA DE BLADDER EPICHECK® I CITOLOGIA D'ORINA EN EL CONTROL I SEGUIMENT DE PACIENTS AMB CARCINOMA UROTELIAL

Àlex Arrieta Legorburu<sup>1</sup>; Diego Olabarri<sup>1</sup>; Rubén Carrera<sup>1</sup>; Adrià Asensi Puig<sup>2</sup>; Joana Gallardo<sup>2</sup>; Paula Azuara Invernón<sup>2</sup>; Fabiana Aguirre Neira<sup>1</sup>; Carmen M Blazquez<sup>1</sup>; Berta Bella<sup>1</sup>; Gianni Ippoliti<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Servei d'Anatomia Patològica, Parc Taulí Hospital Universitari. UAB. Institut d'Investigació i Inn;

<sup>2</sup>Servei d'Urologia Parc Taulí Hospital Universitari. UAB. Institut d'Investigació i Innovació I3PT.

**INTRODUCCIÓ:** El test de Bladder Epicheck (BE) es planteja com una eina diagnòstica no invasiva útil per a reduir les cistoscòpies de control en pacients diagnosticats de carcinoma urotelial d'alt risc no musculoinvasivo (CUARNM).

Revisió dels resultats de la tècnica de BE en el nostre centre i comprovar la taxa de repetició de la mateixa.

Comparar els resultats del BE, la citologia en orina espontània simultània i la cistoscòpia posterior en pacients amb CUARNM.

**MATERIAL I MÈTODES:** Estudi observacional i retrospectiu d'una sèrie de 109 determinacions de BE en 83 pacients amb diagnòstic previ de CUARNM des del 2022 fins a l'actualitat. S'han comparat els resultats del BE amb la citologia d'orina simultània i la cistoscòpia posterior realitzada als casos amb BE positiu.

Es realitza la determinació de BE en orines espontànies. La valoració de les citologies es van basar en el sistema París.

**RESULTATS:** S'han revisat un total de 109 determinacions de BE corresponents a un total de 83 pacients, observant-se una taxa de repetició del 22,9 %, amb un total de 83 casos valorables.

Dels casos valorables, 74 van ser BE negatius (89,2 %) i 9 van ser BE positius (10,8 %). Dels positius, 5 van tenir resultats negatius en la citologia d'orina obtinguda simultàniament (55,6 %) i 4 van ser considerats positius (1 diagnosticat de cèl·lules de carcinoma urotelial d'alt grau (11,1 %) i 3 diagnosticats de cèl·lules atípiques [33,3 %]). A aquests 9 casos se'ls va realitzar cistoscòpia posterior: 4 dels 5 casos amb BE positiu i citologia negativa, no van presentar lesió macroscòpica (44,4 %) i 1 d'ells sí (11,1 %); 2 dels 4 pacients amb BE positius i citologia positiva, van presentar lesió cistoscòpica (50 %) i 2 estan pendents de realització de la prova (50 %). En 1 cas BE negatiu es va obtenir paral·lelament un diagnòstic citològic d'escasses cèl·lules atípiques.

**CONCLUSIONS:** En la nostra sèrie, la tècnica BE mostra una taxa de repeticions de 22,9 % i una concordança entre el BE i la citologia del 92,7 %. L'estudi de l'orina mitjançant BE ha permès diagnosticar un cas de recidiva de carcinoma urotelial que no s'ha detectat mitjançant citologia d'orina espontània. ■

## ANGIOSARCOMA EN CITOLOGIA: REPORT D'UN CAS I REVISIÓ DE LA LITERATURA

Lourdes Naranjo<sup>1</sup>; Eduardo Dacosta<sup>1</sup>; Abraham Lozano<sup>1</sup>; Miriam Baque<sup>1</sup>; Cristina Pariente<sup>1</sup>; Tamara de la Concepció<sup>1</sup>; Carmela Iglesias<sup>1</sup>; Jordi Temprana<sup>1</sup>; Santiago Ramón y Caja<sup>1</sup>; Cleofe Romagosa<sup>1</sup>; Carme Dinarès<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Servei d'Anatomia Patològica, Hospital Universitari Vall d'Hebron.

**INTRODUCCIÓ:** Els angiosarcomes són neoplàsies malignes vasculars poc freqüents (<2% de tots els sarcomes). Generalment, es desenvolupen en pacients amb limfedema crònic o que han rebut tractament radioteràpic previ. El diagnòstic d'angiosarcoma pot suposar un repte diagnòstic en mostres citològiques.

**DESCRIPCIÓ DEL CAS:** Home de 61 anys amb antecedents de melanoma acral metastàtic, BRAF

mutat, en tractament amb vemurafenib des de 2012 i remissió completa. El 2020 es diagnostica d'un angiosarcoma cutani, localitzat a extremitat inferior esquerra, amb amplificació de c-myc. El pacient rep quimioteràpia i posteriorment cirurgia. El 2022 presenta un vessament pleural bilateral. Es realitza toracocentesi i rebem 10 ml de líquid pleural hemàtic per a estudi citològic. Les extensions presenten un fons hemàtic amb escassa cel·lularitat epitelioides que es disposa de forma dispersa o formant petits grups. Les cèl·lules presenten nuclis irregulars, pleomòrfics i nuclèols prominents i el citoplasma és granular. El diagnòstic va ser de positiu per a cèl·lules malignes amb perfil immunohistoquímic positiu per a CD31, CD34, ERG i C-MYC i negatiu per a S100, HMB45, WT1 i BREP-4, confirmant el diagnòstic d'invasió per angiosarcoma.

**DISCUSSIÓ:** Les referències en la literatura d'invasió per angiosarcoma en líquid pleural són molt escasses.

En els casos de PAAF d'angiosarcoma publicats, les característiques citològiques mostren una morfologia variada, podent adoptar forma de fus, epitelioides, plasmocitoide, vacuoles intracitoplasmàtiques. El diagnòstic diferencial inclou altres sarcomes, carcinomes, neoplàsies hematològiques i melanoma. En l'angiosarcoma epitelioides les cèl·lules es disposen en llençols, formant estructures tubulars o en nius, amb mínima diferenciació vascular, imitant un carcinoma. El nostre pacient a més tenia un antecedent de melanoma. El melanoma sol ser més cel·lular, identificant-se uns

nuclèols prominents. La immunohistoquímica és fonamental per diferenciar si es tracta d'una progressió de l'angiosarcoma o una recaiguda del melanoma. Conèixer els antecedents patològics del pacient, la morfologia de l'angiosarcoma i els seus possibles imitadors permet orientar el diagnòstic ràpidament i iniciar un tractament. En pacients tractats amb inhibidors del BRAF (vemurafenib) s'ha observat el desenvolupament d'angiosarcomes cutanis associats a mutació de RET, no podent ser confirmada la seva presència en el nostre pacient. ■

### CATEGORITZACIÓ DE LES PUNCIONS DE GANGLI LIMFÀTIC SEGONS EL SISTEMA DE SYDNEY I AVALUACIÓ DEL RISC DE MALIGNITAT.

Joan Lop<sup>1</sup>; Imma Soler<sup>1</sup>; Emilia Romero<sup>1</sup>; Susana Calvo<sup>1</sup>; Amparo Quiñero<sup>1</sup>; Sandra Hoya<sup>1</sup>; Tania González<sup>1</sup>; Mònica Bautista<sup>1</sup>; Paz Andrea Molina<sup>1</sup>; Mónica Larrubi<sup>1</sup>; Ignacio Sánchez- Guerri<sup>1</sup>; Ana Isabel Álvarez<sup>1</sup>; Gina Parini<sup>1</sup>; Belén Lloveras<sup>1</sup>; Ivonne Vázquez<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital del Mar, Barcelona.

La punció aspiració amb agulla fina (PAAF) és una tècnica molt utilitzada per a l'avaluació d'adenopaties. L'any 2020 es va proposar el Sistema de Sydney per a estandarditzar els diagnòstics citològics dels ganglis limfàtics (GL), sota cinc categories: Categoria 1, No Diagnòstic (NDCat1); Categoria 2, Benigne (BCat2); Categoria 3, Atípic cel·lular/Infiltrat Limfoide Atípic de significat incert (AUS/ALUSCat5); Categoria 4 Sospitós de malignitat (SFMCat4); Categoria 5, maligne (MCat5).

**OBJECTIU:** Avaluar el risc de malignitat (ROM) associat a cada una de les categories de diagnòstic del sistema de Sydney en les citologies de gangli limfàtic del nostre centre i comparació respecte estudis previs publicats.

**MÈTODES:** Estudi retrospectiu. S'han revisat els diagnòstics citològics des de l'any 2017 fins el 2020

i s'han categoritzat segons el sistema proposat de Sydney. En els casos on disposàvem de biòpsia posterior, s'ha utilitzat el diagnòstic histopatològic com a gold standard per a calcular els paràmetres de rendiment i el ROM de cada categoria. **RESULTATS:** Del total de 779 mostres d'aquest període (701 pacients) disposàvem de les dades clíniques i patològiques de 566 mostres, corresponents a 513 pacients (151 homes i 362 dones). D'aquests, 54 casos (9.5 %) es van informar com a NDCat1; 279 (49.3 %) com a BCat2; 43 (7.6 %) com a AUS/ALUSCat3; 15 (2.6 %) com a SFMCat4 i 176 (31.5 %) com a MCat5. Disposem de biòpsia posterior de 215/566 casos. Es va avaluar concordança citohistopatològica en 209 casos, essent en 201 concordants (96.2 %) i 8 discordants (3.8 %). La sensibilitat global, l'especificitat i els valors predictius positius i negatius van ser del 98 %, el 93 %, el 95 %, el 98 %, respectivament. El ROM va ser del 0 % per a la NDCat1, 3.8 % per a la BCat2, 76 % per a la AUS/ALUSCat3, 90,1 % per a la SFMCat4 i 100 % per a la MCat5. Respecte a treballs similars publicats, els nostres resultats difereixen principalment en la NDCat1, donat que només es va biopsiar un únic cas.

**CONCLUSIONS:** La PAAF té una alta precisió diagnòstica de les diverses patologies del GL. L'aplicació de el sistema de Sydney ajudaria a aconseguir uniformitat i reproductibilitat en els diagnòstics citològics, així com a estratificar el ROM. ■

### CLASSIFICACIÓ DE LES PAAF DE GLÀNDULA SALIVAL SEGONS EL SISTEMA MILAN: EXPERIÈNCIA AL NOSTRE CENTRE

Maitane Pérez<sup>1</sup>; Xavier Morlius<sup>1</sup>; Jesús Pérez<sup>1</sup>; M<sup>a</sup> Lluïsa Surrallés<sup>1</sup>; Federico Garcia<sup>1</sup>; Clarisa González<sup>1</sup>; Patricia Pontes<sup>1</sup>; Adrià Lloret<sup>1</sup>; Luïsa Luizaga<sup>1</sup>; Carme Ferrer<sup>1</sup>; Xavier Tarroch<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa.

**INTRODUCCIÓ:** La Punció-aspiració amb agulla fina (PAAF) és la prova diagnòstica d'elecció per a lesions

de glàndula salival (GS). El Sistema Milan (SM) ha estat útil a l'estandarditzar la terminologia dels informes citològics. L'objectiu d'aquest treball és avaluar el risc de malignitat (ROM) a les diferents categories del SM, amb especial interès a les atípiques de significat indeterminat i neoplàsies de potencial incert de malignitat.

**MATERIAL I MÈTODES:** Hem estudiat 196 PAAF de GS, entre 2019 i 2022, informades amb el SM com a categoria I 60 (30,6 %), II 30 (15,3 %), III 13 (6,6 %), IVA 56 (28,6 %), IVB 22 (11,3 %), V 3 (1,5 %) i VI 12 (6,1 %). Es va

## ABSTRACTS CONGRÉS CITOLOGIA

calcular el ROM per categoria dels 104 casos (53 %) que tenim correlació cito-histològica.

**RESULTATS:** L'edat mitjana dels pacients és de 58 anys; homes 48 (46,2 %) i dones 56 (53,8 %). El nombre de casos per a cada categoria és: I 19 (18,3 %), II 12 (11,5 %), III 8 (7,7 %), IVA 38 (36,6 %), IVB 17 (16,3 %), V 3 (2,9 %) i VI 7 (6,7 %). El ROM per a cada categoria és I (15,8 %), II (0 %), III (50 %), IVA (0 %), IVB (11,8 %), V (100 %) i VI (100 %). La correlació Cito-histològica dels diagnòstics citològics Milan III i IVB es pot veure a les següents taules.

### III. ATIPIA DE SIGNIFICAT INDETERMINAT

Diagnòstic Biòpsia	Nº Casos (%)
Sialodentitis	1 (12,5 %)
Adenoma pleomorfe	1 (12,5 %)
Tumor Warthin	2 (25 %)
Carcinoma escamós metastàtic	1 (12,5 %)
Limfoma	3 (37,5 %)
<b>Total</b>	<b>8 (100 %)</b>

### IVB. NEOPLASIA DE MALIGNITAT INCERTA

Diagnòstic Biòpsia	Nº Casos (%)
Gangli intraparotídi	1 (5,9%)
Adenoma Pleomorfe	7 (41,1%)
Tumor Warthin	4 (23,5%)
Adenoma cèl·lules basals	1 (5,9%)
Oncocitoma	2 (11,8%)
Carcinoma escamós metastàtic	1 (5,9%)
ADK Polimorf	1 (5,9%)
<b>Total</b>	<b>17 (100%)</b>

**CONCLUSIONS:** Els informes de PAAF de GS utilitzant el SM demostren un alt grau de precisió diagnòstica i milloren el maneig clínic dels pacients. A la nostra sèrie, el ROM de les diferents categories concorda amb els resultats publicats, excepte en la III, on tenim un 50% de malignes, la majoria limfomes, i en la IVB on el 88,2% són benignes, la majoria tumors mixtes. ■

## ESTUDI CITOLÒGIC DE LES METÀSTASI DE MELANOMA EN GANGLIS AXIL·LARS

Gemma Fabra Pañella<sup>1</sup>; Carla Gómez Calberas<sup>2</sup>; Carmen Fernández-Cid Villasenín<sup>3</sup>; Míriam Castella Rufat<sup>4</sup>; Olga Luque Marcos<sup>5</sup>; Francesc Tresserra Casas<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratori de Citologia Hospital Universitari Dexeus.

**INTRODUCCIÓ:** El melanoma és un tumor derivat dels melanòcits que representa el 3% dels càncers i sovint debuta com una metastasi ganglionar. La seva detecció precoç és imprescindible, d'aquí la importància del reconeixement de les lesions metastàsiques. El seu diagnòstic és complicat atès que té molta capacitat d'imitar neoplàsies de tota mena, sovint es requereixen tincions immunocitoquímiques com el HMB45, el Melan-A o la S-100.

**CASOS CLÍNICS:** Des de l'any 1990 fins al 2022 van diagnosticar-se citològicament 5 metastasis axil·lars de melanoma en dones amb una edat mitjana de 45,6 anys i durant de l'estudi de lesions mamàries. En tres casos varen fer-se extensions citològiques convencionals (CC) i en els dos restants citologia líquida (CL) de puncions axil·lars ecodirigides, totes tenyides amb Papanicolau. Només disposem de tinció immunocitoquímica per HMB-45 en un d'ells. En cap d'elles va trobar-se pigment. En els casos 1, 2 i 3 van fer-se CC de puncions axil·lars a dones de 59 i 32

anys respectivament amb cel·lularitat dehiscent, de vegades agrupada, polimorfa, amb nombroses cèl·lules fusiformes (casos 1 i 3) i cèl·lules arrodonides (cas 2), pseudoinclusions intranuclears, cromatina granular i macronuclèols. Els casos 4 i 5 corresponien a dones de 47 i 38 anys respectivament, amb antecedents de melanoma. Les CL mostraven cel·lularitat dispersa i escassos grups, cèl·lules amb aspecte epitelioid, escassa o moderada quantitat de citoplasma microvacuolat amb nuclis rodons-ovalats, excèntrics, marcat polimorfisme i macronuclèols. Els casos 1 i 5 es van diagnosticar de melanoma, de lesió limfoblàstica-histiocitària en els casos 2 i 3, i el cas 4 en un primer moment es va orientar de metastasi d'adenocarcinoma mamari, posteriorment de melanoma amb la positivitats de HMB-45.

**DISCUSIÓ:** El melanoma és una neoplàsia que cal tenir present independentment de l'òrgan d'estudi. El seu diagnòstic és difícil, i encara més sense de pigment. Sovint s'observa cel·lularitat polimorfa que aparenta diferents estirps cel·lulars, dispersa, citoplasmes làbils, nuclis excèntrics i macronuclèols. La citomorfologia juntament amb la clínica, les proves d'imatge i els antecedents patològics ajudaran a encaminar el seu diagnòstic. I les proves immunocitoquímiques contribuiran a confirmar-lo. ■



## ESTUDI COMPARATIU DE L'EFICÀCIA DE LA CITOLOGIA CONVENCIONAL I BLADDER EPICHECK® EN LA DETECCIÓ DE RECURRÈNCIES EN EL SEGUIMENT DEL CARCINOMA UROTELIAL D'ALT GRAU

Alejandra De Carvalho<sup>1</sup>; Neus Fullana<sup>1</sup>; N.Baixeras<sup>1</sup>; E Vera<sup>1</sup>; Òscar Buisan<sup>1</sup>; Mar Varela<sup>1</sup>; Marc Serrallach<sup>1</sup>; Alexandra Matroero<sup>1</sup>; Lucía Puig<sup>1</sup>; Roger Llatjós<sup>1</sup>; Alicia Domingo<sup>1</sup>; Mar Requena<sup>1</sup>; Nerea Gálvez<sup>1</sup>; Francesc Vigués<sup>1</sup>; Lara Pijuan<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital universitari de Bellvitge.

**INTRODUCCIÓ:** El diagnòstic i seguiment de pacients diagnosticats amb carcinoma urotelial d'alt grau (CUAG) inclou la realització de citologies i cistoscòpies de repetició per la detecció de possibles recurrències. S'han desenvolupat proves moleculars per a intentar evitar o reduir la realització de tècniques invasives, entre elles el test Bladder Epicheck®.

**MATERIALS I MÈTODES:** Analtzàrem 580 mostres d'orina espontània entre l'abril de 2021 i el desembre de 2022. Es processaren paral·lelament per estudi citològic i molecular. Es realitzà citologia líquida (ThinPrep®) utilitzant els criteris diagnòstics del Sistema París. Bladder Epicheck® (BE) és un test molecular basat en el patró de metilació de 15 marcadors detectables en orina. Es realitza extracció d'ADN i posterior amplificació mitjançant rt-PCR. En funció del percentatge de metilació, les mostres es consideraren negatives si era <60% i positives si >60%.

**OBJECTIU:** Comparar l'eficàcia de cada tècnica per a la detecció de CUAG, carcinoma in situ i CUAG de vies urinàries superiors.

**RESULTATS:** De les 580 mostres, obtindrem resultat negatiu per ambdues proves en 472 casos. Resultats positius per ambdues proves en 53. En 55 casos hi havia discrepància entre el resultat de BE i el diagnòstic citològic: 17 de 33 casos amb BE positiu i citologia negativa es diagnosticaren en el seguiment de carcinoma (6 CUAG, 5 carcinomes uroteliales de baix grau, 4 carcinomes uroteliales in situ (CIS) i 2 CUAG de via urinària alta). 6 de 22 casos amb BE negatiu i citologia positiva es diagnosticaren posteriorment de carcinoma (4 CIS i 2 CUAG). L'estudi molecular presenta un menor percentatge de falsos negatius pels tumors uroteliales d'alt grau i de via urinària superior en comparació amb la citologia. La citologia mostra major precisió diagnòstica per a la detecció de CIS comparat amb l'estudi molecular.

**CONCLUSIÓ:** L'ús combinat de citologia i estudi molecular mitjançant BE mostra major eficàcia que la utilització d'una sola tècnica per separat. Donat el cost econòmic i de recursos humans que requereix la tècnica de BE en comparació amb la citologia, seria aconsellable delimitar amb major precisió el subgrup de pacients que es beneficiaria de la realització de l'estudi molecular. ■

## ESTUDI PILOT COMPARATIU ENTRE LA PUNCIÓ ASPIRATIVA GUIADA PER ULTRASONOGRAFIA ENDOBRONQUIAL I LA CRIOBIÒPSIA GANGLIONAR TRANSBRONQUIAL PER A L'AVALUACIÓ D'ADENOPATIES MEDIASTÍNIQUES

Oriol Gibert<sup>1</sup>; Roger Llatjós<sup>1</sup>; Pere Trias-Sabrià<sup>2</sup>; Alexandra Matroero<sup>1</sup>; Eider Rodiño<sup>1</sup>; Núria Baixeras<sup>1</sup>; Rosa López<sup>2</sup>; Marta Díez<sup>2</sup>; Marta Plana<sup>2</sup>; Gerard Jené<sup>3</sup>; Alejandro Lozano<sup>1</sup>; Laia Toll<sup>1</sup>; Pol González<sup>1</sup>; Fina Climent<sup>1</sup>; Andrea Venegas<sup>1</sup>; Lara Pijuan<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari de Bellvitge; <sup>2</sup>Servei de Pneumologia. Hospital Universitari de Bellvitge; <sup>3</sup>Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

**INTRODUCCIÓ:** La punció aspirativa transbronquial guiada per ultrasonografia endobronquial (USEB- PATB) és una tècnica mínimament invasiva ben establerta per a l'estudi d'adenopaties mediastíniques. Tanmateix, la quantitat de material obtingut pot ser limitada. Per quan es requereixen mostres més grans, per a la realització d'estudis moleculars o per al diagnòstic d'entitats

com el limfoma o la sarcoïdosi, s'ha dissenyat un nou procediment endoscòpic: la criobiòpsia ganglionar guiada per ecografia endobronquial (CrioEBUS). L'objectiu d'aquest estudi és valorar el rendiment de la nova tècnica i comparar-lo amb el de la USEB-PATB.

**MATERIAL I MÈTODES:** Estudi pilot desenvolupat entre setembre i desembre del 2022 amb 11 pacients, 7 homes i 4 dones entre 20 i 73 anys (mitjana de 52,5 anys). La indicació clínica fou la sospita de processos granulomatosos en 6 pacients, de pneumoconiosi en 2 i de malignitat en 3. Tots els pacients foren sotmesos tant a USEB-PATB com a CrioEBUS. S'obtingueren mostres de bloc cel·lular i histològiques. Les mostres foren digitalitzades amb l'escàner P1000 de 3D HISTECH i se'n va obtenir la superfície mitjançant l'eina de selecció d'àrea del software de SlideViewer. Es va comparar la superfície de teixit de la criobiòpsia amb la superfície del bloc cel·lular i s'estudià la concordança diagnòstica entre la USEB-PATB i la CrioEBUS.

**RESULTATS:** Les criobiòpsies van objectivar una

superfície mitjana de 12,63 mm<sup>2</sup> i els blocs cel·lulars una de 4,03 mm<sup>2</sup>. En 10 de les 11 USEB-PATB (90,9%) el diagnòstic fou concordant amb el de les criobiòpsies.

El cas discordant va correspondre a un pacient diagnosticat de sarcoidosi, on la criobiòpsia va ser decisiva. En un pacient amb adenocarcinoma de pulmó la criobiòpsia va aportar més material per a anàlisis moleculars.

**CONCLUSIONS:** La CrioEBUS és una bona tècnica que permet obtenir més quantitat de material parafinat que la USEB-PATB. Tot i això, el grau de concordança diagnòstica entre ambdues tècniques és alt.

Caldran més estudis per avaluar-ne la precisió diagnòstica, recordant que la USEB-PATB és una tècnica consolidada que permet mitjançant l'avaluació ràpida in situ (ROSE) garantir l'adequació de la mostra per a diagnòstic i eventuais estudis complementaris. ■

### FIBROADENOMA SOBRE TEJIDO MAMARIO ECTÓPICO AXILAR: A PROPÓSITO DE UN CASO

Elena Estarán Silván<sup>1</sup>; Javier Martín Herrero<sup>1</sup>; Lorena Guardia Dodorico<sup>2</sup>; Andrés Bitrian Del Cacho<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Hospital de Barbastro, Servicio de Anatomía Patológica;

<sup>2</sup>Hospital de Barbastro, Servicio de Ginecología y Obstetricia;

<sup>3</sup>Hospital de Barbastro, Servicio de Radiología.

**INTRODUCCIÓ:** Durante la embriogénesis, el engrosamiento bilateral del ectodermo desde los pliegues axilares anteriores hasta los pliegues inguinales, llamados líneas mamarias, evoluciona hacia tejido mamario. Solo el área pectoral se desarrolla normalmente hasta convertirse en senos normales. Pueden aparecer senos accesorios si el proceso de regresión es incompleto. Estos senos ectópicos pueden sufrir cambios similares a los senos normales. Aunque es común en el tejido mamario normal, la incidencia de fibroadenoma en el tejido mamario ectópico es rara. Además, si aparece en la axila o la ingle, puede simular clínicamente una linfadenopatía.

**CASO CLÍNICO:** Paciente de 41 años que acudió al hospital por un nódulo axilar derecho de reciente aparición. En el examen físico había un nódulo subcutáneo solitario, levemente doloroso, bien definido, móvil, de aproximadamente 2 cm en la axila derecha sin relación con la mama y un nódulo en cuadrante inferior externo de mama derecha. Ante la sospecha se realiza punción-aspiración con aguja fina

(PAAF) del nódulo axilar y biopsia con aguja gruesa (BAG) del nódulo en mama derecha.

**DIAGNÓSTICO:** La PAAF estaba constituida por abundantes grupos cohesivos células epiteliales con muy discreta atipia y muy escasa celularidad linfoide madura acompañante y el estudio inmunohistoquímico resultó positivo para CK19 y estrógenos, por lo que se informó inicialmente de metástasis de carcinoma. Posteriormente la BAG de mama derecha fue diagnosticada de fibroadenoma con focos de hiperplasia ductal usual, por lo que se reevaluó la citología realizando un estudio inmunohistoquímico con p63, que resultó positivo sobre células mioepiteliales, por lo que se reconsideró el diagnóstico como fibroadenoma sobre tejido mamario ectópico. El nódulo axilar derecho se extirpó por completo y el examen histopatológico confirmó el diagnóstico de fibroadenoma sobre tejido mamario ectópico.

**CONCLUSIÓN:** El fibroadenoma de mama ectópico es una neoplasia benigna rara que puede simular un ganglio linfático patológico clínicamente y en las imágenes y debe considerarse como un diagnóstico diferencial en la aparición de un nódulo axilar.

Además, este caso subraya el hecho de que, al igual que el tejido mamario normal, el tejido mamario ectópico también es susceptible a los mismos procesos patológicos. ■

### FORMANT CITOTECNÒLOGUES, "LA HISTÒRIA INTERMINABLE"

Rosa María Campos de Pablo<sup>1</sup>; Alexandra Matrero Ferrer<sup>1</sup>; Eider Rodiño Díaz<sup>1</sup>; Oriol Gibert Vigués<sup>1</sup>; Alba Zanca Càlix<sup>1</sup>; Alejandro Lozano Figueras<sup>1</sup>; Eva Mancebo Marco<sup>1</sup>; María Cruz García Díaz<sup>1</sup>; Àngels Hereu Nus<sup>1</sup>; Nuria Baixeras Gonzalez<sup>1</sup>; Roger Llatjos Sanuy<sup>1</sup>; Lara Pijuan Andujar<sup>1</sup>; Belen Lloveras Rubio<sup>2</sup>; Ana Funes Artiaga<sup>1</sup>; Antonia Bauzá López<sup>1</sup>; Pilar Gomez García<sup>1</sup>; Filomena Tolosa Perez<sup>1</sup>; Juan Enrique Ferrer Socarrás<sup>1</sup>; Isabel Català Costa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari de Bellvitge; <sup>2</sup>Hospital del Mar- Parc de Salut MAR

**INTRODUCCIÓ:** L'Escola de Citologia(EC) es crea l'any 1995 amb la finalitat de resoldre la necessitat dels Serveis d'Anatomia Patològica de disposar de citotecnòlogues ben formades. S'han format 143 alumnes, 103 de Catalunya, 39 d'altres comunitats, 1 de Venezuela; 25 biòlogues, 9 infermeres, 109 tècnics

superiors d'Anatomia Patològica i Citologia (TSSAPiC).

**OBJECTIUS:** Estudiar la utilitat de l'EC i confirmar la necessitat d'una formació més àmplia i complerta que la reglada per desenvolupar funcions de citotecnòloga.

**MATERIAL I MÈTODES:** Enquesta amb 22 preguntes, s'ha contactat amb 134 exalumnes de 143. Valoració de història laboral, activitat científica-formativa posterior i grau de satisfacció amb el curs. Resultats: S'han obtingut 121 respostes (90.3%). El 97.5%(118/121) han treballat com a citotecnòlogues, el 83.1%(98/118) en menys de sis mesos des de la finalització del curs; en l'actualitat el 78.8%(93/118) continua exercint. Actualment 73%(68/93) treballa a Catalunya, 26%(24/93) a altres comunitats autònomes i 1%(1/93) a l'estranger. El 66%(61/93) exerceix en la sanitat pública, el 31%(29/93) en centres privats i el 3%(3/93) en ambdós. El 62.7% comença amb contractes eventuais; actualment el 61% d'elles posseeix contracte indefinit/interi. El 61,2%(74/121) pertany a alguna societat científica, el 71.6%(53/74) a

la Societat Catalana de Citologia. El 80.2%(97/121) ha assistit a congressos i el 63.9%(62/97) ha presentat treballs. El 90.1% avalua el curs amb un  $\geq 8$  (0-10). El 90.9% consideren que la duració és suficient i 98.3% que la relació teòric-pràctica és adequada. El 82.6% considera insuficient el temps dedicat a la citologia a la formació prèvia (TSSAPiC); el 97.5% asseguren que amb les capacitats adquirides a l'Escola poden desenvolupar correctament el treball de citotecnòloga.

**CONCLUSIONS:** Les citotecnòlogues formades a l'Escola tenen una elevada inserció i estabilitat laboral. Son professionals en constant formació amb participació a societats científiques, assistència a congressos i presentació de treballs. El grau de satisfacció amb l'Escola de Citologia és alta i els hi ha permès realitzar la feina de citotecnòloga adequadament. El grau de satisfacció amb la formació rebuda en citologia com a TSSAPiC es baix, reforçant la idea de que és bàsica una formació reglada més àmplia o un curs posterior d'especialització. ■

## IMPROMPTES CITOLÒGIQUES I TALLS EN CONGELACIÓ: QUIN ÉS EL SEU PAPER AL DIAGNÒSTIC INTRAOPERATORI DE SNC?

M. Hernández-Salleras<sup>1</sup>; H. Iliev<sup>1</sup>; G. Mateu<sup>1</sup>; A. Pinedo<sup>1</sup>; C. Vásquez-Dongo<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta.

**INTRODUCCIÓ:** El diagnòstic intraoperatori de lesions del sistema nerviós central (SNC) és de vital importància per al maneig quirúrgic. Les tècniques amb les quals es pot realitzar, són les extensions citològiques i els talls en congelació. En aquest estudi es vol valorar la sensibilitat diagnòstica de la citologia en comparació amb els talls en congelació i el diagnòstic definitiu.

**MATERIALS I MÈTODES:** Estudi descriptiu i retrospectiu de casos intraoperatoris de SNC amb citologia (tenyides amb Hematoxilina-Eosina (HE) ràpida i Diff-Quick (DQ)) i tall en congelació (Hematoxilina-Eosina ràpida).

**RESULTATS:** De 199 biòpsies intraoperatories, s'identifiquen 60 amb citologia i tall congelat, dels quals 24 dones i 36 homes amb edats d'entre 21 i 83 anys (mitjana de 58,45 anys) i un predomini del sexe masculí del 60%. 51 casos mostraren correlació del diagnòstic citològic amb el diagnòstic final i 9 foren discordants, donant així una sensibilitat del 85%.

Els talls en congelació, 54 varen mostrar correlació amb el diagnòstic final i 6 foren discordants, amb una sensibilitat del 90%. La citologia va mostrar un índex d'exactitud diagnòstica per als tumors glials d'alt grau d'un 91% i els talls en congelació d'un 92,9%. La citologia va ser menys rendible amb mostres necròtiques i els talls en mostres hemàtiques. Tant la necrosi com el fons fibril·lar, foren més evidents amb la tècnica d'HE, no així les mitosis i inclusions nuclears, més evidents al DQ. L'atípia nuclear i pleomorfisme foren més evidents en les dues tincions citològiques que als talls congelats i mostraven estructures arquitecturals com la presència de vasos, Cossos de Psammoma, papil·les o rosetes encara que en la majoria dels casos, els detalls arquitecturals foren més evidents al tall en congelació.

**CONCLUSIONS:** Les extensions citològiques, són barates, fàcils i ràpides de fer, i mostren detalls cel·lulars i morfològics de més qualitat que als talls congelats, que pel contrari, donen millors detalls arquitecturals.

La citologia i els talls congelats són complementaris i a mesura que l'observador es familiaritza amb les particularitats de cadascun, s'aconsegueixen diagnòstics més acurats. En cas de disposar de poc material, la citologia té una bona sensibilitat diagnòstica. ■

### INSULINOMA PANCREÀTIC. A PROPÒSIT D'UN CAS

Miriam Cerdán <sup>1</sup>; Garazi Ayende <sup>1</sup>; Marta Serra <sup>1</sup>; Marc Montes <sup>1</sup>; Carme Dinarés <sup>1</sup>; Jordi Temprana <sup>1</sup>; Francesc Garcia <sup>1</sup>; Santiago Ramón y Cajal <sup>1</sup>; Carmela Iglesias <sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital universitari Vall d'Hebron.

**INTRODUCCIÓ:** L'insulinoma, és un tipus de tumor pancreàtic endocrí de les cèl·lules  $\beta$  dels illots. El 80% són únics i el 10% són malignes. Afecta a 1/250000 individus de mitjana edat, excepte la neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipus 1 (10% dels insulinomes) que esdevé en la tercera decada de la vida. El 90% dels casos presenten triada whipple: hipoglucèmia (glucosa sèrica  $\leq 50$  mg/dl), símptomes neuroglupènics i la millora dels símptomes una vegada normalitzada la glucèmia.

**MÈTODES:** Home de 71 anys que acudeix a consulta per control de mesotelioma on es troba una massa suprarenal i múltiples adenopaties hipermetabòliques. Posteriorment ingressa per a estudi d'hipoglucèmies presentant glucosa SRM 37 mg/dl, insulina 6.6 mU/L i peptid C 1,6 mg/ml. Es realitza ecografia intestinal amb contrast, manifestant una lesió única nodular de 15 mm en cap de pàncreas. Es realitza punció amb agulla fina (PAAF) transduodenal guiada per endoscòpia obtenint 14 extensions citològiques i un bloc cel·lular.

**RESULTATS:** Extensions hemàtiques, constituïdes per moderada cel·lularitat de mida mitja, amb nuclis

rodons o ovals amb cromatina grollera salpebrada, ocasional amotllament nuclear. Les cèl·lules es diposen en grups poc cohesius i dehiscent amb ocasionals agregats sincitials i nuclis amb efecte azzopardi. Perfil immunohistoquímic: cromogranina, sinaptofisina i insulina positius. L'índex proliferatiu mesurat mitjançant KI67 és del 1%. No s'identifiquen figures mitòtiques.

**DIAGNÒSTICS DIFERENCIALS:** Carcinoma acinar: Aspiració amb cèl·lules sueltas, acúmul acinars. Fons sense necrosis ni debris, nuclis nuus, citoplasmes granulars, nuclis centrals o excèntrics atípics amb nucleols prominents. Negatiu per a sinaptofisina i cromogranina, positiu per tripsina i citoqueratines. Carcinoma ductal: Abundant cel·lularitat, fons net, inflamatori, necròtic o mucinos. Atipia nuclear lleu o severa, cromatina grollera, elevada relació nucli citoplasma, macronuclèols contorns nuclears irregulars i mitosis. CK7, CAM5.2 i E-cadherina positius. Metastasis: CCP, neuroblastoma, CPT, TNE.

**CONCLUSIONS:** La PAAF mostra una alta especificitat tan en tumors malignes com en benignes. En aquest cas la concordança entre clínica, bioquímica, PAAF i les tècniques IMHQ es va poder arribar al diagnòstic definitiu posant en valor la PAAF. Tenir a l'abast tota la informació clínica és essencial per realitzar un bon diagnòstic citològic. ■

### MANEIG DEL LÍQUID ASCÍTIC AMB TUMOR DE KRUKENBERG

Esther Calvo Serrano <sup>1</sup>; Jana Pagès Baron <sup>1</sup>; Marta Roura Valls <sup>1</sup>; Marta Avila Terzi <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Germans Trias I Pujol

**INTRODUCCIÓ:** L'epònim "Tumor de Krukenberg" s'utilitza per designar una neoplàsia d'ovari, usualment bilateral i gairebé sempre d'origen metastàtic. Amb el temps s'ha descrit que els tumors primaris originaris de la metastasi, són principalment gastrointestinals sent el 76% d'origen gàstric, l'11% intestinal, entre d'altres. Aquest tumor es defineix clàssicament com una tumoració ovàrica amb una histologia característica, ja que conté abundants cèl·lules en anell de segell amb producció intracel·lular de mucina neutra o sialomucina dins l'estroma de l'ovari.

El tumor de Krukenberg és un tumor infreqüent, suposa del 30-40% dels càncers metastàtics a l'ovari i representa l'1-2% del total de les neoplàsies ovàriques. Aquest

tumor es presenta a una edat mitjana de 45 anys, sent el 70% de pacients que el pateixen tenen més de 40 anys i són de mal pronòstic.

**MATERIAL I MÈTODES:** Presentem el cas d'una dona de 51 anys, amb antecedents de neoplàsia d'estómac intervinguda el 2020 i annexectomia bilateral, a la qual se li practica paracentesis evacuadora per ascitis a tensió. Es remeten a AP 2 litres de material groc tèrbol. S'obtenen extensions amb papanicolau i bloc cel·lular.

**RESULTAT:** Les extensions mostren abundant cel·lularitat solta. Les cèl·lules presenten un nucli desplaçat a la perifèria per un gran vacúol citoplasmàtic solitari, les característiques cel·lulars suggereixen un diagnòstic compatible amb metastasi d'adenocarcinoma en anell de segell. El perfil immunohistoquímic de les cèl·lules neoplàsiques és positiu per a CDX2, Berp4 i CK 20 focal compatible amb tumor de Krukenberg ovàric.

**CONCLUSIONS:** La recerca exhaustiva d'un tumor extra

ovàric és fonamental en aquests casos. Tot i que en el nostre cas ja era primari conegut. Es recomana realitzar fibroscòpia digestiva a tota dona amb carcinoma bilateral, així com descartar lesions ovàriques en tot

càncer d'estómac. Cal dur a terme histoquímica amb marcadors com mucicarmins i PAS, que de ser positius confirmen el diagnòstic de tumor de Krukenberg. ■

### **METÀSTASIS GANGLIONAR AXILAR POR CARCINOMA SEROSO DE OVARIO DE ALTO GRADO (HGSC). PRESENTACIÓN DE UN CASO.**

P. Luizaga Velasco <sup>1</sup>; A. Raventós <sup>1</sup>; C. Forero <sup>1</sup>; M. Exposto <sup>1</sup>; A. Masip <sup>1</sup>; S. Martínez <sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona.

El carcinoma de ovario es el octavo cáncer más frecuente en mujeres. El 90% son tumores epiteliales, siendo el Carcinoma seroso de alto grado (70%) el más frecuente. La forma de diseminación más común es peritoneal. La afectación ganglionar eslocorregional, fundamentalmente ganglios pélvicos (47%) y para-aórticos (38%), siendo excepcional a nivel axilar.

**CASO CLÍNICO:** Mujer de 80 años, antecedentes patológicos de carcinoma seroso de alto grado ovárico izquierdo (en 2016: cirugía y quimioterapia) y Carcinoma ductal infiltrante G2 de mama derecha (en 2019: cirugía y radioterapia).

En 2022 se realiza control con PET-TC, identificándose adenopatía axilar izquierda hipermetabólica, que se punciona (PAAF).

**HALLAZGOS CITOLÓGICOS:** Las extensiones citológicas mostraron abundante celularidad dispuesta en grupos tridimensionales y cohesivos. Las células presentaban desproporción núcleo-citoplasmática, anisonucleosis y citoplasma amplio. Ante el diagnóstico de Positivo para células malignas, compatible con carcinoma se realiza estudio inmunohistoquímico con positividad para WT1 y negatividad para p53 y GATA

3, sugiriendo probable origen ginecológico.

**HALLAZGOS HISTOLÓGICOS:** La exéresis de la adenopatía puncionada, demostró infiltración por proceso neoplásico de características equiparables al estudio citológico, con patrón papilar. Inmunohistoquímicamente demostró positividad para CK7, CK19, WT1, PAX8, positividad focal para p16, p53 y RE. Los hallazgos morfológicos e inmunohistoquímicos fueron compatibles con Metástasis ganglionar de Carcinoma seroso papilar de origen ginecológico.

**CONCLUSIÓN:** El HGSC de origen ovárico, es el subtipo más frecuente y agresivo, con una mortalidad >70%. Suele diagnosticarse en estadios avanzados (80% estadio III-IV de la FIGO), por su curso clínico insidioso. Su diseminación es fundamentalmente por siembra peritoneal precoz, afectando estructuras adyacentes. Las metástasis ganglionares son locorregionales, pero puede metastatizar a nivel axilar.

En dicha localización es importante diferenciarlo de otros tumores, principalmente el de mama. En nuestro caso, teniendo en cuenta ambos antecedentes oncológicos y que las características morfo-citológicas pueden ser similares, la inmunohistoquímica es fundamental. Los marcadores como el GATA 3 y mamoglobina orientan un origen mamario, mientras que WT1, PAX8 un origen ovárico.

Adicionalmente la CK7, p16, p53, RE, RP se expresan en los HGSC. Destacar, por lo tanto, la importancia de la Historia clínica y la inmunohistoquímica en material citológico para un correcto diagnóstico. ■

### **MIOFIBROBLASTOMA INTRAGANGLIONAR EN ESTACADA (MIE): PRESENTACIÓ D'UN CAS AMB PAAF I CORRELACIÓ CITO-HISTOLÒGICA**

Carolina Estefanía Haro Haro <sup>1</sup>; Lucía Retamales <sup>1</sup>; Jenifer Roman <sup>1</sup>; Marta Serra <sup>1</sup>; Sofía Melgar <sup>1</sup>; Albert Hidalgo <sup>1</sup>; Anas Chaachou Charradi <sup>1</sup>; German Fliquete <sup>2</sup>; Carmela Iglesias <sup>1</sup>; Jordi Temprana Salvador <sup>1</sup>; Javier Hernández Losa <sup>1</sup>; Cleofé Romagosa <sup>1</sup>; Santiago Ramón y Cajal <sup>1</sup>; Carme Dinarès <sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Servei d'Anatomia Patològica, Hospital Universitari Vall D'Hebron, Barcelona; <sup>2</sup>Servei d'Anatomia Patològica, Hospital Universitari de la Ribera, Alzira-València.

**INTRODUCCIÓ:** MIE és un tumor mesenquimal benigne infreqüent dels ganglis limfàtics descrit per Weiss (1989). S'origina de cèl·lules del múscul llis i miofibroblasts. Es presenta a nivell inguinal en homes (2:1) entre 40-60 anys com a massa indolora de creixement lent. Les característiques citològiques i els criteris diagnòstics son poc coneguts. Es tractaten mitjançant exèresi quirúrgica amb excel·lent pronòstic. Materials i mètodes: Dona (57 anys), consulta per nòdul (3 x 2 cm) a angonal dreta. Per RMN el diagnòstic diferencial és mixofibrosarcoma vs leiomioma. Es realitza PAAF i posteriorment BAG.

**RESULTATS:** PAAF: extensions de fons hemàtic amb grànuls d'hemosiderina i grups de cèl·lules, sense atípia, fusiformes, monomorfes (citoplasma escàs, mal delimitat; nuclis ovalats, de cromatina fina, sense nuclèol) en relació a material acèl·lular central eosinòfil, amb imatges en estacada perifèrica sense mitosis i necrosis. S'observen limfòcits representatius de gangli limfàtic. S'estableix el diagnòstic diferencial entre: Schwannoma, leiomioma o metastasis. L'estudi immunohistoquímic (bloc cel·lular) mostra: vimentina (+), CKAE1/AE3 (-) sense poder realitzar noves tècniques. Diagnòstic citològic: Neoplàsia mesenquimal fusocel·lular de baix grau. BAG: mostra gangli limfàtic ocupat per proliferació de cèl·lules fusiformes disposades en feixos al voltant de material fibril·lar eosinòfil (fibres amiantoides) amb estacada

perifèrica. Estroma mixoide amb extravasació hemàtica i hemosiderina. Estudi immunohistoquímic: beta-catenina i ciclina D1 (+), CK AE1-AE3, EMA, proteïna S-100, CD34, MUC4, HMB45 i SS18 (-). PCR: es detecta la mutació CTNNB1 c.133T>C;(p.Ser45Pro)COSM5663.

**CONCLUSIONS:** MIE planteja reptes diagnòstics en la citologia PAAF. Els trets característics són: cèl·lules fusiformes, monomorfes, amb fibres amantoides centrals i pigment d'hemosiderina. La immunohistoquímica ajuda a establir el diagnòstic entre altres tumors mesenquimals de fusocel·lulars. El MIE presenta la mutació a l'exó 3 del gen CTNNB1, que al detectar-se pot contribuir al diagnòstic d'aquesta entitat. ■

### PAAF DE PARTS TOVES EN PEU : QUIST SINOVIAL, PRESENTACIÓ D'UN CAS I REVISIÓ DE LA LITERATURA

Marta Serra <sup>1</sup>; Garazi Allende <sup>1</sup>; Leydy Mayerly Aguilera <sup>1</sup>; Susana Ubalde <sup>1</sup>; Carmela Iglesias <sup>1</sup>; Jordi Temprana-Salvadó <sup>1</sup>; S. Ramón y Cajal <sup>1</sup>; Carme Dinarès <sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitari Vall Hebron.

**INTRODUCCIÓ:** Les lesions primàries del peu són poc freqüents i actualment les PAAF de parts toves són escasses, pel que la valoració del material obtingut en aquestes planteja una dificultat diagnòstica.

La PAAF de quists sinovials (ganglions) es realitza quan el diagnòstic no és clar per imatge.

**MATERIAL I MÈTODE:** Dona de 56 anys, que consulta per bultoma dolorós en dors del peu dret, clínicament s'orienta com a ganglió amb contingut sòlid amb baixa sospita de malignitat.

La RM, evidencia una tumoració lobulada (22 × 18 × 9 mm) de senyal heterogènia que posa en dubte un diagnòstic de benignitat, havent-se de considerar altres possibilitats. Es realitza PAAF de la lesió guiada per ultrasons, amb obtenció un material viscos i filant d'on realitzem 5 extensions citològiques (2DQ, 2PAP i 1TP).

**DIAGNÒSTIC CITOLÒGIC:** Les extensions presenten fons amb abundant material muco-mixoide, constituïdes per molt escassa cel·lularitat de nucli rodó i citoplasma evident, identificant-les com a cel·lularitat sinovial i histiòcits. No s'observen vasos, cèl·lules rodones ni fusiformes.

El diagnòstic citològic és: Negatiu per a cèl·lules malignes, compatible amb ganglió o quist sinovial.

**DISCUSSIÓ:** Els ganglions són les tumoracions benignes més freqüents de parts toves en peus i mans. En les lesions múscul-esquelètiques és important tenir en compte el fons amb material muco-mixoide o condroide per donar un diagnòstic precís que és la característica morfològica predominant pel qual hem de fer el diagnòstic diferencial amb: el mixoma (cel·lularitat escassa fusocel·lular i estrellada), el sarcoma fibromixoide de baix grau (petits feixos de cel·lularitat fusiforme), el mixofibrosarcoma (cel·lularitat pleomòrfica, cèl·lules gegants multinucleades, amb relació amb vasos curvilinis), liposarcoma mixoide (lipoblastes en anell de segell en relació amb plexes vasculars) i el condrosarcoma mixoide extra esquelètic (condròcits ocupant espais lacunars).

El diagnòstic de les lesions múscul-esquelètiques és difícil, però s'ha demostrat que un enfoc basat en patrons i combinat amb una correlació clínicopatològica millora la precisió diagnòstica. ■

**PUNCIÓ ASPIRACIÓ AMB AGULLA FINA GUIADA PER ULTRASONOGRAFIA ENDOSCÒPICA (PAAF-USE) DE PÀNCREES. ESTUDI RETROSPECTIU DE 8 ANYS D'EXPERIÈNCIA EN UN CENTRE TERCIARI.**

Eider Rodiño <sup>1</sup>; María Cruz García <sup>1</sup>; Javier Martínez <sup>1</sup>; Marina Gómez <sup>1</sup>; Alba Zanca <sup>1</sup>; Alexandra Matrero <sup>1</sup>; Núria Baixeras <sup>1</sup>; Roger Llatjós <sup>1</sup>; Nerea Gálvez <sup>1</sup>; Sonia García <sup>1</sup>; Judith Rodríguez <sup>1</sup>; Pau Vilurbina <sup>1</sup>; Oriol Gibert <sup>1</sup>; Garazi Allende <sup>1</sup>; Lara Pijuan <sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitari de Bellvitge.

**INTRODUCCIÓ:** La punció aspiració amb agulla fina guiada per ultrasonografia endoscòpica (PAAF- USE) amb la tècnica de Rapid On Site Evaluation (ROSE) és el mètode d'elecció per a la recollida de mostres i diagnòstic de lesions pancreàtiques, essent un procediment menys agressiu i amb menor morbi-mortalitat. Amb el sistema per diagnòstic citològic pancreàtico-biliar per la Papanicolaou Society of Cytopathology (PSC) és possible categoritzar les lesions en funció del risc de malignitat. Revisem els casos de PAAF- USE en el període de 2015 a 2022.

**MATERIAL I MÈTODES:** Revisió diagnòstica i classificació dels diagnòstics segons el Sistema PSC de 934 puncions de pàncreas des de gener del 2015 fins setembre de 2022 realitzades en el gabinet de eco-endoscòpies del nostre centre.

**RESULTATS:** El número de puncions durant el període d'estudi va ser de 1020 (107 el 2015, 127 el 2016, 112 el 2017, 112 el 2018, 125 el 2019, 105 el 2020, 153 el 2021 i 180 el 2022). 86 casos entre setembre i desembre 2022 no s'han inclòs a l'estudi descriptiu. Segons les categories de la PSC classifiquem 119 puncions (12,74%) com "No diagnòstiques", 216 (23,13%) com "Negatives", 53 (5,67%) com "Atípia", 75(8,03%) com "Neoplàsies", 35 (3,75%) com "Sospitoses de malignitat", 429 (45,93%) com "Maligne" i 7 (0,75%) com "Tumors Mesenquimals". La categoria de Maligne representa el major grup i el diagnòstic d'adenocarcinoma és el més representat. Vam identificar 10 casos de metastasis d'origen renal (4), gastrointestinal (3), pulmonar (2) i d'un sarcoma de parts toves.

Com casos infreqüents vam trobar un carcinoma escamós i un anaplàstic primaris de pàncreas, un limfoma de cèl·lules B, un sarcoma de cèl·lules de Langerhans i una neoplàsia de cèl·lules plasmàtiques.

**CONCLUSIONS:** S'observa una tendència a l'increment del nombre de casos analitzats per anys que concorda amb una major activitat en el gabinet d'eco-endoscòpia. La realització de la PAAF-USE en combinació o no amb el ROSE permet l'estudi de les lesions pancreàtiques obtenint molt bons resultats de qualitat i rendibilitat de les puncions. ■

**RESULTATS DEL PILOT D'IMPLEMENTACIÓ DEL CRIBRATGE DEL CÀNCER DE CÈRVIX AMB PROVA DE DETECCIÓ DEL VIRUS DEL PAPI-LLOMA HUMÀ (VPH) I AUTOMOSTRA.**

Irene Blázquez<sup>1</sup>; Lara Pijuan<sup>1</sup>; Esther Roura<sup>2</sup>; Núria Baixeras<sup>1</sup>; Clàudia Robles<sup>2</sup>; Rebeca Font<sup>3</sup>; Roger Llatjós<sup>1</sup>; Alexandra Matrero<sup>1</sup>; Eider Rodiño<sup>1</sup>; Noemía Álava<sup>1</sup>; Xavier Matias-Guiu<sup>1</sup>; Josep Alfons Espinàs<sup>3</sup>; Laia Bruni<sup>2</sup>; Paula Peremiquel-Trillas<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat; <sup>2</sup>Cervical Cancer Screening Programme, Cancer Epidemiology Research Program, Catalan Institute of Onco; <sup>3</sup>Pla Director d'Oncologia.

**INTRODUCCIÓ:** La transició d'un cribratge oportunista del càncer de coll uterí de dones de 30-65 anys basat en citologia a un poblacional basat en la detecció de VPH va coincidir amb la interrupció dels serveis sanitaris per la pandèmia, pel què es va impulsar la implementació de l'automostra. La primera fase del pilot (juliol 2021) s'inicia al Prat de Llobregat i al juny 2022 s'estén a més municipis de la regió metropolitana sud. L'objectiu d'aquest estudi és descriure els resultats de VPH d'alt risc (HPV-HR) i la citologia de triatge fins desembre

2022.

**MATERIAL I MÈTODES:** Les dones elegibles que demanen ser cribrades, reben un SMS per recollir el dispositiu d'automostra (Floqswabs (Copan)) a les farmàcies. Posteriorment la retornen a la farmàcia i s'envia al laboratori on es resuspenen manualment (5 ml Preservcvt (Hologic)), es vortegen i es realitza l'HPV-HR Cobas® HPV Test (Roche). En cas de positivitat es cita a la dona per recollir una citologia líquida (ThinPrep, Hologic), processament (T5000 Hologic) i tinció per diagnòstic.

**RESULTATS:** Fins al novembre 2022 i amb seguiment fins al gener del 2023, 2.489 dones van acceptar participar en el pilot d'automostra i 2.311 (92,8 %) la van recollir i retornar a les farmàcies. De les 2.279 mostres processades, 235 foren positives per a VPH-HR (10.3%). Entre les positives, 42 (17,9%) eren positives per VPH16, 7 (3,0%) per VPH18, i 186 (79,1%) per genotips d'alt risc no-VPH16/18. Es va realitzar citologia de triatge a 227 de 235 (96,6%) amb resultat citològic normal en 131 casos (57,7 %), 29 (12,8 %) ASCUS, 43 (18,9%) LSIL, 9 (4,0%)

ASC-H, 12 (5,3%) HSIL, i 2 AGC (0.9%). Una dona va anar a colposcòpia directament.

**CONCLUSIONS:** L'automostra és una alternativa vàlida per a la detecció de VPH-HR en el cribatge de càncer de coll uterí i pot facilitar la implementació de programes

de cribatge poblacionals i augmentar la participació de les dones. En el nostre estudi l'automostra ha estat molt acceptada entre les participants. Caldria comptar amb solucions tecnològiques que permetin automatitzar el procés de les automostres en el laboratori per al seu escalat en programes poblacionals. ■

### REVISIÓ DE TUMORS DE GLÀNDULA SALIVAL AMB PRESENTACIÓ DE CÈL·LULES PETITES/MITJANES, RODONES I BLAVES: A PROPÒSIT D'UN CAS.

Tamara Ruiz Barea<sup>1</sup>; Eva Maria Bailón Fernández<sup>1</sup>; Griselda Estragué Bartomeu<sup>1</sup>; Cèlia Orrit Brossa<sup>1</sup>; Isabel Sánchez Moya<sup>1</sup>; Antonio Urban Ramon<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Sant Jaume de Calella.

**INTRODUCCIÓ:** Presentem el cas d'un pacient de 74 a amb una gran tumoració laterocervical esquerra d'aparició sobtada fa 10 dies, amb paràlisi facial esquerra. Es punxa i la rebem com a punció de glàndula salival.

A la citologia es mostren cèl·lules petites/mitjanes i rodones amb escàs citoplasma, aïllades o en grups amb ocasional emmotllament nuclear i estiraments cromàtics. Aquesta descripció porta al plantejament de diferents diagnòstics diferencials compatibles amb aquest tipus de cel·lularitat. La presentació pretén revisar les diferents patologies benignes i malignes que afecten la glàndula salival o als ganglis intraparotidis que afegeixen més possibilitats diagnòstiques. Entre els diagnòstics diferencials estan els processos limfoproliferatius. En aquest cas, el diagnòstic definitiu en la peça quirúrgica va ser de limfoma de Burkitt. ■

### SEQÜENCIACIÓ DE NOVA GENERACIÓ EN CITOLOGIA: DESCRIPCIÓ DE LA NOSTRA SÈRIE EN CASOS D'ADENOCARCINOMA DE PULMÓ EN ESTADI AVANÇAT.

Lourdes Naranjo<sup>1</sup>; Eduardo Dacosta<sup>1</sup>; Sofia Melgar<sup>1</sup>; Marc Montes<sup>1</sup>; Jenifer Roman<sup>1</sup>; Susana Ubalde<sup>1</sup>; Miriam Cerdan<sup>1</sup>; Marta Serra<sup>1</sup>; Javier Hernandez-Losa<sup>1</sup>; Marta Sese<sup>1</sup>; Carmela Iglesias<sup>1</sup>; Jordi Temprana<sup>1</sup>; Irene Sansano<sup>1</sup>; Santiago Ramon y Cajal<sup>1</sup>; Carme Dinarès<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Servei d' Anatomia Patològica, Hospital Universitari Vall d'Hebron.

**INTRODUCCIÓ:** Les noves teràpies dirigides han modificat el maneig dels pacients oncològics millorant la seva supervivència. La citologia és sovint l'eina més accessible i ràpida per obtenir informació diagnòstica en pacients en estadis avançats. La seqüenciació de nova generació (NGS) en citologia permet analitzar diferents biomarcadors fins i tot quan la representació tumoral és escassa. En el processament de la mostra, és molt important la fase pre-analítica. L'objectiu d'aquest estudi és descriure el processament i els resultats obtinguts al nostre centre.

**MATERIAL I MÈTODES:** Es recullen dades de 39 pacients amb diagnòstic d'adenocarcinoma en estadi avançat, als quals es fa citologia per confirmar la presència de malaltia i estudi de biomarcadors (2021-2022). Referent a la fase pre-analítica, per a l'extracció

de DNA i RNA, les mostres es van obtenir principalment de l'extensió citològica (EC), citologia en medi líquid Thin Prep (TP) i en fresc mitjançant rentant amb cytolyt. El panell de NGS utilitzat va ser l'OncoPrint Assay (ThermoFisher Scientific) i, per considerar-se valorable, es va requerir més del 20% de representació tumoral a la mostra citològica i l'extracció de mínim 10 ng de DNA i RNA.

**RESULTATS:** EL 60% de les mostres citològiques s'obtingueren per la tècnica ultrasò endoscòpic bronquial (EBUS), el 14% procedien de líquid pleural, el 6% de líquid pericàrdic, l'11% de metastasis òssia i el 9% de pulmó. La majoria (93%) tenien un diagnòstic citològic inicial de càncer de pulmó de cèl·lula no petita. Pel que fa a la fase pre-analítica, en el 41% es va extreure el material de la mostra en fresc i rentada amb cytolyt, en 28% directament del TP, en 15% de l'EC i en un cas del bloc cel·lular.

Les mutacions de DNA trobades més freqüentment van ser KRAS i TP53, seguides d'EGFR i BRAF. A l'RNA, el 72% no van tenir alteracions i en el 10% no vam obtenir material suficient per fer una valoració.

**CONCLUSIÓ:** L'estudi de biomarcadors amb NGS en citologia ha demostrat bons resultats en la nostra sèrie i és especialment útil en aquells casos on és l'únic material que es pot obtenir. ■



## SEQÜENCIACIÓ MASSIVA (NGS) EN MOSTRES CITOLÒGIQUES DE CÀNCER DE PULMÓ. EXPERIÈNCIA D'UN HOSPITALTERCIARI

Eugenia Quiros <sup>1</sup>; Núria Baixeras<sup>2</sup>; Carlos Navas <sup>1</sup>; Sergi Villatoro <sup>2</sup>; Lara Pijuan <sup>1</sup>; Mar Varela <sup>2</sup>; Roger Llatjós <sup>1</sup>; Daniel Azuara <sup>3</sup>; Cristina Hinojosa <sup>1</sup>; Ramón Palmero <sup>3</sup>; Miguel Mosteiro <sup>3</sup>; David Cordero <sup>3</sup>; Ania Alay<sup>3</sup>; Laia Toll <sup>1</sup>; Ernest Nadal <sup>3</sup>; Concepción Lázaro <sup>3</sup>; Xavier Matias-Guiu <sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitari de Bellvitge; <sup>2</sup>Hospital Universitari de Bellvitge - Institut Català d'Oncologia; <sup>3</sup>Institut Català d'Oncologia.

**INTRODUCCIÓ:** L'estudi molecular en pacients amb Càncer de Pulmó (CP) en estadi avançat és un requisit imprescindible pel seu maneig i tractament. És recent l'acceptació del material citològic per l'anàlisi molecular. Presentem l'experiència del nostre centre realitzant NGS en aquest tipus de mostres.

**MATERIAL I MÈTODES:** Des del juliol 2021 fins al desembre 2022 s'estudiaren 514 pacients amb CP dels quals es van obtenir 109 (21.2%) mostres citològiques. L'extracció d'ADN i ARN fou de blocs cel·lulars i extensions citològiques utilitzant el kit d'extracció d'àcids nucleics AllPrep DNA/RNA FFPE (Qiagen).

47 mostres es seqüenciaren utilitzant el panell TruSight™ Oncology 500 (TSO) en un seqüenciador NextSeq 550Dx d'Illumina i 62 utilitzant el panell OncoPrint™ Precision Assay GX (OPA) en un

seqüenciador Genexus™ de ThermoFisher.

**RESULTATS:** Pacients estudiats: 109, 76 homes (69.7%), 33 dones (30.3%). Edat mitjana 65,8 anys (42-88). Origen de les mostres: 67 (61.4%) gangli limfàtic, 14 (12.8%) massa pulmonar, 12 (11%) líquid pleural, 7 (6.4%) suprarenal, 3 (2.7%) líquid pericàrdic, 3 (2.7%) raspallat bronquial, 2 (1.8%) massa paravertebral, 1 (0.9%) pàncrees. El diagnòstic citològic va ser: adenocarcinoma 80 (73.3%), carcinoma de cèl·lula no petita 23 (21.1%), carcinoma escamós 4 (3.6%), carcinoma pleomòrfic 1 (0.9%) i carcinoma de cèl·lula petita 1 (0.9%). En tots els casos on es rascaren làmines es va poder fer l'anàlisi molecular. En 2 (1.8%) el material va ser insuficient (blocs cel·lulars). Es van trobar alteracions accionables en els gens: KRAS 26 (23.8%) (TSO 3, OPA 23), EGFR 13 (11.9%) (TSO 7, OPA 6), ERBB2 7 (6.4%) (TSO 2, OPA 5), ALK 4 (3.6%) (TSO 3, OPA 1), BRAF 4 (3.6%) (TSO 2, OPA 2), MET 3 (2.7%) (TSO 1, OPA 2), RET 2 (1.8%) (TSO 2, OPA), ROS1 1 (0.9%) (TSO 28), FGFR1 1(0.9%) (OPA). 46 mostres (42.2%) (TSO 25, OPA 21) sense alteracions accionables.

**CONCLUSIONS:** El material citològic és excel·lent per realitzar tècniques d'NGS. Inclús amb el panell TSO que requereix més quantitat d'àcids nucleics. Del material obtingut del rascat de làmines s'obté un ADN i ARN de més qualitat que en mostres fixades en formol i incloses en parafina. ■

## TINCIÓ DUAL P16/KI67 EN DONES HPV POSITIVES AMB CITOLOGIA NEGATIVA EN CRIBRATGE DE CÀNCER DE COLL UTERÍ

Pablo Santiago Díaz <sup>1</sup>; Imma Soler Forn <sup>1</sup>; Amparo Quiñonero Inserte <sup>1</sup>; Susana Calvo González <sup>1</sup>; Emilia Romero Martos <sup>1</sup>; María Evangelina Patriarca Amiano <sup>1</sup>; Andrea Lisette Pazmiño Arias <sup>1</sup>; Andrea García Coscolluela <sup>1</sup>; Josep Maria Solé Sedeño<sup>2</sup>; Ana Isabel Álvarez Mancha <sup>1</sup>; Ivonne Vázquez De Las Heras <sup>1</sup>; Belén Lloveras Rubio <sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Servei de Patologia, Hospital del Mar, Barcelona; <sup>2</sup>Servei de Ginecologia i Obstetrícia, Hospital del Mar, Barcelona.

**INTRODUCCIÓ:** La detecció del virus del papil·loma humà (HPV) en el cribratge de càncer de cèrvix com a prova primària, converteix la citologia en una eina de triatge en dones HPV positives (HPV+). La tinció dual per a p16 i Ki67 (TD) és un marcador immunocitoquímic de la desregulació al cicle cel·lular causada pel HPV que comporta un major risc d'HSIL.

En la nostra àrea sanitària, a les dones HPV+ 16 i/o 18 se'ls fa colposcòpia, mentre que les HPV+ no 16/18 son remeses a colposcòpia si la citologia és positiva (ASCUS

o pitjor). En les dones HPV+ (no 16/18) amb citologia negativa es realitza TD per millorar la sensibilitat. L'objectiu d'aquest estudi és avaluar la utilitat de la TD en aquests casos.

**MATERIAL I MÈTODES:** Les mostres (període 2021-2022) van ser recollides en medi líquid (Thinprep, Hologic) i processades amb Cobas HPV test (Roche). En els casos HPV+ es va fer extensió citològica (T5000, Hologic) i screening assistit (Imager). En les 531 citologies HPV+ no 16/18, amb resultat citològic negatiu, es va realitzar TD (CINtec®PLUS, Roche). Es va considerar positiva (TD+) l'observació d'almenys una cèl·lula amb co-expressió citoplasmàtica de p16 i nuclear de Ki67.

**RESULTATS:** De les 531 TD, 495 (93,22%) es van valorar com negatives i 21 (3,95%) com positives. En 15 casos (2,82%) el material va ser insuficient. Dels 21 casos amb TD+, es va fer colposcòpia en 11 casos (52,38%), 6 d'aquests amb biòpsia (28,57% de les TD+, 54,54% de colposcòpies per TD+). En un cas, la colposcòpia no

va ser satisfactòria. En el total de colposcòpies amb detecció de lesió es van caracteritzar: un HSIL (4,76% de TD+), tres lesions escamoses intraepiteliales de baix grau (14,28% de TD+) i una biòpsia normal (4,76% de TD+).

**CONCLUSIONS:** La TD en la nostra sèrie ha augmentat la sensibilitat de la citologia per lesions d'alt grau en menys del 1% de les dones amb HPV+ no 16/18 sense lesió citològica. Els resultats són preliminars i un seguiment més llarg permetrà avaluar millor la seva utilitat com a marcador de progressió. ■

### UN ANY DE RAPID ON-SITE EVALUATION (ROSE) TIROÏDAL AL NOSTRE CENTRE

Padilla C<sup>1</sup>; Ferran A<sup>1</sup>; Olabarrí D<sup>1</sup>; Galceran AM<sup>1</sup>; Escoda MR<sup>1</sup>; Parra T<sup>1</sup>; Bella B<sup>1</sup>; Perez V<sup>2</sup>; Monmany R<sup>2</sup>; El Hamshari K<sup>2</sup>; Bella MR<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Servei de Patologia. Parc Taulí Hospital Universitari. I3PT. UAB. Sabadell.; <sup>2</sup>Servei de Diagnòstic per la Imatge. Parc Taulí Hospital Universitari. I3PT. UAB. Sabadell.

**INTRODUCCIÓ:** La valoració in situ del material citològic en punció-aspiració de tiroide ha estat implementada en molts centres, gairebé sempre amb resultats positius, però amb diferents experiències.

**OBJECTIU:** Avaluar la incidència de la ROSE en la taxa de puncions insuficients en el primer any que la realitzem, altres factors que poden influir i la inversió de recursos esmerçada.

**MATERIAL I MÈTODE:** Es realitza ROSE a les puncions tiroïdals, amb un màxim de tres passades per punció, recollint dades del temps empleat, l'operador i l'adequació del material. Es comparen els diagnòstics de la sèrie anual actual amb un període equivalent previ a la implementació de la ROSE.

**RESULTATS:** L'any anterior s'havien practicat 264 puncions amb una taxa d'insuficients del 21,59%. L'any de ROSE s'han realitzat un total de 211 puncions, 192 amb ROSE i d'aquestes, la taxa d'insuficients ha sigut del 13,54%. Les puncions han estat realitzades per tres ecografistes, un d'ells amb més de cinc anys d'experiència (4% d'insuficients) i dos d'ells amb col·laboració ocasional dels M.E.F. (13,7 i 15,96% d'insuficients). A la valoració in situ s'han considerat adequats 71 casos, tots ells han tingut diagnòstic i només 2 (2,8%) amb escassa representació de la lesió. Dels 121 casos que s'han valorat com a insuficients, el 21,4% han sigut Bethesda I i 13,4% amb escassa representació. S'estima que la ROSE ha estalviat aquest any la realització de 15 puncions i 3 biòpsies amb agulla gruixuda, li hem dedicat 56 sessions de 3 h aproximadament, amb un tècnic de laboratori i un citotècnic, el que suposa una mitjana de 24 minuts per punció i un total de 153,6 h de dedicació.

**CONCLUSIONS:** La implementació de la ROSE ha comportat una disminució de la taxa d'insuficients al nostre centre d'un 30%, amb una gran concordança dels diagnòstics provisionals i definitius i una dedicació aproximada de 3 h setmanals. L'experiència de l'operador és un factor rellevant. ■

### UTILITAT DE LA QUANTIFICACIÓ DE LES CÈL·LULES D'ALTA FLUORESCÈNCIA EN EL CRIBRATGE DE VESSAMENTS PLEURALS MALIGNES.

Escoda MR<sup>1</sup>; Gallardo J<sup>1</sup>; Nuez E<sup>2</sup>; Ferran A<sup>1</sup>; Olabarrí D<sup>1</sup>; Padilla C<sup>1</sup>; Moreno AB<sup>1</sup>; Blazquez C<sup>1</sup>; Parra T<sup>1</sup>; Silva LS<sup>1</sup>; Papaleo NF<sup>1</sup>; Bhambi I<sup>2</sup>; Ferreres JC<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Servei de Patologia. Parc Taulí Hospital Universitari. I3PT. UAB. Sabadell.; <sup>2</sup>Servei de Laboratoris Clínics. Hospital Universitari. I3PT. UAB. Sabadell.

**INTRODUCCIÓ:** L'estudi citològic del líquid pleural és el gold standard pel diagnòstic de vessament pleural maligne (VPM). Segons la literatura, el 15-35% dels líquids pleurals són malignes. El recompte cel·lular del líquid al laboratori mitjançant autoanализadors hematològics, permet la quantificació de les cèl·lules d'alta fluorescència (CHF), cèl·lules amb alta relació

nucli/citoplasma i alt contingut d'àcids nucleics. Degut a la presència de cèl·lules tumorals en aquest grup, està en discussió la utilització de les CHF com a cribratge de VPM previ a l'estudi citològic.

**OBJECTIU:** Avaluar la utilitat de la quantificació de les CHF en líquids pleurals, per poder cribrar els casos que requereixen estudi citològic. Descriure el resultat citològic dels líquids pleurals estudiats.

**MATERIAL I MÈTODE:** Estudi prospectiu i unicèntric de 247 líquids pleurals de pacients que se'ls realitza una toracocentesi per indicació clínica, exclouent els empiemes. Al laboratori es realitza recompte cel·lular de CHF amb analitzador hematològic Sysmex XN-9000 amb canal de líquids biològics. A l'estudi citològic es realitza tincions de Papanicolaou i Diff-Quick sense o amb bloc cel·lular i tècniques d'immunohistoquímica,

si es creu necessari. Es realitza anàlisi dels resultats amb corba ROC per avaluar la capacitat discriminativa de les CHF.

**RESULTATS:** Dels 247 líquids estudiats, 103 corresponen a dones i 144 a homes, amb una mitjana de 63 anys. Citològicament 197 (79,8%) han sigut negatius i 50 (20,2%) positius o sospitosos de malignitat: 27 d'origen pulmonar (20 adenocarcinomes), 5 d'origen mamari, 3 esofàgic, 3 pancreàtic, 2 ovàric, 6 limfomes i 4 sospitosos de mesotelioma. L'àrea sota la corba (AUC) de les CHF ha sigut de 0.8. De tots els casos, 219 han

obtingut un valor de  $\geq 3$  CHF, mentre que 28 un valor de  $< 3$  CHF, amb una sensibilitat del 100% i una especificitat del 14%, pel que s'ha considerat el valor de millor rendiment pel cribratge de VPM.

**CONCLUSIONS:** Aproximadament un 80% dels líquids pleurals estudiats han sigut negatius. Dels positius, l'adenocarcinoma de pulmó ha sigut l'etiologia més freqüent. En el nostre estudi, el valor de  $\geq 3$  CHF hauria suposat una disminució de l'11,3% d'estudis citològics, pel que podria ser d'utilitat pel cribratge de VPM. ■

### VALIDACION DE EXTENSIONES EN IMAGEN DIGITAL PARA EL DIAGNOSTICO EN CITOLOGIA CERVICO-VAGINAL.

Francesc Tresserra <sup>1</sup>; Gemma Fabra <sup>1</sup>; Olga Luque <sup>1</sup>; Miriam Castella <sup>1</sup>; Carla Gomez <sup>1</sup>; Carmen Fernandez-Cid <sup>1</sup>; Ignacio Rodriguez <sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitari Dexeus.

**INTRODUCCIÓN:** Todo sistema digital de interpretación de imágenes en patología debe de pasar una fase de validación para poder implementarlo. En patología digital existen varias guías de recomendación de cómo ha de ser esta validación. En citología no existen recomendaciones consensuadas.

**OBJETIVO:** comprobar la concordancia diagnóstica entre la observación microscópica (MI) y digital (DG) de preparaciones de citología cérvico-vaginal (CV) en un estudio de validación de la técnica.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Cinco citotécnicas (CT) han revisado 888 casos rutinarios de citología CV provenientes de la unidad de patología cervical de nuestro centro en un periodo de tiempo de 2 semanas. Los casos se observaron primero mediante MI y al finalizar el día se procedió a la observación DG de los mismos.

**RESULTADOS:** La mayoría de los diagnósticos correspondieron a benignidad (63.7%) o a procesos inflamatorios (11.9%) y un 24.3% correspondieron a la categoría lesión intraepitelial o malignidad (LIM). El coeficiente kappa global de concordancia fue fuerte (0.87). Entre las distintas CT fue casi perfecto en 2, fuerte en 2 y moderado en 1. En 18 casos (10%) hubo discrepancias entre técnicas en la categoría de LIM. En 10 (56%) ocasiones hubo un sobrediagnóstico en DG y en 8 (44%) un sobrediagnóstico en MI.

Solo en dos casos, la discrepancia diagnóstica supero un grado de diferencia entre lesiones, y fueron ASCUS o AGUS por DG y CIN 2 por MI

**CONCLUSIÓN:** En la validación de la imagen digital para el diagnóstico de citología CV en que hemos utilizado casos rutinarios durante un periodo temporal de dos semanas, observando los casos con ambas técnicas en el mismo día, aunque no de forma inmediata, hemos obtenido un grado de concordancia fuerte. Las discordancias obtenidas, en general, no se han considerado relevantes. ■

### VALOR DE L'ANÀLISI DE MUTACIONS GNAS I KRAS EN L'ESTUDI DE NEOPLÀSIES QUÍSTIQUES PANCREÀTIQUES. EXPERIÈNCIA EN UN CENTRE DE TERCER NIVELL.

Vanessa Escobedo Rodríguez <sup>1</sup>; Maria Rosa Escoda Giralt <sup>1</sup>; Tamara Parra Parente <sup>1</sup>; Anna Ferràn Gibert <sup>1</sup>; Montserrat Calvo Prieto <sup>1</sup>; Salvador Machlab Mashlab <sup>1</sup>; Joan Carles Ferreres Piñas <sup>1</sup>; Luisa Sofia Silva Alcoser <sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitari Parc Taulí.

**INTRODUCCIÓ:** Les neoplàsies quístiques

pancreàtiques són un grup variable de lesions que solen ser diagnosticades de manera incidental. La majoria són benignes, tanmateix, existeix un subconjunt que tenen un potencial de malignitat, y són les lesions mucinosas. Estàn descrites mutacions de GNAS/KRAS en les lesions productores de mucina. Descriuim els resultats de l'estat mutacional de GNAS/KRAS en el líquid de quists pancreàtics en una cohort de pacients del nostre centre.

**MATERIAL I MÈTODE:** Es van examinar les mostres

de líquids obtinguts de quists pancreàtics mitjançant PAAF guiada per EUS entre els mesos de maig/2021 i gener/2023. Addicional a l'estudi citològic, es van analitzar mitjançant PCR digital les següents mutacions: GNAS R201H, GNAS R201C y KRAS G12/G13.

**RESULTATS:** Es van analitzar 9 mostres, els quists van ser classificats clínica/radiològicament com a mucinosos en 7 casos (78%) i no mucinosos en 2 (22%). En 6 pacients (67%) es van trobar mutacions en GNAS i/o KRAS: 3 mostres (33.3%) van albergar mutacions en ambdós gens, 3 mostres (33.3%) mutacions només en KRAS i no es van trobar mutacions només de GNAS. En 3 pacients (33%) no es va detectar cap de les mutacions analitzades. Les mostres amb mutacions en GNAS i/o KRAS corresponien a citologies amb epiteli atípic, contingut quístic, material insuficient o sense material.

En els casos negatives per mutacions, la citologia va revelar troballes de pseudoquist, contingut quístic i un insuficient per diagnòstic. En 5 de 7 pacients (71%) catalogats inicialment com a lesions mucinoses, es van detectar mutacions en GNAS i/o KRAS; i en els 2 classificats com a no mucinosos es va trobar una mutació de KRAS (50%) i sense mutacions l'altre (50%).

**CONCLUSIONS:** Es van detectar mutacions de GNAS i/o KRAS en el 71% dels pacients catalogats clínica/radiològicament com a lesions mucinoses i en el 50% de les etiquetades com a no mucinoses. Pel que, l'anàlisi de mutacions en GNAS/KRAS és un mètode adequat que proporciona informació útil en l'estudi de les lesions quístiques pancreàtiques, fins i tot quan el material és escàs i no hi ha un diagnòstic conclouent en la citologia. ■

### VESSAMENTS MALIGNES D'ORIGEN HEMATOLIMFOIDE, UNA REVISIÓ DE 5 ANYS DELS LÍQUIDS PLEURALS AL NOSTRE CENTRE

Ahinoam Pinedo Estalayo <sup>‡</sup>; Yaiza Martin Gonzalez <sup>‡</sup>; Maria Hernandez Salleras <sup>‡</sup>; Brenda Samantha Pacheco Martinez <sup>‡</sup>; Xavier Pozo Ariza <sup>‡</sup>; Cristofer Nienow Pereira <sup>‡</sup>; Miriam Pinedo Estalayo <sup>‡</sup>; Victor Cancer Huerva <sup>‡</sup>; Carmen Vásquez-Dongo <sup>‡</sup>.

<sup>‡</sup>Hospital Universitari Dr. Josep Trueta.

**INTRODUCCIÓ:** Un dels reptes en la citologia de líquids amb hiperce·l·lularitat limfocitària és discernir entre un origen reactiu o neoplàsic. A les neoplàsies hematolimfoides els vessaments apareixen en un 10-15% dels casos, essent el vessament pleural el més freqüent. Els diagnòstics comuns són: leucèmia limfocítica crònica, limfoma fol·licular, limfoma de cèl·lules del mantell, limfoma B difús de cèl·lules grans (LDCBG), limfoma de Burkitt i infreqüentment el limfoma de Hodgkin.

**MATERIAL I MÈTODES:** Estudi descriptiu, retrospectiu dels líquids pleurals diagnosticats de procés limfoproliferatiu al nostre centre entre els anys 2016-2021.

**RESULTATS:** La incidència de vessaments pleurals amb processos hematolimfoides va ser de l'1,2%, amb una prevalença major al sexe masculí (1,5: 1) i una edat mitjana de 64 anys. De 1886 líquids pleurals, es varen identificar 23 casos: 10 (43,5%) sense classificació

del subtipus i 13 (56%) amb diagnòstic específic hematolimfoide: LDCBG (3), limfoma plasmablastic (3), limfoma marginal (2), limfoma primari de cavitats (1), limfoma fol·licular (1), Hodgkin clàssic (1), mieloma de cèl·lules plasmàtiques (1) i leucèmia mieloide aguda (1). Dels 13, a 10 es va poder realitzar immunohistoquímica al bloc cel·lular per arribar al diagnòstic definitiu, els 3 restants comptàvem amb diagnòstic previ. D'aquests 13: 7 es van confirmar posteriorment per biòpsia. Dels 23 casos estudiats, 13 van ser processos d'alt grau, d'aquests durant el seguiment dels pacients 12 (92%) van ser èxits. Les troballes citomorfològiques comunes van ser hiperce·l·lularitat i discohesivitat.

En cas de limfoma d'alt grau: irregularitat nuclear i pleomorfisme; Hodgkin clàssic: component polimorf amb cèl·lules de Hodgkin mononucleades, lacunars i momificades; Mieloma: cèl·lules plasmocitoides; Leucèmia: cèl·lules d'aspecte blàstic, nuclis lobulats amb anisocariosi i hiper Cromàsia.

**CONCLUSIONS:** El diagnòstic de malaltia hematolimfoide és possible en la citologia de líquids, fins i tot es dona com a primer diagnòstic de la malaltia sense biòpsia prèvia. L'ajuda més important per un diagnòstic específic és la història prèvia, la realització de tècniques complementàries com la immunohistoquímica, conjuntament amb la citomorfologia especialment evident als casos d'alt grau. ■

## 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 galeres.
- **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 galeres.
- **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 galeres.
- **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.

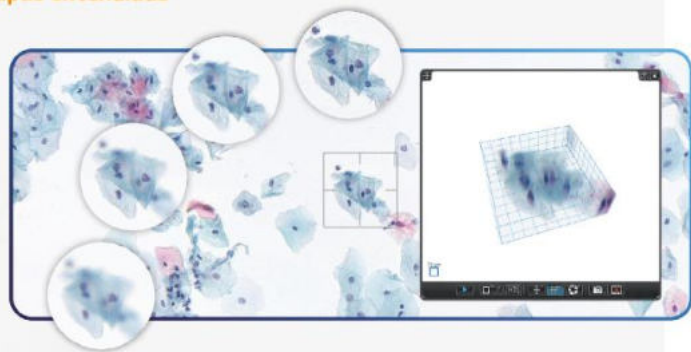
**Moltes gràcies**

## PANNORAMIC® Escáner inteligente para citología

Los escáneres inteligentes para citologías PANNORAMIC® proporcionan una resolución de imagen óptima y un cribado y análisis de calidad. El diagnóstico digital en la citología aumenta la precisión y la eficiencia del cribado. Ofrecemos colaboración en tiempo real y asistencia de IA.

### Plano Z y opciones de escaneo de capas extendidas

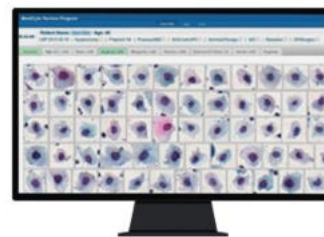
- Cribado de grandes volúmenes totalmente automatizado
- Control y supervisión remotos de procesos
- Diagnóstico preciso, fácil y rápido
- Solución de escaneado local o en red
- Teleconsultas



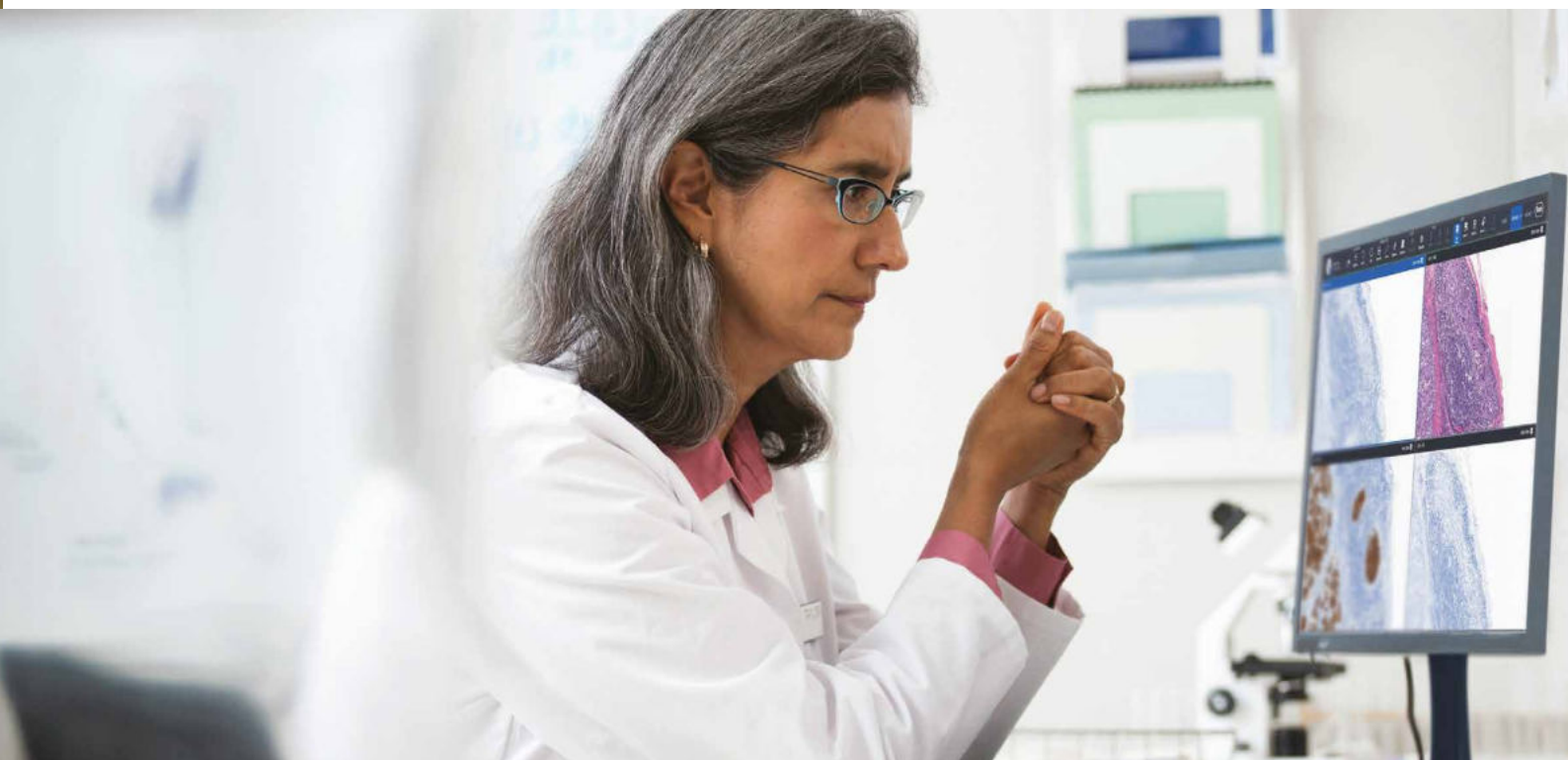
## Análisis de preparaciones completas Compatibilidad – Socios de ecosistema



**CYTOPROCESSOR®**  
Módulo de aplicación clínica



**BestCyte®** Módulo  
de aplicación clínica



# Imagina una solución única que pueda mejorar la precisión y la velocidad en el diagnóstico

## *Roche Digital Pathology*

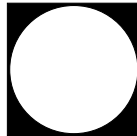
Combinando hardware, software y algoritmos de análisis de imágenes innovadores, la solución se centra en potenciar la visión y la capacidad únicas de los patólogos. Pregunte a su representante cómo la solución de patología digital de Roche puede ayudar a su laboratorio a experimentar el poder del diagnóstico de precisión.

**Para más información, visita [go.roche.com/digitalpathology](http://go.roche.com/digitalpathology)**





SOCIETAT  
CATALANA  
DE CITO  
PATOLOGIA



[www.citopat.cat](http://www.citopat.cat)

ISSN: 2013-5238