

CITOPAT.CAT

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

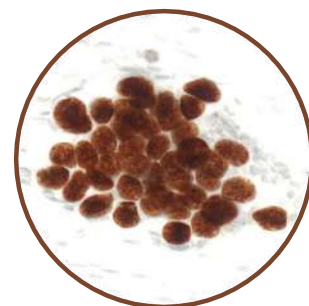
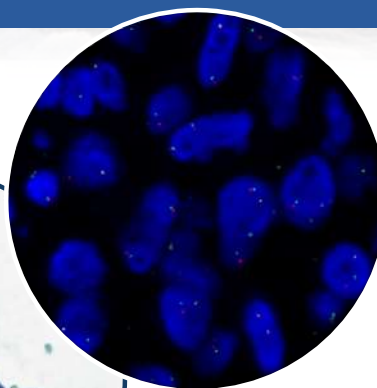
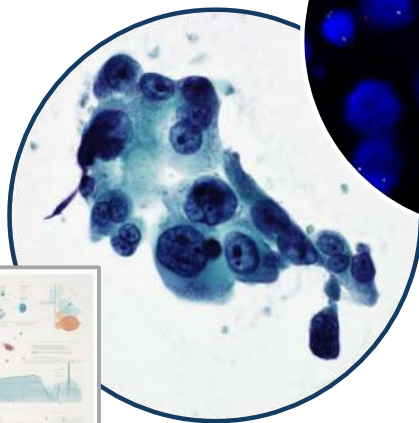
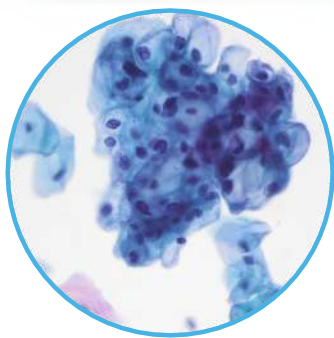
Any 2024 / Vol. 16

En aquest número:

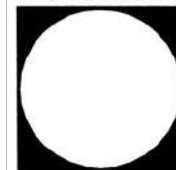
- Sessió: PDL1 en citologia, Teoria i casos pràctics
- Resident: Que he après amb aquest cas
- Sessió: Actualització en citopatologia biliopancreàtica
- Sessió conjunta: Patologia intervencionista
- Citocultural: Actualització en patologia mamària
- Citotècnics: Citotècnics
- Xarxes Socials: Uso de Twitter en citologia
- Roda: Roda de casos

Save the date
4-5 d'Abril 2025
SITGES

XIV Congrés
Societat Catalana de Citopatologia



**SOCIETAT
CATALANA
DE CITO
PATOLOGIA**



Editorial

Benvolguts companys, benvolgudes companyes

Ja tenim, de nou, el darrer número de la Revista Citopat.Cat amb la nostra activitat docent i formativa del curs 23-24 i nous articles originals. Aquest any únicament en format online!. Com ja sabeu, a partir d'aquest curs hem apostat per una opció més sostenible i ecològica. En aquest sentit, també estem treballant activament en la indexació de tots els números previs i així, que disposeu de tots els treballs de més manera àgil i accessible, facilitant la recerca per autor, paraula clau, etc.

Gràcies a tots els autors i a totes les autores per fer-ho possible; en primer lloc volem agrair a tots/totes els/les ponents d'aquest any per participar ja que sense el vostre esforç no podrien dur a terme els nostres cursos d'actualització. Com ja sabeu, aquestes ponències són les que donen cos a la nostra revista, compartint-se entre tots/totes els/les socis/sòcies. La revista, per tant, és el resultat de tot el que heu fet i del vostre l'esforç. També agrair tots/totes aquells/es autors/es que compartiu resultats o investigacions que queden plasmats com a articles originals. Us recordem que la revista sempre està oberta a que hi contribuïu amb qualsevol aportació científica que cregueu interessant.

La Junta segueix treballant per actualitzar les sessions i apropar-vos les novetats referents als temes capdavaners, per a garantir la millor formació continuada en Citologia. Teniu a la vostra disposició una adreça de correu electrònic de contacte, info@citopat.cat on també us convidem a suggerències de canvis, de temes d'interés (ja sigui per les sessions acadèmiques o posteriors activitats) o qualsevol altra qüestió que faci créixer la nostra societat científica. Totes aquestes aportacions seran molt benvingudes, doncs la nostra finalitat és contribuir al desenvolupament de la Citopatologia. No oblideu tampoc, que poc a poc, hem anat millorant la nostra web (www.citopat.cat), pel que us convidem a utilitzar-la, col·laborant amb les vostres idees, fotografies, etc.

Esperem que totes les activitats oferides aquest curs hagin estat profitoses i del vostre agrat.

A l'Abril del 2025 ens espera el nostre XIV Congrés de la Societat, aquest any a Sitges, on us esperem a totes i tots per compartir les sessions i activitats que estem preparant.

De nou, moltes gràcies a totes i tots per fer-ho possible

Afectuosament,

Dra. Ivonne Vázquez de las Heras
Presidenta de la Societat Catalana de Citopatologia

Junta directiva de la Societat Catalana de Citopatologia

PRESIDENTA
Ivonne Vázquez

TRESORER
Ignacio Sánchez

VICEPRESIDENT
Lluís E. Pons

VOCAL
Cristina Teixidó

PAST-PRESIDENTA
Lara Pijuan

VOCAL
Oriol Gibert

SECRETARIA
María Teresa Rodrigo

VOCAL
Jana Pagès

Comité Editorial Revista *Citopat.cat*

Ignacio Sánchez
Francesc Tresserra
Jordi Temprana

María José Fantova
Joana Gallardo

Edita: Societat Catalana de Citopatologia

Tots els drets reservats © 2024

ISSN: 2013-5238 B - D.L.: B-24.127-09

Maquetació: Raquel Tresserra Adzet

Foto de la coberta: Ivonne Vázquez de las Heras (Hospital del Mar)

Contingut

SESSIÓ

Conferència: PDL1 en citologia, Teoria i casos pràctics

Coordinadora: Cristina Teixido

RESIDENT

Que he après amb aquest cas

Coordinadora: Ivonne Vazquez

SESSIÓ

Actualització en citopatologia biliopancreàtica

Coordinadora: Maite Rodrigo

SESSIÓ CONJUNTA

Patologia intervencionista

Coordinadora: Laura López

CITOCULTURAL

Presentació sessió citocultural

Actualització en patologia mamària

Coordinador: Lluís Pons

SESSIÓ DE CITOTECNICS.

Coordinadors: Jana Pages i Oriol Gibert

XARXES SOCIALS

Uso de Twitter en citologia

Coordinadora: Lara Pijuan

RODA DE CASOS

Coordinadora: Dra. M. J. Fantova.

EL QUE ENS CAL SABER DE PD-L1 EN CITOLOGIA.

M. Carme Dinarès Fernández; Irene Sansano Valero.

Servei d'Anatomia Patològica; Hospital Universitari Vall d'Hebron; Barcelona

1. Introducció

El desenvolupament d'un càncer no és un fenomen que es doni de la nit al dia. En concret, per el càncer de pulmó sabem que calen diferents factors i el risc més gran perquè es desenvolupi, amb diferència, és el tabaquisme però, l'edat, l'exposició al radó, la contaminació ambiental, l'exposició laboral, el gènere, la raça i les malalties pulmonars preexistents també són factors importants a tenir en compte. Tanmateix, no totes les persones amb aquests factors de risc pateixen un càncer de pulmó, i algunes sense cap factor de risc conegut ho fan, cosa que indica la importància de les influències genètiques (1). Tots aquests factors actuaran en la iniciació, promoció i progressió de la neoplàsia que a nivell histològic esdevé evident en els canvis que pateixen cèl·lules i teixits com són: la hiperplàsia, displàsia, carcinoma in situ (lesions pre invasives) i el carcinoma invasor. Així doncs s'estableixen com a lesions pre invasives de l'adenocarcinoma, la hiperplàsia adenomatosa atípica i l'adenocarcinoma in situ i per el carcinoma escamós serien la displàsia de cèl·lules escamoses i el carcinoma escamós in situ (2).

Els distintius de la gènesis tumoral són les capacitats adquirides de cèl·lules, individuals o en grups, necessàries per la transformació en una entitat maligna. Cada neoplàsia les adquireix mitjançant diferents mecanismes i en diferents moments durant el curs evolutiu esglaonat del desenvolupament tumoral. Aquestes habilitats han estat descrites per Hanahan i Weinberg com: la insensibilitat als senyals anticreixement, l'autosuficiència en els senyals de creixement, evasió de l'apoptosi, el potencial replicatiu il·limitat, l'angiogènesi sostinguda, la invasió tissular i metastasi, la de modificar o "reprogramar el metabolisme cel·lular" i l'evasió de la destrucció pel sistema immune. A part d'aquestes, la "inestabilitat genòmica", és la base amb què els tumors aconsegueixen dotar-se d'aquestes capacitats, i la "inflamació" les promou (3, 4). Aquest procés està influït per una complexa interacció de genètica, conducta i factors ambientals, que poden augmentar el risc d'una persona a desenvolupar càncer.

L'heterogeneïtat molecular és un esdeveniment freqüent en càncer i és responsable de diversos problemes crítics en el diagnòstic i tractament dels pacients oncològics. Els tumors pulmonars es caracteritzen per tenir un alt grau d'heterogeneïtat molecular, associada a diferents mecanismes com la genètica, l'epigenètica i la no genètica. Es reconeixen diferents nivells d'heterogeneïtat en càncer: interpacients, que està relacionada amb la genètica i variacions fenotípiques, observades entre individus amb el mateix tipus de tumor; intratumoral, que fa referència a la diversitat subclonal de cèl·lules tumorals observades dins d'un mateix tumor; i la intertumoral, que és la diversitat entre tumor primari i les seves metastasis (5).

El carcinoma de cèl·lula no petita (NSCLC) és un dels tumors amb major taxa de mutacions. Els estudis de seqüenciació massiva (NGS) han demostrat un ampli espectre d'alteracions genètiques en NSCLC i un perfil genètic diferent segons el tipus histològic. Una mutació "driver" està causalment relacionada amb el desenvolupament del càncer i apuntar a un "inhibidor" específic per a aquesta mutació representa generalment una estratègia terapèutica amb èxit. Representen un punt clau en la gènesis tumoral i el tractament farmacològic amb inhibidors específics. En el NSCLC actualment es coneixen varies d'aquestes alteracions genètiques que tenen un fàrmac diana específic (6) (veure imatge 1). Per aquest motiu les guies recomanen la identificació de biomarcadors en pacients amb NSCLC entre els quals hi trobem PD-L1. Aquests biomarcadors essencials són: EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600E, PD-L1, NTRK, RET, KRAS i MET (7).

2. Patologia molecular en citologia, aspectes a tenir en compte.

La majoria de pacients amb NSCLC reben el diagnòstic en estadis avançats i per aquest motiu, en molts casos, es prefereix l'ús de tècniques mínimament invasives per obtenir una mostra del tumor, per això sovint la base del diagnòstic són mostres de citologia que jugarà un paper important en : diagnòstic, pronòstic, i en la informació de maneig de pacients.

Per tant, ens cal saber quin tipus de mostres citològiques utilitzem, com les hem de processar, quins són els factors pre-analítics que afecten els àcids nucleics i els resultats de les proves moleculars i quins són els tests moleculars més adequats aplicables a mostres de citologia (8).

Pel diagnòstic de càncer de pulmó s'utilitzen dos tipus de mostres citològiques:

- Citologia Exfoliativa: esput, bronc aspirat, rentat bronc alveolar, raspallat bronquial i líquid pleural.
- Citologia per punció aspiració amb agulla fina (PAAF): de lesions pulmonars, d'adenopaties mediastíniques i para hilars i de lesions metastàtiques (os, glàndules suprarenals, teixit subcutani, etc).

Un bon maneig en el processament d'aquestes mostres ens permetrà controlar les variables pre analítiques, que tenen un efecte important de cara a l'obtenció de bons resultats de les tècniques complementàries com les de biologia molecular. Cada tipus de processament presenta uns avantatges i uns inconvenients alhora de realitzar tests moleculars i s'han de conèixer per poder escollir el tipus de mostra i processament més adequats al test que vulguem utilitzar (8). Algunes guies ja indiquen que els frotis directes assecats a l'aire o fixats en etanol i la citologia en base líquida són adequats per proves moleculars (9).

3. Què és PD-L1?

El PD-L1 és un receptor transmembrana que de manera fisiològica actua com a punt de control immunitari per prevenir atacs immunològics nocius als autoantígens durant una resposta immune. Així doncs, la resposta immune queda frenada per mecanismes de senyalització intracel·lulars que regulen negativament les cèl·lules immunes efectores induint la regressió i esgotament de les cèl·lules T. Aquesta proteïna s'expressa en molts tipus de cèl·lules com, les cèl·lules presentadores d'antígens (APC), els limfòcits T i B, els monòcits i les cèl·lules epitelials (10).

PD-L1 s'activa en resposta a les citocines pro inflamatòries, aquestes cèl·lules augmenten l'expressió de PD-1. La unió de PDL1 a PD-1 activa la via de senyalització per sota del receptor de PD-1 a les cèl·lules T, inhibint així la proliferació, generació, alliberament i citotoxicitat de citocines de cèl·lules T (10).

Regulant l'expressió PD-L1, alguns tumors utilitzen d'aquesta via com a mecanisme per desactivar els punts de control immunitari, per tant, escapar a les respostes immunitàries antitumorals (10).

L'expressió de PD-L1 a la superfície cel·lular tumoral està subjecte a diversos processos biològics:

- Per inducció de l'expressió a través de les cèl·lules T que infiltrin el tumor
- Manca d'expressió reactiva de PD-L1 per l'absència de cèl·lules T
- Mecanismes genètics també poden determinar l'expressió constitutiva de PD-L1.
- Esdeveniments genètics dins de les cèl·lules tumorals que impedeixen l'expressió de PD-L1 després de la infiltració de cèl·lules T.

La presència o absència de PD-L1 en les cèl·lules tumorals pot tenir diferents funcionalitats i implicacions terapèutiques segons el mecanisme d'expressió subjacent. El desenvolupament d'inhibidors del punt de control immunitari ha transformat el paradigma del tractament dels càncers avançats en molts tipus de tumors (10).

Els fàrmacs d'immunoteràpia bloquegen la unió de les proteïnes del punt de control amb les seves proteïnes associades, evitant la inactivació de les cèl·lules T i permetent-les actuar enfront les cèl·lules canceroses per eliminar-les. Des del 2011 la FDA ha aprovat diversos fàrmacs dirigits a PD-1 o PD-L1: Ipilimumab (2011) per tractar el melanoma com a inhibidor de CTLA 4 (Bristol-Myers Squibb) i Pembrolizumab (2014) primer anticòs anti-PD-1, (Merck) per al melanoma metastàtic. Alguns d'aquests nous fàrmacs bloquegen PD-1 (Pembrolizumab, Nivolumab, Cemiplimab) metres que altres inhibeixen PD-L1 (Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab) (10).

4. Com es valora PD-L1?

La immunoteràpia és molt cara i pot tenir efectes secundaris importants, per aquest motiu és imprescindible avaluar l'expressió de PD-L1 tumoral abans de l'inici del tractament ja que només els pacients amb una alta expressió tumoral de PD-L1 poden beneficiar-se del seu ús.

PDL1 EN CITOLOGIA, TEORIA I CASOS PRÀCTICS

Per predir quin pacient pot ser tributari d'aquest tractament es valora l'expressió de la proteïna PD-L1 en cèl·lules tumorals o immunitàries resultant un biomarcador predictiu de la sensibilitat a la immunoteràpia. La immunohistoquímica és l'única tècnica àmpliament disponible, pràctica i econòmica per estudiar l'expressió PD-L1 tumoral.

S'utilitzen diferents plataformes immunohistoquímiques amb diversos anticossos PD-L1 per avaluar l'expressió de PDL1 a cèl·lules tumorals, cèl·lules inflamatòries intratumorals o ambdues. Els assaigs registrats a la FDA van utilitzar quatre anticossos diferents de PD-L1 (22C3, 28-8, SP263, SP142), disponibles com a kits preempaquetats per utilitzar-los amb la seva plataforma aprovada (Dako i Ventana). (11, 12, 13)

Les condicions pre analítiques òptimes requerides en la mostra per tal que els resultats de la prova siguin fiables es troben recollides a la taula 1.

La positivitat de PD-L1 es valora segons el percentatge d'expressió en cèl·lules tumorals viables i es considera positiu quan s'observa expressió de membrana citoplasmàtica (parcial lineal o circumferencial) amb qualsevol intensitat (10).

5.PD-L1 en citologia.

Hi ha varies publicacions en la literatura que fan referència a PD-L1 en citologia (11, 14-17). En la majoria d'elles es fa referència al l'ús del bloc cel·lular com a mostra citològica y es fan revisions i recomanacions de les fases pre analítica, analítica i post analítica per a la optimització dels resultats.

5.1. Consideracions de la fase pre-analítica.

No hi ha estudis que demostrin que el diàmetre de les agulles afecti significativament l'adequacitat de la mostra per fer el PD-L1. Es fa èmfasi en l'ús de la valoració in situ de les puncions (ROSE) per augmentar el rendiment de la mostra aspirada pel PD-L1.

Paràmetre	Condicions Òptimes
Tipus de mostra	Biòpsia petita, peça resecció, bloc cel·lular. PD-L1 pot validar-se en mostres de citologia.
Preparació	Seccions de 3-5 micres muntades en portaobjectes pretractats.
Temps d'isquèmia freda	< 30 minuts
Fixador	Formol tamponat al 10%
Ratio Fixador/Teixit	10:1
Temps de fixació	6-48 hores per biòpsies petites i blocs cel·lulars. 24-48 hores per peces de resecció (acceptable fins 72 hores).
Temps de emmagatzematge per talls en blanc	Menys de 2 mesos. Acceptable > 12 mesos a 2°C-8°C.
Temps de emmagatzematge per blocs de parafina	Menys de 3 anys Acceptable fins a 5 anys
Condicions d'emmagatzematge per talls en blanc i blocs de parafina	En un lloc apartat de la llum, la calor (temperatura recomanable de 2°C-8°C) i la humitat.
Representació de cèl·lules tumorals	>100 cèl·lules tumorals

Taula 1. Condiciona pre analítiques òptimes per la immunohistoquímica de PD-L1. Taula adaptada de Lantuejoul S. Journal of Thoracic Oncology 15,4: 499-519 (12)

La taxa d'adequació de mostres citològiques és generalment >80% i ocasionalment <70% (15). Les mostres citològiques més utilitzades són el bloc cel·lular seguit de frotis directes (sense tenyir, assecats a l'aire o fixats en alcohol), cito spins i extensions de citologia líquida.

En referència al bloc cel·lular, la varietat de mètodes amb què es preparen, pot afectar el rendiment de la immunohistoquímica de PD-L1 i es recomana que el fixador d'elecció per aquesta mostra sigui el formol tamponat al 10%. D'altra banda, no hi ha estudis que analitzin la viabilitat de la ICC PD-L1 en mostres citològiques antigues (14).

5.2. Consideracions de la fase analítica

Es considera que una mostra és adequada per realitzar el PD-L1 quan presenta un mínim de 100 cèl·lules viables i ben conservades. Els estudis han demostrat que les taxes de concordança varien de forma directament proporcional a la cel·lularitat present dels exemplars de citologia (11).

La valoració del resultat i els sistemes de puntuació són iguals als del PD-L1 en biòpsies però els estudis que exploren l'efecte dels diferents clons en la interpretació de PD-L1 en citologia són limitats (11).

Com a controls positius externs la placenta i les amígdales són els teixits més comunament utilitzats tot i que alguns investigadors utilitzen línies cel·lulars comercials mentre es desenvolupen protocols per expressió de PD-L1 en mostres citològiques.

La variabilitat entre observadors és generalment més gran en mostres citològiques que en biòpsies petites i peces de resecció quirúrgica. Aquest resultat suggereix que la interpretació de PD-L1 en mostres citològiques és més difícil. Les principals dificultats poden atribuir-se a que en les extensions citològiques hi haurà més tinció inespecífica de fons; més dificultat en diferenciar les cèl·lules tumorals de les benignes, inclosos els macròfags; i que la disposició cel·lular sol ser més discòhesiva. Tot això fa que es requereixi una experiència considerable i una formació especialitzada per decidir si una mostra citològica és adequada per valoració de PD-L1 (11).

En quan a la correlació cito-histològica, els estudis han demostrat una correlació molt variable (53-100%) i només estan fets en mostres de bloc cel·lular. Algunes de les consideracions a tenir en compte en relació a aquests resultats són la heterogenicitat intratumoral,

la variabilitat en la cel·lularitat i la presència de major nombre de grups cel·lulars tridimensionals en les mostres de citologia. La reproductibilitat intra i inter observador, malgrat és bona, només s'ha avaluat en mostres de bloc cel·lular (11).

5.3. Consideracions de la fase post analítica

Els estudis que analitzen l'impacte real de la anàlisi de PD-L1 sobre mostres de citologia amb el seu "cut-off", en qualsevol fàrmac d'immunoteràpia, i la seva correlació amb els resultats clínics són limitats (11).

Per casos NSCLC, l'Associació Internacional per a l'Estudi del Càncer de Pulmó (IASCL) requereix protocols en mostres de citologia que estiguin totalment validats i sotmesos a mesures de control de qualitat (15).

CONCLUSIONS

Les mostres de citologia (frotis, bloc cel·lular, citologia líquida) són fonts valuoses per a tècniques auxiliars sempre que es faci una validació acurada de les mostres. Són una font fiable per a l'anàlisi immunohistoquímic de PD-L1 i queda demostrat per la remarcable adequació de la mostra i la taxa de concordança observada entre les mostres citològiques i histològiques.

A més a més, el fet que els fixadors citològics no comprometin la tinció de PD-L1 demostra encara més la utilitat de les mostres citològiques per a les proves de PD-L1 en la pràctica clínica habitual.

Malgrat tot, hi ha alguns reptes que encara s'han d'abordar com: proporcionar programes de formació per garantir l'avaluació de l'adequació i la gestió adequada de les mostres; validar i estandarditzar els protocols de processament de mostres citològiques entre els laboratoris i establir directrius d'estandardització per a la prova PD-L1 de mostres de citologia que abordin paràmetres pre analítics, analítics i post analítics.

Finalment, no es pot subestimar el valor de l'experiència dedicada en la interpretació del diagnòstic en la citologia i de PD-L1 en mostres citològiques. ■

Bibliografia

- 1) de Groot P, Munden RF. Lung cancer epidemiology, risk factors, and prevention. *Radiol Clin North Am.* 2012 Sep;50(5):863-76. doi: 10.1016/j.rcl.2012.06.006. PMID: 22974775.
- 2) Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011 Feb;6(2):244-85. doi: 10.1097/JTO.0b013e318206a221. PMID: 21252716; PMCID: PMC4513953.
- 3) Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell* 2000;100(1):57-70
- 4) Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646-674
- 5) Zito Marino F, Bianco R, Accardo M, Ronchi A, Cozzolino I, Morgillo F, Rossi G, Franco R. Molecular heterogeneity in lung cancer: from mechanisms of origin to clinical implications. *Int J Med Sci.* 2019 Jun 10;16(7):981-989. doi: 10.7150/ijms.34739. PMID: 31341411; PMCID: PMC6643125.
- 6) Araghi M, Mannani R, Heidarnajad Maleki A, Hamidi A, Rostami S, Safa SH, Faramarzi F, Khorasani S, Alimohammadi M, Tahmasebi S, Akhavan-Sigari R. Recent advances in non-small cell lung cancer targeted therapy; an update review. *Cancer Cell Int.* 2023 Aug 11;23(1):162. doi: 10.1186/s12935-023-02990-y. PMID: 37568193; PMCID: PMC10416536.
- 7) Isla D, Lozano MD, Paz-Ares L, Salas C, de Castro J, Conde E, Felip E, Gómez-Román J, Garrido P, Enguita AB. 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. *Clin Transl Oncol.* 2023 May;25(5):1252-1267. doi: 10.1007/s12094-022-03046-9. Epub 2022 Dec 26. Erratum in: *Clin Transl Oncol.* 2023 Feb 8;: PMID: 36571695; PMCID: PMC10119050.
- 8) Jain D, Roy-Chowdhuri S. Molecular Pathology of Lung Cancer Cytology Specimens: A Concise Review. *Arch Pathol Lab Med.* 2018 Sep;142(9):1127-1133. doi: 10.5858/arpa.2017-0444-RA. Epub 2018 Mar 16. PMID: 29547001
- 9) Garrido P, Conde E, de Castro J, Gómez-Román JJ, Felip E, Pijuan L, Isla D, Sanz J, Paz-Ares L, López-Ríos F. Updated guidelines for predictive biomarker testing in advanced non-small-cell lung cancer: a National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol.* 2020 Jul;22(7):989-1003. doi: 10.1007/s12094-019-02218-4. Epub 2019 Oct 9. PMID: 31598903; PMCID: PMC7260262.
- 10) Akhtar M, Rashid S, Al-Bozom IA. PD-L1 immunostaining: what pathologists need to know. *Diagn Pathol.* 2021 Oct 25;16(1):94. doi: 10.1186/s13000-021-01151-x. Erratum in: *Diagn Pathol.* 2022 Jun 11;17(1):50. PMID: 34689789; PMCID: PMC8543866.

- 11) Satturwar S, Girolami I, Munari E, Ciompi F, Eccher A, Pantanowitz L. Program death ligand-1 immunocytochemistry in lung cancer cytological samples: A systematic review. *Diagn Cytopathol*. 2022 Jun;50(6):313-323. doi: 10.1002/dc.24955. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35293692; PMCID: PMC9310737.
- 12) Lantuejoul S. *Journal of Thoracic Oncology* 15;4: 499-519 <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.12.107>
- 13) Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, Ranger-Moore J, Jansson M, Kulangara K, Richardson W, Towne P, Hanks D, Vennapusa B, Mistry A, Kalamegham R, Averbuch S, Novotny J, Rubin E, Emancipator K, McCaffery I, Williams JA, Walker J, Longshore J, Tsao MS, Kerr KM. PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *J Thorac Oncol*. 2017 Feb;12(2):208-222. doi: 10.1016/j.jtho.2016.11.2228. Epub 2016 Nov 29. PMID: 27913228.
- 14) Tejerina E, Garca Tobar L, Echeveste JI, de Andrea CE, Vigliar E, Lozano MD. PD-L1 in Cytological Samples: A Review and a Practical Approach. *Front Med (Lausanne)*. 2021 May 7;8:668612. doi: 10.3389/fmed.2021.668612. PMID: 34026795; PMCID: PMC8139418
- 15) Iaccarino A, Salatiello M, Migliatico I, De Luca C, Gagnano G, Russo M, Bellevicine C, Malapelle U, Troncone G, Vigliar E. PD-L1 and beyond: Immuno-oncology in cytopathology. *Cytopathology*. 2021 Sep;32(5):596-603. doi: 10.1111/cyt.12982. Epub 2021 May 6. PMID: 33955097; PMCID: PMC8453493.
- 16) Lozano MD, Abengozar-Muela M, Echeveste JI, Subtil JC, Bertó J, Gúrpide A, Calvo A, de Andrea CE. 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 Jul;127(7):470-480. doi: 10.1002/cncy.22155. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31245924.
- 17) Polanco D, Pinilla L, Gracia-Lavedan E, Gatius S, Zuñil M, Pardina M, Gómez S, Barbé F. Performance of endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration as the first nodal staging procedure for the determination of programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023 Oct;149(13):12459-12468. doi: 10.1007/s00432-023-05039-9. Epub 2023 Jul 14. PMID: 37450028.
- 18) Tajaremmuang P, Aliaga F, Alwakeel AJ, Tavaziva G, Turner K, Menzies D, Wang H, Ofiara L, Benedetti A, Gonzalez AV. Accuracy of Cytologic vs Histologic Specimens for Assessment of Programmed Cell Death Ligand-1 Expression in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2024 Feb;165(2):461-474. doi: 10.1016/j.chest.2023.09.013. Epub 2023 Sep 20. PMID: 37739030.

LA CITOLOGIA ENS APORTA MÉS DEL QUE PENSEM

Antonio Carrasco Lorenzo; Leonardo Rodríguez; Adela Saco; Naiara Vega; Roser Esteve; Sílvia Alòs; Esther Sanfeliu Torres.

Hospital Clínic de Barcelona

INTRODUCCIÓ

L'estudi d'un material citològic pot ser tant o més informatiu que una peça de resecció, sobretot en els casos de peroperatòria. Tot i així, aconseguim la màxima rendibilitat quan és possible fer una correlació entre la citologia i la histologia.

És important però no perdre el punt de vista que ens aporta la citologia i tenir-la en compte ja que pot ser un factor d'estadificació oncològic.

CAS CLÍNIC

Dona de 50 anys derivada des de l'Hospital de Mollet per l'avaluació de la ruptura d'una massa pèlvica que es trobava en estudi. Sense antecedents personals ni patològics d'interès.

Presenta simptomatologia de distensió abdominal de sis mesos d'evolució acompanyada de dolor a la palpació profunda.

Tant l'ecografia transvaginal com el TAC abdominal informen d'una tumoració sòlido-quística de 10.8 x 9.9 x 8.1 cm, multilocular, amb contingut de diferents densitats i vascularització central, altament suggestiva de procés neoplàstic maligne primari d'ovari com a primera opció. S'acompanya d'ascites, sense signes suggestius de carcinomatosi pèlvica.

La pacient es operada amb sol·licitud d'estudi intraoperatori de l'aspiració del líquid de la cavitat abdominal i de la peça quirúrgica.

Es reben 15 cc de líquid de coloració vermella. Així també, es rep peça d'anexectomia dreta que pesa 735 g i està conformada per una massa multilobulada que ocupa l'espai ovàric, de 14 x 12 x 8 cm, rosada, ben delimitada, sense de superfície llisa, sense solucions de continuïtat adjacent a trompa de Fal·lopi sense alteracions macroscòpiques.

L'estudi citològic del líquid ascític mostra extensions marcadament cel·lulars de fons inflamatori, constituïdes per abundants leucocòtis polimorfonuclears barrejats amb algunes cèl·lules d'abundant citoplasma (figura 1, planella A)

Aquestes cèl·lules presenten una marcada variabilitat de la relació nucli-citoplasma, amb nuclis irregulars i anisocariosis, d'aspecte clarament atípic, disposades predominantment de forma aïllada (figura 1, planella B), sense formar plaques ni estructures tridimensionals.

No s'observa mucina ni microcalcificacions. Ocasionalment s'identifiquen algunes cèl·lules epitelioides de menor mida i sense atípia de probable origen mesotelial (figura 1, planella C). Presència d'algunes figures de mitosis, així com ocasional queratinització i canvi escamós d'algunes cèl·lules atípiques (figura 1, planella D).

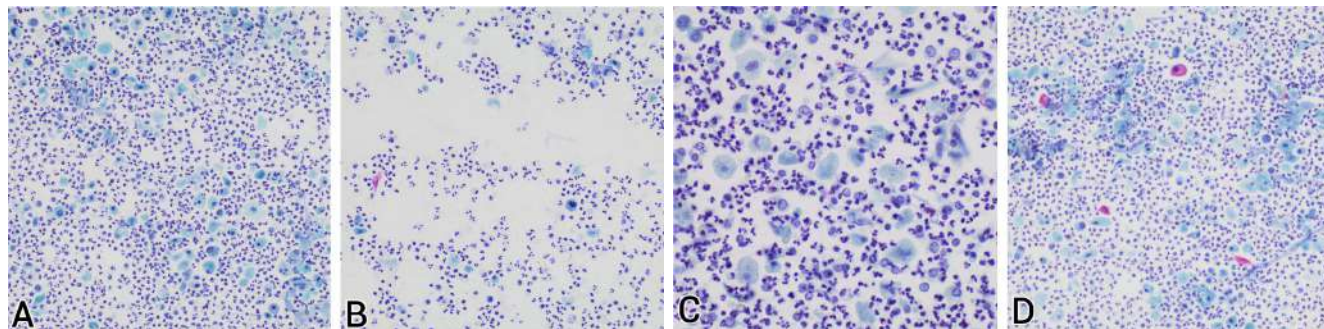


Figura 1. Microfotografies corresponents a mostres citològiques de líquid ascític. A/B: Tinció de Papanicolau, x200; C: Tinció de Papanicolau, x400; D: Tinció de Papanicolau, x200.

El diagnòstic citològic és de cèl·lules atípiques suggestives de malignitat amb diferenciació escamosa ocasional, pendents d'estudi immunohistoquímic en diferit per a confirmar el seu origen.

L'estudi preoperatori de la peça de resecció mostra una tumoració multiquistica sobre un estroma fibrós, revestit per cèl·lules epitelials atípiques i amb canvis escamós, que confirma la malignitat de la lesió, suggerint un possible tumor primari ovàric tipus carcinoma endometriode amb canvis escamós.

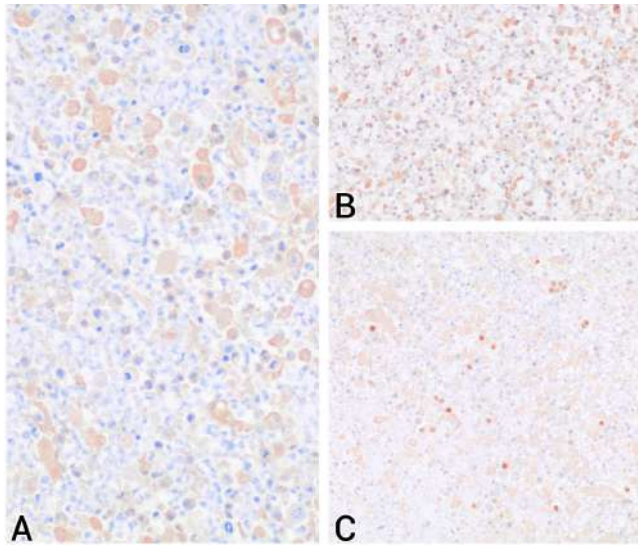


Figura 2. Microfotografies corresponents a tincions immunohistoquímiques al bloc cel·lular. A: Tinció immunohistoquímica per BER-EP4, x200; B: Tinció immunohistoquímica per PAX-8, x200; C: Tinció immunohistoquímica per WT-1, x200.

L'estudi diferit del cas mostra, per una banda, un bloc cel·lular amb resultat immunohistoquímic positiu ocasional per BER-EP4, WT-1 i PAX-8 (figura 2); amb negativitat per la resta de tincions realitzades (p63, GATA3, Receptors d'estrògens i progesterona i CA125). Per una altra banda, les seccions d'hematoxilina eosina de la peça de resecció (figura 3), mostren una tumoració constituïda per cèl·lules atípiques d'aspecte transicional amb marcada diferenciació escamosa (figura 3, planelles A i B), que es disposen formant nius sobre un estroma marcadament fibrós.

Algunes àrees presenten un patró infiltratiu i altres un aspecte quístic recobert per les mateixes cèl·lules amb focus de creixement exofític intraluminal. L'estudi immunohistoquímic ha resultat positiu extens per a p63 i focal per a GATA 3 (figura 3, planelles C i D); amb negativitat per a p16.

La valoració conjunta de totes les troballes histològiques, juntament amb el resultat immunohistoquímic, és compatible amb un tumor de Brenner maligne amb líquid ascític positiu concordant.

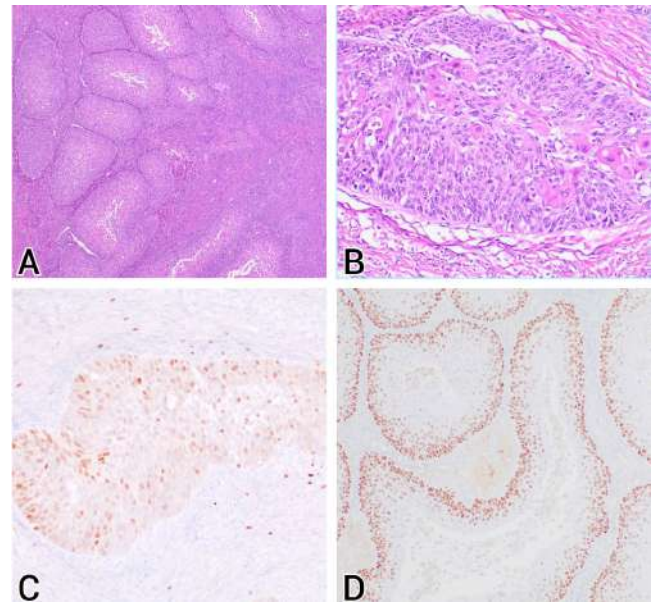


Figura 3. Microfotografies corresponents a tincions d'hematoxilina-eosina i immunohistoquímiques a la peça quirúrgica. A: Tinció d'hematoxilina-eosina, x100; B: Tinció d'hematoxilina-eosina, x200; C: Tinció immunohistoquímica per GATA 3, x200; D: Tinció immunohistoquímica per p63, x100

CONCLUSIÓ

Casos com aquest ens recorden com d'útil pot ser un estudi citològic, conclouent que:

- Encara que pot semblar fàcil treure el resultat d'un estudi citològic com a positiu o negatiu, malgrat les seves limitacions i dificultat d'interpretació, aquest també ens pot permetre arribar a un diagnòstic específic, inclòs el d'una entitat rara.
- És important una bona correlació de les troballes citològiques i histològiques, no només per identificar les proves o tincions addicionals a realitzar, sinó també per poder arribar a un diagnòstic conclouent.
- Tot i arribar a un diagnòstic histològic de la lesió, no hem d'oblidar que sovint els diagnòstic citològics de líquids ascítics i rentats peritoneals tenen implicacions en l'estadificació i el pronòstic dels pacients. En el nostre cas, el líquid ascític té un rol en l'estadiatge oncològic ja que eleva a un "c3" el TNM amb implicacions pronòstiques (1). ■

Bibliografia

1. WHO Classification of Tumours: Female Genital Tumours. WHO. Classification of Tumours, Vol. 4, 2020, p 75-77 .

TUMOR INDIFERENCIAT DEFICIENT EN SMARCA4

Andrea Garcia Cosculluela; Ignacio Sánchez-Güerri
Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital del Mar; Barcelona

CAS CLÍNIC

Presentem el cas d'un home de 43 anys, fumador i consumidor ocasional d'alcohol, sense altres antecedents destacables, que acudeix al servei d'urgències consultant per un dolor toràcic de 6 mesos d'evolució, d'intensitat moderada i característiques pleurítiques, acompanyat d'una pèrdua de 6 kg de pes en els darrers 3 mesos.

Mitjançant estudi d'imatge, es detecta una ocupació mediastínica extensa suggestiva de neoplàsia broncopulmonar, amb afectació de múltiples estacions ganglionars i presència de lesions a la pala ilíaca dreta i a la vèrtebra L5 compatibles amb metàstasi. La ressonància magnètica descarta una possible afectació cerebral.

En aquest context, es realitza una fibrobroncoscòpia on s'observa la presència de múltiples adenopaties paratraqueals de gran volum, que es punxionen mitjançant PAAF. El material obtingut és analitzat ràpidament a través del ROSE (rapid on-site evaluation).

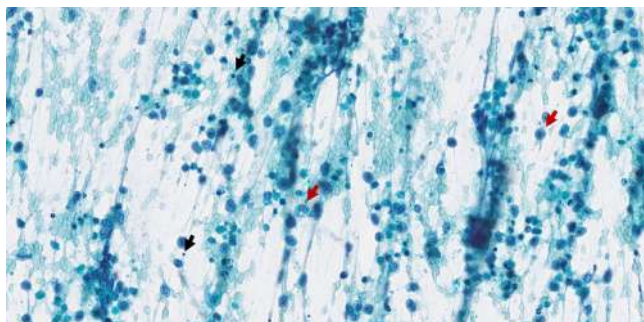


FIGURA 1. Extensió citològica on podem distingir limfòcits madurs (fletxa negra) i cèl·lules morfològicament atípiques, discohesives, d'aspecte indiferenciat (fletxa vermella).

Citologia

Les extensions mostren un fons brut amb presència d'abundant cel·lularitat on podem distingir dues poblacions cel·lulars. Per una banda, identifiquem limfòcits d'aspecte madur, i, per altra banda, observem cèl·lules atípiques de major grandària, discohesives, que presenten un citoplasma escàs i un nucli gran, en ocasions binucleat, amb una membrana irregular,

cromatina heterogènia i, a vegades, nuclèol prominent.

Immunohistoquímica

Davant d'aquestes troballes morfològiques inespecífiques, sobre el bloc cel·lular es realitza un ampli panell immunohistoquímic per caracteritzar millor la lesió. Al diagnòstic diferencial inicial es contempen múltiples entitats com: carcinoma de cèl·lula petita, limfoma, tumor de cèl·lules germinals, sarcoma, melanoma i carcinoma de cèl·lula no petita mal diferenciat.

Les tincions realitzades mostren expressivitat per a citoqueratines d'ampli espectre AE1/AE3 i CAM5.2, que ho fan de forma feble i focal, i sinaptofisina. El ki67 presentava un índex proliferatiu elevat, del 60%.

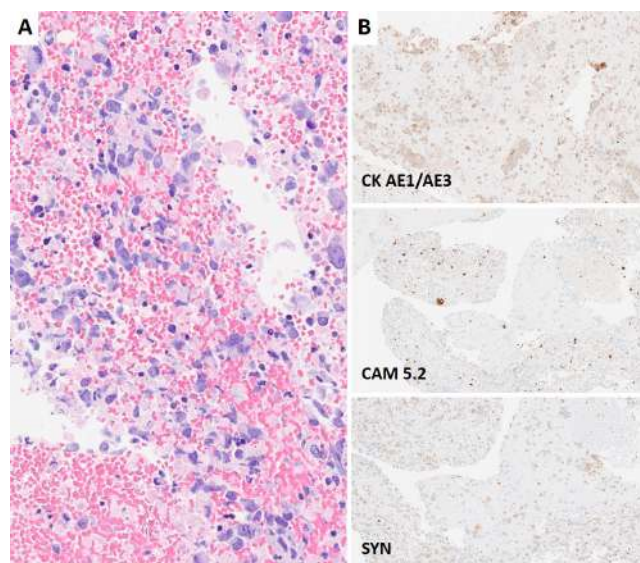


FIGURA 2. A) Bloc cel·lular amb abundant cel·lularitat amb atípicia citològica. B) Proves d'immunohistoquímica on s'observa expressió de citoqueratines d'ampli espectre AE1/AE3 i CAM5.2, que ho fan de forma feble i focal, i Sinaptofisina

Estudi de biomarcadors

Amb l'objectiu de determinar possibles línies de tractament es demana estudi de biomarcadors, on no es detecten mutacions, amplificacions ni fusions al panell estudiat i, d'altra banda, l'expressió de PDL1 és del 2%.

Evolució

Tres setmanes després el pacient debuta amb una síndrome de vena cava superior i es decideix portar a cap una nova PAAF de l'adenopatia. El teixit obtingut ens servirà per aprofundir en l'estudi molecular i afegir els marcadors NUT i SMARCA4 a l'estudi immunohistoquímic per descartar altres entitats possibles i poc freqüents com el carcinoma de línia mitjana NUT i el tumor indiferenciat deficient en SMARCA4.

RESULTATS I DIAGNÒSTIC FINAL

A l'estudi immunohistoquímic s'observa una reducció difusa i severa del marcador SMARCA4, i absència de sobreexpressió de marcador NUT per part de les cèl·lules tumorals. Aquestes troballes, juntament amb la detecció de la mutació de SMARCA4 a l'estudi molecular, fan possible fer el diagnòstic de tumor indiferenciat deficient en SMARCA4.

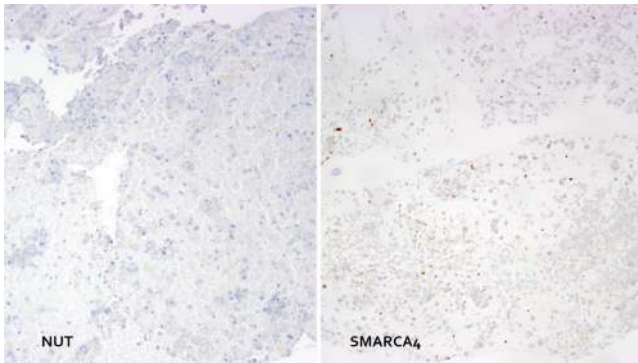


FIGURA 3. Ampliació del panell immunohistoquímic on podem observar que les cèl·lules tumorals no sobreexpressen NUT(A) i que, per altra banda, presenten una reducció marcada i severa del marcador SMARCA4 (B).

DISCUSSIÓ

Es tracta d'una neoplàsia poc freqüent que afecta més sovint homes de mitjana edat i grans fumadors.

Típicament, es presenta en forma de grans masses mediastíniques, podent també afectar estructures properes com el pulmó o la pleura, o també a distància en forma de metàstasis ganglionars o d'òrgan sòlid.

Clínicament, pot manifestar-se de diverses maneres produint simptomatologia respiratòria, síndrome constitucional, símptomes per compressió o símptomes associats a les metàstasis.

La citologia i la histologia són similars en forma de llençols difusos de cèl·lules grans, discohesives, d'aspecte primitiu, indiferenciat i en ocasions rabdoide.

També és habitual detectar abundants figures de mitosis i la necrosi és comuna.

Mitjançant les tècniques d'immunohistoquímica és imprescindible demostrar la pèrdua completa o difusa de SMARCA4, sent característica també l'expressió d'altres marcadors com la sinaptofisina i algunes citoqueratines.

El tumor s'origina a conseqüència de la inactivació bial·lèlica de SMARCA4, però la seqüenciació no és necessària per al diagnòstic si la deficiència de SMARCA4 es confirma immunohistoquímicament.

El pronòstic, donat el seu curs agressiu i l'absència d'un tractament dirigit, és dolent, sent la supervivència mitjana de 4-7 mesos.

CONCLUSIÓ

El tumor deficient en SMARCA4 és una neoplàsia maligna infreqüent, que afecta persones de mitjana edat i presenta un curs agressiu. És essencial conèixer aquesta entitat per tal de considerar-la a l'estudi citopatològic inicial i sol·licitar, en cas de sospita, les proves pertinents per a la seva diagnosi. ■

Bibliografia

1. Al-Shbool G, Krishnan Nair H. SMARCA4-Deficient Undifferentiated Tumor: A Rare Malignancy With Distinct Clinicopathological Characteristics. *Cureus*. 2022 Oct 26;14(10):e30708. doi: 10.7759/cureus.30708. PMID: 36439610.
2. Jiang J, Chen Z, Gong J, Han N, Lu H. Thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor. *Discov Oncol*. 2023 Apr 28;14(1):51. doi: 10.1007/s12672-023-00639-w. PMID: 37115343.
3. Yuki Shinno, Yuichiro Ohe, the Lung Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG), Thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor: current knowledge and future perspectives, *Japanese Journal of Clinical Oncology*, Volume 54, Issue 3, March 2024, Pages 265–270. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyad175>
4. Andrew G. Nicholson, Ming S. Tsao, Mary Beth Beasley, Alain C. Borczuk, Elisabeth Brambilla, Wendy A. Cooper, Sanja Dacic, Deepali Jain, Keith M. Kerr, Sylvie Lantuejoul, Masayuki Noguchi, Mauro Papotti, Natasha Rekhtman, Giorgio Scagliotti, Paul van Schil, Lynette Sholl, Yasushi Yatabe, Akihiko Yoshida, William D. Travis. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015, *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 17, Issue 3, 2022, Pages 362-387. ISSN 1556-0864, <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.11.003>.

QUÈ HE APRÈS AMB AQUEST CAS? UNA CITOLOGÍA POCO CLARA. METÁSTASIS DE CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS A PÁNCREAS.

Ma. Antonietta Di Muro; Mireia Montserrat Gómez; Agustín Clua González; Ruth Orellana Fernández; Justyna Szafranska; Laura López Vilaró.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Barcelona

INTRODUCCIÓN

El páncreas es un órgano retroperitoneal, de difícil acceso para realizar biopsias y con morbilidad asociada a estos procedimientos. La obtención de tejido para el diagnóstico de lesiones pancreáticas mediante una técnica mínimamente invasiva es una meta importante en el diagnóstico de los tumores pancreáticos. La mayor parte de las masas sólidas pancreáticas resultan de procesos inflamatorios o tumores pancreáticos primarios, ya sean benignos o malignos, solo un 2% de los tumores van a ser metastásicos. En las series de autopsia y en series de estudios citohistológicos los tumores que con mayor frecuencia metastatizan al páncreas son: los tumores renales, seguida de adenocarcinoma pulmón, entre otros de menor frecuencia.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente varón de 68 años de edad que es remitido a consulta por sospecha de tumor neuroendocrino de páncreas. Dentro de los antecedentes personales el paciente es Ex fumador, Ex enólico, se le han realizado varias intervenciones quirúrgicas entre las que destacan: Nefrectomía derecha en 2014 y nefrectomía parcial izquierda en 2019 y 2022 por patología no especificada en la historia clínica al comienzo del estudio del paciente.

En el curso del seguimiento de la patología renal se realiza tomografía (TAC) abdominal (octubre de 2022) que reporta nódulo sólido hipervascular en la cabeza pancreática, de 13x11 mm, sugestivo de tumor neuroendocrino. En febrero de 2023 se realiza

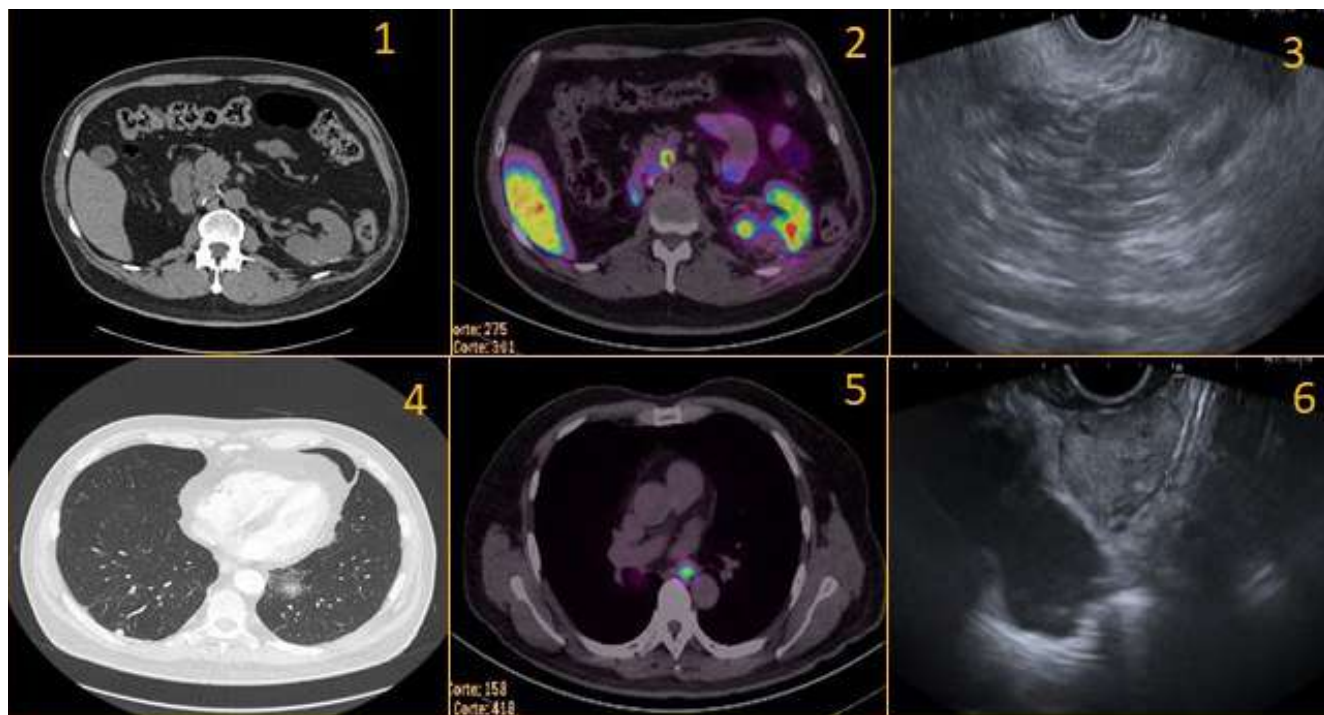


Figura 1. Nódulo sólido hipervascular en la cabeza pancreática

Tomografía por emisión de positrones (PET) Galio, que informa proceso neofornativo en cabeza y proceso uncinado de páncreas y adenopatías mediastínicas sospechosas, la de mayor tamaño, subcarínica, de 25 mm, que mostraban sobreexpresión a somatostatina en el PET Galio. Se completó el estudio con TAC de tórax con lesión en lóbulo inferior derecho de 7 mm, compatible con metástasis. El diagnóstico se orienta inicialmente como tumor neuroendocrino de páncreas (PanNET) debido a los resultados del PET Galio. Se realizó entonces ultrasonido endoscópico (EUS) (marzo 2023) con obtención de PAAF de la adenopatía subcarinal y de la lesión pancreática. (figura 1).

Las extensiones de punción de páncreas y de la adenopatía subcarinal mostraron fondo inflamatorio con presencia marcada de células epiteliales que se disponían formando pequeñas placas y estructuras tubulares. Las células de tamaño intermedio-grande mostraban atipia celular, núcleo hiper cromático, vesiculoso, membrana nuclear irregular y citoplasma amplio y claro (figura 2).

En el bloque celular se observa el mismo tipo celular, se realizó estudio inmunohistoquímico (IHQ) con resultado positivo para queratinas AE1/AE3 y queratina 7. Las células eran negativas para queratina 20, TTF-1, cromogranina, sinaptofisina y CD56.

Ante estos hallazgos se decidió realizar nuevas tinciones y en ambas muestras se observó positividad para PAX-8, CD10, anhidrasa carbónica (CAIX) y CCR (figura 3).

A la luz de estos resultados el diagnóstico de la PAAF pancreática fue: positivo para células malignas, compatible con metástasis de carcinoma primario renal conocido.

El paciente actualmente se encuentra en tratamiento con inmunoterapia con Nivolumab más inhibidores de MET (Ensayo clínico) por parte de oncología médica, con buena tolerancia y estables condiciones generales.

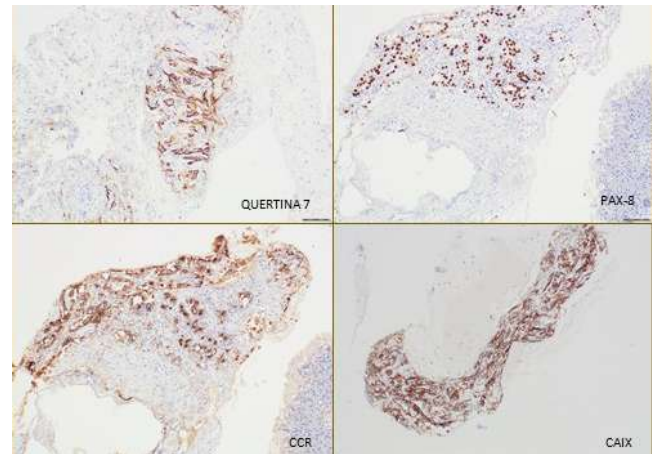


Figura 2. Expresión en la lesión de citoqueratina 7, PAX8, CCR y CAIX

	CITOPLASMA	NÚCLEO Y NUCLEOLO	DISPOSICIÓN	FONDO/ NECROSIS
TUMOR NEUROENDOCRINO DE PÁNCREAS	ANFÓFILO, FINAMENTE GRANULAR	ATIPIA VARIABLE	CÉLULAS INDIVIDUALES O GRANULADAS	NO, EXCEPTO EN CARCINOMA
CARCINOMA DUCTAL DE PÁNCREAS	ABUNDANTE CITOPLASMA GRANULAR	NÚCLEOS CENTRALES GRANDES CON NUCLEOLO PROMINENTE	ESPACIOS INTERCELULARES FOCALES	NO
CARCINOMA ACINAR DE PÁNCREAS	MODERADA CANTIDAD CON GRÁNULOS	NÚCLEOS MONOMÓRFICOS CON NUCLEOLOS PROMINENTES	GRUPOS TRIDIMENSIONALES, HIPERCELULAR	NO
METÁSTASIS DE CARCINOMA DE PULMÓN	CITOPLASMA MICROVACUOLADO O CON UNA GRAN VACUOLA	NUCLEO CON CROMATINA GRUESA Y NUCLEOLO PROMINENTE	AGREGADOS CELULARES TRIDIMENSIONALES	FRECUENTE
METÁSTASIS DE CARCINOMA RENAL DE CÉLULA CLARA	VACUOLADO CON ALGÚN GRÁNULO	OVALO REDONDEADO, NUCLEOLO VISIBLE NO PROMINENTE	PLACAS DESCOHESIVAS	HEMORÁGICO, SIN NECROSIS

Figura 3. Diagnóstico diferencial de la lesión

DISCUSIÓN

La punción aspiración con aguja fina (PAAF) utilizando diversas técnicas de imagen para guiar la punción fueron ensayadas durante décadas. En 1982 se introdujo el uso del EUS y se dio inicio al uso de punciones de órganos adyacentes, guiadas por este método de imagen, incluyendo la PAAF guiada por EUS en páncreas con evaluación rápida in situ (ROSE por sus siglas en inglés). La sensibilidad y especificidad para el estudio de lesiones de páncreas mediante este procedimiento es muy elevada.

Las características citopatológicas de la neoplasia metastásica en el páncreas varían según la neoplasia maligna primaria. En consecuencia, ante el reconocimiento de elementos malignos que son inusuales en el PanNET y en el adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) siempre debe plantear la posibilidad de una metástasis, especialmente en casos

con antecedentes clínicos de una neoplasia maligna previa. Identificar dicha lesión como metastásica es de extrema importancia clínica, porque puede tener implicaciones pronósticas y terapéuticas relevantes.

La PAAF del carcinoma renal de células claras metastásico puede ser especialmente desafiante ya que exhibe fragmentos de tejido vascularizado de células poligonales con relación núcleo-citoplasma a favor del citoplasma, éste puede ser espumoso o pálido en el tipo de células claras clásico y un nucléolo único prominente en forma de ojo de búho. El diagnóstico diferencial es con la variante de células claras de PanNET o el patrón de células espumosas del PDAC. Los carcinomas renales metastásicos poco diferenciados también imponen desafíos y pueden confundirse con PDAC. Además, la PAAF de los carcinomas de células renales de célula clara metastásicos muestra un componente hemático importante debido a su extensa vascularidad y por otra parte, suele ser hipocelular.

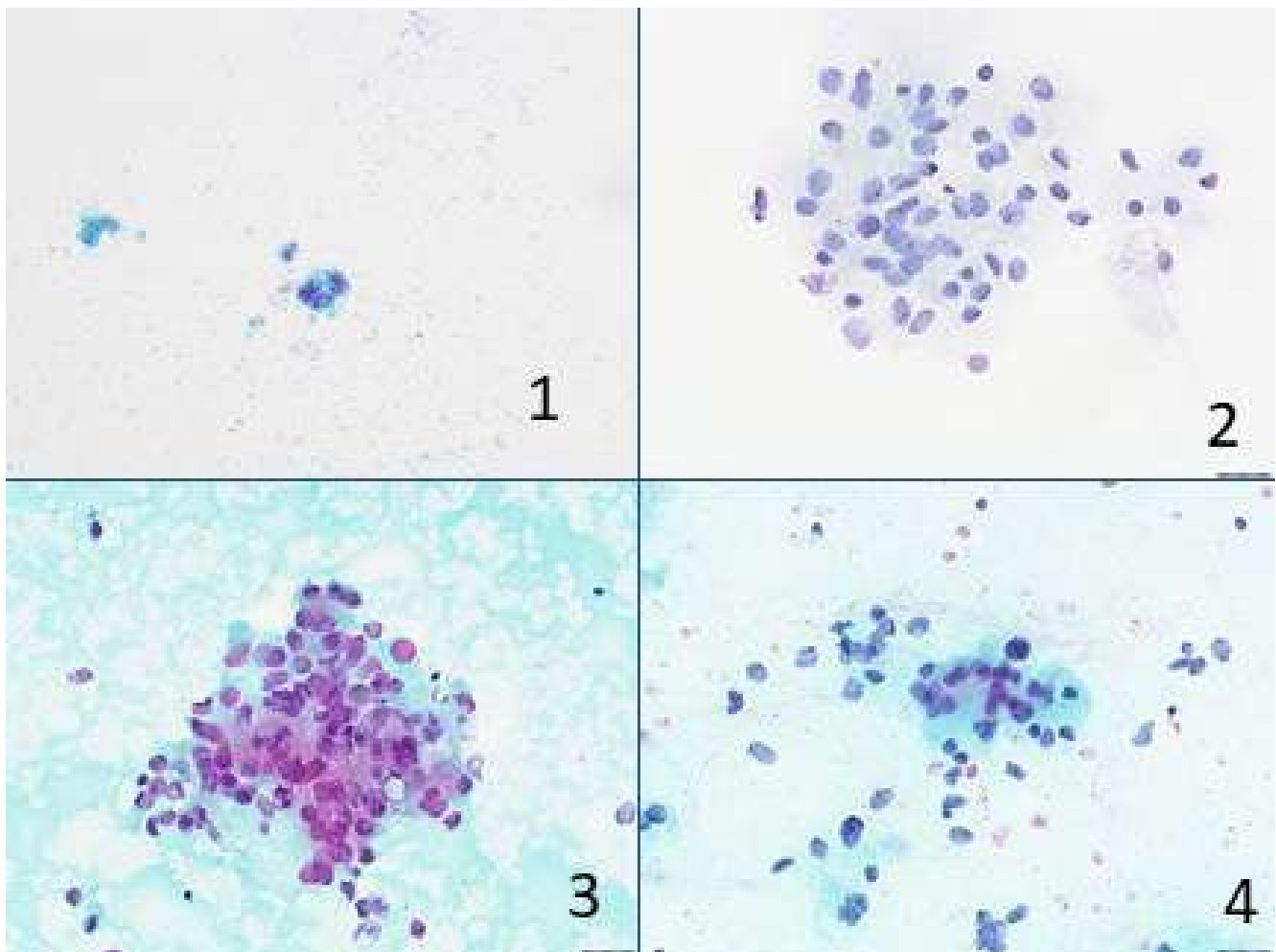


Figura 4. Características citomorfológicas de las posibles entidades que se pueden diagnosticar en una punción de masa pancreática

En este contexto, siempre es recomendable realizar ROSE para garantizar que se obtenga un material adecuado para el bloque celular y las pruebas complementarias. En el caso de otras neoplasias malignas metastásicas con morfología similar, como el adenocarcinoma de pulmón, el diagnóstico diferencial se basa en el estudio IHQ característico (TTF-q y Napsina A positivos). (figura 4).

En definitiva, la historia clínica de los pacientes, la epidemiología de las neoplasias en el páncreas; así como la obtención de muestras mediante procedimientos mínimamente invasivos (PAAF-EUS) y el estudio inmediato de la muestra in situ hacen posible el objetivo de mejorar la precisión diagnóstica.

El manejo de pacientes con masas pancreáticas se beneficia de un enfoque multidisciplinar, en el que interactúan médicos clínicos, radiólogos, patólogos, citotécnicos, y se utilizan diversas pruebas complementarias, que mejoran el cuidado del paciente.



Bibliografia

1. Board, I. J. E. (2023). WHO Reporting System for Pancreaticobiliary Cytopathology. Who Reporting Systems for Cyto.
2. Koss, L. G., & Melamed, M. R. (2006). KOSS' diagnostic cytology and its histopathologic bases. Lippincott Williams & Wilkins.
3. Klimstra, D., Hruban, R., Sigel, C., & Klöppel, G. (2023). Tumors of the pancreas: 5f15.
4. Mody, D. R., Thrall, M. J., & Krishnamurthy, S. (2018). Diagnostic pathology: Cytopathology. Saunders.
5. Metastatic disease to the pancreas: an imaging challenge. Charikleia T, Kolliakou E, Karoumpalis I, Yarmenitis S, Dervenis C. Insight Imaging (2012) 3:165-172.
6. Metástasis de tumores sòlidos a pàncreas : Dificultad diagnòstica en la pràctica diària. Chenu E., et all. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Pòster presentado en el Congreso de la Societat Catalana de Anatomia Patològica Mayo 2022.

LESIONS PAPIL·LARS I ELS SEUS REPTES DIAGNÒSTICS A LA CITOLOGIA

Javier Martínez; Núria Baixeras

Hospital Universitari de Bellvitge; Hospital Universitari de Bellvitge - Institut Català d'Oncologia.

INTRODUCCIÓ

L'esferulosi col·làgena és una troballa poc freqüent (<1% de biòpsies i 0,2 a 0,5% del material citològic) que es sol veure en el si de lesions benignes com canvis fibroquístics, papil·lomes, cicatriu radial, adenomioepitelioma o adenosi esclerosant. També és pot trobar associada amb el carcinoma lobel·lar in situ.

Les seves característiques citològiques són: frotis moderadament cel·lular i esfèrules amb mioepiteliales en forma de coma. El principal diagnòstic diferencial és el carcinoma adenoide quístic.

CAS CLÍNIC

Història clínica

Dona de 66 anys amb els antecedents d'interès de càncer de recte pT3pN0 al gener de 2019 que es va tractar amb cirurgia i quimioteràpia adjuvant, i la d'un tumor neuroendocrí intestinal grau 1 que es va detectar en les colonoscòpies de seguiment.

Al juliol de 2023 se li va realitzar una mamografia com a cribratge del càncer de mama i es va detectar un nòdul que no era present a la mamografia prèvia (realitzada en 2019) localitzat en UQS-QSE de la mama esquerra. Radiològicament també es van identificar unes calcificacions de característiques benignes ja presents en la mamografia de 2019 (Figura 1). Per això, se li va realitzar una ecografia on es va detectar una lesió quística de 6 x 5 mm amb ressons al seu interior, la qual cosa és suggestiu de quist complicat i se li va decidir realitzar una PAAF de la lesió.

Troballes citològiques

Al Diff-Quick (Figura 2) vam trobar macròfags escumosos dispersos i agrupacions de cèl·lules formades per algunes amb nucli arrodonit i altres cèl·lules entremig amb nucli petit, fosc i oval que semblaven ser mioepiteliales. A més, de tant en tant veiem uns glòbuls metacromàtics amb unes cèl·lules al voltant de petita grandària.

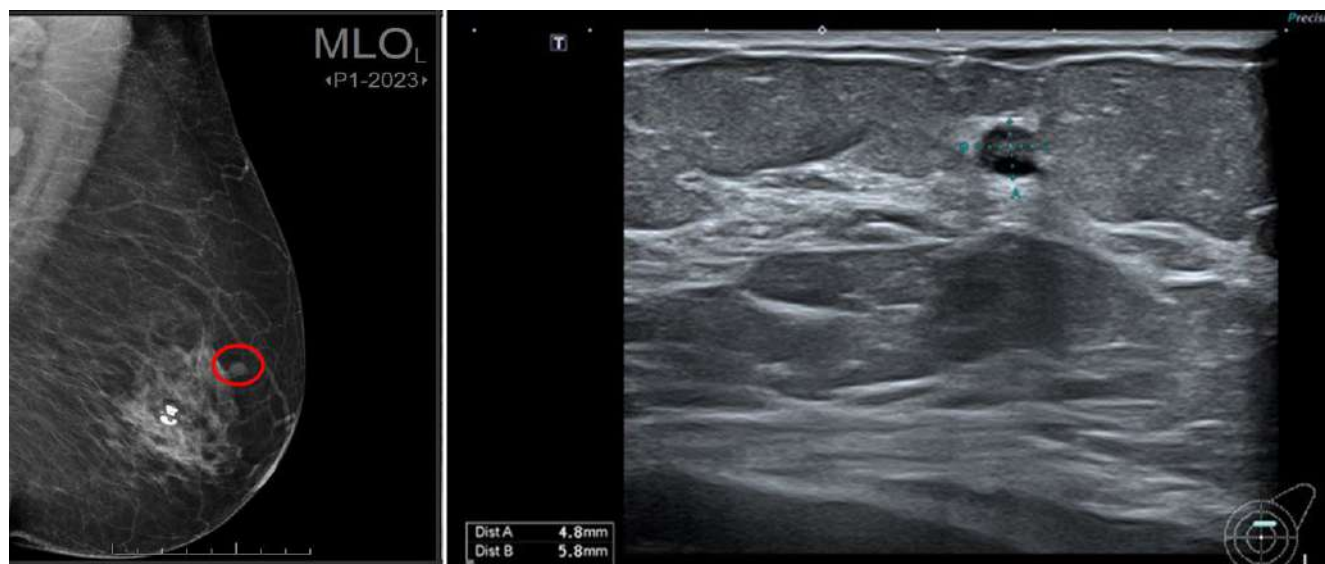


Figura 1. Imatge de la mamografia de la ecografia passant de manifest la presència d'una lesió quística complexa de petita grandària.

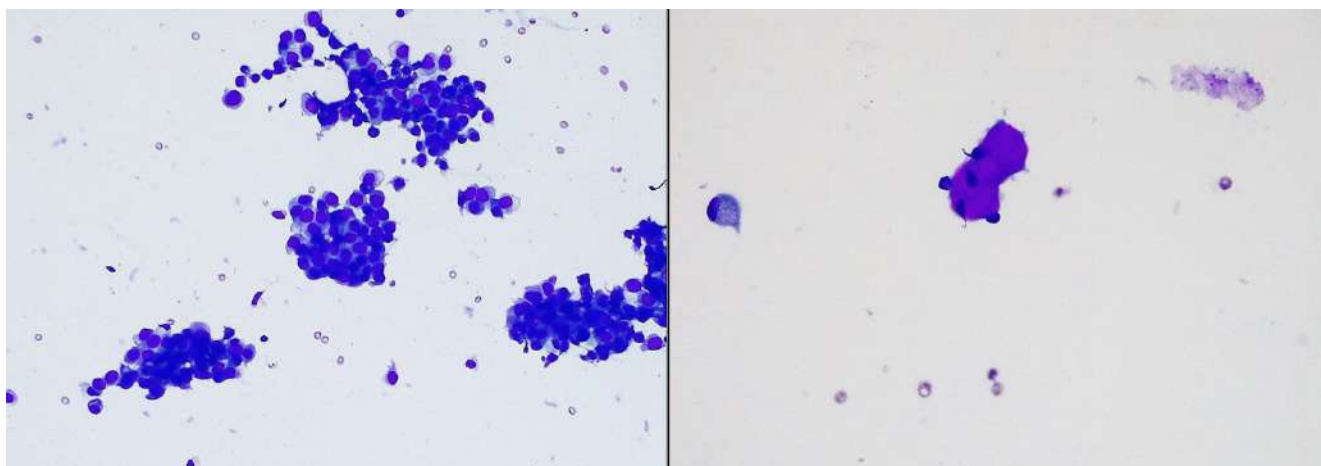


Figura 2. Diff-Quick on veiem macròfags escumosos, grups cel·lulars sin atípia i glòbuls metacromàtics amb cèl·lulas de petita mida a la perifèria.

Al Papanicolau ens vam trobar una citologia bastant cel·lular (Figura 3). Presentava grups tridimensionals formats per unes cèl·lules de nucli arrodonit amb cromatina fina i amb escàs citoplasma.

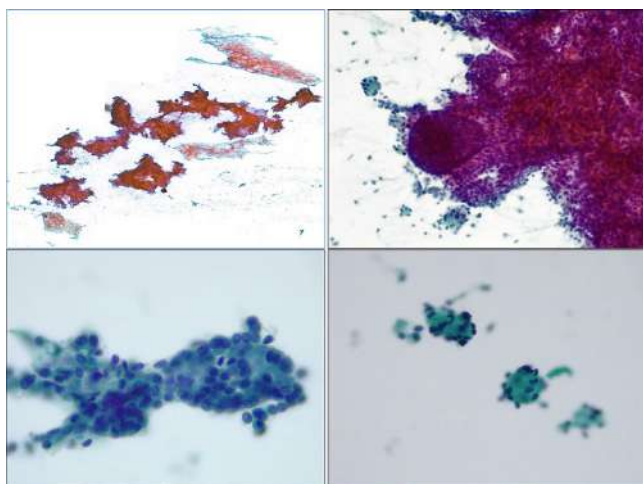


Figura 3. Papanicolau on veiem una mostra cel·lular amb grups cel·lulars sin atípia i projeccions d'aspecte papil·lar, així com glòbuls de color blau-verdós que els trobavem dispersos i associats als grups cel·lulars.

També s'identificaven vasos al seu interior. En alguns llocs, aquestes cèl·lules realitzaven projeccions digitiformes que ens suggerien que es podia tractar d'una lesió papil·lar. A més, associat a aquestes zones i també dispers per la mostra vam poder veure un material blau-verdós en forma d'esfera amb cèl·lules adherides.

Aquestes troballes ens plantejaven el diagnòstic diferencial entre una lesió papil·lar amb esferulosis col·làgena, un adenomioepitelioma i un carcinoma adenoide quístic (Figura 4).

El diagnòstic va ser el de "proliferació epitelial i mioepitelial amb component quístic" amb un comentari dient que "les troballes citològiques plantegen el diagnòstic diferencial entre una lesió papil·lar, un adenomioepitelioma, i, degut a la presència de glòbuls hialins, no es pot descartar un tumor de tipus glàndula salival (carcinoma adenoide quístic o adenoma pleomorf)".

LESIÓ PAPIL·LAR	ADENOMIOEPI TELIOMA	CARCINOMA ADENOIDE QUÍSTIC
<ul style="list-style-type: none"> • Poden presentar hiperplàsia ductal o mioepitelial. • Canvis d'esferulosi col·làgena (molt poc freqüent). • Diagnòstic diferencial amb hiperplàsia ductal, fibroadenoma i adenomioepitelioma. 	<ul style="list-style-type: none"> • Molt poc freqüents. • Diagnòstic citològic difícil. • Frotis hipercel·lulars amb doble població de cèl·lules epitelials i mioepitelials fusocel·lulars. • Poden tenir canvis quístics i àrees papil·lars. • Diagnòstic diferencial amb c. adenoide quístic. 	<ul style="list-style-type: none"> • Llençols de cèl·lules petites amb glòbuls rodons hialins. • Cèl·lules de nuclis rodons amb cromatina gruixuda i escàs citoplasma. • Planteja diagnòstic diferencial amb l'esferulosi col·làgena i adenomioepitelioma

Figura 4. Diagnòstic diferencial de les troballes a la citologia amb els punts més importants.

QUE HE APRÈS AMB AQUEST CAS

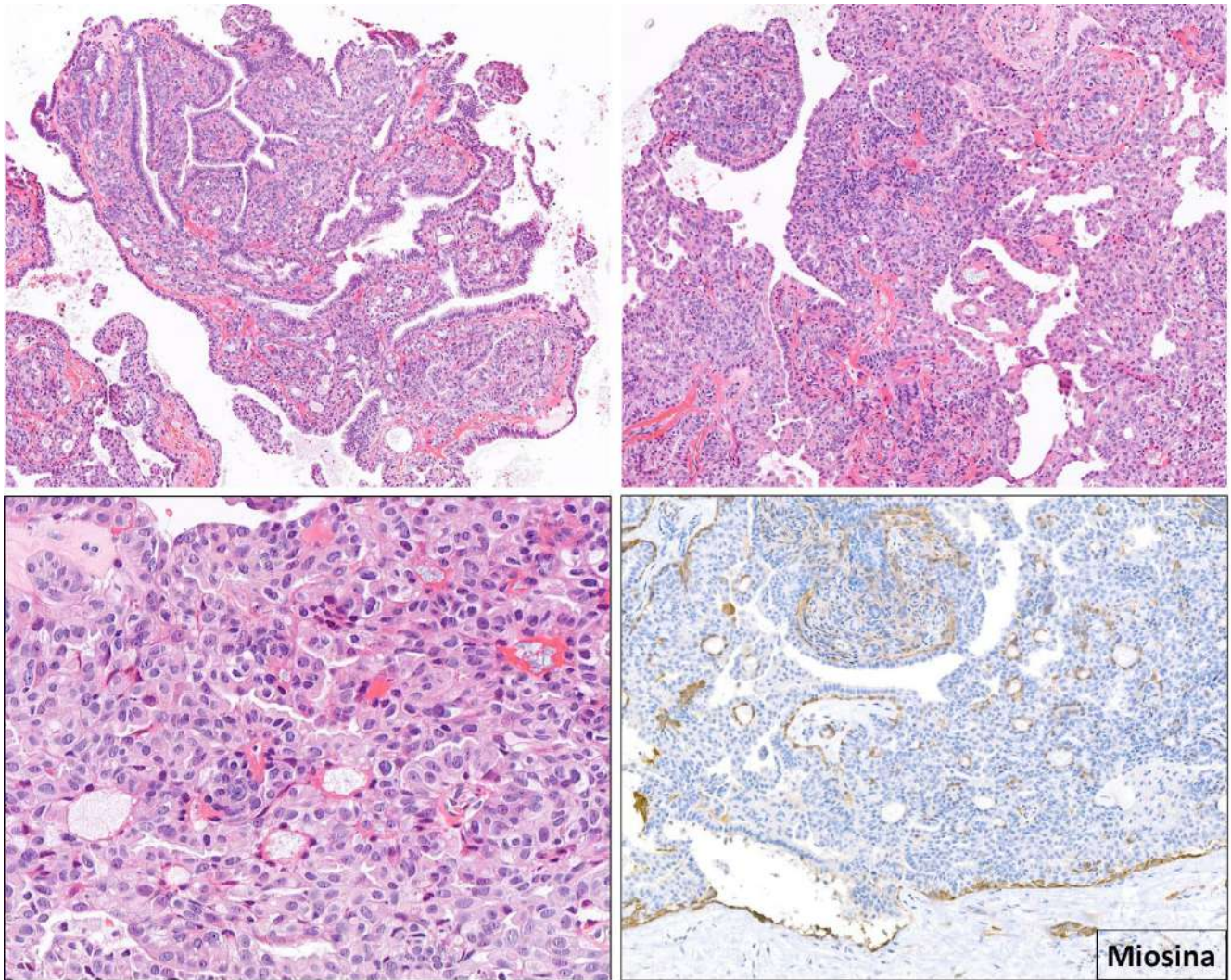


Figura 5. Biòpsia assistida per buit on veiem una lesió papil·lar on destaca la hiperplàsia ductal usual i la presència d'uns glòbuls rodejats per mioepitelials (positivitat immunohistoquímica per a miosina), compatible amb esferulosi col·làgena

Fixant-nos en el sistema de Yokohama, el qual estableix 5 categories que van des de l'insuficient passant per benigne, atípic, sospitos i maligne, el nostre encaixaria en la categoria d'atípic que es defineix per la presència de característiques citològiques observades predominantment en processos o lesions benignes, amb l'addició d'algunes característiques poc freqüents en lesions benignes i que es poden observar en lesions malignes.

Troballes histològiques

Posteriorment, es va decidir realitzar una biòpsia assistida per buit (BAB) ja que la lesió presentava característiques benignes i una petita grandària (Figura 5). La biòpsia és va diagnosticar de papil·loma intraductal amb hiperplàsia ductal usual i hiperplàsia mioepitelial focal.

Es va posar un comentari dient que "en el si de la hiperplàsia ductal usual s'observen algunes imatges que corresponen a esferulosi col·làgena. S'ha plantejat el diagnòstic diferencial amb adenomioepitelioma però l'aspecte arquitectural i citològic afavoreixen més el diagnòstic de papil·loma. No s'objectiva atípicia".

DISCUSSIÓ

Revisant la literatura trobem que la PAAF va molt bé per a les lesions quístiques ja que la majoria són quists simples i la tècnica resulta diagnòstica i terapèutica.

No obstant, en el cas de les lesions quístiques papil·lars el diagnòstic és més complex, entre altres coses perquè no es pot diferenciar entre lesió infiltrant i no infiltrant.

Per això, en cas que ho vegem es recomana no catalogar-ho ni com a benigne ni com a maligne, sinó intentar posar atípic si ens sembla més benigne o posar sospitós si ens sembla més maligne (1). Els punts que van a favor d'atípic són: gran quantitat de mioepiteliales, nuclis arrodonits, cèl·lules escumoses, metaplàsia apocrina, inflamació. A favor de sospitós: poques mioepiteliales, moltes cèl·lules aïllades, freqüents cèl·lules altes/columnars amb un nucli uniforme i elongat, la presència de sang o hemosideròfags.

Així i tot, sí que es pot diagnosticar un carcinoma papil·lar gràcies a la immunohistoquímica realitzada en el bloc cel·lular on veuríem absència de cèl·lules mioepiteliales.

En un altre estudi es va intentar buscar aquelles característiques dins de les lesions papil·lars que van més a favor de lesió maligna (2). En aquest estudi els va sortir estadísticament significatiu:

- L'absència d'un fons quístic
- El baix nombre de nuclis bipolars nus
- La discohesivitat
- Major edat. ■

Bibliografia

1. He X, Wang I, Nam G, Lourenco AP, Pisharodi L. A 10 year retrospective review of fine needle aspiration cytology of cystic lesions of the breast with emphasis on papillary cystic lesions. *Diagn Cytopathol.* 2018;1-4. <https://doi.org/10.1002/dc.24123>
2. Weigner, J., Zardawi, I., Braye, S., & McElduff, P. (2015). The Conundrum of Papillary Breast Lesions within the C3 Category. *Acta Cytologica*, 59(4), 289-297. <https://doi.org/10.1159/000438817>
3. Cibas, E. S., & Ducatman, B. S. (2019). *Cytology E-Book: Diagnostic Principles and Clinical Correlates*. Elsevier Health Sciences.
4. Field, A. S., Raymond, W. A., & Schmitt, F. (2020). *The International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine Needle Aspiration Biopsy Cytopathology*. Springer Nature.

NÓDULO TIROIDEO DE NUEVA APARICIÓN EN PACIENTE ANCIANA

Anas Chaachou Charradi; Jordi Temprana Salvador
Hospital Universitari Vall d'Hebron; Barcelona

INTRODUCCIÓN Y CASO CLÍNICO

El carcinoma anaplásico de tiroides constituye algo menos del 5% de los tumores malignos de tiroides y es uno de los que presenta un peor pronóstico. Suele afectar a personas mayores de 60 años y puede convivir con carcinomas papilares sincrónicos.

Citológicamente se caracteriza por una población celular no cohesiva o en pequeños grupos, con morfología fusiforme o epiteliode, así como células con pleomorfismo nuclear muy marcado. Los núcleos aparecen hiper cromáticos, de contorno irregular y con amplia variabilidad de tamaño, pudiendo también presentar pseudoinclusiones. Es habitual identificar numerosas figuras de mitosis y material necrótico.

El diagnóstico diferencial de esta entidad incluye un amplio espectro de lesiones tiroideas, tanto benignas como malignas.

Presentamos el caso de una paciente de 85 años, originaria de Chile, pero residente en España. Como antecedentes patológicos de interés destaca un antecedente de colecistectomía, celiacía, un adenoma túbulo-veloso duodenal con displasia de alto grado y una gammopatía monoclonal de significado incierto con aumento de IgM que no requiere tratamiento.

La paciente acude a su centro de salud por autopalpación de un nódulo cervical anterior. A la exploración se constata la presencia de un nódulo de 3 cm de diámetro máximo en el lóbulo tiroideo derecho, bien delimitado, no adherido a planos profundos, de consistencia sólida y no doloroso a la palpación.

La ecografía confirma la presencia de este nódulo, clasificándolo como TIRADS 4/5. Se decide realizar una punción-aspiración con aguja fina (PAAF) diagnóstica.

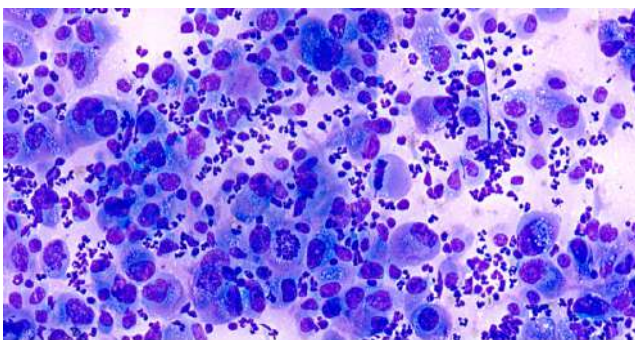


Figura 1. Extensión citológica en la que se observa un marcado pleomorfismo celular con numerosas figuras de mitosis, con un fondo inflamatorio.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la PAAF de un nódulo tiroideo de nueva aparición debe incluir diversas entidades, entre las que destacan:

- 1) Nódulo benigno: se caracteriza por una celularidad escasa o moderada, con abundante material colóide y pequeños grupos cohesivos de células foliculares que tienden a formar folículos de diversos tamaños. No presenta atipia nuclear ni figuras de mitosis. El fondo de las extensiones suele ser hemático. En caso de degeneración quística se pueden identificar macrófagos.
- 2) Carcinoma papilar: es el carcinoma tiroideo más frecuente. Presenta placas, papilas o microfoliculos de células con núcleos con cierto amoldamiento nuclear y citoplasma variable, que puede ser denso de tipo oncocítico o vacuolado. Los atributos nucleares son característicos: cromatina granular fina, presencia de pseudoinclusiones y hendiduras y una membrana nuclear engrosada. En ocasiones se pueden identificar cuerpos de psamoma.

3) Carcinoma folicular: es el segundo carcinoma tiroideo más frecuente. Es citológicamente indistinguible del adenoma folicular, pues esta diferencia se establece según exista invasión capsular. Citológicamente se caracteriza por una celularidad abundante distribuida en microfoliculos o trabéculas, con tamaño celular aumentado y superposición. Los núcleos son ligeramente irregulares y presentan un aspecto pálido.

4) Carcinoma de células de Hürthle: el diagnóstico en citología es sólo de sospecha. En las extensiones citológicas identificaremos casi exclusivamente células de Hürthle poco cohesivas, con nucleolos prominentes y citoplasma de aspecto granular. Es habitual la presencia de coloide, que en ocasiones sufre un cambio basófilo que recuerda a los cuerpos de psamoma.

5) Carcinoma medular: representa únicamente un 2-3% de carcinomas tiroideos. Se origina en las células parafoliculares o células C, productoras de calcitonina. Aparecen como pequeñas placas de células con un amplio abanico de morfologías (poligonales, redondeadas, plasmocitoides o fusiformes, llamadas "en cometa"). Los núcleos son redondeados u ovalados y los nucleolos son poco prominente, pudiendo existir pseudoinclusiones nucleares similares a las del carcinoma papilar. Algunas células presentan gránulos citoplasmáticos eosinófilos o depósito de amiloide.

6) Otros: la tiroides puede albergar otras neoplasias mucho más infrecuentes que las mencionadas, tales como el linfoma primario de tiroides, el carcinoma pobremente diferenciado y el carcinoma escamoso.

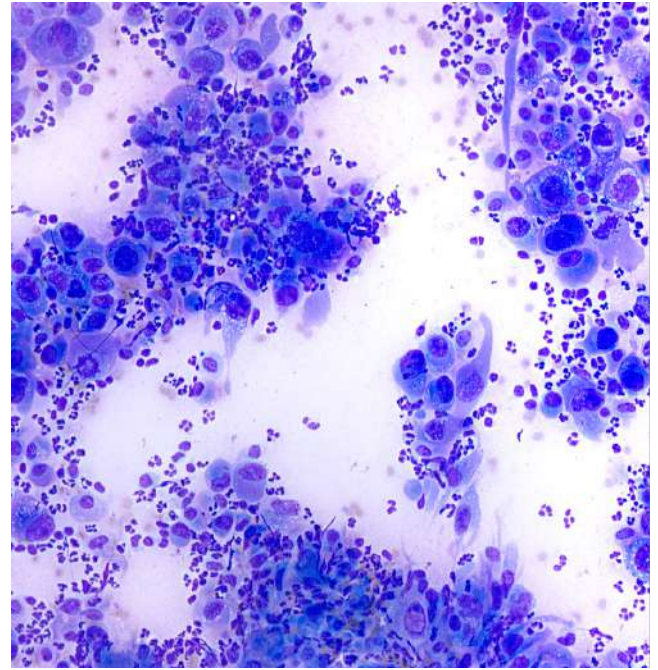


Figura 2. Extensión citológica en la que se observa un marcado pleomorfismo celular con numerosas figuras de mitosis, con un fondo inflamatorio.

EVOLUCIÓN Y CONCLUSIONES

La PAAF de la paciente fue compatible con un carcinoma anaplásico de tiroides, categoría VI de la clasificación de Bethesda. El estudio de extensión no identificó invasión ganglionar regional ni metástasis a distancia.

El carcinoma anaplásico tiene un pésimo pronóstico, pues se suele diagnosticar en estadios muy avanzados. Aunque el diagnóstico citológico es rentable y rápido, es importante complementarlo mediante estudios inmunohistoquímicos y correlacionar con la clínica y la radiología. ■

Bibliografía

1. Cibas, E. S., & Ducatman, B. S. (2021). Thyroid. En *Cytology: Diagnostic Principles and Clinical Correlates* (pp. 288-327). Elsevier.
2. Podany P, Abi-Raad R, Barbieri A, Garritano J, Prasad ML, Cai G, Adeniran AJ, Gilani SM. Anaplastic thyroid carcinoma: Cytomorphologic features on fine-needle aspiration and associated diagnostic challenges. *Am J Clin Pathol.* 2021;157(4):608–619. doi:10.1093/ajcp/aqab159.

ACTUALITZACIÓ EN CITOPATOLOGIA BILIOPANCREÀTICA – NOU SISTEMA D'INFORME DE L'ORGANITZACIÓ MUNDIAL DE LA SALUT

Ivan Archilla Sanz;

Servei d'Anatomia Patològica; Hospital Clínic de Barcelona

INTRODUCCIÓ

L'obtenció de material pel diagnòstic d'una manera mínimament invasiva és fonamental per al maneig òptim del pacient. El pàncrees és un òrgan retroperitoneal profund, fet que dificulta la realització de biòpsies de masses pancreàtiques, i que normalment s'associa a una elevada morbiditat i mortalitat. En aquest context, la realització de punció-aspiració amb agulla fina guiada per ecografia (EUS) constitueix l'actual mètode estàndard per l'estudi citològic de les lesions pancreatobiliars.

Per això, l'any 2015 es va publicar el primer sistema estandarditzat per informar la citologia pancreatobiliar, el sistema de Papanicolau, que s'ha revisat i actualitzat l'any 2022 amb el principal objectiu d'assistir i guiar als patòlegs amb la interpretació i informe de les mostres citològiques, d'una manera alineada amb la classificació de l'OMS dels tumors pancreàtics. Per aquest motiu, aquesta nova classificació inclou 7 categories, a diferència de la classificació prèvia, on n'hi havia 6; cadascuna amb un risc de malignitat associat específic. (Taula 1). A continuació es detallen els principals canvis que s'incorporen en aquesta nova classificació.

1.- Insuficient/Inadequat/No diagnòstic

Aquesta categoria no presenta canvis respecte a l'anterior classificació. Es continua considerant dins d'aquesta categoria aquells casos que per raons quantitatives o qualitatives no permeten un diagnòstic adequat de la lesió diana. S'incideix en la importància de la correlació amb la resta de proves, tan d'imatge com bioquímiques i/o moleculars, ja que la completa absència de cel·lularitat en el context d'una lesió quística no necessàriament deu ser considerada com a "Insuficient/Inadequat/No diagnòstic", sinó que la presència de moc espès i/o de nivells elevats de CEA podrien ser suficients per a considerar un líquid quístic com a mucinós.

2.- Benigne/Negatiu per a malignitat

La categoria de "Benigne/Negatiu per a malignitat" es defineix com aquella que demostra trets citopatològics benignes de forma inequívoca. Com a principal novetat, s'incorporen en aquesta categoria el cistoadenoma serós i el limfoangioma, que en l'anterior classificació es consideraven dins de la "Categoria IV. Neoplàsic: Benigne", que en aquesta actualització desapareix com a categoria.

Categoria Diagnòstica	Risc de Malignitat Estimat
Insuficient/Inadequat/No diagnòstic	5-25%
Benigne/Negatiu per a malignitat	0-15%
Atípic	30-40%
Neoplàsia pancreatobiliar de baix grau/risc (PaN-low)	5-20%
Neoplàsia pancreatobiliar d'alt grau/risc (PaN-high)	60-95%
Sospitós de malignitat	80-100%
Maligne	99-100%

Taula 1. Categories diagnòstiques del Sistema d'Informe de l'OMS amb el seu risc de malignitat estimat.

3.- Atípic

Igual que la primera categoria descrita, aquesta tampoc sofreix cap canvi; considerant-se com a "Atípic" tots els espècimens que presenten mínims trets citopatològics que podrien incrementar la possibilitat que es tractés d'una lesió maligna, però que són insuficients, bé en nombre o bé en qualitat, com per a diagnosticar la lesió dins de qualsevol de les altres categories.

4.- Neoplàsia pancreatobiliar de baix grau/risc (PaN-low)

Aquesta nova categoria sorgeix de la necessitat d'establir un risc de malignitat associat més adient que en el sistema de Papanicolau, on les lesions mucinoses s'inclouen dins de la "Categoria IV. Neoplàsic: Altres" independentment del seu grau d'atípia, i juntament amb altres entitats amb pronòstic més divers, com són els tumors neuroendocrins i la neoplàsia sòlida pseudopapil·lar. Com a conseqüència, es consideren en aquesta categoria "Neoplàsia pancreatobiliar de baix grau/risc (PaN-low)" les lesions amb trets de neoplàsia intraductal i/o quística amb atípia de baix grau, incloent-hi no només el tumor papil·lar mucinos intraductal (TPMI) de baix grau i la neoplàsia mucinosa quística (NMC) amb atípia de baix grau, sinó també la neoplàsia pancreàtica intraepitelial (PanIN) de baix grau, la neoplàsia biliar intraepitelial (BilIN) de baix grau i la neoplàsia papil·lar intraductal (IPN) de conducte biliar de baix grau.

5.- Neoplàsia pancreatobiliar d'alt grau/risc (PaN-high)

De forma anàloga a l'anterior categoria, aquesta inclou les lesions amb trets de neoplàsia intraductal i/o quística amb atípia d'alt grau, com són el TPMI, la NMC, PanIN, BilIN i IPN amb atípia d'alt grau, i les lesions intraductals que per definició són d'alt grau citològic com és la neoplàsia papil·lar oncocítica intraductal i la neoplàsia tubulopapil·lar intraductal. D'aquesta manera, el risc de malignitat estimat per aquestes entitats es troba al voltant del 60-95%, en comparació amb les lesions pancreatobiliars de baix grau, que mostren un risc de malignitat estimat del 5-20%.

6.- Sospitós de malignitat

Aquesta categoria es manté igual que en el sistema de Papanicolau, on per definició, s'han de considerar com sospitosos de malignitat tots els espècimens que presenten trets citopatològics suggestius de malignitat, però que no són suficients en nombre o en qualitat per a assegurar de manera inequívoca el diagnòstic de maligne. No obstant això, s'ha de tenir en consideració que, mentre que en el sistema de Papanicolau els tumors neuroendocrins i la neoplàsia sòlida pseudopapil·lar es consideraven dins de la "Categoria IV. Neoplàsic: Altres" i per tant els casos suggestius però no diagnòstics d'aquestes entitats havien de ser catalogats com a "Atípics", amb aquesta nova classificació s'han de considerar com a "Sospitós de malignitat".

7.- Maligne

Els principals canvis que ha sofert aquesta categoria són, com ja s'ha comentat, la incorporació de la neoplàsia sòlida pseudopapil·lar i dels tumors neuroendocrins, independentment del seu grau. Amb relació als tumors neuroendocrins es reconeix, igual que en el sistema de Papanicolau, la controvèrsia actual al voltant de la necessitat d'avaluar l'índex proliferatiu amb ki67.

CONCLUSIONS

El nou sistema proposat per l'OMS per informar la citologia pancreatobiliar pretén utilitzar una nomenclatura anàloga a la que s'utilitza en la classificació de la OMS dels tumors pancreàtics, amb el principal objectiu d'estandarditzar els informes citològics i així millorar la comunicació entre els clínics i els patòlegs per a un millor diagnòstic i maneig dels pacients. ■

TUMOR NEUROENDOCRINO DE PÁNCREAS CON PERSISTENCIA DE HIPOGLUCEMIAS HIPERINSULINÉMICAS POST-CIRUGÍA, POSIBLE ASOCIACIÓN A NESIDIOLASTOSIS.

A PRÓSITO DE UN CASO.

Clarisa González Mínguez. Marta Paraira Beser.
Hospital Universitari Mútua Terrassa.

CASO CLÍNICO

Paciente de 45 años obesa, no diabética, con hipoglucemias de un año de evolución, que se somete a estudio para discernir origen de las hipoglucemias; entre otros estudios se realiza el test de ayuno de 72 horas que obliga a descartar insulinoma, una de las causas más comunes de hiperinsulinismo endógeno.

El TC con contraste endovenoso confirma la presencia de una tumoración en cuerpo de páncreas de 15mm, isodensa respecto al parénquima pancreático que provocaba dilatación del conducto pancreático principal proximal.

Se realizó punción aspiración con aguja fina (22G) de la lesión guiada por eco-endoscopia, con valoración "in situ" del material obtenido. Se realizaron dos pases obteniéndose abundante material celular de mediano tamaño, constituido por células monótonas, de hábito plasmocitoide distribuidas en grupos sólidos y formando rosetas, a menudo con núcleos desnudos de citoplasma. Las células mostraban citoplasma lábil, finamente granular, de bordes mal definidos y núcleo redondo, regular, con cromatina fina en "sal y pimienta". Se observaban finos capilares vasculares. Ni en las extensiones ni en el bloque celular se observó necrosis ni mitosis. Las técnicas de inmunohistoquímica para Sinaptofisina y Cromogranina resultaron positivas; KI67 <3%; Trisina negativa (técnicas realizadas en bloque celular).

Citológicamente el diagnóstico diferencial se planteó principalmente con el carcinoma células acinares, el paraganglioma, el adenocarcinoma y el pancreatoblastoma (en niños predominantemente). El diagnóstico definitivo fue de "Tumor neuroendocrino bien diferenciado de bajo grado (G1)" (Categoría IVB, PSC 2014). Fotos nº1 y 2.

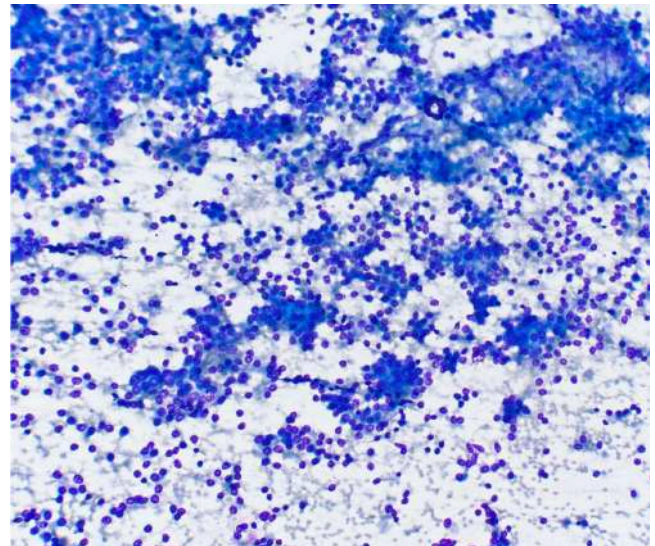


Figura 1. Extensiones citológicas con abundante celularidad epitelial monótona, sin atipia citológica ni figuras de mitosis, con cromatina granular nuclear (Giemsa, 20x).

Se realizó estadiaje con PET-TC Ga68-EDOTREOTIDA para descartar diseminación de la lesión; una vez descartada, se sometió a la paciente a pancreatomectomía corporo-caudal con esplenectomía, con post-operatorio sin complicaciones.

El estudio anatomopatológico confirmó la tumoración de cuerpo de páncreas de 15mm de diámetro corroborando el diagnóstico citológico previo: "Tumor neuroendocrino bien diferenciado - G1". Inmunohistoquímica: Sinaptofisina y Cromogranina positivas; KI67 <3%; insulina negativa. Ausencia de invasión vascular y perineural. Cuatro ganglios aislados regionales y tres a nivel de arteria hepática sin infiltración neoplásica. Márgenes quirúrgicos sin lesión.

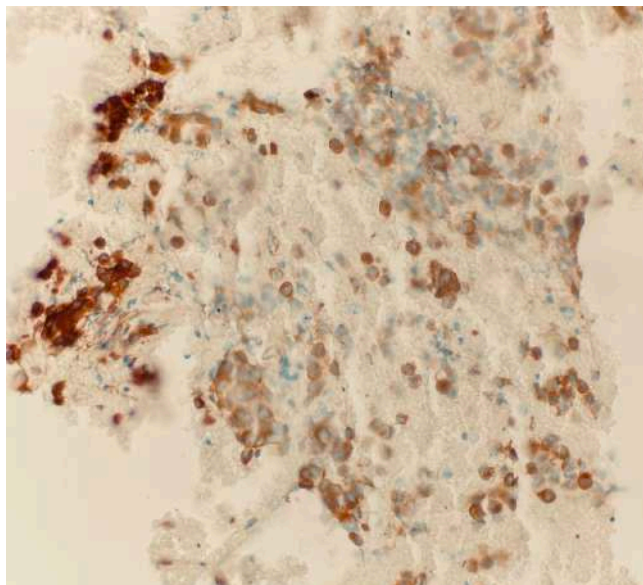


Figura 2. Bloque celular , inmunohistoquímica para sinaptofisina positiva, 40x.

Durante el curso clínico post-cirugía curiosamente persistieron hipoglucemias hiperinsulinémicas que se atribuyeron clínicamente a posible nesidioblastosis. El páncreas peritumoral mostraba zonas con islotes hipertróficos e hiperplásicos de diferentes diámetros, de crecimiento difuso en relación a ductos, con inmunohistoquímica positiva para Sinaptofisina, Cromogranina e Insulina. Los islotes neuroendocrinos hipertróficos no mostraban células con núcleos hiper cromáticos, pero sí presentaban células de citoplasmas claros. Entremezclados con los islotes hipertróficos aparecían otros pequeños, sin alteraciones significativas. Ante la sospecha de nesidioblastosis se amplió el estudio de la paciente realizándose un PET-TC DOPA que mostró una captación difusa y heterogénea del radiofármaco (SUV máx 7'7) en el páncreas restante, que persistía en las imágenes obtenidas en fase tardía, sin una clara traducción radiológica. Ante estos hallazgos no se podía descartar la sospecha diagnóstica clínica de nesidioblastosis.

Así pues, clínicamente no se podía descartar el diagnóstico de nesidioblastosis y, la histología y el estudio radiológico, aunque no eran concluyentes, tampoco podían descartar la entidad totalmente.

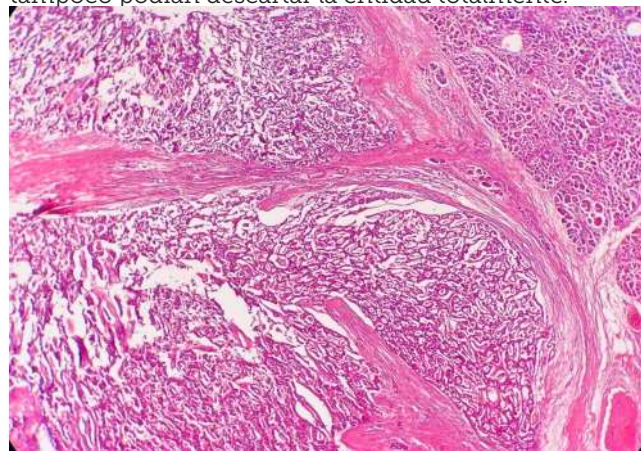


Figura 3. TNE de bajo grado-G1 (H/E, 4x).

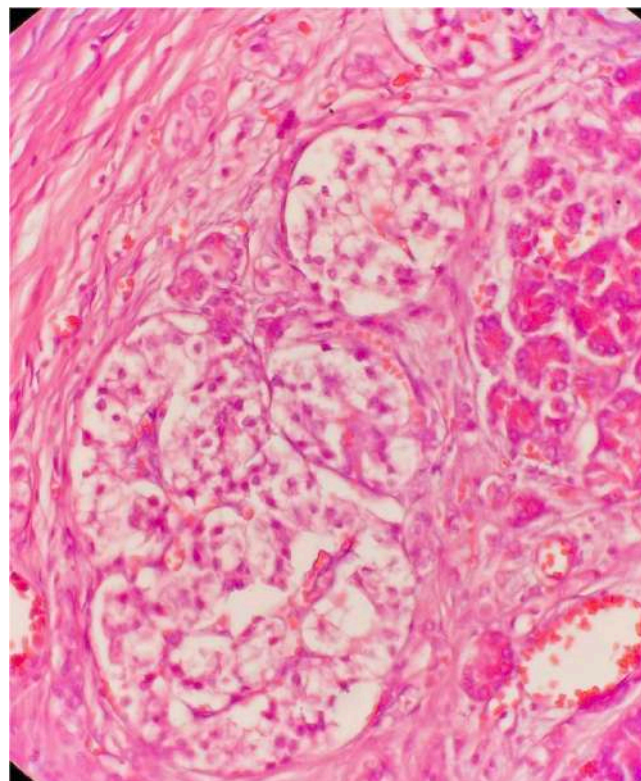


Figura 4. Hiperplasia e hipertrofia de islotes neuroendocrinos, con células de citoplasmas claros; morfológicamente sugestivo de nesidioblastosis (H/E, 40x).

El estudio genético-molecular realizado no mostró alteraciones genéticas que apoyaran el diagnóstico de nesidioblastosis, aunque en adultos no se observan tantas alteraciones como en las formas congénitas.

DISCUSIÓ

Los tumores neuroendocrinos (TNE) de páncreas son extremadamente raros, la mayoría esporádicos y no funcionantes, representan menos del 5% de todos los cánceres de páncreas diagnosticados. Afectan a hombres y mujeres por igual y generalmente se presentan en personas de edades comprendidas entre los 30 y 60 años, aunque pueden desarrollarse a cualquier edad. La incidencia y prevalencia de los TNE de páncreas ha aumentado en las últimas décadas y, aunque se desconoce la razón exacta de esta tendencia, puede tener importancia la mayor sensibilidad de las técnicas radiológicas.

El TNE se origina en las células neuroendocrinas responsables de la producción y liberación de hormonas que regulan diversas funciones corporales. A diferencia de otros tumores de páncreas más comunes tipo adenocarcinoma, los TNE de páncreas tienen características distintivas en términos de origen, comportamiento y tratamiento. También se conocen como "tumores de células de los islotes", pero esta terminología se considera obsoleta y engañosa, es posible que estos tumores no deriven de los islotes pancreáticos, sino de células pluripotenciales de los conductos pancreáticos con capacidad de diferenciarse.

La clasificación histológica actual en páncreas se basa en la morfología, número de mitosis y actividad proliferativa valorada con técnica de inmunohistoquímica para KI67. Los tumores bien diferenciados se clasifican en grado 1,2,3 (tabla 1):

El carcinoma de páncreas exocrino, el neuroendocrino poco diferenciado (incluido el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas y de células grandes) y las neoplasias neuroendocrinas y no neuroendocrinas mixtas utilizan el protocolo de cáncer CAP (Colegio Americano Patólogos) para el carcinoma de páncreas. El uso del protocolo no es necesario para TNE pancreáticos identificados incidentalmente ≤5 mm (definidos como microadenoma neuroendocrino)

Tenemos que tener en cuenta que se utilizan diferentes sistemas de estadificación TNM para el TNE y para los carcinomas exocrinos de páncreas (AJCC, Versión 9).

Las lesiones pancreáticas citológicamente se han clasificado hasta ahora según la Clasificación de la Sociedad de Citopatología Papanicolau (PSC-2014); actualmente se ha propuesto una nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Ilias P.Nikas, 2022).

Los cambios más evidentes son que cataloga los tumores neuroendocrinos y la neoplasia sólida pseudopapilar dentro de la categoría de lesiones malignas, el cistoadenoma seroso y el linfangioma dentro de la categoría de negativos; la categoría de "neoplasias" en la clasificación de Papanicolau la subdivide en dos categorías, neoplasia pancreática de bajo grado e intermedio y de alto grado. Así pues, la clasificación de la OMS consta de VII categorías respecto a las VI categorías de la clasificación de Papanicolau (figura 5).

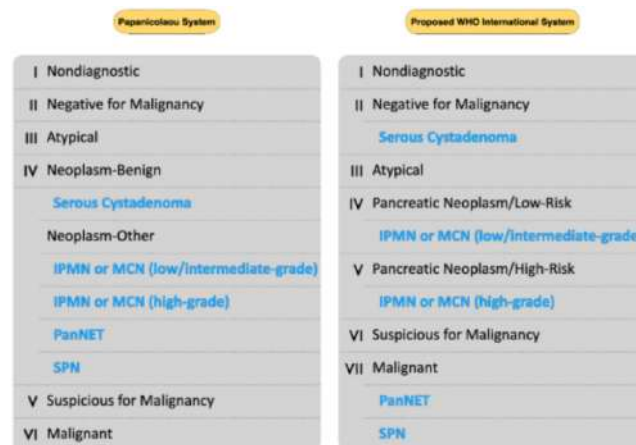


Figura 5. Comparación del sistema de la Sociedad de Citopatología de Papanicolaou (PSC) y el sistema internacional propuesto por la OMS para la notificación de la citología pancreatobiliar. Las neoplasias resaltadas en azul se han desplazado a sus nuevas categorías del próximo sistema de la OMS (Am J Surg Pathol. Vol 29, Nº4, April 2005)

Grade	Mitotic Rate (per 2mm)	Ki-67 index (%)
Well-differentiated neuroendocrine tumor, G1	<2	<3
Well-differentiated neuroendocrine tumor, G2	2 to 20	3 to 20
Well-differentiated neuroendocrine tumor, G3	>20	>20

Tabla 1. Sistema de clasificación recomendado para los tumores neuroendocrinos gastropancreáticos bien diferenciados (AJCC Version 9 Neuroendocrine Tumors of the Pancreas Cancer Staging System. Copyright 2023 American College of Surgeons.)

El insulinoma pancreático es un tumor que se origina en las células productoras de insulina en el páncreas. La inmunohistoquímica es una técnica utilizada para identificar y marcar proteínas específicas en muestras de tejido, utilizando anticuerpos específicos. La negatividad inmunohistoquímica para insulina significa que no se detecta la presencia de la proteína objetivo (en este caso, la insulina) en las células tumorales, pero no excluye el diagnóstico de insulinoma.

La negatividad puede deberse a varios factores, incluyendo una baja expresión de la proteína objetivo en el tumor, a alteraciones en la técnica de inmunohistoquímica o a que la muestra de tejido sea inadecuada para el análisis. Es importante destacar que la inmunohistoquímica negativa no excluye por completo la presencia de un insulinoma pancreático.

La causa exacta de los TNE de páncreas aún no se ha identificado, pero se cree que múltiples factores pueden contribuir a su desarrollo. Algunas investigaciones sugieren que ciertas mutaciones genéticas hereditarias, como las relacionadas con el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) y síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL), pueden aumentar el riesgo de desarrollar TNE de páncreas. Además, la exposición a ciertos carcinógenos y factores ambientales también podría desempeñar un papel en el desarrollo de estos tumores.

Los síntomas de los TNE de páncreas pueden variar ampliamente dependiendo del tamaño y la ubicación del tumor.

Algunos pacientes pueden no experimentar síntomas en las etapas iniciales, mientras que otros pueden presentar dolor abdominal, pérdida de peso inexplicada, diarrea, cambios en los hábitos intestinales, ictericia y otros síntomas relacionados con la producción excesiva de hormonas. El diagnóstico de los TNE de páncreas implica una combinación de pruebas, como exámenes de imagen, análisis de sangre para detectar niveles anormales de hormonas y biopsias para confirmar el tipo y la naturaleza del tumor.

La nesidioblastosis es una afección pancreática que puede causar hipoglucemia por hipersinsulinismo endógeno.

Es una enfermedad endocrina rara que se presenta como una disfunción difusa de las células β , de causa desconocida, originada principalmente en edad pediátrica (incidencia de 1/50000nacidos vivos) aunque también se ha descrito en adultos.

Se han identificado diversas alteraciones moleculares en la nesidioblastosis congénita, normalmente de tipo focal, asociándose a mutaciones en los genes ABCC8, KCNJ11, HNF4A, HNF1A, GLUD1, GCK, HADH1, UCP2, MCT1, HK1 y PGM1, así como en diferentes síndromes congénitos; sin embargo, estas alteraciones puede que no estén asociadas a la nesidioblastosis del adulto, normalmente de tipo difusa. Los síntomas pueden incluir sudoración, temblores, mareos, confusión, convulsiones y pérdida de conciencia.

El diagnóstico histológico de la nesidioblastosis presenta criterios mayores y menores (tabla 2):

Major Criteria*	Minor Criteria†
Exclusion of an insulinoma by macroscopic, microscopic, and immunohistochemical examination	Irregular shape and occasional enlargement of islets
Multiple β -cells with an enlarged and hyperchromatic nucleus and abundant clear cytoplasm	Increased number of islets
Islets with normal spatial distribution of the various cell types	Lobulated islet structure
No proliferative activity of endocrine cells	Macronucleoli in β -cells

*Major criteria were present in each case and are essential for the diagnosis.
 †Minor criteria were present in some but not all cases.

Tabla 2. Criterios histopatológicos para el diagnóstico de la nesidioblastosis difusa en adultos (*Am J Surg Pathol. Vol 29, N^o4, April 2005*)

En nuestro caso, clínicamente no se podía descartar el diagnóstico de nesidioblastosis asociada a su tumor neuroendocrino funcionante (supuesto insulinoma) e histológicamente tampoco; aunque no reuniera todos los criterios cumplía alguno y debemos tener en cuenta que la nesidioblastosis en adultos no cumple estrictamente todos los criterios descritos, a diferencia de lo que ocurre en los niños.

El pronóstico de los TNE de páncreas depende principalmente del subtipo funcional, la integridad de la resección quirúrgica, la extensión anatómica de la enfermedad y el grado del tumor. Menos del 5% - 10% de los tumores malignos del páncreas corresponden a TNE.

ACTUALITZACIÓ EN CITOPATOLOGIA BILIOPANREATICA

El tratamiento de los TNE de páncreas depende de varios factores, incluyendo el tamaño y la localización del tumor, el grado de malignidad y la salud general del paciente. Las opciones terapéuticas pueden incluir cirugía con o sin radioterapia. El tratamiento farmacológico incluye análogos de somatostatina, ya que más del 80% de TNE-Gastroenteropancreáticos expresan receptores de somatostatina, Radionúclidos (Lutecio radioactivo (177Lu- DOTATATE) principalmente en TNE- gastroenteropancreáticos.

La quimioterapia (QT): depende del grado de diferenciación del tumor y de la localización, en páncreas funciona mejor que en los de origen intestinal. Terapias dirigidas moleculares para bloquear las vías de señalización celular específicas de las células cancerosas: Sunitinib (antiangiogénico), Everolimus (inhibidor de la ruta metabólica mTOR)(Sociedad Española de Oncología Médica, 2022).

El manejo de los TNE de páncreas generalmente requiere la colaboración multidisciplinaria de diversos especialistas médicos, como citopatólogos, oncólogos, cirujanos, radioterapeutas y endocrinólogos.

En resumen, los tumores neuroendocrinos de páncreas son lesiones infrecuentes aunque la incidencia está aumentando, originados en las células neuroendocrinas/pluripotenciales del páncreas. Recordar que las dos causas más frecuentes de hipoglucemia hiperinsulinémica persistente son el insulinoma, esporádico o asociado a MEN1, y la nesidioblastosis y, a veces, ambas pueden ser concomitantes. ■

Bibliografia

1. Cibas, E. S., & Ducatman, B. S. (2021). Thyroid. En *Cytology: Diagnostic Principles and Clinical Correlates* (pp. 288-327). Elsevier.
- 1.Martin Anlauf et al. Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia in 15 Adults With Diffuse Nesidioblastosis Diagnostic Criteria, Incidence, and Characterization of b-Cell Changes . *Am J Surg Pathol* 2005;29:524–533.tumorales
- 2.WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Digestive system tumours*. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 1).
- 3.Hoda RS, Arpin RN 3rd, Rosenbaum MW, Pitman MB. Risk of malignancy associated with diagnostic categories of the proposed World Health Organization International System for Reporting Pancreaticobiliary Cytopathology. *Cancer Cytopathol*. 2022 Mar;130(3):195-201. doi: 10.1002/cncy.22514. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34623767.
- 4.Burgart LJ, Chopp WV, Jain D. Protocol for the Examination of Specimens From Patients with Carcinoma of the Exocrine Pancreas. 2021. Available at www.cap.org/cancerprotocols.
- 5.Gocun PU, Simsek B, Ekinci O, Ekmen N, Arhan M, Karakan T, Ibis M, Cindoruk M. Risk of Malignancy Using the Diagnostic Categories Proposed by the World Health Organization International System for Reporting Pancreaticobiliary Cytopathology. *Acta Cytol*. 2022;66(6):475-485. doi: 10.1159/000525276. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35732161; PMCID: PMC9808633.
- 6.Pitman MB, Centeno BA, Reid MD, Siddiqui MT, Layfield LJ, Perez-Machado M, Weynand B, Stelow EB, Lozano MD, Fukushima N, Cree IA, Mehrotra R, Schmitt FC, Field AS. The World Health Organization Reporting System for Pancreaticobiliary Cytopathology. *Acta Cytol*. 2023;67(3):304-320. doi: 10.1159/000527912. Epub 2022 Dec 14. Erratum in: *Acta Cytol*. 2023 Dec 22;:1. PMID: 36516741.
- 7.Nikas IP, Proctor T, Seide S, Chatziioannou SS, Reynolds JP, Ntourakis D. Diagnostic Performance of Pancreatic Cytology with the Papanicolaou Society of Cytopathology System: A Systematic Review, before Shifting into the Upcoming WHO International System. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 31;23(3):1650. doi: 10.3390/ijms23031650. PMID: 35163571; PMCID: PMC8835850.
- 8.AJCC Version 9 Neuroendocrine Tumors of the Pancreas Cancer Staging System. Copyright 2023 American College of Surgeons

PATOLOGIA INTERVENCIONISTA. T'ANIMES? AGAFA LA PISTOLA.

M. Carme; Dinarès Fernández
Vall d'Hebron Hospital Campus; Barcelona.

INTRODUCCIÓ

La PAAF (punció aspiració amb agulla fina) és un procediment amb finalitats diagnòstiques en el qual es punxa una lesió mitjançant una agulla fina i un cop està dins s'aspira per obtenir cel·lularitat de la mateixa a fi de poder-la diagnosticar mitjançant un estudi de la cel·lularitat obtinguda i processada en una extensió citològica.

Qui realitza la PAAF?

La tècnica no és difícil pel que qualsevol facultatiu pot realitzar-la. La decisió de qui ha de fer la PAAF és variable en funció de cada centre. En els casos on les lesions són profundes i no palpables ho fa el radiòleg sota control d'imatge ja sigui per ecografia o per TAC, mentre que en lesions superficials palpables (habitualment les que presenten una mida superior o igual a 1 cm), ho pot fer qualsevol facultatiu. Actualment hi ha hospitals on és el patòleg el qui fa la PAAF, com és el meu cas.

Les avantatges de que sigui el patòleg i no altres facultatius qui faci la PAAF són:

1. Obtenció d'informació clínica directament del pacient, a tots en ha passat de rebre peticions sense informació clínica. La visualització de les característiques clíniques, inspecció macroscòpica i palpació del nòdul (localització, mida, límits, consistència) ens dona molta informació i ens permet plantejar uns primers diagnòstics diferencials.

2. La valoració in situ del material obtingut, conegut com a ROSE (Rapid On Site Evaluation), permet valorar si la mostra obtinguda és adequada per poder fer el diagnòstic o contràriament hi haurà la necessitat de realitzar una nova punció. La observació de la mostra en l'extensió també permet plantejar una segona fase de diagnòstics diferencials en base a la cel·lularitat observada.

3. Processament immediat de la mostra amb possibilitat de reservar material per estudis complementaris. Maneig de la mostra de cara a seleccionar quines tècniques de diagnòstic ens seran necessàries per confirmar/descartar els diagnòstics plantejats i valorar quins requeriments de mostra tindrè per poder fer aquestes tècniques.

4. Màxima rentabilitat del material obtingut (òptima preservació cel·lular i pràctica en la realització de les extensions citològiques).

En canvi els inconvenients que sigui el patòleg qui faci una punció per palpació són:

1. No es poden punxar nòduls profunds o massa petits (<1 cm de diàmetre). Malgrat l'experiència del facultatiu que punxa permeti fer la PAAF en nòduls més petits, la mida del nòdul condiciona la seva palpació i per tant és un factor limitant.

2. Impossibilitat de seleccionar les àrees que poden tenir més criteris de sospita, sobretot en aquelles lesions de superfície heterogènia alhora de seleccionar la zona a punxar (ex: àrea sòlida vs àrea quística).

3. Nòduls pulsatius. Ja sigui perquè és una lesió vascular o perquè es trobi molt propera a grans vasos, en aquests casos es recomana punció amb control per imatge.

La tècnica de PAAF

Com a tot procediment mèdic, la realització d'una PAAF també té unes indicacions, contraindicacions i efectes secundaris que hem d'explicar al pacient abans de sotmetre's a la prova mitjançant una entrevista que acabarà amb la firma del consentiment informat.

La principal utilitat de la PAAF és el diagnòstic de la lesió i està indicada a tots els pacients que presentin un nòdul palpable. Aquesta serà imprescindible en molts

casos per orientar el tractament o indicació quirúrgica (com en el cas de la cirurgia en tumors de glàndules salivals) i pot evitar biòpsies intraoperatòries.

La principal contraindicació és la diàtesis hemorràgica severa, és a dir, no punxarem a pacients amb alteració de la coagulació i malgrat que pot arribar a ser una contraindicació relativa, ens obliga a preguntar al malalt per la presa de medicaments anticoagulants/antiagregants com son: Adiro®, Sintrom®, Clexane®... i en cas de prendre'ls s'aconsella suspendre la medicació el dia abans i reprendre-la el dia després. A més a més també es considera una contraindicació realitzar la PAAF en pacients no cooperadors, com ho poden ser ancians amb demència i nens. En aquests col·lectius ens haurem d'ajudar de personal sanitari per immobilitzar-los i així evitar que els fem mal innecessari i que ens puguin fer mal.

En quan als efectes secundaris s'ha de dir que son lleus i son bàsicament tres: inflamació de la zona punxada, dolor lleu residual i ocasionalment hematomes. Tampoc és infreqüent que persones amb propensió a marejar-se quan se'ls treu sang ho facin quan se'ls fa la PAAF tot i que no és habitual.

Material necessari per realitzar la PAAF

El material que s'utilitza per fer la PAAF és escàs, senzill i econòmic pel que fa que aquesta sigui una tècnica cost/efectiva. El que habitualment s'utilitza és:

- Una xeringa
- Una agulla
- Pistola Cameco® (opcional)
- Guants (no cal que siguin estèrils)
- Una talla
- Gases
- Apòsit o tireta per després de la punxada.
- Desinfectant per la pell: iode, alcohol, clorhexidina.

Malgrat no cal fer la PAAF en condicions d'esterilitat, utilitzarem guants per evitar punxades i contaminacions i una talla per tenir un camp de treball net.

La xeringa sol ser de 10 ml i s'ha de poder acoblar a la pistola Cameco®, en cas d'utilitzar-la. Punxar amb la

pistola és molt pràctic ja que ens permet tenir una mà lliure per poder palpar la lesió i mantenir-la fixe tot el temps que dura l'aspiració, així evitem que es mogui i ens assegurem de tenir l'agulla al centre de la lesió.

Les agulles les escollirem en funció del tipus de lesió que es vulgui punxar. En les quístiques utilitzarem una agulla amb un diàmetre major que si punxem una lesió sòlida, així eviten que es tapi amb el contingut quístic. Les agulles més utilitzades son les de 22G (intramuscular) a 25G (insulina) i fins i tot en aquesta última s'assegura l'aspiració de cèl·lules.

Preparació i execució de la PAAF

El primer que cal fer és una bona palpació de la lesió. Després col·locarem el pacient en la posició que millor ens vagi per punxar la lesió. Repetim la palpació en aquesta posició i procedim a fer l'antisèpsia de la pell amb iode, alcohol o clorhexidina, començant pel centre de la lesió i anant cap a la perifèria de forma circular evitant tornar al centre.

Per fer la punció amb aspiració, cal subjectar fermament la lesió amb els dits, per tal d'afavorir la penetració de l'agulla a la pell i al teixit, i el control de la seva direcció, i es punxa seguint les quatre fases de la figura 1:

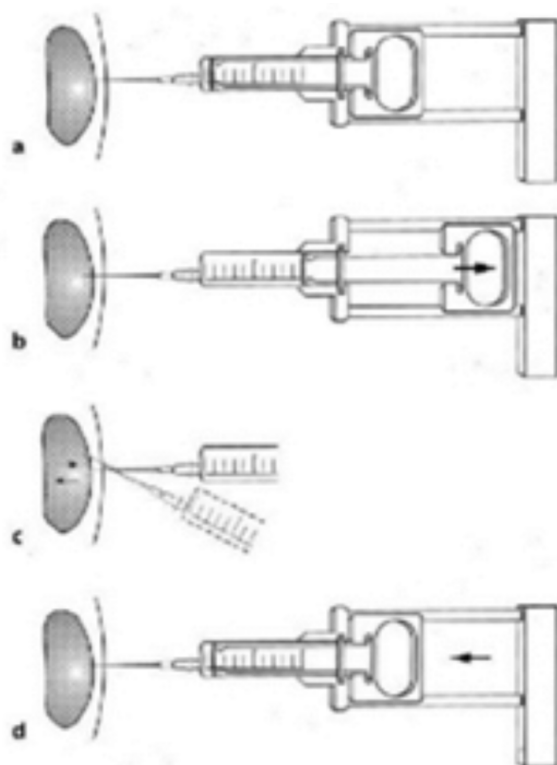


Figura 1. Fases en l'execució de la PAAF (4)

PATOLOGIA INTERVENCIONISTA

- Introduir l'agulla perpendicular i cap el centre de la lesió.
- Aspirar.
- Mostreig de la lesió mentre es fan moviments d'entrada i sortida i de rotació amb l'agulla.
- Deixar l'èmbol de la xeringa i retirar l'agulla.

Processament de la mostra, extensió i tinció

Per processar la mostra obtinguda es necessita el següent material:

- Portaobjectes
- Pot amb alcohol
- Llapis per marcar els portaobjectes
- Tubs per estudi microbiològic, si fos necessari
- Ependorf
- Vial de citologia líquida
- Vial per citometria de flux
- Capseta per transportar les laminetes processades

L'extensió es pot fer quan la mostra obtinguda és fluida. La farem dipositant-ne una petita quantitat o gota sobre un extrem del portaobjectes "a" i amb l'ajuda d'un altre "b" s'estén tal com indica a la figura 2. Es recolza una de les vores curtes del porta "b" sobre el porta amb la mostra "a", formant un angle de 30-40º, després es fa lliscar el porta "b" fins a contactar amb la gota de mostra, de manera que el material s'estendrà en forma de línia a la vora curta del porta "a". Amb un moviment ràpid i suau lliscar el porta "b", allunyant-se de la mostra per formar una capa uniforme (5).

Un dels vidres el deixarem assecat a l'aire i és el que tenyirem en Diff-Quick® i l'altre el fixarem en alcohol per poder-lo tenyir en Papanicolaou.

Aprendre la tècnica adequada d'extensió no és una qüestió trivial, i sovint no es considera una part crítica del procediment de la PAAF. Un diagnòstic precís pot ser impossible sense una extensió ben feta amb cèl·lules ben conservades en una capa fina sense artefactes (6).

La simulació en la pràctica de la PAAF

El rendiment de la PAAF varia segons l'experiència del facultatiu que la realitza. Es sap poc sobre la variació de les pràctiques de formació de PAAF arreu del món.

Alcaraz-Mateos va publicar un estudi el 2023 on analitzava de quina manera els patòlegs rebien

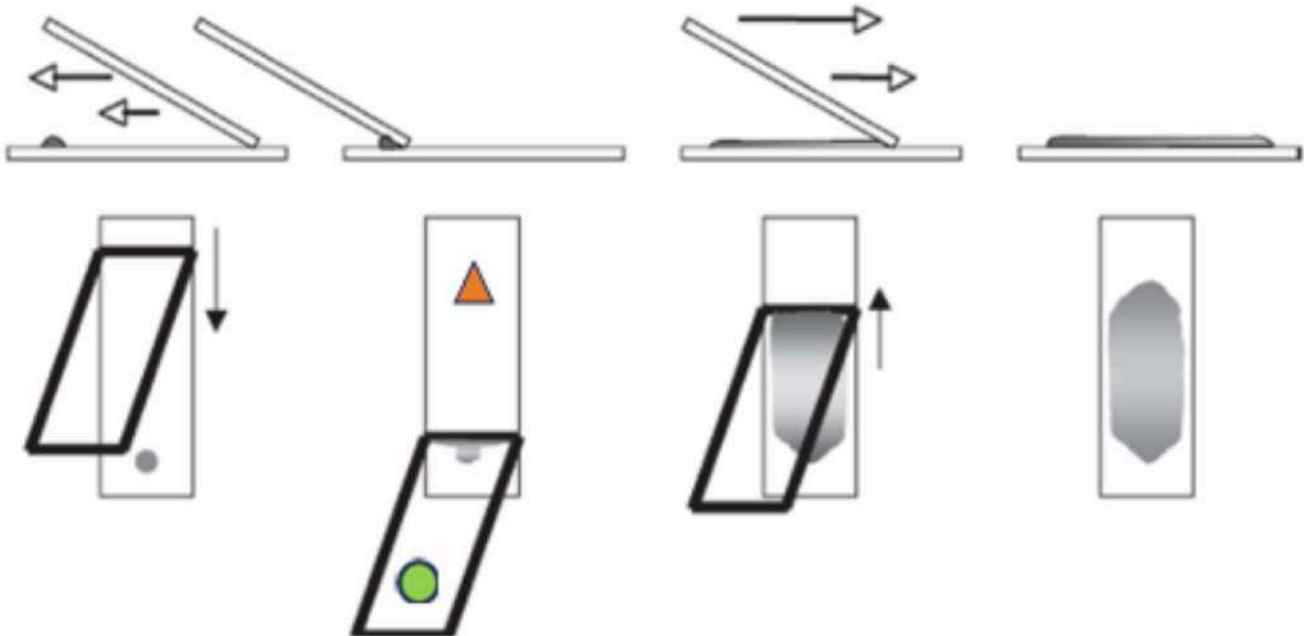


Figura 2. Esquema dels passos de la tècnica d'extensió. Llegenda: Portaobjectes "a, forma taronja"; Portaobjectes "b, forma verda"

formació en la pràctica de la PAAF. Mitjançant aquest estudi va constatar que La majoria dels patòlegs van realitzar PAAF directament als pacients per primera vegada i només un terç d'ells van tenir instrucció de simulació durant la seva formació. Aquesta es va fer majoritàriament amb aliments, exemplars quirúrgics, autòpsies i altres, incloent simuladors fantasma disponibles comercialment, en ordre de freqüència decreixent (8).

A la Facultat de medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, s'han incorporat simuladors com la Fiona®, que permet als estudiant de medicina i als residents d'anatomia patològica rebre formació en la pràctica de la PAAF amb aquests simuladors de manera que, segons la nostra experiència, augmenta la seva confiança i disminueix l'angoixa al fer-ho en pacients per primera vegada. ■



Figura 3. Sessió Conjunta. Exposició de la part teòrica.



Figura 4. Sessió conjunta. Explicació d'ús de la pistola Cameco® abans de començar la pràctica.

Bibliografia

- Lieu D. Fine-needle aspiration: technique and smear preparation. *Am Fam Physician*. 1997 Feb 15;55(3):839-46, 853-4. PMID: 9048506.
- Silverman JF, Finley JL, O'Brien KF, Dabbs DJ, Park HK, Larkin EW, Norris HT. Diagnostic accuracy and role of immediate interpretation of fine needle aspiration biopsy specimens from various sites. *Acta Cytol*. 1989 Nov-Dec;33(6):791-6. PMID: 2686322.
- Fabre M, Labadie M. L'extemporané et la cytoponction guidée à l'aiguille fine des masses profondes: mise au point [Rapid staining and guided fine needle aspiration for deep masses: a focus]. *Clin Exp Pathol*. 1999;47(6):297-302. French. PMID: 10812435.
- <https://www.citorushtc.com/post/t%C3%A9cnica-de-aspiraci%C3%B3n-con-aguja-fina-paaf>
- <https://pathovet.cl/wp-content/uploads/2021/08/INSTRUCTIVO-TOMA-MUESTRAS-citologia-MAMIFEROS-Enero-20.pdf>
- Rollins SD. Teaching FNA techniques and ultrasound guided FNA. *Cancer Cytopathol*. 2019 Feb;127(1):7-8. doi: 10.1002/cncy.22064. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30501010.
- Kocjan G, Feichter G, Hagmar B, Kapila K, Kardum-Skelin I, Kloboves V, Kobayashi TK, Koutselini H, Majak B, Schenck U, Schmitt F, Tani E, Totch M, Onal B, Vass L, Vielh P, Weynand B, Herbert A. Fine needle aspiration cytology: a survey of current European practice. *Cytopathology*. 2006 Oct;17(5):219-26. doi: 10.1111/j.1365-2303.2006.00408.x. PMID: 16961648.
- Alcaraz-Mateos E, Exposito-Afonso IJ, Labiano-Miravalles T, Pijuan L, Temprana-Salvador J, Zhao Q, Jiang XS. How do cytopathologists learn fine needle aspiration techniques? An international survey. *Cytopathology*. 2023 Dec 26. doi: 10.1111/cyt.13352. Epub ahead of print. PMID: 38146771.

PAAF DE NÓDULO INFRAMAMARIO. CARCINOMA DE MAMA EN TEJIDO MAMARIO ECTÓPICO.

Andrea Pazmiño Arias; Ivonne Vázquez de las Heras.
Hospital del Mar; Barcelona

HISTORIA CLÍNICA

Mujer de 65 años sin antecedentes de importancia que se presenta con un nódulo subcutáneo inframamario derecho, que según refiere, nota desde hacía escasas semanas. A la palpación es profundo, móvil y no doloroso. No se aprecian lesiones en la epidermis. La ecografía identifica un nódulo hipoecoico de 14 mm de diámetro máximo con márgenes espiculados y vascularización intralesional, por lo que se propone una punción aspiración con aguja fina (PAAF).

Hallazgos citológicos

En las extensiones citológicas se observó abundante celularidad de aspecto epitelial sobre fondo limpio, con escasos hematíes. Las células se disponen formando placas, grupos tridimensionales con cierta tendencia a la discohesividad e incluso se podían intuir formaciones glandulares.

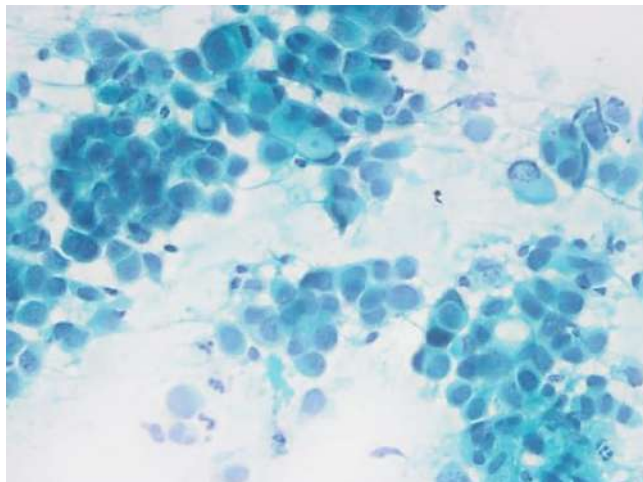


Figura 1. Papanicolaou 40x. Extensión citológica en la que se observan grupos tridimensionales de células de hábito epitelial, luces glandulares y figuras de mitosis.

El citoplasma es lábil, escaso y en ocasiones se observan vacuolas en su interior (figura 1). La relación núcleo-citoplasma se encuentra aumentada. El núcleo es grande, irregular, presenta pseudoinclusiones intranucleares (figura 2). Se identifican figuras de mitosis.

El diagnóstico citológico remitido fue de carcinoma, clasificación de Yokohama: categoría 5. Al cabo de unos días, nos comentan desde consultas externas que el nódulo se encuentra en hipocondrio derecho y se plantea el diagnóstico diferencial con tumores malignos de partes blandas. Además, el estudio radiológico de las mamas no muestra ninguna lesión.

Se revisa de nuevo el caso, pero los hallazgos citológicos son compatibles con el diagnóstico emitido, por lo que, comentado en el comité multidisciplinar, se decide exéresis de la lesión.

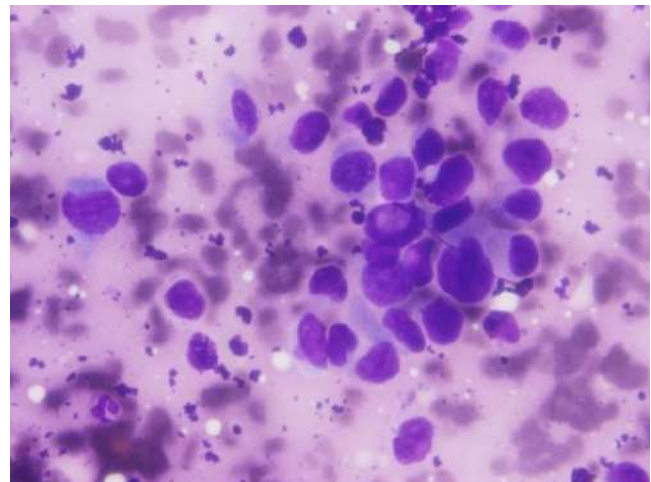


Figura 2. Giemsa 60x. Extensión citológica en la que se identifica citoplasma microvacuolado e inclusiones intranucleares.

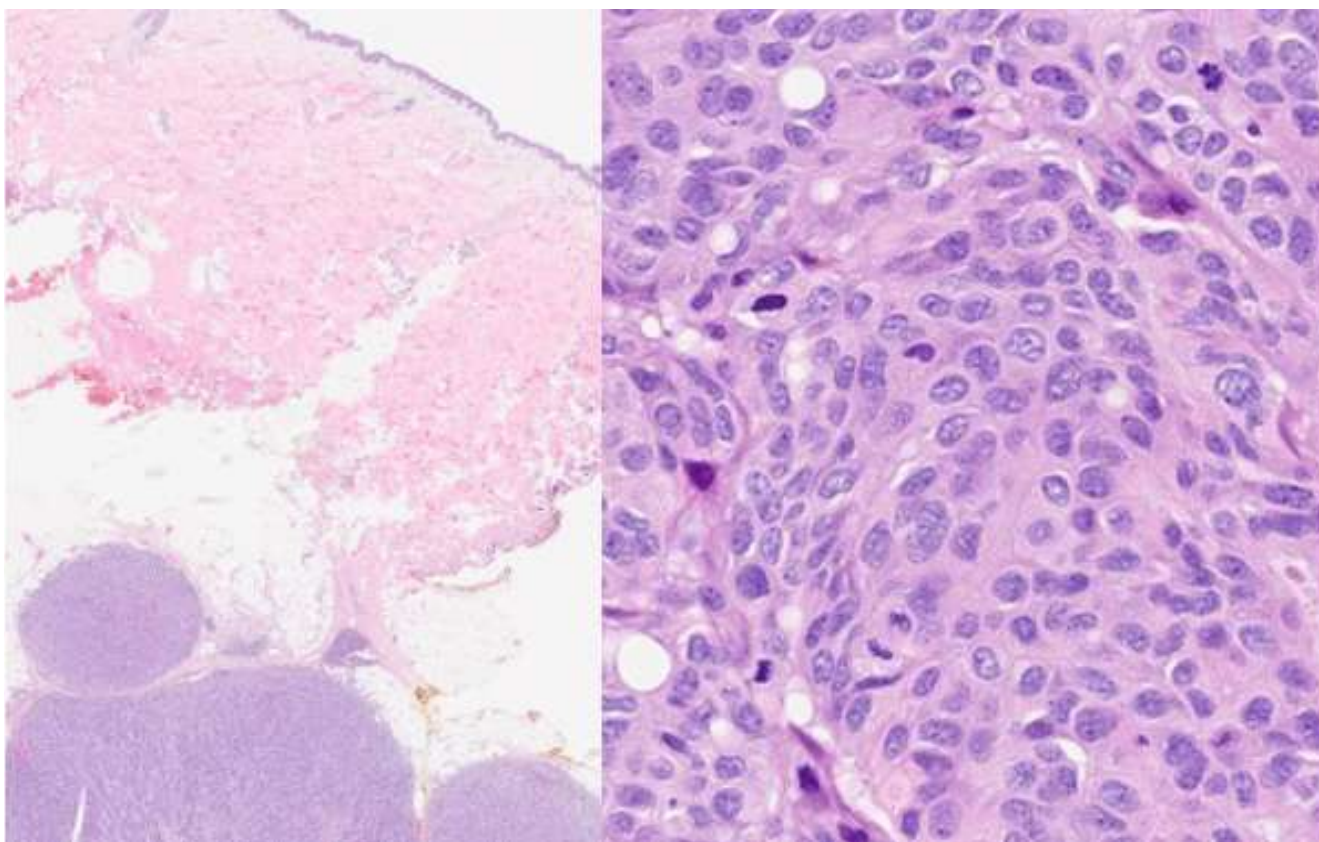


Figura 3. Corte histológico de la lesión de morfología multinodular que se halla en profundidad, a distancia de la dermis y epidermis y presenta marcada atipia citológica.

Hallazgos histológicos

Se recibe una tumorectomía en la que se identifica un tumor epitelial localizado en hipodermis, sin afectación de dermis ni epidermis. La lesión es multinodular y aspecto sólido. Las células se disponen formando nidos de diferentes tamaños y presentan marcada atipia celular (figura 3). El estudio inmunohistoquímico realizado fue amplio y orientaba hacia probable origen mamario (figura 4). Además las células tumorales expresaban receptores hormonales (estrógenos y progesterona) y presentaban Her2 sobreexpresado (positivo 3+).

El caso se vuelve a presentar en comité multidisciplinar sugiriéndose la posibilidad de carcinoma mamario sobre tejido mamario ectópico (TME). Dado el resultado de la exéresis, y siguiendo las guías de abordaje y tratamiento de los carcinomas mamaros, se indica biopsia de ganglio centinela. Se reciben cuatro ganglios linfáticos centinelas axilares, de los cuales uno es positivo para infiltración por carcinoma.

Se completa protocolo con linfadenectomía axilar, de la que se aíslan 13 ganglios que resultaron todos negativos. El estudio de extensión realizado mediante PET-TAC mostró dos lesiones hipercaptantes en vértebra T11 y hueso iliaco izquierdo. La biopsia de médula ósea de la lesión iliaca presenta infiltración por carcinoma con el mismo inmunofenotipo que la lesión inicial. El estadiaje patológico, siguiendo el TNM para carcinoma de mama, fue pT1cN1M1.

La paciente actualmente está recibiendo tratamiento de primera línea con quimioterapia y doble bloqueo anti-Her2.

En consultas externas, en interrogatorio dirigido, la paciente refería presentar una nodulación en la zona que molestaba modificaba el tamaño en relación a los ciclos menstruales, por la que nunca consultó.

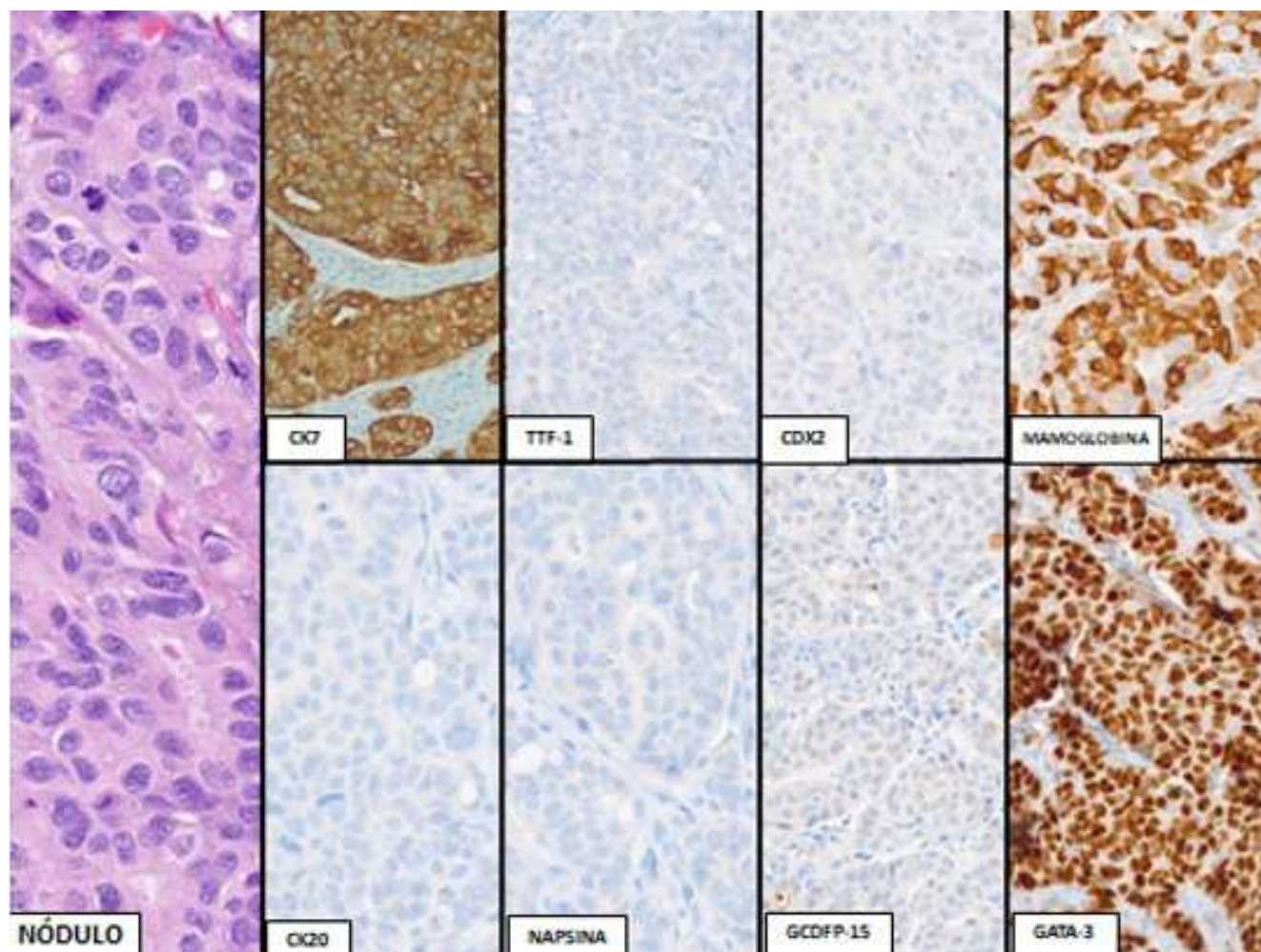


Figura 4. Panel inmunohistoquímico realizado que orientó la lesión como de probable origen mamario.

DISCUSIÓN

La literatura publicada en su mayoría se basa en descripciones de casos y revisión de los mismos. La incidencia de TME es baja, entre el 0.6-6%. Este concepto engloba dos tipos de tejido: mama supernumeraria y tejido mamario aberrante. La mama supernumeraria está constituida por un sistema ductal, generalmente comunicado con la piel adyacente y que se localiza a lo largo de la línea mamaria, como fue nuestro caso presentado. Se puede presentar de dos maneras, como polimastia y/o politelia. El tejido mamario aberrante, por el contrario, es un tejido glandular mamario aislado y desorganizado, que se sitúa normalmente en la periferia de mama ortotópica, usualmente se encuentra en axila.

El carcinoma sobre TME es muy poco frecuente. Corresponde aproximadamente a un 0.3% de todos los carcinomas de mama. En mujeres de edad media, su localización más frecuente es en axila, si bien se han descrito en otras localizaciones como paraesternal o hipocondrio. El tipo histológico de carcinoma infiltrante más frecuente es el carcinoma de tipo no especial, pero también pueden ser de tipo especial, como un carcinoma lobulillar o un carcinoma de tipo no especial de patrón medular. Se han reportado casos de carcinoma 'in situ'. El tratamiento no está protocolizado, no obstante, se sugiere seguir el procedimiento estándar aplicado a cáncer de mama y presentan un pronóstico similar a éste. ■

Bibliografía

1. Francone, E. et al. Ectopic Breast Cancer: Case report and review of the literature. *Aesthetic Plast Surg* 2013; 37(4):746-9 doi: 10.1007/s00266-013-0125-1.
2. Hallam, S, et al. Primary ectopic breast carcinoma in a supernumerary breast arising in the anterior chest wall: a case report and review of the literatura. *J Surg Case Rep* 2013; Dec 16;2013(12):rjt107 doi: 10.1093/jscr/rjt107.
3. Visconti, G, et al. Approach and management of primary ectopic breast carcinoma in the axilla: Where are we? A comprehensive historical literature review. 64, e1ee11 *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011; 64(1): e1-11. doi: 10.1016/j.bjps.2010.08.015.
4. Wysokinska and Keeney. Breast Cancer Occurring in the Chest Wall: Rare Presentation of Ectopic Milk Line Breast Cancer. 1 abril, 2014. *J Clin Oncol* 2014; 32(10): e35-6 doi: 10.1200/JCO.2012.47.8958.
5. Shailaja S. et al. Carcinoma in ectopic breast: A cytological diagnosis. *Breast Dis* 2015; 35(3):217-9 doi: 10.3233/BD-150409.DOI 10.3233/BD-150409

PRESENTACIÓ DE LA SESSIÓ CITOCULTURAL

Dr. Lluís Pons

Direcció mèdica ELDINE

Aquest 2024 la Sessió Citocultural de la nostra Societat va quedar englobada dins de la 4^a Jornada Eldine de Formació-Actualització en Patologia Mamària. La ponència de la Sessió Citocultural va anar a càrrec de la Dra. Lara Pijuan: "La PAAF en Patologia Mamària: una tècnica útil i vigent." La Dra. Lara Pijuan és metgessa especialista en Anatomia Patològica. Cap de la Secció de Citopatologia del Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital Universitari de Bellvitge, de Barcelona. Presidenta sortint de la Societat Catalana de Citopatologia (SCC) i Secretària i Vocal de Relacions Internacionals de la Sociedad Española de Citología (SEC).

La Jornada va comptar amb l'auspici de la Societat Catalana de Citopatologia (SCC), de la Societat Catalana d'Anatomia Patològica (SCAP), la Societat Catalana de Sinologia i Patologia Mamària i la Societat Catalana d'Obstetrícia i Ginecologia (SCOG) i va estar acreditada pel Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries i per la Comisió de Formació del Sistema Nacional de Salut, amb 0'5 crèdits.

A continuació compartim amb vosaltres la Carta de Justificació Científica de la 4^a Jornada Eldine de Formació-Actualització en Patologia Mamària on trobareu la presentació d'aquesta i un resum amb actualització bibliogràfica dels temes que es van discutir.

Eldine Patologia és un laboratori de diagnòstic anatomopatològic on l'activitat assistencial es reforça amb línies d'investigació pròpies de patologia oncològica. La implicació en estudis i àrees d'investigació en Ciències de la Salut forma part dels nostres valors com a entitat. És en aquest marc que presentem la 4a Jornada de Formació.

La Jornada se centrarà en la Patologia Mamària que, en les darreres dècades ha observat avenços constants en totes les disciplines sanitàries que s'hi veuen implicades (1). En especial, pel que fa a les actualitzacions en el diagnòstic, tractament i pautes d'establiment de pronòstic; amb un gran volum d'informació

científica per actualitzar, intercanviar i debatre entre els professionals sanitaris que hi prenen part: metges d'especialitats diverses, infermeres, llevadores, tècnics en radiologia, citotècnics...

De fet, -i ha estat una tendència creixent-, l'atenció de les pacients afectes de càncer de mama s'ha de fer en unitats multidisciplinàries, que compleixin els requisits internacionals establerts i que proporcionin a les pacients una atenció i cura en totes les seves fases, des del cribratge fins la cura de la malaltia avançada o metastàtica (2).

Les eines tecnològiques emprades en el cribratge i diagnòstic de càncer de mama són múltiples i específiques per a cada respectiva necessitat de l'estudi de la pacient. Una d'elles és la citologia- punció per aspiració amb agulla fina (PAAF) . Aquesta s'ha utilitzat àmpliament per al diagnòstic de lesions de càncer de mama amb l'objectiu de diferenciar les masses benignes de les malignes. Amb el temps aquesta tècnica ha estat reemplaçada per la biòpsia amb agulla gruixuda (BAG) (3, 4).

Respecte la PAAF, l'aparició de mostres insatisfactòries i taxes de falsos negatius segueix sent una qüestió de preocupació. S'han fet grans millores gràcies a la implementació de l'avaluació ràpida in situ en entorns mèdics multidisciplinaris i integrats (5).

El sistema Yokohama de l'Acadèmia Internacional de Citologia (IAC) per informar de la citopatologia de PAAF de mama s'ha proposat per estandarditzar els respectius informes.

Una de les indicacions principals de la PAAF és l'estudi prequirúrgic de l'aixil·la per a la indicació de la biòpsia selectiva del gangli sentinella (6). L'avaluació patològica de les mostres de biòpsia del gangli sentinella és crucial per a l'estadificació axil·lar en pacients recentment diagnosticats de càncer de mama. Els pacients amb evidència patològica de metastasi nodal programada per a una cirurgia inicial també se sotmeten a dissecció

dels ganglis limfàtics axil·lars. Tot i que el biòpsia del gangli sentinella és el mètode estàndard d'or per detectar metastasi nodal, la utilitat de la biòpsia d'aspiració amb agulla fina dels ganglis limfàtics axil·lars és de gran ajuda per al seu estudi (7).

El sistema IAC Yokohama és útil per estandarditzar l'informe de citopatologia de lesions de mama. La BAG amb guia radiològica és ideal, però en casos de limitacions financeres/de recursos, la PAAF només per palpació és satisfactòria si el resultat de la prova és de les categories benignes, sospitoses de malignitat o malignes. S'ha de recomanar una PAAF guiada per ecografia repetida i/o una biòpsia amb agulla central per als casos en les categories insuficients, inadequades o atípiques (5).

Un cop realitzat el diagnòstic d'un carcinoma mamari, s'estableix la selecció de pacients que es beneficiïn d'un tractament adjuvant amb quimioteràpia, radioteràpia o tractament hormonal. Tot això mitjançant la integració en el cas clínic de criteris com: edat, mida tumoral, estat dels ganglis limfàtics, grau, tipus histològic, expressió del Ki67, estat dels receptors hormonals, amplificació de l'HER2; criteris que són perfectibles. Per tant, cal millorar l'avaluació pronòstica (8).

En el camp de l'oncologia, la quimioteràpia neoadjuvant es considera estàndard per al tractament dels tumors malignes de mama localment avançats (T3, T4, N2, N3), i cada cop més, se n'ha estès l'ús per tumors inicialment operables. Redueix el volum tumoral i permet, en alguns casos, convertir un tumor inoperable en un candidat a cirurgia, mentre que, en altres, facilita i permet la conservació mamària. A més, possibilita determinar la quimiosensibilitat in vivo del tumor, i als casos en què s'aconsegueix una resposta completa patològica és un factor de bon pronòstic independent quant a supervivència global i lliure de malaltia (9, 10, 11).

Pel que fa a aquesta, la seva aplicació es pot protocol·litzar en relació a: tractament neoadjuvant en tumors luminal i HER2 negatiu; tractament neoadjuvant en tumors triple negatiu; tractament neoadjuvant en tumors HER2 positiu; i hormonoteràpia neoadjuvant (12).

Tot i així, la neoadjuvència amb quimioteràpia, en principi, es limita més a pacients amb tumors luminal B o localment avançats per reduir l'impacte de la cirurgia, tractar les possibles micrometàstasis i/o avaluar in vivo la resposta biològica a la quimioteràpia (12).

Els esquemes de neoadjuvència més acceptats actualment són els d'antraciclina i taxans durant sis mesos previs a la cirurgia. Els esquemes i les millors combinacions i seqüències s'han extrapolat d'estudis d'adjuvència gràcies a l'estudi NSABP B18 i d'altres on no es van observar diferències en supervivència lliure de malaltia o supervivència global en pacients en estadis II i III que eren aleatoritzats a rebre tractament neoadjuvant o adjuvant (13). L'estudi NSABP B-27, amb 1.523 pacients, va acabar d'establir les bases per administrar tota la quimioteràpia abans de la cirurgia i també va demostrar una millor taxa de resposta completa patològica amb l'esquema antraciclina x 4 seguit de docetaxel x 4. Actualment, amb les dades dels assaigs clínics amb antraciclina bisetmanals (dosis denses) es recomana com a primera opció terapèutica seguit de taxans en dones menors de 65 anys i individualitzat en casos de 65-70 anys (14).

Els beneficis de l'enfocament neoadjuvant s'estenen més enllà de la resposta patològica completa a la degradació tumoral que permet opcions quirúrgiques conservadores a la mama i l'axil·la: permet l'avaluació de la resposta i proporciona informació pronòstica valuosa per permetre l'escalada i la desescalada de la teràpia adjuvant per optimitzar els resultats oncològics. La quimioteràpia neoadjuvant ara forma part de la gestió rutinària del càncer de mama, i una avaluació histopatològica detallada i una comprensió de la importància de la biologia molecular del tumor és essencial per a la presa de decisions clíniques (15).

Dins de les variants de carcinoma mamari, tenim el carcinoma ductal in situ ó carcinoma intraductal. El carcinoma ductal in situ (DCIS) és una proliferació neoplàstica de cèl·lules epitelials ductals mamàries limitades al sistema ducto-lobel·lar sense evidència d'invasió a través de la membrana basal a l'estroma circumdant (16). És una lesió precursora no obligada del càncer de mama invasiu (17).

Engloba un grup heterogeni de lesions en termes d'histomorfologia, alteracions genètiques subjacents, perfil d'expressió de biomarcadors i potencial biològic de progressió a carcinoma invasiu.

A grans trets, el seu tractament es basa en la cirurgia conservadora de mama sola, cirurgia conservadora de mama amb radioteràpia o mastectomia, amb excisió als marges negatius (≥ 2 mm) per a pacients tractades amb cirurgia conservadora de mama (18).

PRESENTACIÓ CITOCULTURAL

Actualment, els biomarcadors predictius i pronòstics i proves auxiliars en DCIS d'ús freqüent clínic són els Receptor d'estrògens (RE). El receptor de progesterona es considera opcional (19). D'una banda determina el benefici potencial de les teràpies endocrines (19); d'altra, l'estat negatiu d'ER es correlaciona amb el risc de recurrència ipsilateral (20). També hi ha l'assaig Oncotype DX per DCIS®: en aquest cas, la prova genòmica prediu el benefici de la radioteràpia i la probabilitat de risc de recurrència local de càncer de mama a 10 anys en pacients amb DCIS tractats amb cirurgia conservadora de mama (21).

Estudis recents han correlacionat la presència de limfòcits infiltrants de tumors (TIL) associats a l'estroma periductal i el fenotip immune TIL amb característiques d'alt risc i Oncotype DX® Breast DCIS Score (22). S'ha informat que l'alt índex de proliferació Ki67 es correlaciona amb un augment del risc de recurrència (23). El HER2 (membre de la família del receptor del factor de creixement epidèrmic II s'expressa amb més freqüència (~ 40%) en DCIS que el carcinoma invasiu i es va correlacionar amb un augment del risc de recurrència (24). Diversos biomarcadors nous com COX-2, FOXA1, SIAH2 i p16 s'han avaluat en DCIS pel que fa al benefici de la radioteràpia i al risc de recurrència (25). La consecució d'aquests factors podrien tenir en un futur un paper decisiu en el pronòstic i tractament del DCIS.

Una altra de les presentacions clíniques de càncer de mama és el familiar, sorgit en pacients amb una mutació germinal BRCA subjacent (BRCA1/BRCA2). BRCA1 és un gen supressor de tumors situat al cromosoma 17q21 (26). BRCA2 és un gen supressor de tumors a 13q12-13 (27). El grup BRCA1 comprèn el grup més gran (aproximadament el 25%) de càncer de mama hereditari (28). S'han trobat mutacions fundadores a jueus asquenazis, finlandesos, islandesos, suecs, holandesos i altres poblacions. Les pacients tenen al voltant del 60% de risc acumulat mitjà de desenvolupar càncer de mama als 70 anys (29) i al voltant del 59% de risc acumulat mitjà de desenvolupar càncer d'ovari als 70 anys (29).

Pel que fa al carcinoma d'ovari familiar, hi ha estudis sobre les característiques moleculars i immunitàries del carcinoma d'ovari serós d'alt grau BRCA1/BRCA2 (HGSOC), dirigits a poder realitzar una millor estratificació pronòstica i personalitzar la quimioteràpia. En aquests es determina la importància pronòstica dels limfòcits CD8+ i CD4+ infiltrants de

tumors (TILs), l'expressió de cèl·lules tumorals PD-L1, l'estat mutacional de BRCA i la càrrega de mutació tumoral (TMB) en HGSOC en fase inicial. En comparació amb els estudis sobre HGSOC avançat, se suggereix que les variables pronòstiques variaven segons l'estadi, i que estudis centrats en les primeres etapes de l'HGSOC podrien estratificar millor aquests tumors, així com la seva associació en càncer de mama BRCA1/BRCA2 (30).

A banda de tot aquest abordatge tecnològic innovador de la patologia mamària, pel q fa als professionals, a través de les Unitats Multidisciplinàries s'introdueix el concepte d'una infermeria especialitzada que desenvoluparà el paper de "patient advocacy" (advocada de la pacient). La seva tasca és molt més àmplia que la merament assistencial i abasta aspectes diversos encaminats a cobrir les quatre funcions bàsiques: assistencial, docent, gestora i investigadora (31, 32, 33). Dins la dinàmica de la Unitat de Mama és important ressenyar que el professional d'infermeria col·labora amb els diferents especialistes i serveis que interactuen en el tractament de la pacient i té un paper rellevant en la coordinació total del procés assistencial (32).

En aquest context apareix la figura de la Gestora de Casos (32). La funció gestora inclou la gestió dels recursos materials que necessita la unitat, la gestió de l'eficiència dels recursos humans, i la coordinació de l'accés de les pacients als recursos anteriors.

Els seus objectius generals són: ajudar la pacient i la seva família a recórrer el sistema sanitari amb eficiència, millorar la qualitat assistencial de les cures i prestacions, minimitzar la fragmentació de l'atenció; així com oferir un entorn centrat en la persona i no en la malaltia. En un nivell més específic: valorar i identificar els problemes que pugui presentar el pacient i procurar les possibles solucions; garantir el seu màxim benestar físic, emocional i psicològic, minimitzant el patiment del pacient i la seva família; actuar com a vehicle que agilitzi tot el procés, tant sanitari com social; i fomentar les vies de comunicació entre els diferents membres de l'equip multidisciplinari. Per a això disposa d'uns camps d'acció que són tant assistencials com organitzatius (31, 32, 33).

És a través dels temes comentats i referenciats, mitjançant les ponències impartides per experts en el respectiu tema, que la 4a Jornada de Formació Eldine vol assolir el seu objectiu d'actualització en Patologia Mamària, des d'una vessant multidisciplinària. ■



4^a JORNADA E L D I N E

Actualització en Patologia Mamària

13 Març 2024

PROGRAMA

15.30 - 15.50 Lliurament d'acreditacions.

15.50 - 16.00 Presentació.

Dra. Àngels Fortuño. Metgessa especialista en Anatomia Patològica i Doctora en Medicina. Gerent d'Eldine Patologia.

16.00 - 16.30 Valoració de la resposta al tractament neoadjuvant en càncer de mama.

Ponent: Dra. Ariana Gasol. Metgessa especialista en Oncologia Mèdica. Oncòloga a l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

16.30 - 17.00 Factors pronòstics i p de mama.

Ponent: Dr. Edelmiro Ig càncer de mama. Vicer de Senologia y Patolog

17.00 - 17.30 Gestora de casos. Di Mamària.

Ponent: Sra. Ester Mor logia mamària. Gestora l'Hospital Universitari A

17.30 - 18.00 Càncer de mama he biològics pronòstics en seva possible aplicació

Ponent: Dr. Xavier M Anatomia Patològica. gica de l'Hospital Arna tomia Patològica de l'H Barcelona.

18.00 - 18.20 Pausa. Cafè.

18.20 - 19.00 La PAAF en Patologia

Ponent: Dra. Lara Pijua Patològica. Cap de la d'Anatomia Patològica vitge, de Barcelona.

19.00 - 20.00 Taula rodona i cloenda

Moderador: Dr. Lluís E tomia Patològica. Direc



4^a JO E L D

13 de març

Sala C
Seu Vell

redictius en carcinoma intraductal

glesias. Cirurgià General i expert en
president de la Sociedad Española
gía Mamaria (SESPM).

a a dia a la Unitat de Patologia

era. Infermera especialista en pato-
a de casos a la Unitat de Mama de
Arnau de Vilanova. Lleida.

reditari BRCA1/BRCA 2. Factors
n el Càncer d'ovari concomitant i la
en càncer de mama.

atías-Guiu. Metge especialista en
Cap del Servei d'Anatomia Patolò-
u de Lleida i cap del Servei d'Ana-
ospital Universitari de Bellvitge, de

Mamària: una tècnica útil i vigent.

n. Metge especialista en Anatomia
Secció de Citopatologia del Servei
a de l'Hospital Universitari de Bell-

de la Jornada.

. Pons. Metge especialista en Ana-
ctor Mèdic d'Eldine Patologia.

JORNADA
ELDINE

ç de 2024

anonja
a. Lleida



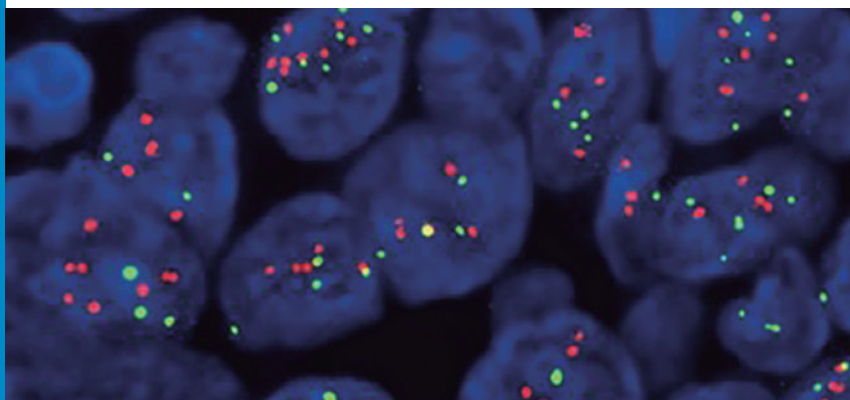
4^a JORNADA E L D I N E

13 de març de 2024

Sala Canonja
Seu Vella. Lleida

SESSIÓ CITOCULTURAL SOCIETAT CATALANA DE CITOPATOLOGIA

- 16.00** Trasllat Barcelona - Lleida.
- 17.00** Recorregut guiat per Lleida i visita guiada a la Seu Vella.
- 18.00** Incorporació a la 4a Jornada Eldine:
 - Pausa-Cafè.
 - Conferència de la Dra Lara Pijuan.
 - Taula Rodona i cloenda.
- 19.45** Trasllat Lleida - Barcelona.



LA PAAF EN PATOLOGIA MAMÀRIA: UNA TÈCNICA ÚTIL I VIGENT.

Dra Lara Pijuan;

Hospital Universitari Bellvitge; L'Hospitalet de Llobregat

INTRODUCCIÓ:

El diagnòstic d'una massa mitjançant punció aspiració amb agulla fina (PAAF) va ser introduït per Martin i Ellis al Memorial Hospital for Cancer de Nova York fa més de 60 anys¹. Van presentar els procediments tècnics emprats i els resultats en l'obtenció de teixit en 65 lesions sospitoses de neoplàsia per al seu estudi histològic mitjançant punció-aspiració i van observar que la PAAF permet un ús improvisat i immediat, no requereix hospitalització, preparació minuciosa ni grans molèsties i es realitza amb pocs minuts de temps i van determinar que les indicacions per a la biòpsia per punció aspiració serien les masses tumorals situades per sota de la superfície del teixit normal en les quals l'exposició quirúrgica es considera contraindicada per qualsevol motiu. Aquesta tècnica no es podria realitzar si hi ha perill de disseminació local o general de la malaltia a través de la ferida, en casos amb risc d'hemorràgia o infecció o de interferència a la cirurgia posterior i si hi ha inconvenients físics o mentals pel pacient o que la informació que s'obtingui no tingui valor pel pacient sinó només interès acadèmic.

Amb el temps es va veure que la PAAF no té gairebé cap dels inconvenients descrits per Martin i Ellis i que amb la tècnica adequada i la cooperació entre el cirurgià/radiòleg i el patòleg, és el mètode de punció més universalment aplicable.

PAAF EN PATOLOGIA MAMÀRIA:

Quan parlem de PAAF en patologia mamària es fa referència principalment a la citologia per PAAF, la secreció del mugró, el rentat ductal i l'examen citològic de l'empremta però també s'inclou l'estudi citològic dels ganglis en relació a la patologia mamària, el qual es pot fer al moment del diagnòstic del tumor mamari o intraoperatoriament durant la intervenció quirúrgica del càncer de mama amb el gangli limfàtic sentinella.

La secreció del mugró és la tercera causa de visita a l'especialista (10 % de totes les visites ginecològiques) després de la mastàlgia i la massa.

Habitualment son degudes a una causa benigne (papil·loma, ectasia ductal) però té una incidència de càncer del 0,5 al 23,1 %².

Es considera patològica en cas de ser unilateral, sanguinolenta, serosa o persistent a través d'un ducte. No totes necessitaran tractament quirúrgic pel que es necessita algun test diagnòstic i la biòpsia és cara i invasiva. La citologia de la secreció del mugró s'obté provocant la secreció mamària mitjançant un massatge i examinant la cel·lularitat obtinguda. Totes les extensions tenen un fons proteínic. Els canvis benignes serien veure cèl·lules ductals amb metaplàsia apocrina, histiòcits i cèl·lules inflamatòries i quan es veuen grups tridimensionals i cèl·lules amb atípia, o discohesives ja considerar el diagnòstic diferencial de papil·loma i carcinoma.

És una tècnica amb un elevat número de resultat falsos negatius donat el número limitat de cèl·lules que se n'obtenen pel que té una utilitat limitada. La manera d'aconseguir major nombre de cèl·lules seria utilitzant el rentat ductal, on es canalitza el ducte afecte amb una cànula i es renta amb solució salina.

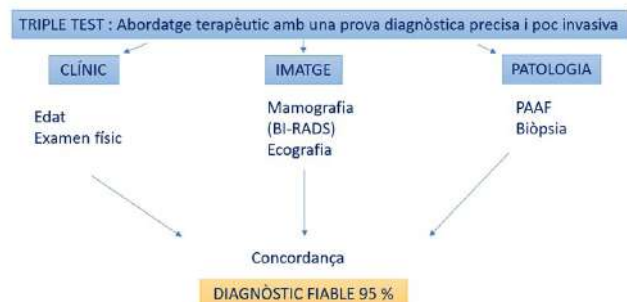


Figura 1. Proves que conformen el Triple Test per l'abordatge terapèutic del càncer de mama

Per definir la millor estratègia terapèutica en el càncer de mama és necessari un examen clínic, radiològic i patològic, i és el que s'anomena el Triple Test 3,4. Això estalviarà un trauma físic, emocional i psicològic a la pacient.

En el Triple Test s'han de valorar en conjunt els resultats clínics, els de la imatge i els de la patologia. Si els 3 resultats son concordants entre ells, el diagnòstic es pot considerar d'una fiabilitat del 95 %. En quant un d'ells no concordi s'ha de seguir realitzant més proves a la pacient per arribar a un diagnòstic final.

A nivell de Imatge els radiòlegs utilitzen publicat pel Col·legi Americà de Radiologia (ACR) des de 2013, el Sistema BI-RADS (Breast Image Reporting and Data System) com a sistema estandarditzat de classificació en mamografia, ressonància i ecografia de mama. Es basa en la correlació de les característiques radiològiques de les imatges amb el risc de càncer, gradat de l'1 al 6 on com major és la categoria més gran és el risc de càncer i per tant requerirà biòpsia. En general, una biòpsia de mama està indicada en qualsevol pacient amb un quist complex, una massa sòlida, una massa sòlida indeterminada o sospitosa, microcalcificacions indeterminades o sospitoses i una distorsió arquitectònica sospitosa⁵.

Final Assessment Categories			
Category	Management	Likelihood of cancer	
0	Need additional imaging or prior examinations	Recall for additional imaging and/or await prior examinations	n/a
1	Negative	Routine screening	<u>Essentially 0%</u>
2	Benign	Routine screening	<u>Essentially 0%</u>
3	Probably Benign	Short interval-follow-up (6 month) or continued	<u>>0% but ≤ 2%</u>
4	Suspicious	Tissue diagnosis	4a. low suspicion for malignancy (>2% to ≤ 10%) 4b. moderate suspicion for malignancy (>10% to ≤ 50%) 4c. high suspicion for malignancy (>50% to <95%)
5	Highly suggestive of malignancy	Tissue diagnosis	<u>≥95%</u>
6	Known biopsy-proven	Surgical excision when clinical appropriate	n/a

Figura 2. Categories de BI-RADS amb el maneig clínic i la probabilitat de càncer⁵

A nivell de patologia per tal de fer el diagnòstic de càncer de mama es pot realitzar la PAAF guiada per ecografia que té com avantatges que és un procediment barat i ràpid però com a limitacions principals que no distingeix entre carcinoma in situ o invasiu i que és inadequat per explorar microcalcificacions; i la biòpsia amb agulla gruixuda (BAG). Tot i que s'ha substituït en gran mesura per la biòpsia amb agulla gruixuda, la PAAF pot augmentar la taxa de precisió si es combinen ambdues proves, minimitzant els resultats falsos negatius de la biòpsia amb agulla gruixuda (BAG) relacionats amb problemes de mostreig, ja que a la PAAF es realitzen més passis d'agulla.

En la figura 3 s'observa la comparativa entre ambdues tècniques diagnòstiques, en resum la PAAF té com a avantatges tècniques que no requereix anestèsia ni sistema de visualització amb ecografia si la lesió és palpable, és ràpida, de baix cost i sense gaires complicacions, en canvi la BAG és més útil si volem realitzar estudis immunohistoquímics i de biomarcadors per la fixació de la mostra, dona el grau nuclear, observem invasió vascular o perineural i la dificultat diagnòstica amb les lesions papil·lars, malgrat ser-hi també, poden ser menors que en la PAAF.

Compare and contrast the diagnostic modalities: Core needle biopsy and fine-needle aspiration cytology

Features	CNB	FNAC
Sensitivity	High	Lower/equivalent to CNB
Specificity	High	Lower/equivalent to CNB
Positive predictive value	High	Equivalent to CNB
Negative predictive value	Higher especially in gray zone lesions	High but variable
False positivity	Low	Low
False negativity	Variable; at times higher than FNAC	Variable
Inadequacy	Variable	Variable (difficult to obtain a good sample in fibrocollagenous lesion)
Necessity for anesthesia	Required	Not required
Necessity for radiology guidance	Required always	May be required in nonpalpable lesions
Turn-around time	Relatively more	Relatively less
Cost	Higher	Low
Complications	Low	Very low
Therapeutic aspiration	Not possible	Can be possible
Immunohistochemistry for steroid receptors, growth factor receptor and proliferative index	Reliable	Possible but some people question its reliability
Tumor grading	Performed and reliable	Performed and less reliable
Detection of in-situ component	Possible	Not possible
Lymphovascular emboli	Possible	Not possible
Perineural invasion	Possible	Not possible
Diagnostic difficulty in papillary lesions including subtyping	Low to moderate	High
Diagnostic difficulty in preneoplastic lesions	Low	High
Diagnostic difficulty in radial scar/complex sclerosing lesions	Moderate	High
Diagnostic difficulty in fibroadenomas and benign phyllodes tumor	Low to moderate	Low to moderate

FNAC: Fine-needle aspiration cytology; CNB: Core needle biopsy

Figura 3. comparativa entre ambdues tècniques diagnòstiques, CNB: Core Needle Biopsy (BAG); FNAC: Fine Needle Aspiration Cytology (PAAF)⁶

En les guies de la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica)-GEICAM (Spanish Breast Cancer Research Group)-SOLTI (Spanish Collaborative Group for the Study, Treatment and Other Experimental Strategies in Solid Tumors) tant per estadis inicials com avançats es recomana la BAG per al diagnòstic del càncer de mama i es recomana tant la PAAF com la BAG pel diagnòstic del ganglis limfàtics sospitosos^{3,7}.

Si fem ús del Triple Test, en els casos en què l'avaluació clínica i radiològica indiquen lesions benignes o quístiques, es recomana la PAAF, mentre que per a les lesions no palpables i les que presenten microcalcificacions, la BAG representa una millor alternativa⁸. Malgrat això, la tècnica a utilitzar dependrà també de quant de sospitosa sigui la lesió, la mida, en quina part de la mama es troba, si hi ha més d'una zona sospitosa, l'estat general de salut i les preferències personals.

ACTUALITZACIÓ EN PATOLOGIA MAMÀRIA

SISTEMA DE YOKOHAMA PELS INFORMES EN PATOLOGIA MAMÀRIA:

El desenvolupament del sistema Yokohama per informar la citopatologia mamària (IAC) va començar al Congrés Internacional de Citologia de Yokohama de l'IAC i es va anunciar en una publicació del 2017. El llibre de text es va publicar el 2020 i per primera vegada, es van detallar les característiques citopatològiques diagnòstiques clau de lesions i tumors de mama com a part d'un sistema d'informes. L'objectiu d'aquest sistema és l'estandardització dels informes citològics de PAAF de mama i d'aquesta manera es millora la qualitat dels informes, la comunicació amb els clínics i sobretot l'atenció al pacient⁹. En la Figura 4 hi ha agrupades les 5 categories diagnòstiques amb les recomanacions pel tractament, el risc de malignitat i com actuar segons els resultats obtinguts durant la tècnica de la Valoració ràpida in situ (Rapid On Site Evaluation o ROSE). La tècnica de ROSE millora el rendiment disminuint el nombre de Insuficients i atípics, i augmentant els diagnòstics de "sospita de de malignitat" i "maligne", permetent una derivació a biòpsia quan sigui necessari¹⁰.

Category	ROM ^{a,b}	Management ^c	LMICMX ^d	Comment
Insufficient	2.6–4.8%	Review clinical & imaging findings: If imaging indeterminate or suspicious, repeat FNAB or proceed to CNB; if imaging benign consider repeat FNAB	Review clinical; if indeterminate or suspicious repeat FNAB	At ROSE, if inadequate due to a technical issue or the material does not explain the clinical or imaging findings, repeat FNAB up to a total of 3 times, ideally using ultrasound guidance. If FNAB still insufficient, proceed to CNB
Benign	1.4–2.3%	Review clinical & imaging: if 'triple test' benign, no further biopsy required and review depends on the nature of the lesion; if clinical &/or imaging indeterminate or suspicious, repeat FNAB or proceed to CNB	Review clinical; if benign nil further; if suspicious repeat FNAB	At ROSE, if the cellular material does not explain the clinical or imaging findings, repeat FNAB, up to a total of 3 times, using ultrasound guidance. Follow-up depends on the nature of the lesion, e.g. abscess, 2 weeks after antibiotics; fibroadenoma, 12 months. Some centres review in line with screening programme policy
Atypical	13–15.7%	Review clinical & imaging: repeat FNAB if atypia considered likely to be due to a technical issue. If good material available and atypical, repeat FNAB or preferably proceed to CNB. ^e	Review clinical and repeat FNAB; manage based on FNAB category. If further FNAB atypical, consider excisional biopsy	At ROSE, if atypia is considered due to a technical issue, repeat FNAB; if cellular material adequate and atypical, proceed to CNB
Suspicious	84.6–97.1%	Review clinical & imaging: CNB is mandatory. ^f	If no CNB available, excision biopsy	At ROSE proceed to CNB
Malignant	99.0–100%	Review clinical & imaging: proceed to CNB. If any discrepant findings, if 'triple test' is concordant and malignant, proceed to definitive management. ^{g,h}	If no CNB available, excision biopsy	At ROSE may proceed to CNB

ROM risk of malignancy, FNAB fine needle aspiration biopsy, CNB core needle biopsy, ROSE rapid on-site evaluation

Figura 4. Terminologia uniforme en 5 categories de risc de malignitat amb recomanacions pel tractament¹⁰

ESTUDI DELS GANGLIS LIMFÀTICS EN PATOLOGIA MAMÀRIA:

L'estat dels ganglis limfàtics regionals és un dels predictors pronòstics a llarg terme més importants en el càncer de mama i determina la necessitat de teràpia adjuvant sistèmica. Per l'estadiatge axil·lar regional en cas de càncer de mama en estadi precoç es farà Ecografia axil·lar.

La Ecografia permet realitzar procediments diagnòstics (PAAF/BAG) i es pot realitzar simultani a la biòpsia de mama.

En la Figura 5 s'observa la gradació segons la classificació de BEDI pel gangli axil·lar, segons la qual es realitzarà PAAF dels ganglis sospitosos per Ecografia (BEDI 5 i 6), en canvi els BEDI de categoria 1 a 4 no caldrà punxar-los perquè hi ha un alt valor predictiu negatiu de la tècnica per excloure metàstasi¹¹: Segons el resultat de la PAAF es decideix si realitzar resecció de ganglis limfàtics axil·lars o biòpsia de gangli limfàtic sentinella.

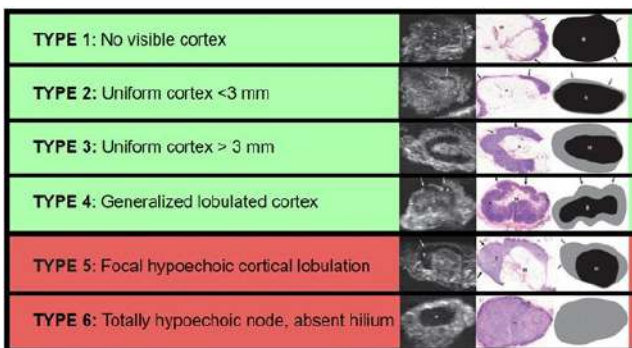


Figura 5. Categoria de BEDI per classificació dels ganglis axil·lars

GANGLI LIMFÀTIC SENTINELLA:

El concepte de gangli limfàtic sentinella (GLS), primer gangli limfàtic que rep drenatge d'un tumor, es remunta a la dècada dels 1970. La seva utilitat en el càncer de mama consisteix en el tractament conservador de l'axilla ja que això comporta menor morbiditat i millor qualitat de vida sense afectació de la supervivència global¹². El GLS es localitza injectant una substància radioactiva o un tint blau a prop del tumor. Aquesta substància flueix a través dels conductes limfàtics fins als ganglis limfàtics i aquests es poden localitzar durant l'acte quirúrgic per extreure'ls.

La tècnica del GLS estaria contraindicada en tumors multicèntrics o grans, pacients amb intervencions prèvies a la mama o l'axilla o en dones embarassades i en malaltia metastàtica¹³.

Els mètodes intraoperatoris més utilitzats per a l'avaluació dels GLS són¹²:

- Empremta citològica: Tècnica econòmica, fàcil d'usar i ràpida amb excel·lents detalls cel·lulars ja que s'eviten els artefactes de congelació. Com a inconvenient té que no pot determinar la mida de la metàstasi i per això es considera un mètode suplementari, no independent.

- Secció congelada: s'ha de tallar finament en increments de 2 mm, presentar-los íntegrament i avaluar-los almenys un sol nivell d'H&E.

Es podrà mesurar si és una afectació de cèl·lules aïllades (N0(i+): <0.2mm), una micrometàstasi (N1mi: 0.2-2 mm) o una macrometàstasi (N1>2 mm).

- One-Step Nucleic Acid u OSNA, prova molecular que empra la transcripció inversa i l'amplificació isotèrmica loopmediada de l'ARNm de la citoqueratina 19 (CK19). És per aquest motiu que aquesta tècnica està contraindicada en els casos que el tumor de mama sigui CK19 negatiu o positiu però amb tinció heterogènia i en pacients que ja s'han tractat prèviament amb neoadjuvència.

Segons la European Society for Medical Oncology (ESMO) i la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), es recomana la biòpsia del GLS sobre la limfadenectomia axil·lar en pacients en estadis inicials sotmesos a cirurgia conservadora amb aixella clínicament negativa (cN0) avaluada mitjançant ecografia. A més, no es requereix tampoc limfadenectomia axil·lar en casos de GLS positiu amb baixa càrrega de malaltia, com ara micrometàstasis (de 0.2 a 2 mm) o fins a 2 ganglis limfàtics metastàtics, considerant-se la radioteràpia (RT) axil·lar com una alternativa vàlida. D'aquí la importància de poder mesurar la metàstasi i la dificultat de fer-ho en citologia.

En aquells casos que tenien un gangli axil·lar clínicament positiu (cN1) i que han aconseguit una resposta clínica completa després de neoadjuvència també es pot evitar la limfadenectomia axil·lar si es troben >3 GLS i son negatius o el gangli/s que va/n ser positiu/s a l'inici del tractament ara també és/son negatiu/s. Aquesta valoració s'ha de fer en tall congelat i no per OSNA. Qualsevol malaltia ganglionar residual després de neoadjuvència a la biòpsia del gangli sentinella sol justificar limfadenectomia axil·lar (els assajos amb RT estan en curs).

Els pacients amb malaltia axil·lar (cN2) també han de patir limfadenectomia axil·lar, independentment de la resposta a neoadjuvència.

MISSATGES PER ENDUR-SE A CASA:

La PAAF amb ROSE pot millorar el diagnòstic precoç i precís de les lesions mamaríes, evita diagnòstics erronis i dona estimacions més fiables de ROM.

La PAAF és una tècnica útil en països de rentes més baixes on la BAG és una opció cara o en centres amb experiència.

La negativitat de la citologia no descarta una lesió neoplàsica i la positivitat no distingeix entre carcinoma in situ o invasiu.

L'empremta per a l'estudi del gangli sentinella és una tècnica econòmica, fàcil i ràpida però manca poder donar les dimensions de la metàstasi.

És important avaluar múltiples tècniques diagnòstiques (Triple Test) per incrementar la taxa de diagnòstics correctes. ■

Bibliografia

1. Martin HE, Ellis EB. Bopsy by needle puncture and aspiration. *Ann Surg* 1930; 92: 169-181.PMID: 17866350 DOI: 10.1097/00000658-193008000-00002
2. Kamali GH, Kamali S. The Role of Ductal Lavage Cytology in the Diagnosis of Breast Cancer. *Arch Iran Med* . 2022 Nov 1;25(11):748-754.PMID: 37543900 DOI:10.34172/aim.2022.118
3. Ayala de la Peña F. et al. SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines for early-stage breast cancer (2022). *Clinical and Translational Oncology* (2023) 25:2647-2664.PMID: 37326826 DOI: 10.1007/s12094-023-03215-4
4. Suman Kharkwal et al. Triple test in carcinoma breast. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014 Oct, Vol-8(10): NC09-NC11.PMID: 25478391 DOI:10.7860/JCDR/2014/9237.4971
5. <https://radiologyassistant.nl/breast/bi-rads/bi-rads-for-mammography-and-ultrasound-2013>
6. Mitra S, Dey P. Fine-needle aspiration and core biopsy in the diagnosis of breast lesions: A comparison and review of the literature. *Cytojournal* 2016 Aug 31;13:18.PMID: 27651820 DOI: 10.4103/1742-6413.189637
7. Garcia-Saenz JA et al. SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines in advanced breast cancer (2022). *Clinical and Translational Oncology* (2023) 25:2665-2678.PMID: 37148499 DOI:10.1007/s12094-023-03203-8
8. Garpis N. A Proposed Cytodiagnostic Approach for Breast Lesions. *Maedica (Bucur)*. 2023 Jun;18(2):376-379. PMID: 37588828 DOI: 10.26574/maedica.2023.18.2.376
9. Field AS, Raymond WA, Schmitt F. *The International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine-Needle Aspiration Biopsy Cytopathology*. Springer; 2020
10. Agrawal N. Fine-Needle Aspiration Biopsy Cytopathology of Breast Lesions Using the International Academy of Cytology Yokohama System and Rapid On-Site Evaluation: A Single-Institute Experience. *Acta Cytologica* 2021; 65:463-477.PMID: 34515039 DOI: 10.1159/000518375
11. Bedi, D.G. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. *AJR Am. J. Roentgenol*. 2008, 191, 646-652.PMID: 18716089 DOI: 10.2214/AJR.07.2460
12. Zhang-Yin J. Update on Sentinel Lymph Node Methods and Pathology in Breast Cancer. *Diagnostics* 2024, 14, 25.PMID: 18716089 DOI: 10.2214/AJR.07.2460
13. Cardoso F. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 30: 1194-1220, 2019.PMID: 31161190 DOI: 10.1093/annonc/mdz173

NOVES PERSPECTIVES EN EL FLUXE DE TREBALL DEL CITOTÈCNIC PEL CRIBRATGE DE CÀNCER DE CÈRVIX, INTRODUCCIÓ A LA INTEL·LIGÈNCIA ARTIFICIAL. EXPERIÈNCIA EN L'HOSPITAL UNIVERSITARI DEXEUS.

Míriam Castella Rufat; Francesc Tresserra Casas; Olga Luque Marcos; Carmen Fernandez-Cid Villasenín; Gemma Fabra Pañella; Carla; Gomez Calberas;
Hospital Universitari Quiron Dexeus; Barcelona

INTRODUCCIÓ:

Dexeus Dona és un centre pensat i dedicat exclusivament en la salut de la dona en totes les etapes de la seva vida; vetllant per a la prevenció, diagnòstic i tractament de les patologies obstètriques, ginecològiques i reproductives.

El fet que el nostre volum de citologies ginecològiques sigui gran i variat, va ser el motiu per incorporar al nostre Laboratori de Citologia el Sistema de Diagnòstic Digital Genius™ d'Hologic.

Aquest sistema està indicat per ajudar en la detecció del càncer de coll uterí, així com totes les demés categories citològiques, segons la definició del Sistema Bethesda per a Informar la Citologia Cervical (1).

El Sistema de Diagnòstic Digital Genius™ parteix de la base de la citologia líquida, utilitzant portaobjectes ThinPrep®, i de l'algoritme d'Intel·ligència Artificial (IA) Genius™.

El funcionament del sistema és circular (figura 1). Un cop entra al laboratori el vial de citologia líquida, degudament identificat amb un codi d'usuari (ID), es crea la preparació en base líquida, utilitzant el portaobjectes de la marca ThinPrep® i, a la part esmerilada i amb làser, se li grava el codi de barres corresponent al seu ID. Seguidament, utilitzant el protocol de tinció de ThinPrep® es tindrà la preparació. El següent pas serà passar al Generador d'Imatges Digital Genius™.

Aquest equip llegeix l'ID de la preparació, escaneja tota la taca cel·lular i l'algoritme d'IA identifica els objectes d'interès i més rellevants clínicament. Un cop acabat l'escaneig, tota aquesta informació queda associada a l'ID inicial i aquesta informació passa al Servidor de Gestió, que actua com a administrador central de dades, i guarda, recupera i transmet la informació basada en l'ID del cas, quan és necessari. El darrer pas ja és a l'Estació de Revisió Genius™, aquí al identificar l'ID del cas, el servidor envia les imatges corresponents a aquell ID i es mostra la preparació escanejada a la part dreta de la pantalla, i a la part esquerra, on hi ha la galeria d'imatges, les imatges d'interès d'aquell cas segons la IA Genius™. El funcionament és circular perquè si necessitèssim una altra preparació del mateix cas, tornariem al primer pas del cicle i hauríem de passar, una altra vegada, per tots els passos.

Incorporar aquest sistema ens va comportar canvis, tant al laboratori, augmentant la maquinaria i havent de redefinir el circuit de processat de les mostres, ja que s'amplia pel temps de processat, tinció, assecat i digitalització, i fa que el moment de diagnòstic es retardi com a la zona de citodiagnòstic, que va desaparèixer el microscopi i va aparèixer l'Estació de Revisió (un monitor d'alta resolució, un ordinador, un teclat, un ratolí i un lector de codi de barres).

Un cop estem a l'Estació de Revisió i hem triat un cas, veurem que les imatges d'interès estan repartides en 5 files de 6 camps cada una, ampliable a 6 camps més, passant de tenir 30 camps a 60 (figura 2).

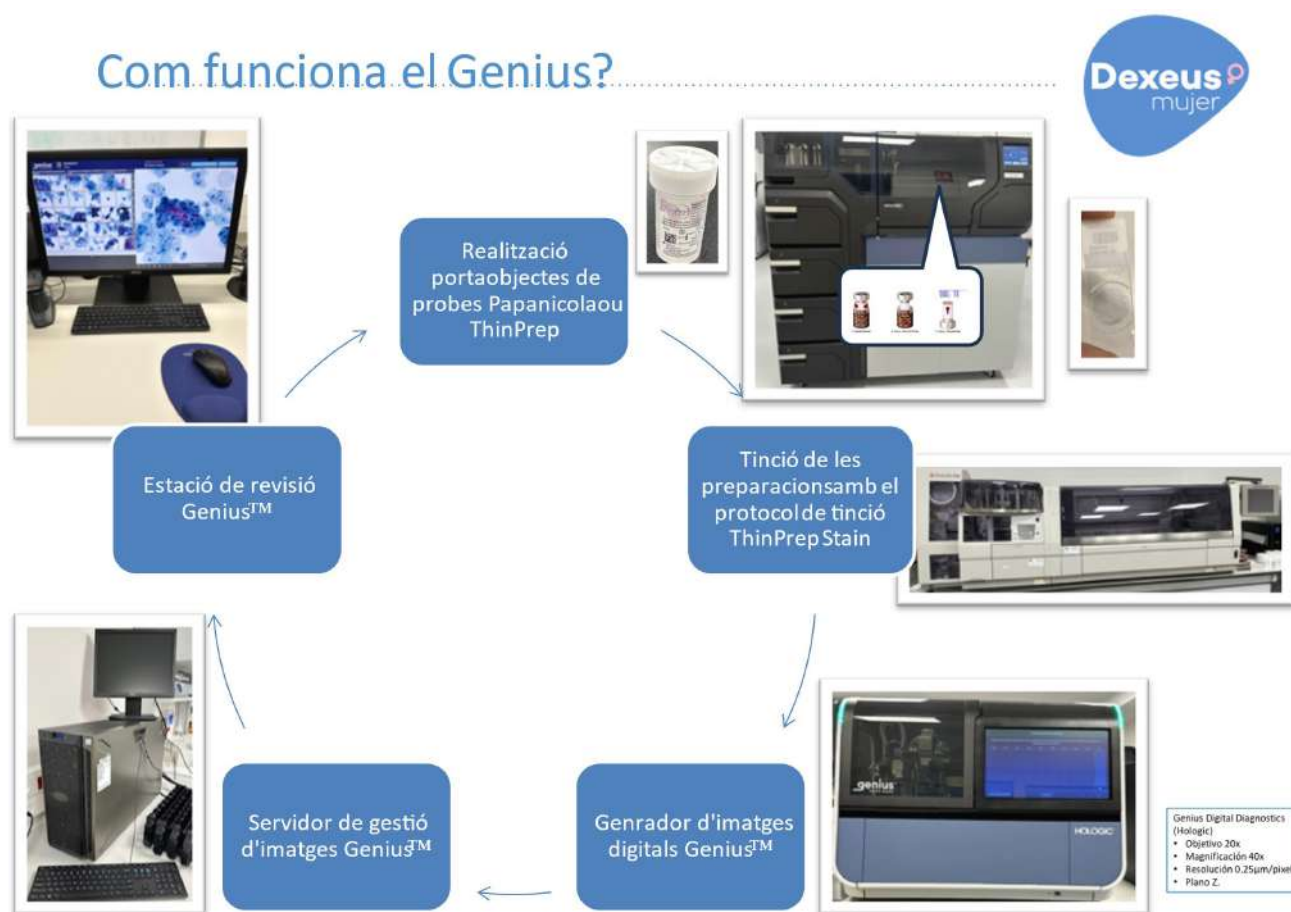


Figura 1. El funcionament del sistema és circular.

Dins d'aquestes 5 files les imatges segueixen un ordre i a la primera fila, començant per dalt, ens trobem agrupades les imatges rellevants corresponents a les cèl·lules superficials, a la segona fila, les corresponents a les cèl·lules intermèdies-parabasals, a la tercera trobem una barreja de les superficials i intermèdies-parabasals i a la quarta ens trobem les imatges corresponents a les cèl·lules endocervicals. Finalment a la cinquena i última fila trobem els microorganismes.

També podem optar per tenir la pantalla sencera (figura 3) i fer un rastreig a la nostra manera, variar els augments, fer marques digitals de les cèl·lules que ens interessin, afegir comentaris, classificar els casos per carpetes,... tenim moltes opcions a fer.

La clau estar en saber fer un diagnòstic amb les imatges que et selecciona el sistema d'IA, i per això, és necessari fer una adaptació a aquesta nova manera de diagnosticar (figura 4).

Primer vam fer un curs de formació impartit per Hologic amb imatges docents pròpies d'Hologic. Durant dues setmanes ens vam mirar 120 citologies cada una i se'ns va fer una avaluació i correcció al final del curs. Posteriorment, per part del nostre departament, vam fer una validació del sistema amb preparacions rutinàries procedents de la unitat de patologia cervical del nostre centre. Va tenir una durada de tres setmanes, van ser unes 175 citologies per a cada una i la mateixa mostra la miràvem dues vegades al dia, una al microscopi i una altra escanejada al monitor, però no de forma seguida i a cegues (2).

Els resultats de la fase de validació van ser bons, obtenint una alta concordança, tant en concordança literal (80%), com en concordança entre benigne i maligne (93%) i les discordances existents no van ser rellevants (trofisme, presència o no d'endocervicals i grau de malignitat). La validació ens va ajudar a confiar en el sistema i agafar velocitat en el diagnòstic.

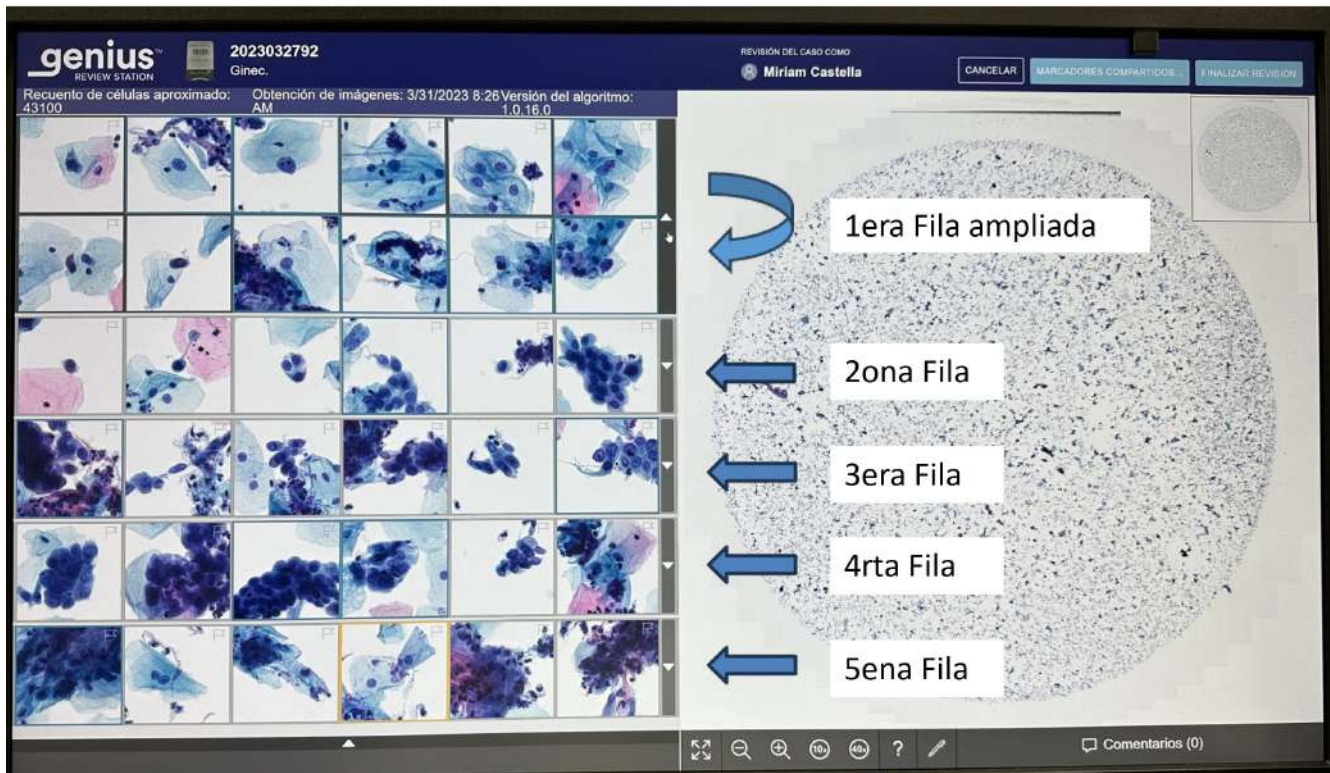


Figura 2. Estació de Revisió. Pantalla partida.

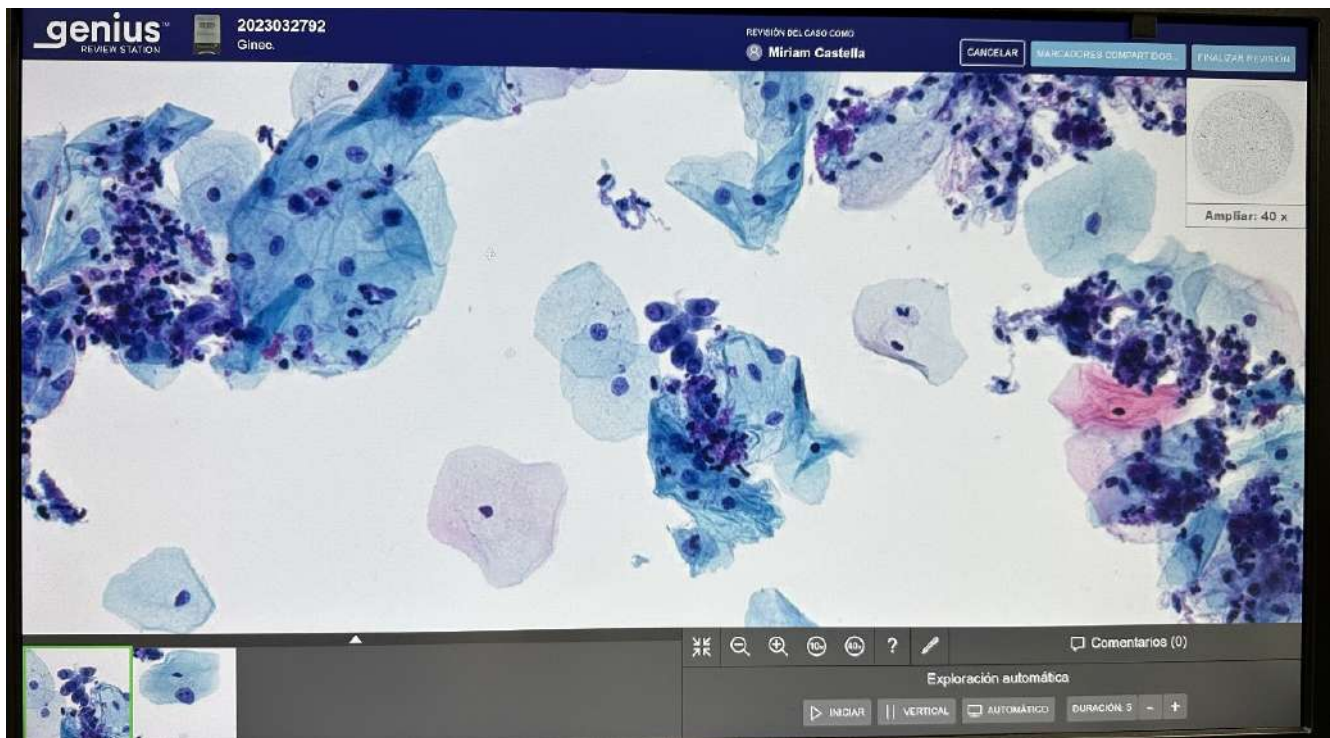


Figura 3. Estació de Revisió. Pantalla sencera.

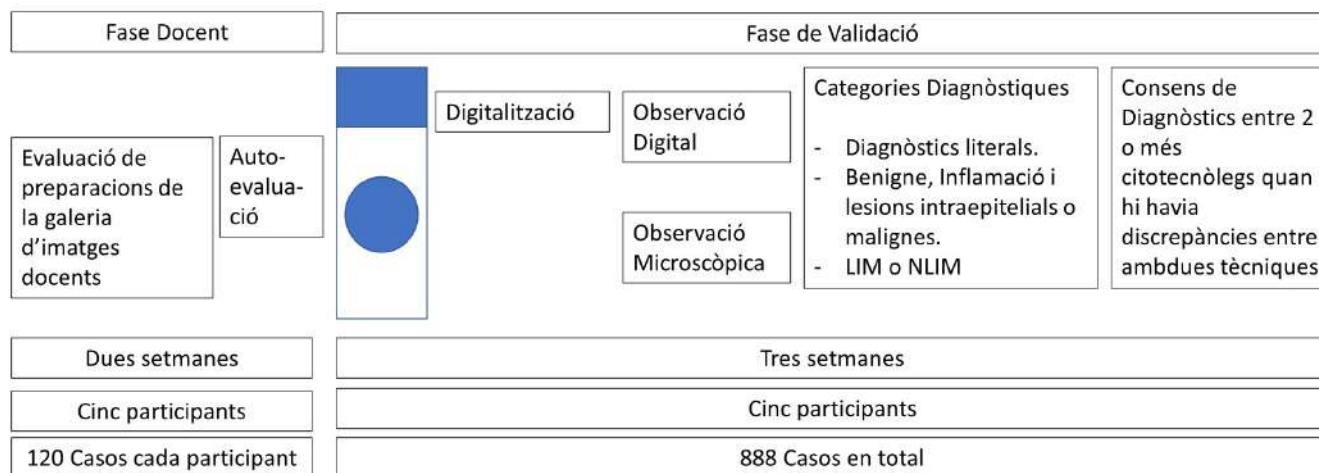


Figura 4. Quadre resum: Fase Docent i Fase de Validació del sistema.

Algunes coses que hem vist a mesura d'anar treballant amb aquest sistema serien que mantenir una bona postura assegurada, durant tota una jornada, no és fàcil, si ho comparem amb quan estàs mirant al microscopi, ja que inconscientment tendeixes a anar seient cada cop pitjor. Veus fàcilment si la preparació és valorable, ja que un valor inferior a 5000 cèl·lules el Sistema Bethesda considera que és una mostra insatisfactòria i aquest sistema fa un comptatge de la cel·lularitat de la preparació. Aquest és també el motiu de que la presa única endocervical no estigui indicada per ser escanejada i valorada per aquest sistema, ja que conté forces cèl·lules endocervicals i molt poques d'escamoses.

Les citologies benignes o clarament positives, es diagnostiquen més ràpid que si les miréssim al microscopi, de la mateixa manera que quan hi ha poques cèl·lules endocervicals o si només hi ha un sol coilocit ho veus més fàcilment.

Cal entrenar la interpretació cèl·lula a cèl·lula, en comptes de conjunt o per patrons, com estem acostumats quan fem l'screening al microscopi. La presència o no de microorganismes es veu fàcilment, tret de les espores de fongs que a vegades costen de trobar. I és una molt bona eina per guardar els casos en carpetes, per estudis, per lesions, per microorganismes, per tot allò que ens pugui interessar, ja que permet classificar-los i al ser imatges digitals, aquestes son permanents i no es decoloren com passa amb les preparacions.

Això sí, com totes les màquines, a vegades falla i podem veure errors d'escaneig.

Podem concloure que si coneixes i tens en compte quines son les limitacions del Sistema, i saps aprofitar al màxim les virtuts que t'ofereix, pot ser de gran ajuda a l'hora de fer el cribratge i poder destriar el gra de la palla. ■

Bibliografia

- 1.- Sistema de diagnóstico digital Genius™ Instrucciones de uso Español AW-22963-301 Rev. 001 3-2021
- 2.- Tresserra F, Fabra G, Luque O, Castella M, Gomez C, Fernandez-Cid C, Rodriguez I. Validation of digital image slides for diagnosis in cervico-vaginal cytology. Rev Esp Patologia 2024 (en prensa)

APLICACIONES DE LA TÉCNICA ROSE ("RAPID ON SITE EVALUATION")

J. Martínez; Dra. A. Bueno; Dra. I. Costa.

*Servicio de anatomía patológica de Centro Médico Teknon - Grupo Atrys;
Barcelona*

¿QUÉ ES UN ROSE?

Es una técnica que se utiliza para realizar una valoración rápida del material obtenido para anatomía patológica mediante citología. Se podría considerar una muestra intraoperatoria.

El objetivo es valorar si hay material suficiente de las muestras obtenidas para su diagnóstico en diferido y para realización de posibles técnicas especiales para una correcta valoración del mismo.

Muestras y pruebas en las que se realiza ROSE

Las muestras en las que estamos más acostumbrados a utilizar esta técnica son:

- 1- EBUS (ultrasonografía endobronquial): punción de ganglios mediastínicos para estadiaje tumoral y diagnóstico, además de lesiones que puedan hallarse y sean accesibles.
- 2- ECOPAAF (ecoendoscopia con punción aspiración de aguja fina): punción de lesiones que puedan hallarse y sean accesibles para estadiaje tumoral y diagnóstico.
- 3- ROSE DE TIROIDES: punción de las lesiones en el tiroides.

¿Y por qué no ampliamos el campo de estudio?

En nuestro laboratorio hemos estado realizando de manera rutinaria el ROSE para los siguientes casos (además de los antes nombrados):

- 1- PAAF de aquellas lesiones de difícil acceso (hígado, pulmón...): lavamos aguja para realizar posteriormente un bloque celular
- 2- PAAF de aquellas lesiones con resultado insuficiente o atípica citológica: lavamos aguja para realizar posteriormente un bloque celular

3- Cepillados: dejamos el cepillo sumergido en 5ml de suero fisiológico

4- Biopsias pequeñas: conservadas en formol

5- Cilindros (TAC): conservados en formol

El procedimiento siempre es el mismo, realizamos dos extensiones citológicas: una la ponemos en alcohol de 96º para su posterior tinción con Papanicolau y la otra la dejamos secar al aire para teñirla con Diff-Quick y poder realizar una primera valoración de la muestra.

En el caso de las biopsias pequeñas y cilindros, realizaremos una impronta citológica.

Una vez realizada la valoración in situ, pediremos los pases que sean necesarios para separar las pruebas complementarias necesarias para llegar a un diagnóstico definitivo, como, por ejemplo, bioquímica, citometría de flujo -en caso de sospecha de linfoma- y bloque celular suficiente para realizar pruebas de inmunohistoquímica y moleculares.



Figura 1. Detalle de la técnica (I)

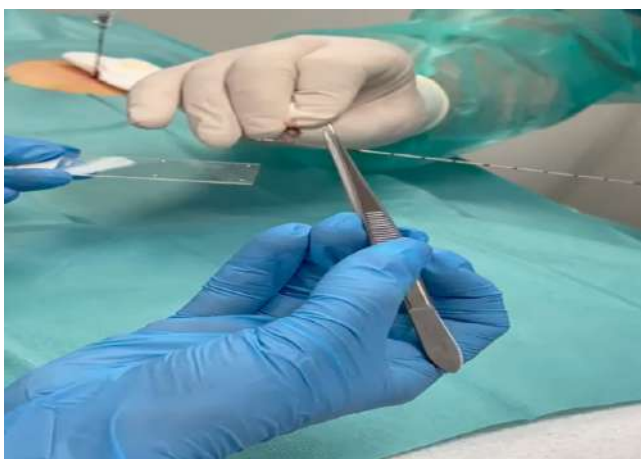


Figura 2. Detalle de la técnica (II)

Estudio en curso

Actualmente estamos realizando un estudio: "Efectividad de ROSE en la toma de biopsias pequeñas y cilindros en TAC"

La finalidad es demostrar que la aplicación de la técnica ROSE supone un aumento de la viabilidad de la muestra y su diagnóstico posterior.

Hasta ahora estamos viendo que las muestras obtenidas mediante esta técnica han sido diagnosticadas con mayor rapidez y son más efectivas a la hora de separar las pruebas complementarias necesarias en el momento, lo que supone un diagnóstico más certero y rápido, siendo mucho más rentable para el equipo médico y para el paciente.



Figura 3. Imagen TAC

Desde el departamento de rayos nos informan de cuándo van a realizar estas pruebas y nos organizamos para que un citotécnico pueda asistir in situ. Para ellos también es una mejora, ya que les permite un mayor feedback, obtención de muestra suficiente en un mismo procedimiento y no tener que repetir pruebas que emiten radiación por falta de material.

Nuestra conclusión es que las muestras obtenidas con la técnica del ROSE y el diagnóstico final es mejor que las biopsias no obtenidas con ROSE, en cuanto a rapidez, efectividad y manejo de las mismas.

CONCLUSIÓN

Tener un equipo de citotécnicos formado para realizar la técnica ROSE supone un aumento en la efectividad y rapidez del diagnóstico para el paciente. ■

LESIONS FUSIFORMES DE GLÀNDULA MAMÀRIA. EL MIOFIBROBLASTOMA

Beatriu Domènech Grau; Ana Isabel Olmo García; Ramon Bosch Príncipe; Daniel Mata Cano

Servei d'Anatomia Patològica. Hospital de Tortosa Verge de la Cinta; Tortosa

CAS CLÍNIC

Home de 85 a. amb bultoma no dolorós, d'uns 3 cm, mòbil, dur i no adherit a plans profunds, situat en quadrants externs de mama dreta, de pocs mesos d'evolució. Estudi ecogràfic amb massa heterogènia, de 34x13x30 mm, amb àrea perifèrica hipervascularitzada i àrea central anfractuosa, hipoeoica. Es realitza PAAF.

TROBALLE CITO LòGiques I HISTOLÒGiques

Extensions citològiques constituïdes per moderada cel·lularitat majoritàriament fusiforme, disposada de manera aïllada i en agrupacions laxes, amb matriu mixoide/fibril·lar. Aquestes cèl·lules presenten citoplasmes amplis, fusiformes i nuclis afusats, augmentats de mida, amb anisonucleosi, ocasionals binucleacions, esclertes i inclusions intranuclears, cromatina finament granular i petit nuclèol.

Presència d'ocasionals cèl·lules d'hàbit epitelioid. Tant en el bloc cel·lular com en l'estudi histològic es va observar una idèntica proliferació fusocel·lular, disposada en fascicles separats per bandes de col·lagen eosinòfil hialinitzat; destacant l'absència d'atípic cel·lular, mitosis i necrosi.

L'estudi immunohistoquímic realitzat sobre el bloc cel·lular va demostrar immunoexpressió per desmina, CD34, receptors d'estrògens, progesterona i andrògens. Negativitat per CKAE1-AE3, S-100, Melan-A, SOX10, β -catenina, p63 i STAT6. Ki67 amb positivitat molt focal.

Tenint en compte les dades clíniques, l'estudi ecogràfic, les troballes cito-histològiques i els resultats immunohistoquímics, el diagnòstic final fou de "Proliferació mesenquimal fusocel·lular sense atípic citològica, compatible amb miofibroblastoma".

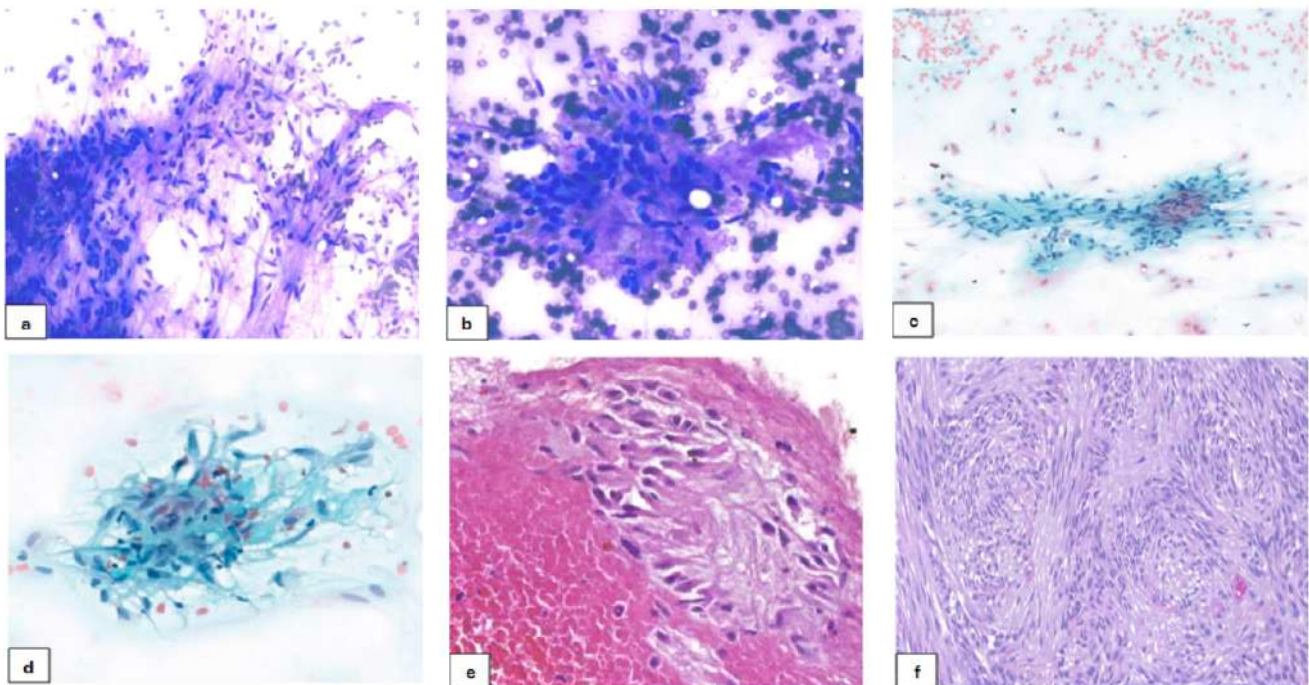


Figura 1. (a-b) Extensions citològiques DQ. (c-d) Extensions citològiques PAP. (e-f) Bloc cel·lular HE. (g-h) Estudi histològic HE.

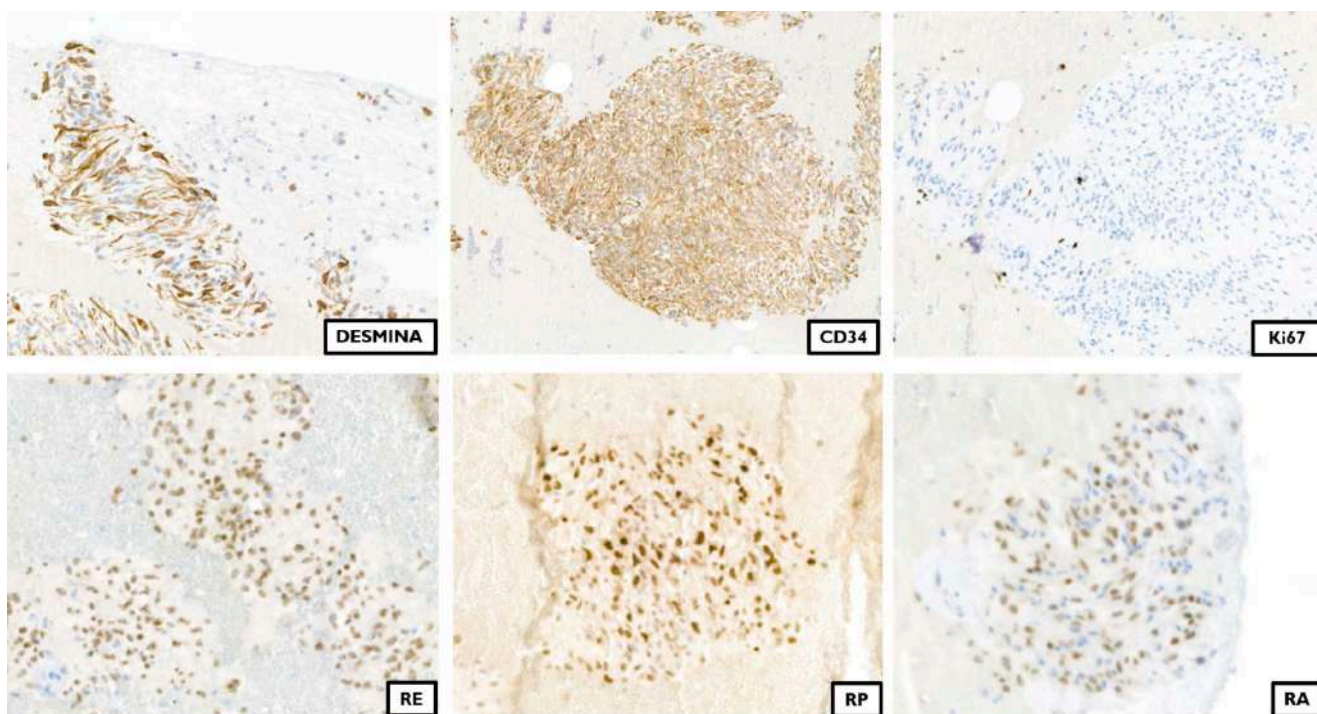


Figura 2. Estudi immunohistoquímic

DISCUSSIÓ

Les lesions de cèl·lules fusiformes a la mama engloben un ampli espectre d'entitats patològiques, que comprenen des de processos reactius no neoplàsics fins a neoplàsies malignes d'alt grau. Existeix una marcada superposició de trets morfològics i immunohistoquímics entre les diferents entitats. Per la qual cosa, el diagnòstic correcte depèn d'un estudi precís i exhaustiu de la informació clínica i radiològica, de l'avaluació de les característiques morfològiques, i d'un ús adequat de les tècniques immunohistoquímiques i moleculars (1,2,3,4).

Malgrat que la majoria de lesions fusiformes s'originen al teixit mesenquimal, a la mama no tenen necessàriament un origen estromal.

De fet, moltes són d'origen epitelial o mioepitelial i altres poden incloure un component estromal proliferatiu. Els components epitelial i mioepitelial poden ser benignes o malignes.

El primer pas de l'algoritme diagnòstic implica classificar les entitats en lesions bifàsiques o monofàsiques. Resulta imprescindible diferenciar entre atrapament epitelial, és a dir, presència de teixit mamari benigne enmig del tumoral, i component epitelial tumoral en relació amb component mesenquimal tumoral.

Per exemple, en les lesions mesenquimals amb disposició fascicular (com el miofibroblastoma) és freqüent que el greix, els ductes o els lobulets mamaris quedin atrapats entre els fascicles en que es disposa la proliferació fusocel·lular. Cal tenir present que la cel·lularitat benigna del parènquima o de l'estroma mamari no presenta atípia (1).

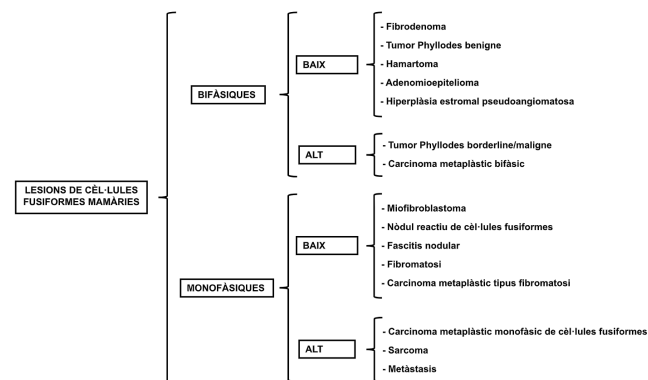


Figura 3. Algoritme diagnòstic de lesions de cèl·lules fusiformes de glàndula mamària

Les lesions bifàsiques mamàries inclouen tant cèl·lules fusiformes com components epitelials, mentre que les monofàsiques tan sols cel·lularitat fusiforme. Cada categoria es subclassifica en baix o alt grau (1).

CITOTECNICS

Les lesions més comuns en el grup bifàsic de baix grau, són el fibroadenoma i el tumor Phyllodes benigne. La distinció entre aquestes entitats es basa en la quantitat de cel·lularitat estromal (major en el Phyllodes) i en el predomini d'un patró intracanalicular en el tumor Phyllodes. En aquest grup també estan incloses altres lesions poc freqüents com hamartoma, adenomioepitelioma i hiperplàsia estromal pseudoangiomatosa (1).

Dintre del grup bifàsic d'alt grau, les lesions principals a considerar són el tumor Phyllodes borderline/maligne i el carcinoma metaplàstic bifàsic. Les claus diagnòstiques són la presència de projeccions en forma de fulla amb nombroses cèl·lules epitelials benignes (Phyllodes) o de component epitelial maligne (carcinoma metaplàstic); amb o sense estudi molecular de la mutació MED12 (mutat en Phyllodes) (1).

En el grup monofàsic de baix grau, s'han de tenir presents les patologies següents: nòdul reactiu de cèl·lules fusiformes, fascitis nodular, miofibroblastoma, fibromatosi i carcinoma metaplàstic tipus fibromatosi. El nòdul reactiu de cèl·lules fusiformes i la fascitis nodular presenten un creixement d'aspecte reactiu, mentre que les altres entitats mostren un patró de creixement fascicular (1).

Un historial conegut de traumatisme o intervenció afavoreix el diagnòstic de nòdul reactiu de cèl·lules fusiformes i la reordenació del gen USP confirma la fascitis nodular.

La immunotinció negativa per a CK juntament amb una tinció nuclear difusa de β -catenina suggereix fibromatosi, diagnòstic que es pot recolzar amb l'estudi genètic de la mutació CTNNB1. El carcinoma metaplàstic tipus fibromatosi mostra immunoexpressió per CK i p63, però no per β -catenina (rarament expressió focal). El miofibroblastoma presenta uns trets morfològics característics i el següent perfil immunohistoquímic: coexpressió de desmina i CD34 juntament amb expressió de RE, RP i RA. (1)

El grup monofàsic d'alt grau inclou les següents lesions: carcinoma metaplàstic monofàsic de cèl·lules fusiformes, sarcoma primari de mama i metastasi. El coneixement de la història clínica i l'avaluació curosa per detectar qualsevol diferenciació epitelial, juntament amb un ampli panell immunohistoquímic, són imprescindibles en la diferenciació d'aquestes patologies. En el carcinoma metaplàstic monofàsic de cèl·lules fusiformes s'aprecia positivitats per CK i p63, mentre que en els sarcomes no hi ha immunoexpressió de CK. (1)

El miofibroblastoma (MFB) és una neoplàsia benigna de l'estroma mamari constituïda per fibroblasts i miofibroblasts, que ha estat descrita en diferents localitzacions, essent la més freqüent la mamària.

D'entre les localitzacions extramamàries destaquen la zona inguinal, la vulva, la regió perineal i l'escrot (2,5,6).

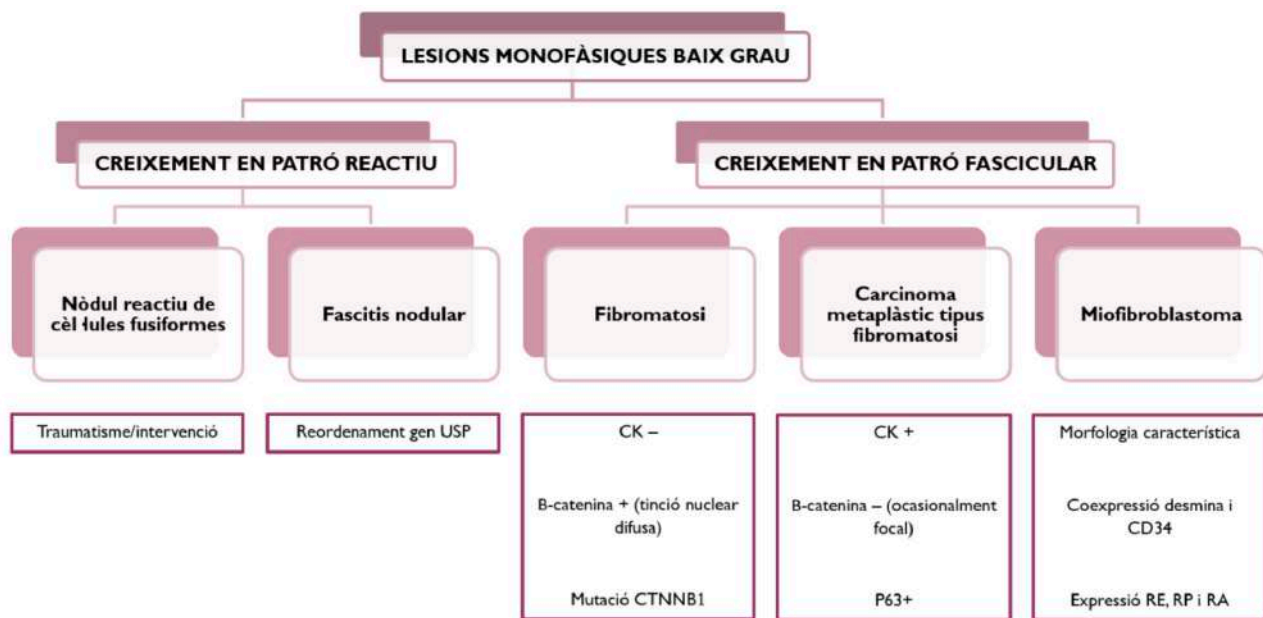


Figura 4. Algorisme lesions monofàsiques de baix grau

DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL MIOFIBROBLASTOMA	
ENTITAT	CLAUS DIAGNÒSTIQUES
Miofibroblastoma variant clàssica	Marges circumscrits; cèl·lules fusiformes positives per desmina/CD34/α-actina de múscul llis; fascicles curts entrecuats, entremesclats amb fibres de col·lagen tipus queloide
Miofibroblastoma variant lipomatoso	Marges circumscrits; cèl·lules fusiformes positives per desmina/CD34/α-actina de múscul llis; pseudo-infiltració d'aspecte digitiforme en el component lipomatos intratumoral.
Miofibroblastoma tipus schwannia	Marges circumscrits; cèl·lules fusiformes positives per desmina/CD34/α-actina de múscul llis; formació de cossos tipus Verocay; S100 negativa
Nòdul reactiu de cèl·lules fusiformes	Marges circumscrits i, almenys de manera focal, infiltratius; biopsia/PAAF prèvia o traumatisme; cèl·lules fusiformes positives per α-actina de múscul llis; macròfags escumosos o hemosideròfags, limfòcits i cèl·lules gegants tipus cos estrany; necrosi grassa
Pseudotumor inflamatori	Marges circumscrits i, almenys de manera focal, infiltratius; cèl·lules fusiformes positives per α-actina de múscul llis entremesclades amb limfòcits i cèl·lules plasmàtiques; antecedent de traumatisme; ALK-1 és negatiu
Fascitis nodular	Marges circumscrits i, almenys de manera focal, infiltratius; cèl·lules fusiformes positives per α-actina de múscul llis; estroma fibro-mixoide; disposició cel·lular amb aspecte de cultiu cel·lular (almenys focalment), és a dir, de manera aleatòria/desordenada (fascicles no ben formats, que formen espirals o patró de creixement estoriforme); reordenament gen USP
Fibromatosi tipus desmoide	Marges amb prolongacions digitiformes; cèl·lules fusiformes similars a fibroblasts/miofibroblasts positives per α-actina de múscul llis i β-catenina, disposades en fascicles llargs que s'entrecreuen; les cèl·lules es solen disposar de manera alineada i estan separades per estroma col·lagenitzat; mutació CTNNB1
Lipoma de cèl·lules fusiformes	Marges circumscrits; cèl·lules fusiformes CD34 positives amb processos citoplasmàtics bipolars; component lipomatos madur barrejat amb el component fusiforme de manera variable; almenys a nivell focal, estroma mixoide amb fibres de col·lagen gruixudes, eosinòfiles i retràctils
Fibroma	Marges circumscrits; nòdul hipocel·lular fibroscleròtic amb presència de cèl·lules fusiformes tipus fibroblasts CD34 positives intercalades
Tumor fibrós solitari	Marges circumscrits; cèl·lules fusiformes tipus fibroblasts positives per CD34/STAT6, disposades a l'atzar (sense patró de creixement); vasos ramificats, sovint amb hialinització perivascular
Lionioma	Marges circumscrits; fascicles entrellaçats de cèl·lules fusiformes desmina/α-actina muscular lisa/h-caldesmon positives amb característiques de cèl·lules musculars lises madures
Schwannoma/Neurofibroma	Marges circumscrits; cèl·lules fusiformes positives per S100 amb formació de cossos de Verocay i alternança de zones Antoni A i Antoni B (schwannoma); cèl·lules amb nuclis ondulats en el si d'un estroma mixoide amb fibres de col·lagen tipus queloide (neurofibroma)
Sarcoma miofibroblàstic de baix grau	Marges circumscrits i, almenys focalment, infiltratius; cèl·lules semblants a miofibroblasts positives per α-actina de múscul llis, amb pleomorisme nuclear lleu/moderat i activitat mitòtica elevada (7 a 35 mitosis x 10 camps de gran augment); disposició fascicular
Carcinoma metaplàstic de cèl·lules fusiformes tipus fibromatosi, baix grau	Marges infiltrants de morfologia digitiforme; cèl·lules fusiformes positives per a CK i p63 amb les característiques dels fibroblasts/miofibroblasts; almenys a nivell focal, petits clústers cohesius de cèl·lules epiteloïdes-polygonals positives per CK/p63

Taula 1. Diagnòstic diferencial del miofibroblastoma mamari

La incidència és similar en homes i dones. La major part dels casos es detecten en homes d'edat avançada i en dones postmenopàusiques (1,2,3,5,6,7,8,9).

El MFB s'origina a partir d'una cèl·lula precursora de l'estroma mamari, el miofibroblast, capaç de diferenciar-se en nombroses línies cel·lulars mesenquimals; especialment en teixits lipomatosos i liomatosos (5,8).

L'etiopatogènesi no està completament definida, tot i que s'ha suggerit una etiologia hormonal, ja que està descrita l'expressió d'hormones esteroides i l'associació a ginecomàstia i a PASH (2,5,9,10).

A l'examen clínic es presenta com una massa solitària, unilateral, ferma, mòbil, indolora i de creixement lent. La bilateralitat i la multicentricitat no són habituals. Així com tampoc ho són els canvis a la pell, ni la retracció del mugró o secreció, ni les adenopaties a nivell axil·lar o supraclavicular (2,3,5,6,7,9).

Les troballes ecogràfiques solen ser inespecífiques i poden mimetitzar el FAD. Presència d'una massa sòlida, ben delimitada, lobulada, d'ecogenicitat variable i rarament amb calcificacions (més freqüents en el FAD) (2,3,5,7,10).

L'estudi macroscòpic revela una tumoració ben circumscrita i no encapsulada, que en la majoria dels casos no supera els 3 cm (des d'uns pocs mil·límetres fins a 15 cm), amb una superfície al tall d'aspecte gomós o gelatinós, de coloració de groguenca a blanquinosa/grisosa (5,7,8).

Pel que fa a la descripció microscòpica, el nostre cas presentava la característica imatge morfològica ja descrita, per tant, no ens repetirem. L'única cosa que no es va observar foren cèl·lules gegants multinucleades, però no sempre hi són (2,3,5,6,7,8).

A nivell histològic, s'han descrit (5) patrons morfològics: mixoide (abundant estroma mixoide), fibrós/col·lagenitzat (abundant col·lagen estromal i menor cel·lularitat), epiteloïde/deciduoïde (cèl·lules d'hàbit epiteloïde en nius sòlids, grups alveolars, cordons o fileres), lipomatos (quasi exclusivament teixit adipós, quantitats variables de col·lagen dens i estroma mixoide), i tipus Schwannoma (cèl·lules fusiformes disposades en estacada, cossos tipus Verocay). Rarament coexisteixen dos patrons morfològics en una mateixa lesió (2,3,5,7,8,9,10).

La variant clàssica està constituïda per una proliferació de cèl·lules fusiformes, d'aspecte benigne (sense atípia o atípia lleu), disposada en fascicles intercalats amb fibres de col·lagen gruixudes eosinòfiles.

En ocasions, el component mesenquimal pot atrapar les estructures mamàries benignes. Presència variable d'adipòcits, mastòcits i component vascular. Aquest darrer està constituït per vasos de mida petita-mitjana, els quals solen mostrar hialinització i histiòcits escumosos a les seves parets (2,4,5,6,7,8).

Pel que fa als estudis immunohistoquímics, la cel·lularitat tumoral sol coexpressar desmina i CD34, juntament amb receptors hormonals (RE, RP i RA). L'expressió de α -SMA, calponina, CD10, BCL2 i CD99 és variable. Les cèl·lules tumorals són negatives per a CK, EMA, S-100, Melan-A, SOX10, STAT6, p63, ALK i β -catenina. Hi ha pèrdua de RB1 en aproximadament el 90% dels casos. L'índex proliferatiu (ki67) és baix (2,3,5,6,7,8,9,10).

Mitjançant estudis moleculars (FISH), es pot confirmar la deleció 13q14 en el 70-80% dels casos. Aquesta deleció és la que provoca la pèrdua d'expressió de RB1 en les tècniques immunohistoquímiques (2,3,5,8,10).

El diagnòstic diferencial del miofibroblastoma inclou condicions benignes, com processos reactius i neoplàsies benignes (liomioma, lipoma de cèl·lules fusiformes, neurofibroma, ...), sarcomes de baix grau (liposarcoma de cèl·lules fusiformes i sarcoma miofibroblàstic de baix grau) i carcinomes (carcinoma metaplàstic de cèl·lules fusiformes i carcinoma lobel·lar en el cas de la variant epiteliode) (1,2,3,4,6,8,9).

Tot i que no ha estat considerat en la taula, donat que el nostre cas és una variant clàssica, el diagnòstic de la variant epiteliode requereix una especial atenció ja que es pot confondre amb un carcinoma lobel·lar (2,9). La immunotinció citoplasmàtica per WT1 està limitada a la variant epiteliode i els marcadors epitelials són positius en el carcinoma lobel·lar (9).

MISSATGES PER EMPORTAR-SE A CASA

- Evitar diagnosticar les lesions de cèl·lules fusiformes com a malignes a menys que s'observi atípia franca (marcat pleomorfisme), un elevat nombre de figures de mitosi i necrosi.
- Compte amb l'atrapament epitelial (no confondre'l amb component epitelial tumoral).
- El MFB presenta uns trets morfològics característics i un perfil immunohistoquímic concret.
- Compte amb les diferents variants que poden mimetitzar altres entitats (diagnòstic diferencial entre variant epiteliode i carcinoma lobel·lar). ■

Bibliografia

- 1.- Ni Y, Tse GM. Spindle cell lesions of the breast. A diagnostic algorithm. Arch Pathol Lab Med. 2023; 147(1):30-37
- 2- Venturelli M, Toss A, Cortesi L, Gambini A, Andreotti A, Cascinu S, Tazzioli G, Moscetti L. Male mammary myofibroblastoma: two case reports and brief review of literature. Mol Clin Oncol. 2020; 13(1):33-37
- 3- Yaprak B, Eruyar A, Günes A. Cyto-Histopathological Findings of Myofibroblastoma of the Breast: A Case Report. Istanbul Med J. 2019; 20(2):148-51
- 4- Magro G, Salvatorelli L, Puzzo L, Piombino E, Bartoloni G, Broggi G, Vecchio GM. Practical approach to diagnosis of bland-looking spindle cell lesions of the breast. Pathologica. 2019; 111(4):344-360
- 5- WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours [Internet; beta version ahead of print]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 2). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/32>.
- 6- Fatani JA, Alotaibi O, Jacob M, Terro K, Alhajri K. Mammary Myofibroblastoma in a male: a case report and review of the literature. 2023; 15(2):e35335
- 7- Laasri K, Marrakchi S, Halfi IM, Boujida I, Jerguigue H, Omor Y, El Khannoussi B, Latib R. Male breast myofibroblastoma: Imaging features and ultrasound guided core biopsy diagnosis. Radiol Case Rep. 2022; 18(3):830-834
- 8- Saffar H, Motevalli D, Seirfar N, Ebrahimi M, Kumar PV, Kosari F, Moradi Tabriz H, Naderi S, Shekarkhar G. Myofibroblastoma of the Breast: A Morphologic and Immunohistochemical Study of Three Cases. Iran J Pathol. 2021; 16(4):451-455
- 9- Inaishi T, Sakuma T, Fukuoka T, Ichihara S. Epithelioid myofibroblastoma of the breast: A case report and review of the literature. Int J Surg Case Rep. 2022; 96:107382
- 10- Mečiarová I, Pohlodek K. Mammary myofibroblastoma: presentation of case. Int J Surg Case Rep. 2023

ESTANDARDITZACIÓ DE LA CITOLOGIA RESPIRATÒRIA. EXPERIÈNCIA EN EL CONSORCI HOSPITALARI DE VIC.

**Gisela Margarit Torras; Montse Sardà Roca; Salma Al Galmaue El Masoudi ;
María Alejo Sánchez**
Consorti Hospitalari de Vic;

INTRODUCCIÓ

L'any 2022 l'Acadèmia Internacional de Citologia (IAC), l'Agència Internacional per a la Recerca sobre el Càncer (IARC) i l'Organització Mundial de la Salut (WHO) han publicat el Sistema per informar la Citologia Respiratòria amb l'objectiu d'establir una nomenclatura estandarditzada que pugui ser utilitzada internacionalment (1). Classifiquen els resultats de les mostres respiratòries (Espot, Rentat Broncoalveolar (BAL), Broncosapirat (BAS), Raspallat bronquial i Puncions amb Agulla Fina (PAAF)) en cinc categories: "Insuficient/Inadequada/No diagnòstica", "Benigna", "Atípica", "Sospitosa per a malignitat" i "Maligna", cadascuna amb una definició clara, un risc de malignitat (ROM) associat i un algorisme de maneig suggerit (2). La definició de cadascuna de les categories està descrita en la Taula 1.

Al servei d'Anatomia patològica del Consorci Hospitalari de Vic (CHV), amb el propòsit d'incorporar aquest nou sistema, hem fet una anàlisi retrospectiva dels resultats de les citologies respiratòries obtingudes durant l'any 2022.

Materials i Mètodes

En aquesta anàlisi s'han inclòs les mostres respiratòries (Esputs, BAL i BAS) obtingudes durant el 2022 en el Consorci Hospitalari de Vic i diagnosticades en les categories: "No diagnòstica", "Benigna", "Atípica", "Sospitosa per a malignitat" i "Maligna" segons els criteris del nostre laboratori. La categoria de "No diagnòstica" s'utilitza per als casos en què la mostra no és adequada per presentar escassa cel·lularitat, mala preservació, fixació o tinció, o enfosquiment per sang o inflamació.

CATEGORIES	DEFINICIÓ
I. INSUFICIENT/ INADEQUADA/ NO DIAGNÒSTICA	<ul style="list-style-type: none"> • No explica les troballes en la imatge o els símptomes clínics.
II. BENIGNA	<ul style="list-style-type: none"> • Característiques citològiques inequívokes benignes que poden ser, o no, diagnòstic d'un procés específic no neoplàsic o neoplàsia benigna.
III. ATÍPICA	<ul style="list-style-type: none"> • Característiques observades en lesions benignes amb trets mínims que poden augmentar la possibilitat d'una lesió maligna però insuficients en nombre o qualitat per diagnosticar un procés o lesió, benigne o maligne.
IV. SOSPITÓS PER A MALIGNITAT	<ul style="list-style-type: none"> • Alguns criteris que suggerixen malignitat però insuficients en nombre o qualitat per fer un diagnòstic inequívoc de malignitat.
V. MALIGNA	<ul style="list-style-type: none"> • Inequívocament presenten característiques citopatològiques de malignitat.

Taula 1. Definició de les categories diagnòstiques del Sistema Internacional per a informar citologia respiratòria.

Hem recollit els resultats conjuntament amb les dades epidemiològiques i clíniques dels pacients com l'edat, sexe i diagnòstic histopatològic en un full de càlcul Microsoft Excel 2016, on hem calculat la incidència, ROM (nombre de casos malignes confirmats/nombre total de casos en aquesta categoria) i correlació amb la histologia (prenent com a Gold Standard la biòpsia).

RESULTATS

Després de fer una localització paramètrica en el nostre sistema d'informació hem obtingut 254 mostres, el 70% es correspon a pacients homes mentre que el 30% són dones. La mitjana d'edat és de 65 anys (17 - 90). La distribució de les citologies és de: 71% BAS 71%, 26% BAL i 3% Esputs (Taula 2).

Incidència i ROM:

Les mostres es classifiquen en: 17 (7%) "No diagnòstiques", 201 (79%) "Benignes", 9 (3,5%) "Atípiques", 9 (3,5%) "Sospitoses per a malignitat" i 18 (7%) "Malignes".

Els ROM són respectivament: 25%, 24,8%, 78%, 100% i 100%. Si fem el càlcul d'incidència descartant els BAL a causa de la seva baixa sensibilitat per a diagnosticar malignitat (23% segons la WHO) (3), el nombre i incidència per categoria serien els següents: 3 (2%) "No diagnòstiques", 149 (79%) "Benignes", 9 (5%) "Atípiques", 9 (5%) "Sospitoses" i 17 (9%) "Malignes".

CATEGORIES	PSC (2016)		JLCS-JSCC (2020)		WHO-IARC-IAC (2022)		CHV 2022	
	ROM	INCIDÈNCIA	ROM	INCIDÈNCIA	ROM	INCIDÈNCIA (aproximada)	ROM	INCIDÈNCIA
I. INSUFICIENT/INADEQUADA/ NO DIAGNÒSTICA	40%	16%	NA		43-53%	16%	25%	7%
II. BENIGNE	24-43% (neoplàsia NA)	53% (+ 0,4% neoplàsia)	19,3%	40,2% (II i III)	19-64%	50%	24,8%	79%
III. ATÍPICA	54%	5,4%	45,6%		46-55%	5%	78%	3,5%
IV. SOSPITÓS PER A MALIGNITAT	82 %	2,1%	74,7%		75-88 %	5%	100 %	3,5%
V. MALIGNE	77-100%	23,1%	88,1%	59,9% (IV i V)	87-100%	20%	100%	7%

Taula 2. Dades demogràfiques de les citologies respiratòries diagnosticades al consorci Hospitalari de Vic el 2022.

Correlació amb la histologia:

Del total de mostres citològiques, 72 tenen biòpsia endobronquial concomitant (28,4%). D'aquestes, 55 (76,4%) són concordants, 12 (16,7%) no són concordants i en 5 (6,9%) no s'ha pogut fer correlació perquè el material era insuficient en la citologia o en la biòpsia.

Si ho mirem per categories, hem vist que, dels 72 pacients amb citologia i biòpsia concomitant, les menys concordants són les diagnosticades com a "Benignes" amb un 65% de concordança, mentre que obtenim un 100% de correlació amb la resta de categories.

Referint-nos als 149 casos de citologia "Benigna", 75 casos presenten sospita de neoplàsia pulmonar per la clínica o per la imatge.

En tots aquests pacients se'ls fa una broncoscòpia, però només en 13 casos s'identifiquen lesions endobronquials sospitoses de les que s'obté biòpsia. En 10 d'aquestes biòpsies, amb lesió endobronquial i citologia negativa, trobem anomalies histològiques. Revisem, d'aquests casos, les 10 citologies no concordants aplicant els criteris del sistema internacional i reclassifiquem una mostra com a "Atípica" i la resta com a "No diagnòstiques" perquè no expliquen les troballes en la imatge o els símptomes clínics.

Per tant, després de la revisió, els resultats d'incidència variarien a 26 (10%) "No diagnòstica", 191 (75%) "Benignes", 10 (4%) "Atípiques", 9 (4%) "Sospitoses per a malignitat" i 18 (7%) "malignes". I els resultats del ROM canviarien respectivament a: 38,5%, 14,1%, 80%, 100% i 100%.

Del 7% de citologies "Malignes", el 41% són Carcinoma No Cèl·lula Petita No Especificat (NSCC-NOS), 35% de carcinoma de cèl·lules escamoses, 18% de carcinoma de cèl·lules petites i 6% d'adenocarcinoma. Aplicant l'algoritme i terminologia del sistema internacional (Figura 1), i després de correlacionar amb la biòpsia endoscòpica, on s'han realitzat tècniques d'immunohistoquímica, obtenim que els NSCC diagnosticats en un primer moment es distribuïrien en: 12% NSCC-NOS, 6% NSCC a favor de carcinoma de cèl·lules escamoses i 23% NSCC a favor d'adenocarcinoma (Figura 2).

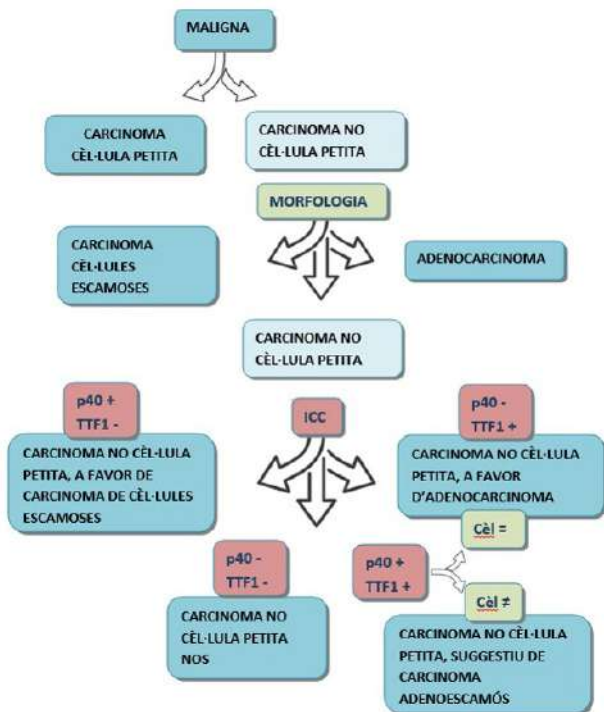


Figura 1. Algoritme per classificar les mostres citològiques malignes per adenocarcinoma i carcinoma de cèl·lules escamoses.

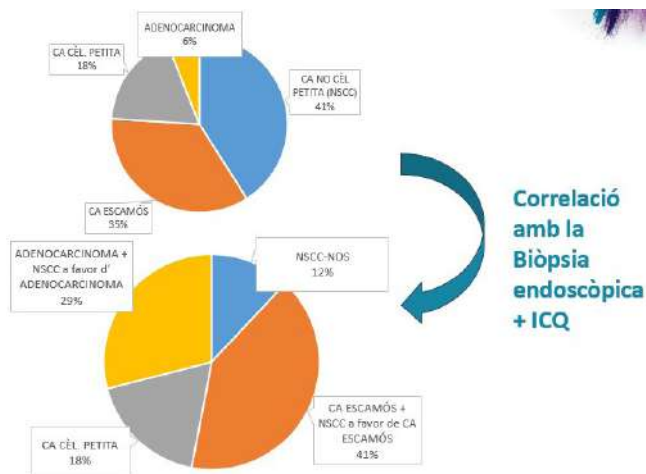


Figura 2. Distribució dels resultats de les citologies malignes.

DISCUSSIÓ

El 2016, la Societat de Citopatologia Papanicolaou (PSC) va proposar un sistema que comprèn sis categories: "No diagnòstica", "Benigna", "Atípica", "Neoplàsica: Benigna o de potencial maligne incert", "Sospitosa per a malignitat" i "Maligna" (4-5). Per altra banda, la Societat Japonesa de Càncer de Pulmó (JLCS) i la Societat Japonesa de Citologia Clínica (JSCC) van proposar el 2020 un nou sistema d'informe de la citologia respiratòria (sistema JLCS-JSCC) basat en tres passos. En primer lloc, aquest últim sistema, divideix les mostres com a adequades per a l'avaluació diagnòstica o inadequades. En un segon pas, si les mostres són adequades, es classifiquen en les quatre categories: "Negativa per a malignitat", "Cèl·lules atípiques", "Sospitosa per malignitat" i "Maligna". (6-7). En la Taula 3 es mostren els ROM per categoria dels diferents sistemes, així com la incidència de cadascuna. Hem ajustat totes les categories a les del sistema internacional, ajuntant les categories II-IV del sistema de la PSC, i agrupant les I-II i III-IV de la japonesa. Ho hem comparat amb els ROM i el percentatge d'incidència obtinguts en el CHV. En el nostre estudi, hem vist que el ROM en la categoria "Benigna" és més baix en comparació als sistemes descrits i la incidència de les nostres mostres "No diagnòstiques", "Benignes" i "Malignes" també difereix. Creiem que pot ser degut a l'escàs nombre de mostres que disposem i al fet que utilitzem la categoria de "No diagnòstic" només per als casos en què el material és insuficient o inadequat. El sistema internacional utilitza, a més, la categoria "Insuficient/Inadequat/No diagnòstic" quan hi ha material benigne considerable, però les característiques observades no representen la lesió pulmonar vista a la imatge.

Dades demogràfiques	N	%	mitjana
Mostres	254		
BAS	181	71	
BAL	65	26	
ESPUT	8	3	
Edat			65
Homes			70
Dones			30

Taula 3. Comparació del Risc de Malignitat i Incidència entre els diferents sistemes i els resultats obtinguts al CHV.

Els serveis d'anatomia patològica haurien de consensuar un terme, "Insuficient", "Inadequat" o "No diagnòstic" i aplicar-lo de manera rutinària en els informes de citologia. Es recomana utilitzar "Insuficient" o "Inadequat" per als casos amb material tècnicament insuficient, i "No diagnòstic" per als casos amb abundant material benigne però amb una lesió sospitosa de procés neoproliferatiu. Una alternativa seria classificar-los com a categoria "Benigna" i afegir el comentari a l'informe: "el material pot no representar la lesió observada a la imatge".

Quan revisem les nostres citologies "Benignes" no concordants amb la biòpsia endoscòpica, amb els criteris del sistema internacional, només una de les mostres la requalifiquem com a "Atípia" i la resta com a "No diagnòstiques". Després de la revisió, els resultats d'incidència i ROM dels "No Diagnòstic" canvien lleugerament i ens apropa als valors publicats dels sistemes estandarditzats. Però val dir que els nostres resultats, inicials i després de les revisions, no difereixen d'un estudi publicat recentment amb 1518 casos (R Meena, 2024): 9,3% no diagnòstics, 80,4% benignes, 0,2% atípiques, 2,1% sospitoses per a malignitat i 8% malignes (9).

Respecte a la categoria "Maligna", la WHO aconsella que sempre que sigui possible s'ha de tipificar el carcinoma i utilitzar el menys possible el terme "Carcinoma no cèl·lula petita" (NSCC). Tot i que a partir de la citomorfologia podem aconseguir una bona precisió en la diferenciació entre el carcinoma de cèl·lules no petites, adenocarcinoma, carcinoma de cèl·lules

escamoses i el carcinoma de cèl·lules petites. Un fet a destacar en la nostra revisió és la taxa elevada de NSCC-NOS comparant-la amb les biòpsies i reseccions petites. Aquests resultats poden millorar aplicant tècniques d'immunocitoquímica (ICQ) i revisant conjuntament amb la biòpsia concomitant.

Les mostres de citologia de les vies respiratòries també proporcionen material per a obtenir blocs cel·lulars i així facilitar diverses proves complementàries com ara la ICQ i tècniques de biologia molecular sobre l'ADN o ARN. La classificació com a adenocarcinoma o carcinoma de cèl·lules escamoses, a més de determinar marcadors moleculars, és essencial perquè té rellevància clínica; prediu l'eficàcia i toxicitat d'alguns tractaments i prediu si els canvis moleculars poden ser adequats per a teràpies específiques.

CONCLUSIONS

La terminologia estandarditzada afavoreix la correlació cito-histològica, assegura una uniformitat de les dades compartides per a diagnosi, recerca o assaigs clínics i és important perquè en funció d'això el pacient rebrà un maneig determinat.

S'ha d'establir el diagnòstic més específic possible i amb aquesta finalitat s'hauria d'obtenir un bloc cel·lular, almenys en els casos amb sospita de neoplàsia, per tal de realitzar tècniques d'immunocitoquímica o de biologia molecular quan sigui necessari, a més de revisar conjuntament amb la biòpsia concomitant. ■

Bibliografia

- Schmitt FC, Bubendorf L, Canberk S, Chandra A, Cree IA, Engels M, Hiroshima K, Jain D, Kholová I, Layfield L, Mehrotra R, Michael CW, Osamura R, Pitman MB, Roy-Chowdhuri S, Satoh Y, VanderLaan P, Zakowski MF, Field AS. The World Health Organization Reporting System for Lung Cytopathology. *Acta Cytol.* 2023;67(1):80-91. doi: 10.1159/000527580.
- Canberk S, Field A, Bubendorf L, et al. A brief review of the WHO reporting system for lung cytopathology. *J Am Soc Cytopathol.* 2023;12:251-257.
- International Academy of Cytology e International Agency for Research on Cancer e World Health Organization Joint Editorial Board. WHO Reporting System for Lung Cytopathology. In: IAC-IARC-WHO cytopathology reporting systems series. 1st ed. Lyon(France): International Agency for Research on Cancer; 2022.
- Layfield LJ, Baloch Z, Elsheikh T, Litzky L, Rekhman N, Travis WD, Zakowski M, Zarka M, Geisinger K. Standardized terminology and nomenclature for respiratory cytology: The Papanicolaou Society of Cytopathology guidelines. *Acta Cytol.* 2016;44(5):399-409. doi: 10.1002/dc.23457
- L J. Layfield, Z Baloch. The Papanicolaou Society of Cytopathology System for Reporting Respiratory Cytology. Ed Springer. 2019.
- Yoshizawa A, Hiroshima K, Takenaka A, Haba R, Kawahara K, Minami Y, Kakinuma H, Shibuki Y, Miyake S, Kajio K, Kiyonaga K, Nagatomo M, Nishimura S, Mano M, Matsubayashi J, Motoi N, Nagao T, Nakatsuka SI, Yoshida T, Satoh Y. Cytology Reporting System for Lung Cancer from the Japan Lung Cancer Society and the Japanese Society of Clinical Cytology: An Extensive Study Containing More Benign Lesions. *Acta Cytol.* 2022;66(2):124-133. doi: 10.1159/000520426.
- Hiroshima K, Yoshizawa A, Takenaka A, Haba R, Kawahara K, Minami Y, Kakinuma H, Shibuki Y, Miyake S, Kajio K, Miyamoto K, Nagatomo M, Nishimura S, M, Jun Matsubayashi, Motoi N, Nagao T, Nakatsuka S, Yoshida T, Satoh Y. Cytology Reporting System for Lung Cancer from the Japan Lung Cancer Society and Japanese Society of Clinical Cytology: An Interobserver Reproducibility Study and Risk of Malignancy Evaluation on Cytology Specimens. *Acta Cytol.* 2020;64(5):452-462. doi: 10.1159/000506431
- Canberk S, Montezuma D, Aydın O, Demirhas MP, Denizci B, Akbas M, Caliskan C, Tokat F, Ince U, Schmitt F. The new guidelines of Papanicolaou Society of Cytopathology for respiratory specimens: Assessment of risk of malignancy and diagnostic yield in different cytological modalities. *Diagn Cytopathol.* 2018 Sep;46(9):725-729. doi: 10.1002/dc.24036
- Meena R, Nambirajan A, Mohan A, Singh Malik P, Jain D. Retrospective application of WHO reporting System for lung cytopathology with assessment of risk of malignancy. *J Am Soc Cytopathol* 2024 May-Jun;13(3):183-193. doi: 10.1016/j.jasc.2024.02.003.

LÍMITS, MÀQUINES I CITOLOGIA

Isidre Munné-Bertran;
Universal DX, Madrid;

ABSTRACT

L'Intel·ligència Artificial (IA) és una àrea dinàmica de la ciència computacional dedicada a desenvolupar sistemes que imiten capacitats cognitives humanes. Aquestes capacitats inclouen la capacitat per aprendre, reconèixer patrons i prendre decisions, tot plegat possible mitjançant el Machine Learning i el Deep Learning. Aquests algoritmes avançats permeten a la IA processar i analitzar grans volums de dades per optimitzar processos en diversos camps com la robòtica, la visió per computador, el processament del llenguatge natural, i la bioinformàtica.

En termes de dades, l'IA maneja tant dades estructurades, com taules i bases de dades, com dades no estructurades, incloent text, imatges i sons. El Machine Learning es divideix en aprenentatge supervisat, no supervisat i per reforç, segons la naturalesa de les dades d'entrenament i els objectius d'aprenentatge. El Deep Learning, especialment a través de les xarxes neuronals profundes com CNNs i RNNs, excel·leix en tasques que requereixen anàlisi detallada i interpretació complexa, com en la visió per computador, on es realitzen tasques de detecció d'objectes i reconeixement facial.

La visió per computador, en particular, s'ha desenvolupat significativament des de les primeres investigacions en la percepció visual, com els estudis de Hubel i Wiesel amb gats. Aquesta disciplina transforma imatges digitals en dades numèriques analitzables, permetent als sistemes informàtics "veure" i "interpretar" el món de manera similar a com ho fan els humans.

Les aplicacions de l'IA en la citologia, especialment en la segmentació de nuclis i la classificació cel·lular, han redefinit els mètodes de diagnòstic clínic. A través de la segmentació, l'IA pot determinar característiques com el perímetre i la textura dels nuclis, essencial per a la diagnosi precisa. A més, les capacitats de classificació i reconeixement d'objectes de l'IA faciliten el cribratge en citologia ginecològica i la identificació de marcadors específics en proves diagnòstiques.

Finalment, la integració de l'IA en la pràctica citològica no només ha millorat la precisió diagnòstica sinó que també ha ampliat les funcions dels citòlegs, incloent el desenvolupament de protocols de IA, la gestió de dades de qualitat, i la formació educativa. L'IA, per tant, no substitueix els professionals sinó que els proporciona eines avançades per millorar la seva eficàcia i eficiència, redefinint la futura pràctica mèdica.

UNA BREU INTRODUCCIÓ A MACHINE LEARNING I LA SEVA APLICACIÓ EN CITOLOGIA.

Què és la IA?

L'Intel·ligència Artificial (IA) és una branca de la ciència computacional i tecnològica que s'especialitza en crear sistemes capaços de realitzar tasques aque, normalment, requereixen intel·ligència humana. Aquests sistemes són impulsats per algoritmes avançats desenvolupats a través de disciplines com el Machine Learning i el Deep Learning (figura 1), que analitzen i aprenen de grans volums de dades per optimitzar i automatitzar processos.

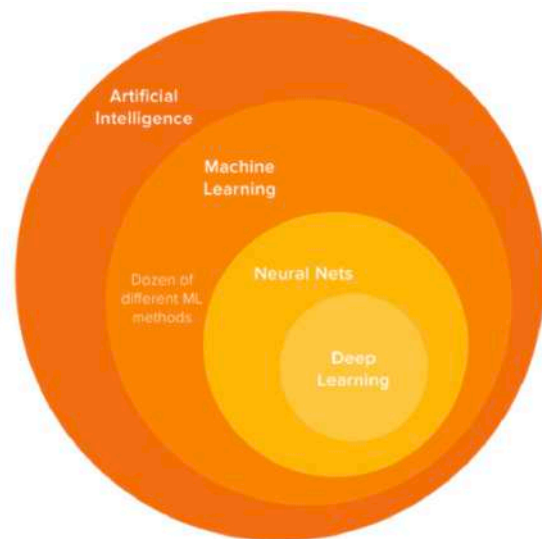


Figura 1. Machine Learning i Deep Learning són tècniques utilitzades per algoritmes avançats

- La IA troba aplicacions en una varietat de camps com la robòtica, on permet als robots executar tasques amb una eficiència i precisió que superen l'actuació humana en certes condicions.
- En la Visió per Computador, la IA interpreta i processa imatges de manera que les màquines poden reconèixer objectes, rostres, i escenes.
- El Processament del Llenguatge Natural permet a les màquines comprendre i generar llenguatge humà, facilitant la interacció entre usuaris i sistemes computacionals.
- A més, la IA juga un paper crucial en el maneig del Big Data, proporcionant eines que poden descobrir patrons i insights que serien inaccessibles manualment.
- En el camp de la bioinformàtica, la IA facilita l'anàlisi de dades complexes relacionades amb la genètica i la biologia molecular, accelerant descobriments i innovacions en medicina.

Aquesta tecnologia no només està redefinint els límits de què poden fer les màquines, sinó que també està remodelant com vivim, treballem i ens relacionem amb el món que ens envolta.

Tipus de Dades:

Per entendre **Machine Learning** i **Deep Learning**, cal conèixer els tipus de dades. Aquestes dades es poden classificar principalment en dues categories: estructurades i no-estructurades.

- 1. Estructurades:** Organitzades en un format ordenat i previsible, com per exemple taules o bases de dades. Aquests formats faciliten l'anàlisi i el processament. Els formats més comuns són: CSV (.csv), JSON (.json), Excel (.xl, .xlsx, .xlsm).
- 2. No-estructurades:** No segueixen un model o format predifinit, com el so, text o imatges. Són dades complexes i abstractes, que requereixen d'altres formats per extreure característiques útils. Els formats més comuns inclouen: Imatges (.jpg, .png, .tiff, .dicom, .svs), àudio (.wav, mp3), text

Tipus de Machine Learning:

Machine Learning es pot subdividir en tres categories principals segons el tipus d'aprenentatge (figura 2):

- 1. Supervised Learning (Aprenentatge Supervisat):** Els models s'entrenen utilitzant un conjunt de dades estructurades etiquetades. Això significa que cada exemple de dades el conjunt d'entrenament té una etiqueta o resultat associat. L'objectiu es que el model aprengui a predir l'etiqueta a partir de les característiques de les dades. És útil per tasques de classificació i regressió.
- 2. Unsupervised Learning (Aprenentatge No-Supervisat):** Utilitza dades que no estan etiquetades. El model identificarà patrons i estructures intrínseques en les dades. És freqüentment utilitzat per la clusterització i reducció de dimensionalitat.
- 3. Reinforcement Learning (Aprenentatge per Reforç):** El model o agent aprèn a prendre decisions analitzant les conseqüències de les seves accions, en un entorn determinat, per maximitzar una recompensa o minimitzar una penalització. S'utilitza en àrees com la robòtica i els jocs.

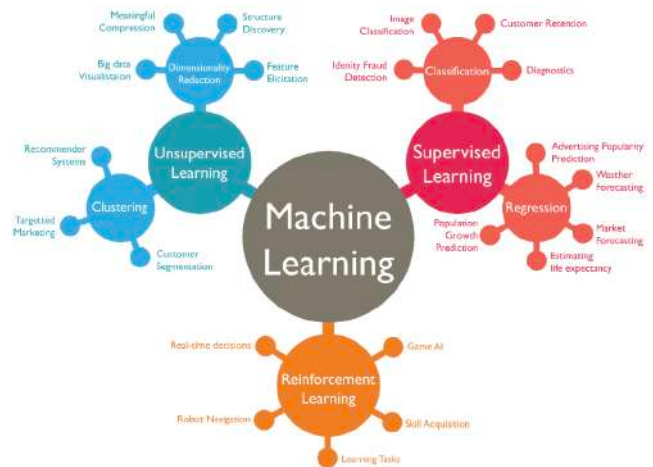


Figura 2. Tipus de Machine Learning principal i el tipus de problema que resol.

Deep Learning:

Deep Learning és una subcategoria de Machine Learning que utilitza xarxes neuronals profundes (figura 3) amb múltiples capes per aprendre de grans volums de dades. A diferència del Machine Learning tradicional, el Deep Learning pot automàticament descobrir característiques per predicció. Exemples de xarxes neuronals inclouen:

USO DE TWITTER EN CITOLOGIA

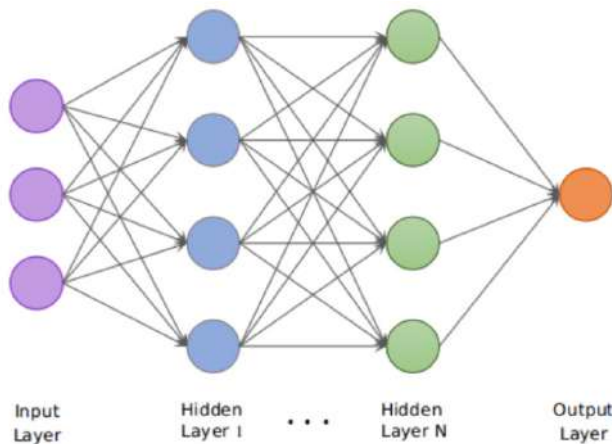


Figura 3. Convolutional Neural Network (CNN), és una xarxa neuronal especialitzada en problemes d'imatge.

- Perceptró: És el tipus més senzill de xarxa neuronal, format per una sola neurona amb pesos ajustables.

- Xarxes Neuronals Feed Forward (FNNs): En aquest tipus de xarxes, la informació només es mou cap endavant, des de l'entrada cap a la sortida, passant per diverses capes ocultes sense bucles.

- Perceptró Multicapa (MLP): Una extensió del perceptró, aquesta xarxa consta de múltiples capes de neurones en un format feed-forward. Cada capa està completament connectada a la següent, i la xarxa és capaç d'aprendre representacions no lineals complexes.

- Xarxes Neuronals Convolucionals (CNNs): Especialment potents en l'àmbit de la Visió per Computador, les CNNs són excel·lents per reconèixer patrons visuals com imatges. Utilitzen un mètode matemàtic anomenat convolució que permet a la xarxa filtrar i aprendre informació de les imatges de manera jeràrquica.

- Xarxes Neuronals Recurrents (RNNs): Útils per treballar amb dades sequencials com l'àudio i el text. Les RNNs tenen la capacitat de mantenir informació en el "loop", permetent-los processar entrades de dades on el context anterior és important, com és el cas del llenguatge.

Aplicacions de Deep Learning:

- Visió per Computador: Les CNNs són extensament utilitzades per tasques com la detecció d'objectes, reconeixement facial, i anàlisi de vídeo, aprofitant la seva capacitat per processar i interpretar imatges.

- Processament de Senyals d'Àudio: Les RNNs, amb la seva habilitat per tractar seqüències de dades, són ideals per a la reconeixió de veu, generació de música, i altres formes d'anàlisi d'àudio.

- Processament del Llenguatge Natural (NLP): Tant les RNNs com les CNNs poden ser aplicades en NLP per tasques com la traducció automàtica, generació de text, i anàlisi de sentiments, entre d'altres.

Què és Computer Vision?

La Visió per Computador (Computer Vision) és un subcamp de la intel·ligència artificial que es centra en ensenyar als ordinadors a veure i interpretar el món com ho fan els humans. Està inspirada en la nostra comprensió dels sistemes visuals biològics dels animals i engloba camps com la informàtica, matemàtiques, l'enginyeria, la biologia, la psicologia i la física.

Com va començar la Visió per Computador:

Amb un gat.

El 1959, dos científics, David H. Hubel i Torsten N. Wiesel (figura 4), van realitzar un experiment amb un gat col·locant-lo en un arnès i inserint un elèctrode al seu còrtex visual primari. Llavors, li van mostrar algunes imatges en una pantalla. El còrtex visual del gat, no va respondre a cap de les imatges

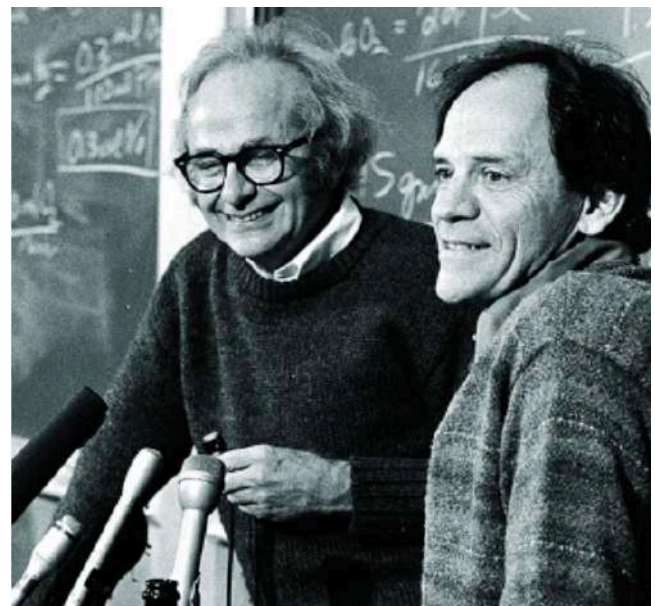


Figura 4. El treball de David Hubel (esquerra) i Torsten Wiesel (dreta) els va premiar amb el Nobel de Medicina en 1981 per els seus descobriments sobre com es processa l'informació visual.

El moment EUREKA va arribar més tard, quan van apagar la pantalla, les neurones del gat van respondre a una simple línia horitzontal de llum (figura 5) que va aparèixer.

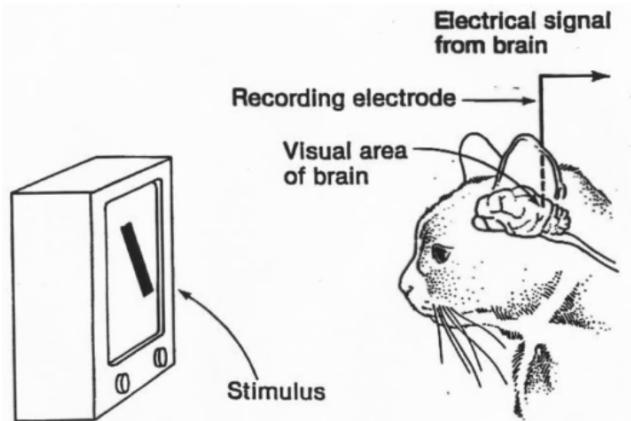


Figura 5. Esquema del experiment.

Aquesta investigació va establir les bases per Computer Vision i per entendre la visió animal, ja que va suggerir que percebem el món com una combinació de línies i vores o límits que finalment formen formes més complexes.

Com funciona la visió humana:

La visió humana depèn dels ulls i del cervell: capturem imatges del nostre entorn, i el nostre cervell treballa per interpretar-les i entendre-les.

L'ull humà captura la llum i la enfoca a la retina, que conté cèl·lules sensibles a la llum anomenades bastons i cons.

- Bastons (figura 6): Responsables de la visió amb poca llum.
- Cons: Processen la visió del color (vermell, verd i blau) i els detalls.

La retina converteix la llum en senyals elèctrics a través d'aquestes cèl·lules, i aquests impulsos elèctrics viatgen a través del nervi òptic i finalment són transmesos al cervell. El cervell processa aquest senyal en el nostre còrtex visual primari, situat al lòbul occipital, que és responsable de la detecció bàsica de línies i vores.

Nivells superiors del processament visual humà ocorren en altres regions del cervell per reconèixer objectes, cares, formes i informació visual més complexa.

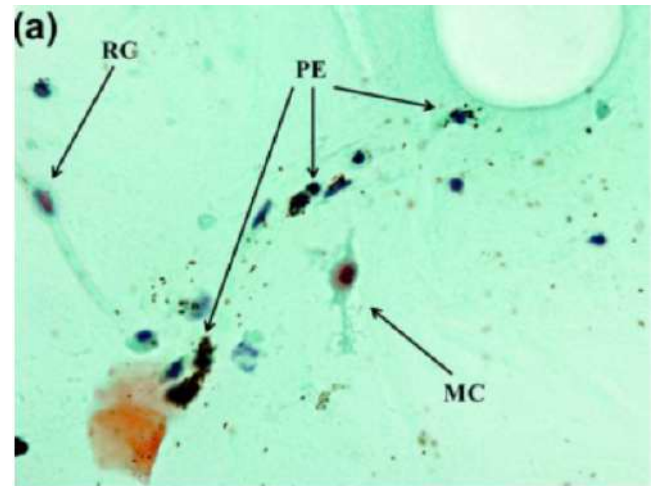


Figura 6. Cèl·lules normals de la retina. Es poden observar bastons (RC o rod cells en anglès) mitjançant citologia de fluid vitri (tinció de Papanicolau x400). Font: adaptat de Kinoshita et al.,2015.

Com funciona la Visió per Computador:

L'ull de la Visió per Computador funciona convertint imatges digitals en representacions numèriques que es poden processar i analitzar.

Qualsevol imatge digital es pot convertir en un array de NumPy (figura 7), que tradueix la imatge com una matriu de píxels, amb cada píxel contenint els valors d'intensitat de tres canals de color bàsics: vermell, verd i blau.

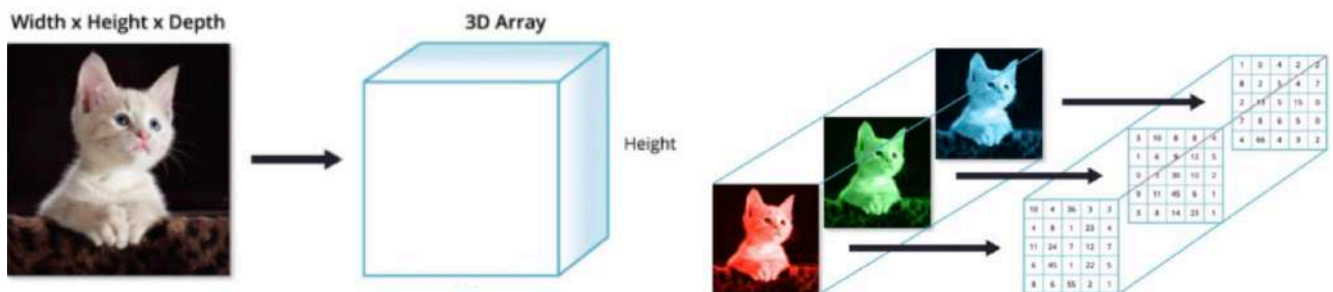


Figura 7. Esquema de la representació d'imatges per ordinador. La imatge es divideix en píxels i la matriu de píxels conté valors de l'intensitat amb els tres colors bàsics per poder fer operacions numèriques amb llenguatges de programació.

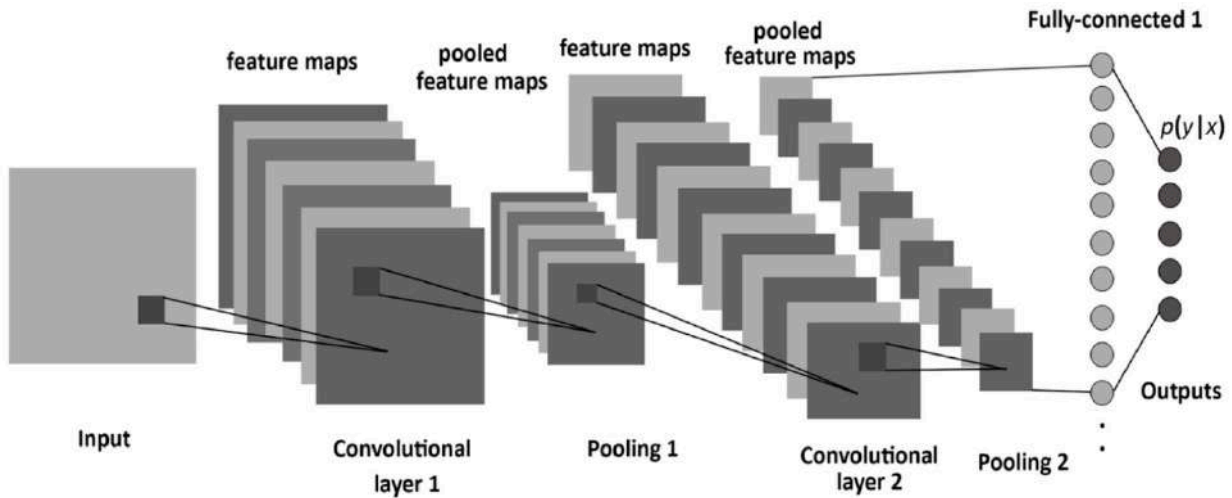


Figura 8. Estructura d'una Convolutional Neural Network o CNN.

Per simplificar el processament i reduir els requisits computacionals, sovint l'imatge es converteix en escala de grisos. Els valors dels píxels en escala de grisos representen nivells d'intensitat que van de 0 (negre) a 255 (blanc).

El "cervell" de la Visió per Màquina funciona utilitzant "Xarxes Neuronals Convolucionals" (CNNs figura 8) i tècniques d'Aprenentatge Profund (Deep Learning), ambdues profundament arrelades en com processem la informació amb el nostre cervell.

Les CNNs pretenen replicar l'estructura jeràrquica del cervell processant les imatges en una sèrie de capes i utilitzant pesos per ajustar la importància de les característiques d'entrada.

Durant el procés d'entrenament, cada capa es centra en característiques específiques com línies i vores. Els pesos es van actualitzant en cada bucle, afegint complexitat al procés de trobar patrons i característiques de les imatges d'entrada.

Les CNNs són comúment utilitzades per tasques complexes i similars a les humanes com la classificació d'imatges, detecció d'objectes i segmentació.

Aplicacions de IA en Citologia:

En el camp de la Computer Vision i la segmentació d'imatges, una de les aplicacions més útils és la segmentació de nuclis (figura 9), que permet analitzar-los mitjançant mètriques numèriques específiques com perímetre, simetria, radi, textura i concavitat, a més d'incorporar una etiqueta de diagnòstic.

Això transforma dades brutes en informació valuosa per a decisions clíniques.

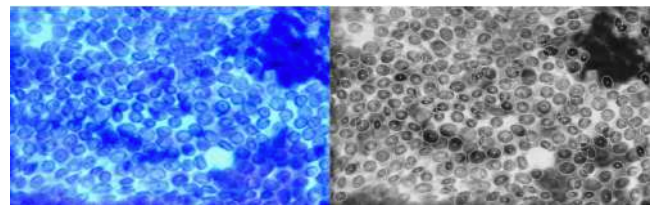


Figura 9. La segmentació de nuclis és una de les aplicacions amb més potencial per citologia.

En l'àmbit de la classificació, la IA pot distingir entre diferents tipus cel·lulars i materials en una mostra. Això inclou la diferenciació entre elements de fons com el colòide, sang, flora i microorganismes, així com entre tipus d'inflamació, cèl·lules normals i atípiques. Aquests mètodes s'utilitzen actualment en citologia ginecològica per als nous sistemes de cribratge (figura 10).

En el reconeixement d'objectes, les aplicacions inclouen el comptatge automàtic de marcadors nuclears com Ki67 i PG64, i de marcadors de membrana com CD8 i HER2. També s'utilitzen en l'anàlisi de les senyals de FISH amb ALK, identificant llums vermelles i verdes en un nombre específic de cèl·lules, i en el comptatge de la inflamació en els broncoalveolar lavages (BAL).

Depenent de l'aplicació i el problema a resoldre, es poden utilitzar tant mètodes com Computer Vision, Machine Learning o fins i tot tècniques de segmentació més simples, com morphological snakes i Hough transformation.

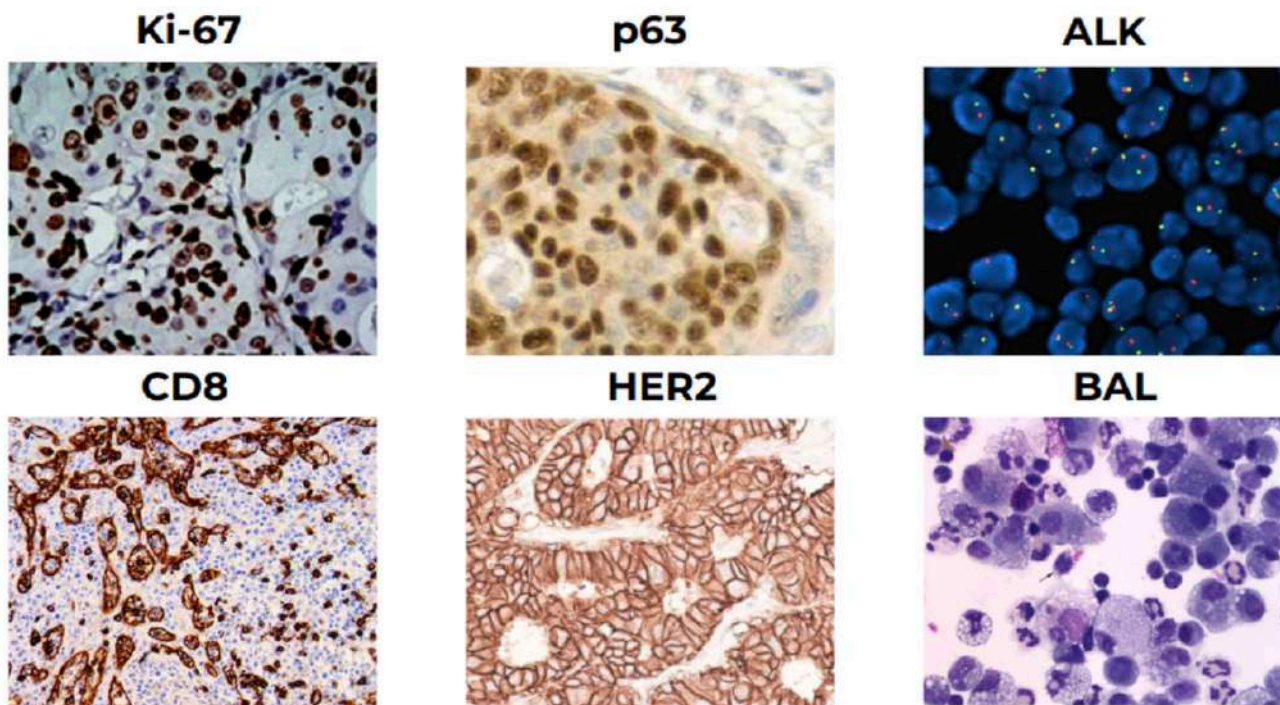


Figura 10. Object Detection, una solució de Computer Vision, pot aplicar-se per fer comptatge de IHQ, FISH i altres proves específiques.

Seguint la primera normativa de Google per a desenvolupadors, no cal temer llançar un producte sense integrar Machine Learning.

Funcions del Citòleg amb la IA:

En un món on la tecnologia avança a passos agigantats, la integració de la intel·ligència artificial (IA) en el camp de la Citologia és una realitat, redefinint els rols tradicionals dels professionals en aquest camp. Els citòlegs, lluny de veure les seves posicions amenaçades, es troben davant l'oportunitat de potenciar la seves habilitats diagnòstiques amb la IA i ampliar les seves eines professionals:

Desenvolupament de Protocols de IA i Millora de Models Semi-automàtics: Col·laborar en el disseny i millora dels algorismes de IA. Citopatòlegs i citotecnòlegs poden treballar junts per ajustar la precisió i eficàcia dels models, aportant el seu coneixement especialitzat i experiència en la verificació de dades i feedback continu.

Gestió de Bases de Dades i Qualitat de Dades: Administrar les bases de dades de mostres citològiques, assegurant que la IA tingui accés a dades d'alta qualitat i ben organitzades per al seu processament.

Educació i Formació: Utilitzar sistemes basats en IA per a la formació de nous professionals, facilitant simulacions i anàlisi de casos reals per a educació i proves.

Interpretació de Casos Difícils: Utilitzar la IA per realitzar un pre-anàlisi de les mostres, especialment per casos inusuals, depenen del judici expert dels professionals per interpretar casos complexos on la IA pot tenir limitacions.

Recursos en Línia:

Dataquest (<https://www.dataquest.io/>) i **freeCodeCamp** (<https://www.freecodecamp.org/>): Per aquells que busquen formació en línia i gratuïta, aquestes dues plataformes ofereixen cursos exhaustius que van des dels fonaments de la programació fins a conceptes avançats en ciències de dades i IA.

Ironhack (<https://www.ironhack.com/>): Com escola privada, Ironhack ofereix cursos intensius que cobreixen Python i els fonaments de les ciències de dades, ideal per a aquells que prefereixen un entorn d'aprenentatge més estructurat.

Kaggle (<https://www.kaggle.com/>): Ofereix datasets públics i competicions que inclouen problemes específics de Computer Vision.

USO DE TWITTER EN CITOLOGIA

GitHub (<https://github.com/>): El lloc ideal per accedir a datasets públics i codi open source. A més, GitHub serveix com una plataforma de networking, permetent als professionals connectar amb altres en la indústria i col·laborar en projectes.

Papers with Code (<https://paperswithcode.com/>): Aquesta plataforma ofereix un accés directe al codi d'implementació de molts papers de recerca importants, facilitant la comprensió i replicació d'avancs recents en IA.

Curs de Harvard a edX per Computer Vision (HarvardX: CS50's Introduction to Artificial Intelligence with Python | edX): Aquest curs ofereix una introducció sòlida als principis i aplicacions de la visió per computador, directament des d'una de les universitats més prestigioses del món.

LearnPyTorch. (<https://www.learnpytorch.io/>): Per a aquells interessats específicament en aprendre PyTorch, una de les biblioteques més populars per a desenvolupament en IA, aquesta plataforma ofereix tutorials detallats i exemples de codi.

Missatges clau:

- Machine Learning i Deep Learning són algorismes avançats d'Intel·ligència Artificial.
- Existeixen 3 tipus principals de Machine Learning; Supervisat (etiquetes), No Supervisat (sense etiquetes), i de Reforçament.

- Les xarxes neuronals són típiques de Deep Learning.

- Depenent de la xarxa, podem realitzar diferents tasques; per exemple, en Computer Vision, podem resoldre problemes de Classificació, Segmentació i Detecció d'Objectes utilitzant CNNs.

- En nivells més primaris, els ordinadors i els humans processen les imatges com línies i vores, per després obtenir i interpretar informació més complexa.

- Els ordinadors processen les imatges com matrius de píxels amb tres canals de color bàsic: vermell, verd i blau representant la seva intensitat.

- La IA en Citologia ens pot permetre segmentar nuclis per obtenir informació més precisa, classificar cèl·lules o realitzar recomptes automàtics.

- La IA és una eina més en Citologia, amb noves funcions relacionades com l'anotació per ground truth, la gestió de bases de dades, l'educació i la interpretació de casos difícils.

- Existeixen molts recursos educatius en línia que són gratuïts per formar-se en Python, Ciència de Dades i Computer Vision, els quals poden ser útils per la pràctica clínica diària. ■

Bibliografia

- Kinoshita Y, Takasu K, Kobayashi TK, Yuri T, Tsubura A, Shikata N. Diagnosis of intraocular lesions using vitreous humor and intraocular perfusion fluid cytology: Experience with 83 cases. *Diagn Cytopathol.* 2015;43(5):353-9. doi: 10.1002/dc.23222.
- Wolberg WH, Street WN, Mangasarian OL. Machine learning techniques to diagnose breast cancer from fine-needle aspirates. *Cancer Letters.* 1995;77(2-3):163-171.
- isahit. Why to use grayscale conversion during image processing. Disponible a: <https://www.isahit.com/blog/why-to-use-grayscale-conversion-during-image-processing>.
- EBP F, et al. Effect of grayscale conversion on the diagnostic quality of digital images. *Vet Clin Pathol.* 2013 Sep;42(3):321-7. doi: 10.1111/vcp.12046.
- V7 Labs. What is computer vision? Disponible a: <https://www.v7labs.com/blog/what-is-computer-vision>.
- W3Schools. Artificial Intelligence - AI. Disponible a: <https://www.w3schools.com/ai/>.
- Brownlee J. Object Recognition with Deep Learning. *Machine Learning Mastery.* Disponible a: <https://machinelearningmastery.com/object-recognition-with-deep-learning/>.
- Sharma A. Computer Vision and Image Processing. *The Startup, Medium.* Disponible a: <https://medium.com/swlh/computer-vision-and-image-processing-470ceea06b91>.
- Martin R. Performing object detection without localization. *Stack Exchange.* Disponible a: <https://stats.stackexchange.com/questions/532998/performing-object-detection-without-localization>.

LESIÓ SUPRARENAL.

Irene Blázquez; Oriol Gibert; Eider Rodiño; Núria Baixeras; Roger Llatjos.
Hospital Universitari de Bellvitge;

CAS CLÍNIC

Home de 71 anys amb antecedents d'hepatocarcinoma, hepatitis aguda, ascites i signes d'hepatopatia crònica i hipertensió portal. Al TC de control s'observa una lesió nodular sòlida depenent de la glàndula suprarenal esquerra (27 x 29 mm) orientada com adenoma. Es realitza PAAF guiada per ecoendoscòpia amb agulla citològica de 22G de la lesió suprarenal.

Descripció citològica

Les extensions rebudes de la punció van mostrar abundant cel·lularitat d'aspecte epitelial, disposades en plaques, amb un patró pseudoacinar (Figura 1). Alguns grups estaven vascularitzats, amb cèl·lules endotelials recobrint parcialment les vores de les cèl·lules (Figura 2). Les cèl·lules presentaven una relació nucli-citoplasma augmentada (Figura 3), isonucleosi, nuclis atípics i nuclèols prominents. Es varen identificar de manera ocasional algunes cèl·lules binucleades, i nuclis nus al fons.

En el bloc cel·lular (Figura 4) es va obtenir un microfragment de teixit amb un patró trabecular i pseudoacinar, amb cèl·lules de citoplasma microvacuolat, nuclis irregulars i nuclèols prominents.

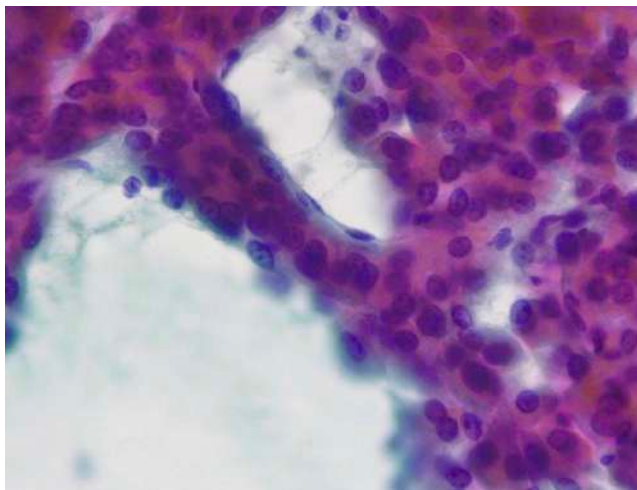


Figura 2. Cèl·lules endotelials recobrint parcialment les vores de les cèl·lules.

La immunohistoquímica sobre el bloc cel·lular exhibia positivitat partxejada (Figura 5) per a HSP70, Glipican3, Arginina i Hepar, i negativitat per a Claretinina i Inhibina. En conjunt, la història, la morfologia i les tècniques afavoreixen el diagnòstic de compatible amb metàstasi d'hepatocarcinoma.

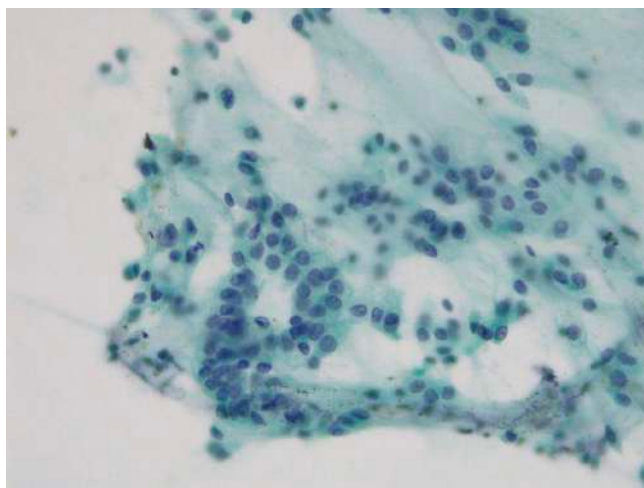


Figura 1. Cel·lularitat d'aspecte epitelial, en plaques, amb un patró pseudoacinar.

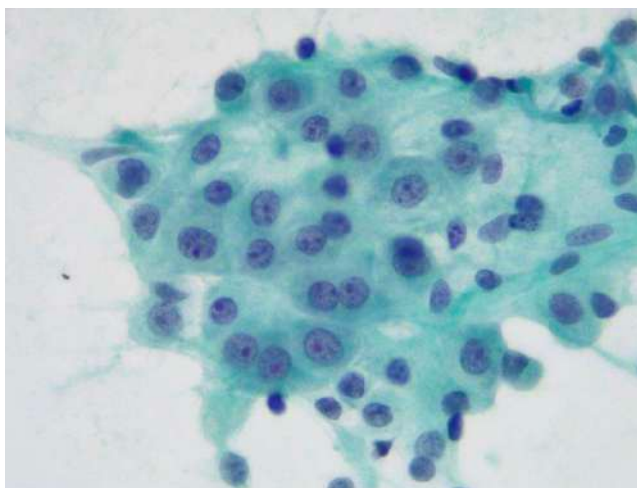


Figura 3. Les cèl·lules presenten una relació nucli-citoplasma augmentada, isonucleosi, nuclis atípics i nucleòls prominents.

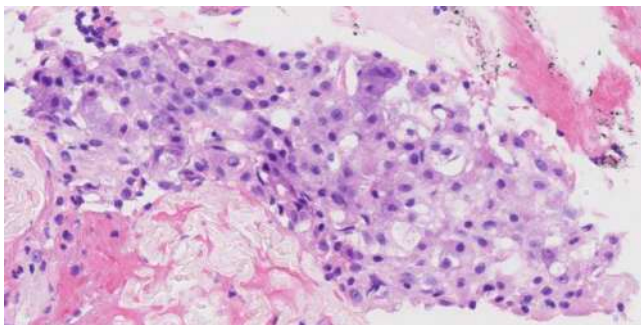


Figura 4. Fragment de teixit amb un patró trabecular i pseudoacinar, amb cèl·lules de citoplasma vacuolat, nuclis irregulars i nucleols prominents.

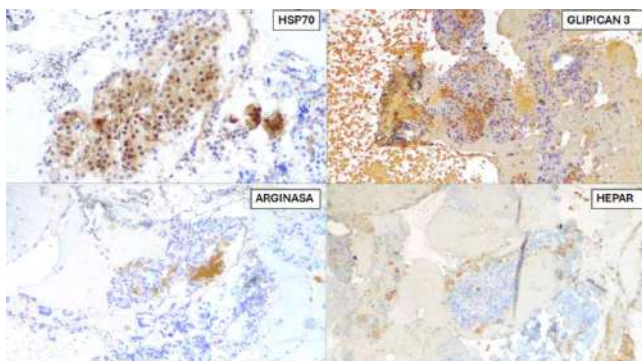


Figura 5. La lesió mostra positivitat parcheada per a HSP70, Glipican3, Arginina i Hepar.

DISCUSSIÓ

El carcinoma hepatocel·lular (HCC) és la cinquena causa més freqüent de càncer i la tercera causa de morts per càncer a tot el món. El principal diagnòstic diferencial del nostre cas és amb el carcinoma de cèl·lules renal, el colangiocarcinoma, el carcinoma adrenocortical, el melanoma i l'adenoma de la glàndula suprarenal, però la citologia per punció aspiració FNA en HCC és prou distintiva com per constituir una eina inestimable en el diagnòstic d'aquesta malinitat.

CONCLUSIONS

Com a conclusions, és important conèixer la història clínica dels pacients i la via d'abordatge de la punció per fer-ne un diagnòstic correcte. ■

Bibliografia

1. Wee A. Fine needle aspiration biopsy of hepatocellular carcinoma and hepatocellular nodular lesions: role, controversies and approach to diagnosis. *Cytopathology*. 2011 Oct;22(5):287-305. doi: 10.1111/j.1365-2303.2011.00882.x. Epub 2011 Jul 18. PMID: 21762411.
2. Maheshwari A, Kantsevov S, Jagannath S, Thuluvath PJ. Endoscopic ultrasound and fine-needle aspiration for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2010 May;14(2):325-32. doi: 10.1016/j.cld.2010.03.014. PMID: 20682238.
3. Kalogeraki A, Papadakis GZ, Tamiolakis D, Karvela-Kalogeraki I, Karvelas-Kalogerakis M, Segredakis J, Moustou E. Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB) in the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Review. *Rom J Intern Med*. 2015 Jul-Sep;53(3):209-17. doi: 10.1515/rjim-2015-0028. PMID: 26710496.
4. Ali MA, Akhtar M, Mattingly RC. Morphologic spectrum of hepatocellular carcinoma in fine needle aspiration biopsies. *Acta Cytol*. 1986 May-Jun;30(3):294-302. PMID: 3012921..

TUMOR CARCINOIDE TÍPIC PULMONAR NO TAN TÍPIC

Sandra Hoya; Iván Archilla; Silvia Alòs; Naiara Vega; Roser Esteve
Servei d'Anatomia Patològica; Hospital Clínic; Barcelona

CAS CLÍNIC

Dona de 56 anys amb antecedents de síndrome de Cowden, leiomiiosarcoma a la cama i carcinoma ductal infiltrant de mama, presenta una lesió de localització paraesofàgica en proves d'imatge. Es realitza estudi dirigit per ecografia endoscòpica (EUS) on s'identifica una lesió nodular de 22x18 mm, hipoecogènica, ben delimitada i amb vores regulars, sobre la qual es realitza punció-aspiració amb agulla fina (PAAF), obtenint 12 extensions citològiques que es tenyeixen amb Diff-Quick i Papanicolaou, així com material per bloc cel·lular.

Troballes citològiques

Les extensions mostren un fons hemàtic amb abundant cel·lularitat monòtona de mida petita, amb escàs citoplasma làbil i nuclis variables, alguns de morfologia fusiforme i altres de morfologia més arrodonida, amb cromatina finament granular i sense nuclèol prominent. No s'observen imatges de mitosi ni necrosi. (figura 1)

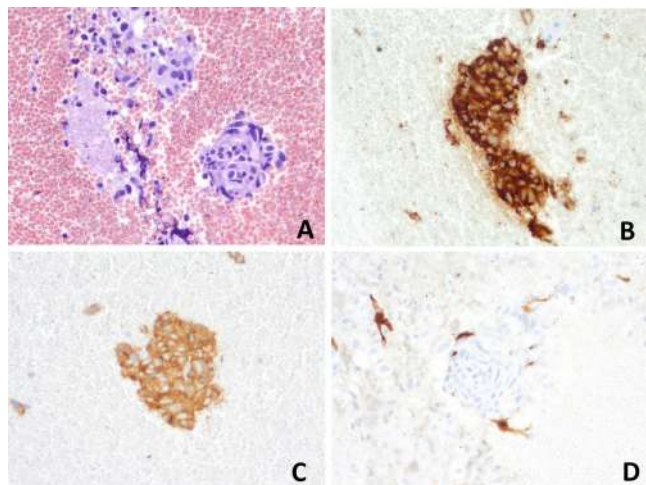


Figura 1. Cel·lularitat amb morfologia fusiforme i arrodonida. A: DG (40x). B: PAP (40x).

Amb aquestes troballes citològiques, es revisa la història clínica de la pacient així com les proves d'imatge prèvies, on es descriu que la lesió a estudi està localitzada a la regió basal medial del lòbul pulmonar inferior esquerre amb contacte pleural mediastínic suggestiu d'un procés neoproliferatiu de lent creixement, ja que la lesió estava present des de feia 7 anys.

Es va realitzar estudi immunocitoquímic sobre el bloc cel·lular que va mostrar positivitat difusa de la cel·lularitat neoplàsica per CAM5.2, sinaptofisina, cromogranina A i CD56, amb ocasionals cèl·lules aïllades positives per S-100 (figura 2); mentre que les tincions per GATA3, desmina, CD117 i DOG1 van ser negatives. L'índex de proliferació amb ki67 va ser menor de l'1%

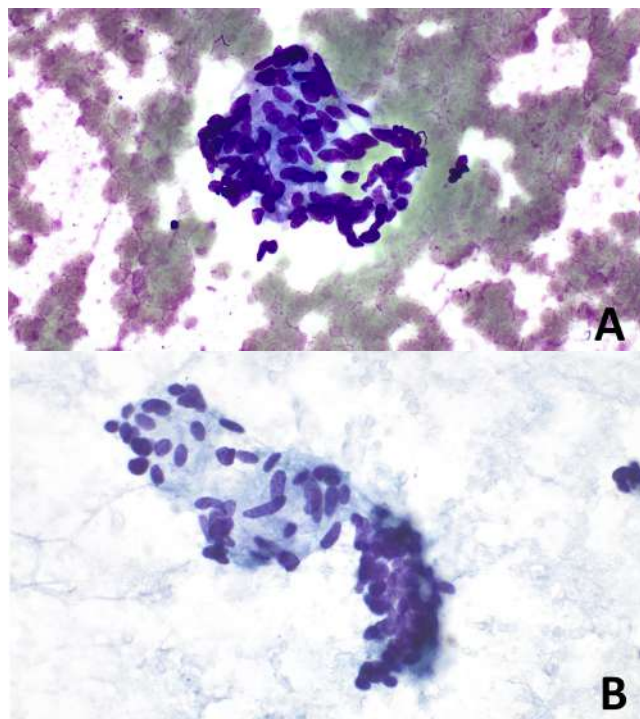


Figura 2. Bloc cel·lular. A: H&E, B: Cromogranina A, C: Sinaptofisina, C: Ocasionals cèl·lules positives en S-100

Amb aquests resultats, s'emet el diagnòstic de tumor neuroendocrí ben diferenciat, motiu pel qual es decideix realitzar exèresis quirúrgica de la lesió amb lobectomia inferior esquerra, on es va confirmar el diagnòstic de tumor carcinoide típic amb patró fusiforme.

DISCUSSIÓ

Les característiques morfològiques prototípiques dels tumors carcinoïdes pulmonars són les dels tumors neuroendocrins ben diferenciats en general, inclòs una citologia monòtona amb nuclis arrodonits o plasmocitoides amb membrana nuclear llisa, cromatina granular en sal i pebre, i nuclèol absent o subtil; amb característiques arquitecturals pròpies dels tumors neuroendocrins ben diferenciats amb un patró en nius o organoide, en cordons, trabècules i amb formació de rosetes.

No obstant això, els tumors carcinoïdes pulmonars poden presentar un gran nombre de patrons morfològics que poden causar dificultats diagnòstiques, especialment en mostres citològiques, com poden ser el patró acinar, el patró oncocític, papil·lar, de cèl·lula clara i el patró fusiforme (1).

Aquest últim patró fusiforme és molt infreqüent, present de forma predominant o exclusiva en només el 5% dels tumors carcinoïdes típics pulmonars. Clínicament, el tumor carcinoide amb patró fusiforme és un tumor de llarga evolució, asimptomàtic, de localització predominant, però no exclusiva, en àrees perifèriques pulmonars, a diferència dels tumors carcinoïdes típics, que solen ser tumors centrals. Respecte al seu pronòstic, no existeixen evidències que suggereixin un pitjor pronòstic que els tumors carcinoïdes sense patró fusiforme (2).

A part de l'aspecte fusocel·lular del tumor, les característiques citològiques i immunohistoquímiques són similars a les dels tumors carcinoïdes ordinaris, amb presència de monotonia nuclear, cromatina fina i nuclèol discret, amb possible pleomorfisme lleu focal, baix índex mitòtic i una intensa immunoreactivitat amb marcadors neuroendocrins com sinaptofisina, cromogranina A i CD56. S'ha de destacar que, a pesar de ser una neoplàsia epitelial, el tumor carcinoide amb patró fusocel·lular presenta una baixa immunoreactivitat per citoqueratines d'ampli espectre, mentre que sol ser una neoplàsia amb presència d'abundants cèl·lules sustentaculars que són positives tant per a la tinció S100 com per a marcadors mesenquimals com la vimentina.

Això fa que, tant per la morfologia com per aquest perfil immunohistoquímic, les lesions mesenquimals hagin de ser considerades en el diagnòstic diferencial. Dins d'aquestes lesions, s'han de considerar els leiomiomes o leiomiomes, especialment en el nostre cas degut a l'antecedent neoplàsic, el tumor de l'estroma gastrointestinal i schwannoma per la localització perifèrica, que pot fer pensar que es tracta en una lesió esofàgica per proves d'imatge, en un tumor fibrós solitari i en una metàstasi de sarcoma sinovial, que és la neoplàsia mesenquimal més freqüent en pulmó (3).

CONCLUSIONS

Els patrons neuroendocrins poden ser molt variables i es poden confondre amb altres entitats fàcilment. Per això s'ha de tenir una bona correlació amb les proves d'imatge, els antecedents de la pacient i la clínica per poder orientar de manera adient i donar un bon diagnòstic, ja que el carcinoide amb patró fusocel·lular és molt infreqüent i s'ha de tenir en compte. Sobretot, quan un nòdul és a la perifèria del pulmó, ben delimitat i de creixement lent.

Per acabar, donar importància a un bon procediment (ROSE) en l'estudi dirigit per ecografia endoscòpica (EUS), ja que ha sigut clau per poder veure les característiques citològiques i dur a terme les proves d'immunocitoquímica adients per diagnosticar un tumor carcinoide amb patró fusocel·lular. ■

Bibliografia

1. Rekhman N. (2022). Lung neuroendocrine neoplasms: recent progress and persistent challenges. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 35(Suppl 1), 36–50. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00943->
2. Tetyana N. Mettler, (2011). Spindle Cell Typical Carcinoid Tumor (Well-Differentiated Neuroendocrine Carcinoma) Diagnosed by Electromagnetic Navigation Bronchoscopy With Cytologic Rapid On-Site Evaluation. *WILEY PERIODICALS, INC.* Vol 40, No 10. Spindle cell typical carcinoid tumor (well-differentiated neuroendocrine carcinoma) diagnosed by electromagnetic navigation bronchoscopy with cytologic rapid on-site evaluation - Mettler - 2012 - *Diagnostic Cytopathology* - Wiley Online Library
3. IARC (2021). WHO reporting System for Lung Cytopathology. IAC-IARC-WHO Joint Editorial Board
4. Koji Tsuta (2011). Clinicopathological and immunohistochemical analysis of spindle-cell carcinoid tumour of the lung. *Histopathology* 59, 526–536. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of spindle-cell carcinoid tumour of the lung - Tsuta - 2011 - *Histopathology* - Wiley Online Library.

MELANOMA METASTÀTIC EN CAVITAT PERITONEAL

Gemma Fabra Pañella; Carla Gómez Calberas; Carme Fernández-Cid Villasenín; Olga Luque Marcos; Míriam Castella Rufat; Francesc Tresserra Casas
Hospital Universitari Dexeus; Barcelona

INTRODUCCIÓ

El melanoma maligne (MM) és una neoplàsia altament agressiva amb una incidència creixent a tot el món¹. S'ha multiplicat per quatre entre els homes joves en els darrers 40 anys².

Tot i l'increment de sensibilització respecte a factors de risc, i l'evolució de les teràpies personalitzades (que depenen de la presència d'unes mutacions en BRAF) la mortalitat atribuïble al melanoma maligne continua sent alta¹.

La troballa d'un MM cavitats és poc comú i es presenta amb una citomorfologia molt heterogènia. No és estrany que el primer diagnòstic sigui la malaltia metastàtica.

La Punció amb Agulla Fina (PAAF) sovint representa la primera orientació diagnòstica¹ i si es processa com a citologia en base líquida permet fer tècniques auxiliars³.

Presentem un cas d'un melanoma que debuta com ascites en el que es va fer estudi citològic.

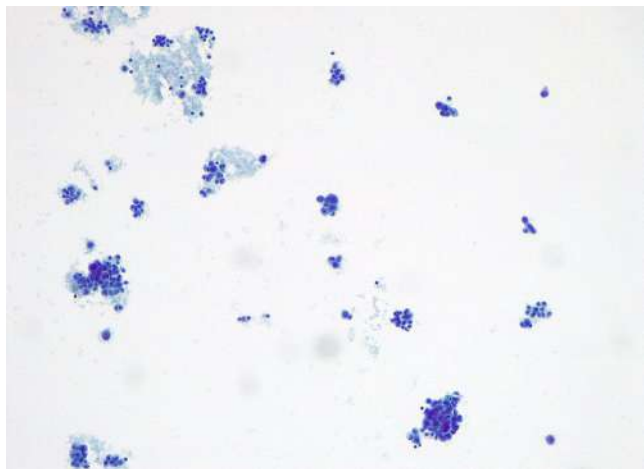


Figura 1. Citologia d'ascites amb moderada cel·lularitat disposada en grups i de forma aïllada.

EL CAS CLÍNIC

Es presenta el cas d'un home de 34 anys que consulta per dolor i distensió abdominal de sis dies d'evolució i nàusees ocasionals. Se li practica una ecografia abdominal en què s'observa ascites moderada. Es punxiona per avaluació citomorfològica i es processa en base líquida.

En les extensions es veu cel·lularitat moderada d'aspecte mesotelial que es disposa en grups i aïllada (figura 1). Crida l'atenció la presència de cèl·lules amb nuclis engrandits i nuclèols prominents. El diagnòstic citològic descriu presència de cèl·lules mesotelials atípiques.

Posteriorment i a conseqüència d'aquest primer diagnòstic al pacient se li realitza una ecografia per poder trobar el millor punt per fer paracentesis per estudi morfològic. En les extensions es veu abundant cel·lularitat discohesiva, en la que s'observen cèl·lules mesotelials i elements inflamatoris juntament amb cèl·lules amb una alta ràtio nucli-citoplasmàtica, membrana nuclear reforçada, cromatina granular,

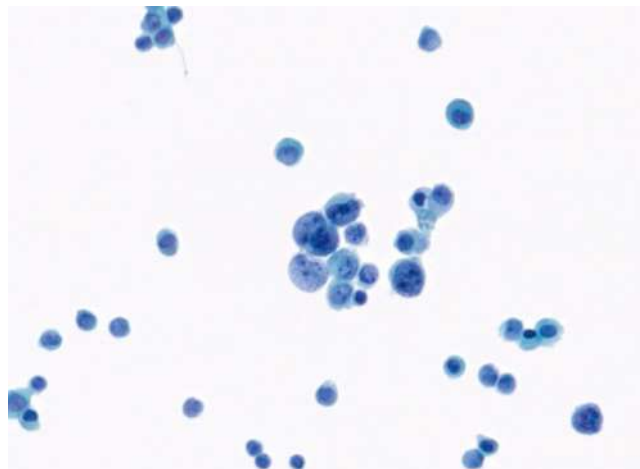


Figura 2. Presència de cèl·lules atípiques amb macronuclèols únics i múltiples.

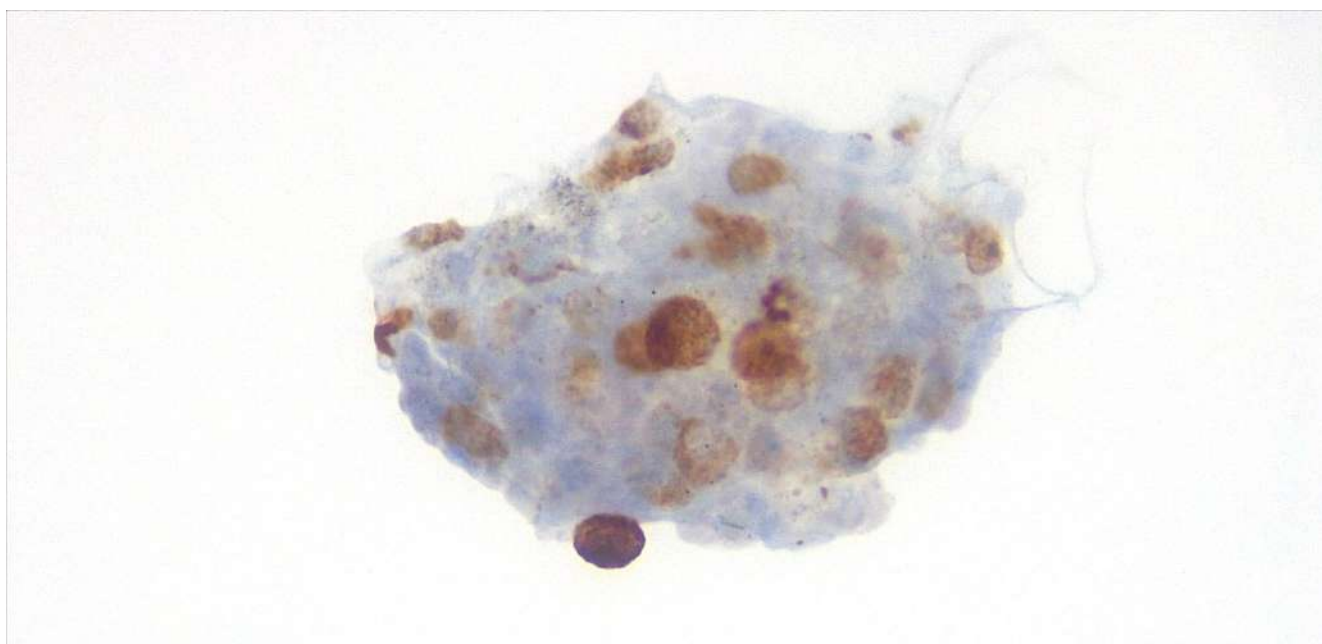


Figura 3. Tinció nuclear per HMB45 positiva, en un grup de cèl·lules del líquid de la cavitat peritoneal.

macronuclèols únics i múltiples (figura 2).

L'estudi immunocitoquímic és positiu per Melan A, proteïna S-100 i HMB45 (figura 3). I negatiu per Ber-EP4, Calretinina, Citoqueratina AE1/AE3, TTF-1 i WT-1. Així doncs, es diagnostica compatible con procés maligne (metàstasi de melanoma).

L'estudi histològic d'una biòpsia peritoneal confirma el diagnòstic (figura 4).

Amb aquesta troballa es sotmet al pacient a una exploració clínica per part de dermatologia evidenciant-se una lesió a l'esquena amb sospita clínica de melanoma en regressió. Atès el mal estat del malalt aquesta lesió no es biòpsia mai.

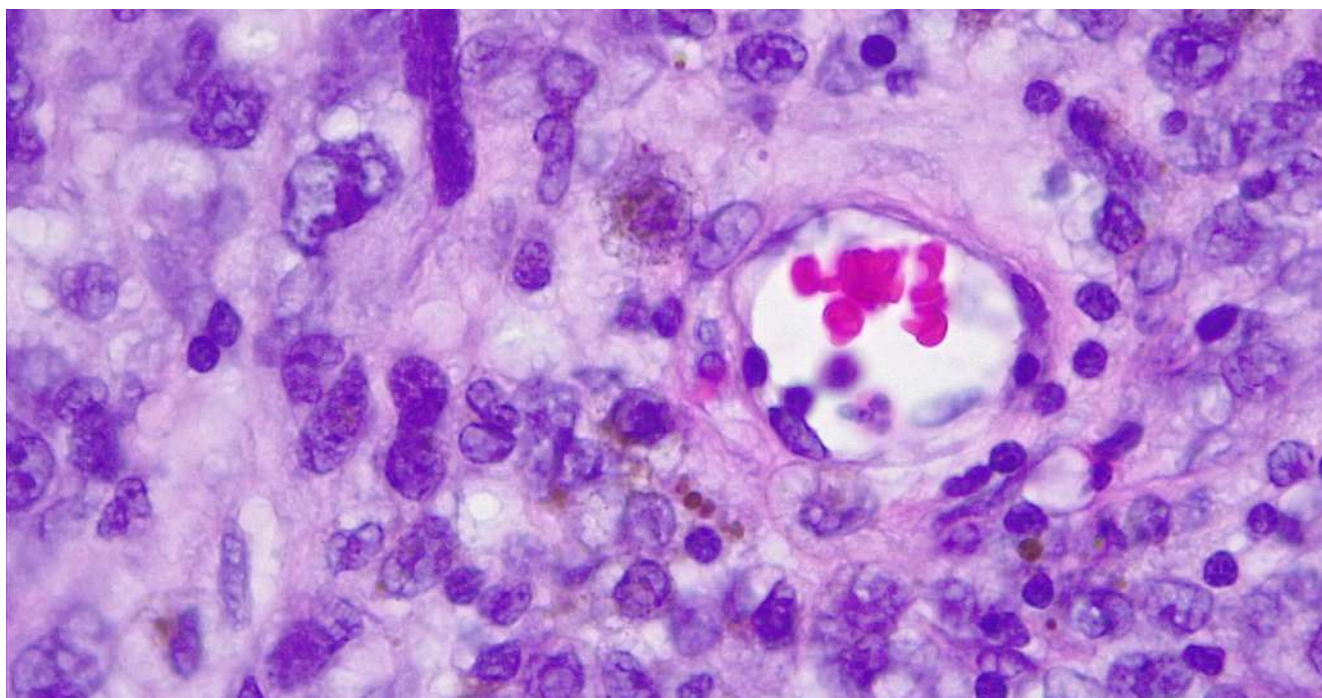


Figura 4. Biòpsia peritoneal on s'observen cèl·lules pleomòrfiques i presència de pigment marronós intracitoplasmàtic

RODA DE CASOS

El pacient és èxitus al cap de tres mesos del primer diagnòstic i tampoc es realitza necròpsia.

DISCUSSIÓ

L'afectació d'un melanoma a cavitats és molt rara. Menys d'un 2% de melanomes metastàtics es donen a pleura, i a la cavitat peritoneal encara és menys freqüent⁴. Està relacionada habitualment amb els primaris oculars i cutanis⁵. En el nostre cas, durant l'estudi d'extensió, al malalt li veuen una lesió cutània compatible clínicament amb un melanoma en regressió.

Les cèl·lules del melanoma poden imitar diferents neoplàsies i també poden semblar cèl·lules mesotelials reactives provocant diagnòstics falsos negatius¹.

Els MM es presenten amb cel·lularitat poc cohesiva, pleomorfisme cel·lular (cèl·lules epitelioides, plasmocitoides i fusiformes), amb nuclis engrandits, ovalats, allargats, excèntrics i pleomòrfics. Destaquen els macronuclèols únics o múltiples, les pseudoinclusions nuclears, bi o multinucleacions⁴ i en un 80% dels casos presència de pigment⁵.

Els MM que es presenten amb predomini de cèl·lules plasmocitoides sovint imiten cèl·lules mesotelials reactives¹.

En el nostre cas, tenint en compte de les poques dades clíniques de les quals disposàvem en primera instància, després de l'observació morfològica es va concloure que la cel·lularitat vista corresponia a cèl·lules mesotelials amb atípia. La categoria AUS (atípia de significat incert) del Sistema Internacional de Citopatologia de Líquids Serosos està reservada a aquells líquids amb una manca de característiques qualitatives i quantitatives per un diagnòstic tant benigne com maligne. I engloba des de canvis reactius fins a sospitosos de malignitat⁴.

Les dificultats diagnòstiques sovint es veuen agreujades per la naturalesa poc comú del diagnòstic i per la història clínica, ja que en un 3% dels casos no es coneix el tumor primari².

En tots els casos la correlació entre les dades clíniques, la història clínica i el resultat de la utilització de tècniques específiques a més de l'estudi morfològic és obligatori. ■

Bibliografia

- 1- Shield PW, Ribu DL. Cytologic Findings in Serous Effusion Specimens from Melanoma Patients. *Acta Cytol.* 2023;67(5):557-563. doi: 10.1159/000530427. Epub 2023 Mar 30. PMID: 36996775. McBride, M, Calboun, S. Peritoneal Carcinomatosis Arising from Primary Anorectal Melanoma. *Journal of Radiology Case Reports.* 2019;13(4): 28-37.
- 2- Ronchi A, Montella M, Zito Marino F, Argenziano G, Moscarella E, Brancaccio G, Ferraro G, Nicoletti GF, Troiani T, Franco R, Cozzolino I. Cytologic diagnosis of metastatic melanoma by FNA: A practical review. *Cancer Cytopathol.* 2022 Jan;130(1):18-29. doi: 10.1002/cncy.22488. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34310059; PMCID: PMC9292535.
- 3- Rossi E, Bizzarro T, Martini M, Longatto-Filho A, Schmitt F, Fagotti A, Scambia G, Zannoni GF. The Role of Liquid Based Cytology and Ancillary Techniques in the Peritoneal Washing Analysis: Our Institutional Experience. *PLoS One.* 2017 Jan 18;12(1):e0168625. doi: 10.1371/journal.pone.0168625. PMID: 28099523; PMCID: PMC5242474.
- 4- Chandra A., Crothers B., Kurtycz D., Schmitt F. *The International System for Serous Fluid Cytopathology.* 1st ed. Switzerland. Springer Nature; 2020
<https://doi.org/10.1007/978-3-030-53908-5>
- 5- Dey, P. *Effusion Cytology.* In: Dey P. (ed.) *Diagnostic Cytology.* New Delhi · London · Philadelphia · Panama: Jaypee Brothers Medical; 2014. p. 142-143.
- 6- Nga, M.E. *Approach to effusion cytology.* In: Nga ME (ed.) *Practical Diagnostic approaches in non-gynaecologic cytology.* Singapore: Springer Nature Singapore; 2021. p. 215-218.

CARCINOMA BASALOIDE DE TIMO: A PROPÓSITO DE UN CASO.

M^a. ANTONIETTA DI MURO; MIREIA MONTSERRAT GÓMEZ; CARLA GUERRERO RICO; TANIA VAZQUEZ DEL OLMO; LAURA LÓPEZ VILARÓ; AGUSTÍN CLUA GONZÁLEZ.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Barcelona

INTRODUCCIÓN

El carcinoma basaloide de timo en un tumor raro que se localiza en el mediastino anterior, comprende menos del 2% de los carcinomas tímicos. Ocurre en adultos entre la 3^a y 7^a década de la vida, con mayor frecuencia en hombres (H:M=2:1). Alrededor del 60% de los casos se diagnostican incidentalmente. En las pruebas de imágenes se observa una masa sólida, con un componente quístico en cerca del 45% de los casos. La patogenia se desconoce.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de un paciente varón de 70 años que acudió a urgencias a finales de 2023 por dolor lumbar que limitaba los movimientos, se realizó Rx de tórax y se observó una masa en mediastino anterior, por lo que se completó el estudio con TC.

En la TC se encontró tumoración mediastínica anterior, sugestiva de tumor tímico maligno, con signos de extensión metastásica pleural derecha y costal derecha (7^o arco costal) e infiltración pericárdica; presentaba amplio contacto con aorta ascendente y vena cava superior.

Se realizó punción aspiración con aguja fina (PAAF) a través de la pared torácica, se realizaron 7 extensiones con la tinción de Papanicolau y un bloque celular. En las extensiones se observó, sobre fondo hemático, abundante representación celular constituida por celularidad inflamatoria mixta de predominio linfocitario. A mayor aumento se pueden observar grupos hipercelulares cohesivos, algunos de ellos con frecuente pérdida de cohesión y con cierta tridimensionalidad.

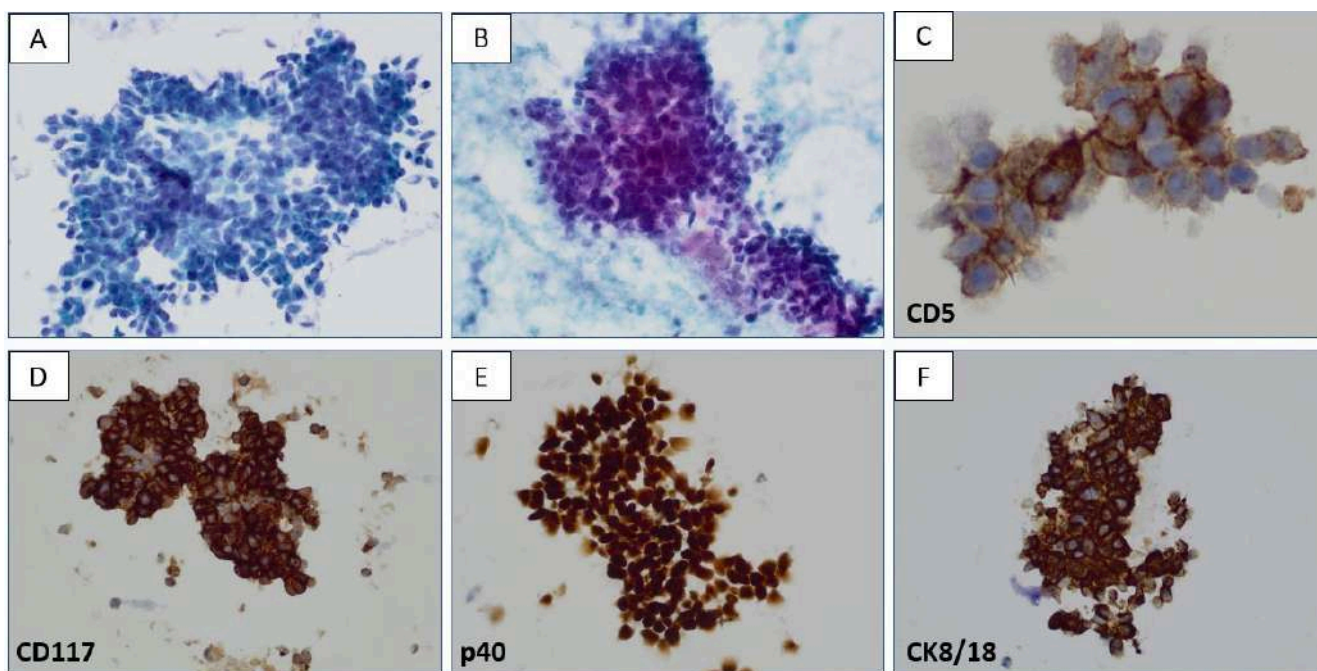


Figura 1. (A,B) Extensiones citológicas con agregados de células epiteliales atípicas (Pap, 40x) y (C,D,E,F) tinciones inmunohistoquímicas sobre bloque celular.

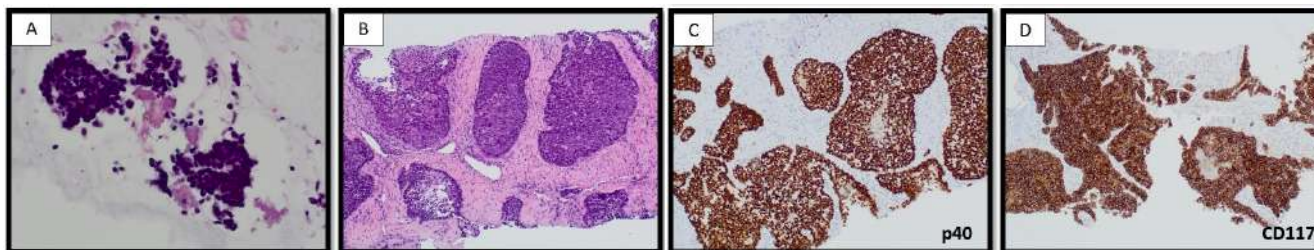


Figura 2. A) Bloque celular (H-E 10x), B) Biopsia masa pared torácica (H-E 10x) y (C,D) tinciones inmunohistoquímicas sobre la biopsia.

Los grupos y las células sueltas eran de pequeño tamaño, monomorfas, prácticamente sin citoplasma; los núcleos eran redondeados/ovalados con una membrana nuclear irregular, ligeramente hiper cromáticos y que presentaban una cromatina finamente granular. Las extensiones eran tan celulares que daba la impresión que los núcleos se amoldaban, haciendo pensar en un carcinoma de origen neuroendocrino, así como en la periferia, algunas células desfleadas que parecían formar empalizada. Faltaría el Diagnóstico citológico: PPGM de probable carcinoma tímico.

Así mismo se realizó una biopsia tru-cut en la que se observa un tumor que se dispone en nidos, con células de tipo basaloide formando empalizada en la periferia. Los nidos presentaban necrosis central tipo comedo. Se realizó IHQ, que igualmente fue positiva para los marcadores mencionados y Ber-EP4. La tinción para marcadores de tumor neuroendocrino y pulmón resultaron negativos, así como la tinción de NUT.

El diagnóstico fue Carcinoma Basaloide de Timo, Estadio IVb de Masaoka-Koga (cT4N2M1b). El tratamiento realizado fue quimioterapia con regresión de las lesiones pleurales y adenopáticas. Actualmente el paciente presenta respuesta parcial sostenida con estabilidad morfometabólica de la lesión primaria tímica y la lesión ósea costal. Adicionalmente está recibiendo radioterapia paliativa para dolor.

DISCUSIÓN

El carcinoma basaloide tímico es un subtipo raro de carcinoma tímico; se caracteriza por formar nidos sólidos y espacios quísticos con papilas, conformadas por células de pequeño/mediano tamaño con una relación núcleo citoplasma alta y que se disponen en empalizada. Suelen presentar comedonecrosis y apoptosis, de allí el fondo que presentan las extensiones. La PAAF es una importante herramienta para diagnosticar masas mediastínicas; las metástasis representan la mayor parte de los diagnósticos (83-86%), el resto de diagnósticos los constituyen timomas, carcinomas tímicos, tumor de células germinales, linfomas y otras neoplasias benignas. Un adecuado diagnóstico en ocasiones es difícil si nos encontramos frente a una entidad tan poco frecuente. De allí la importancia de la información clínica y los hallazgos radiológicos, que puede ayudar a orientar el diagnóstico diferencial.

Desde el punto de vista morfológico, el diagnóstico diferencial no siempre resulta fácil, debido a que el carcinoma basaloide tímico comparte características citológicas con el carcinoma neuroendocrino de timo o metastásico, con el carcinoma adenoide quístico y con el carcinoma NUT. Por ello es importante conocer este subtipo de carcinoma tímico y, delante de este diagnóstico diferencial es relevante obtener el inmunofenotipo en el material de la PAAF. ■

Bibliografía

1. WHO CLASSIFICATION OF TUMOURS. THORACIC TUMOURS. 5th EDITION, 2021
2. CYTOLOGY AND ITS HISTOPATHOLOGIC BASES, Koss, L; Melamed, M, Fifth Edition, 2006, Volume II.
3. Fine-Needle Aspiration Cytology of Thymic Basaloid Carcinoma: Case Studies and Review of the Literature. Posligua, L.; Ylagan, L. Diagnostic Cytopathology, Vol 34, Nº 5, 2006.

METÀSTASI D'ADENOCARCINOMA PROSTÀTIC A GANGLI MEDIASTÍNIC

Eva Fernández Monclús; Núria Pardo Matamoros; R. Alejandra De Carvalho Ovalles; Jordi Esquiús Soriguera
Hospital General de Granollers; Granollers

INTRODUCCIÓ

Home de 71 anys, SAMC, exfumador, en seguiment a oncologia per adenocarcinoma de sigma en estadi T3N2b, intervingut amb sigmoidectomia i rebent XELOX adjuvant.

Recaiguda M1 hepàtica múltiple tractada amb FOLFOX x 5 cicles amb resposta parcial i hepatectomia dreta 2 anys després de la cirurgia anterior. Segona recaiguda hepàtica amb FOLFOX x 3 cicles i nova cirurgia hepàtica.

En TAC de control, realitzat 7 anys després, es detecta lleugera hepatomegàlia i aparent recaiguda ganglionar difusa, amb adenopaties mediastíniques para-traqueals superior esquerre de 20mm i dreta de 16mm, retroperitoneals i a cadena ilíaca primitiva interna i externa.

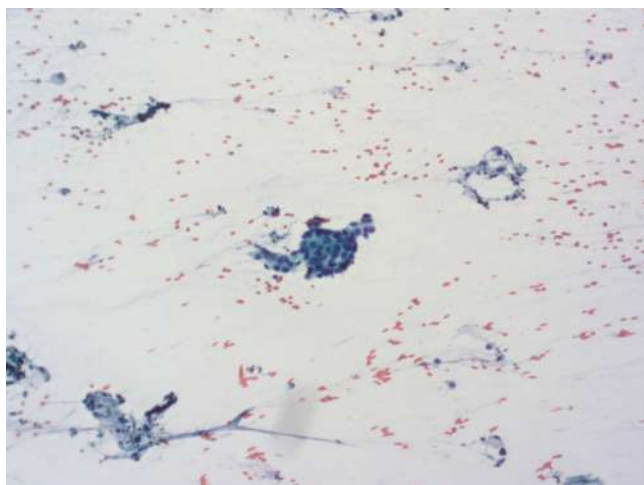


Figura 1. Extensions citològiques són de fons hemàtic, amb limfòcits de mida petita i aspecte madur amb abundants cèl·lules epitelials atípiques.

MATERIAL I MÈTODES

Analitzat el cas al Comitè de Tumors Toràcics es decideix la realització d'EBUS amb ROSE. Durant l'exploració, a l'estació ganglionar 4R s'observa una adenopatia arrodonida i homogènia de 18,7mm, que es punxiona en 5 ocasions, obtenint-se mostra representativa que es remet per a estudi citològic.

S'obtenen 8 extensions que es tenyeixen amb Diff-Quick i Papanicolaou i dos blocs cel·lulars que es processen amb parafina i es tenyeixen amb Hematoxilina-Eosina.

RESULTATS

Les extensions citològiques són de fons hemàtic, amb limfòcits de mida petita i aspecte madur amb abundants cèl·lules epitelials atípiques, que es distribueixen aïllades i en grups pseudoacinars. (figura 1 i 2)

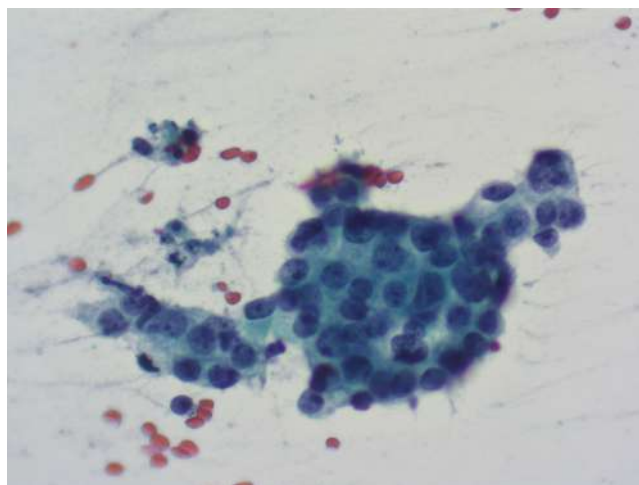


Figura 2. Detall figura 1

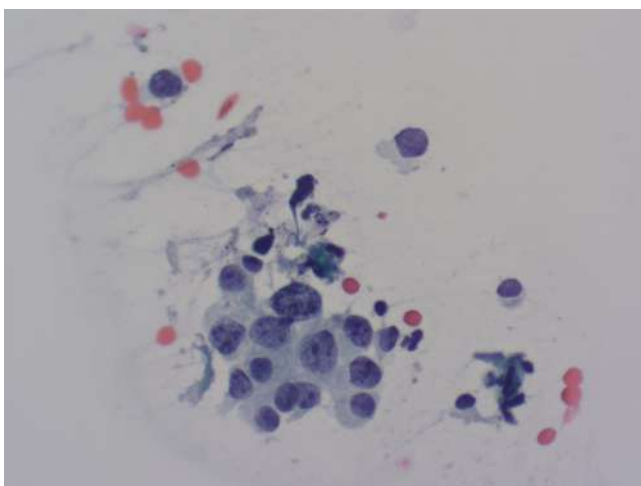


Figura 3. Nuclis clarament atípics, de contorn regular, cromatina grollera i un o més nuclèols prominents

El citoplasma d'aquestes cèl·lules és ampli, granular, sovint esfilagarsat. S'observa una marcada anisonucleosi amb augment de la relació nucli/citoplasma, nuclis clarament atípics, de contorn regular, cromatina grollera i un o més nuclèols prominents (figura 3)

Al bloc cel·lular es poden observar les mateixes cèl·lules, estructurades en pseudoacins i fins i tot en petites estructures glandulars amb una llum al centre (figura 4)

Es realitza un panell immunocitoquímic, dirigit a descartar metàstasi del primari conegut (neoplàsia de sigma) i un probable origen pulmonar. Tots els marcadors resulten negatius: CK7, CK20, CDX2 i TTF1.

Davant d'aquests resultats, s'emeta el següent diagnòstic citològic: "Positiu per a cèl·lules malignes. Compatible amb metàstasi de carcinoma" i s'hi afegeix una nota: "El resultat de la immunocitoquímica no és conclouent com per a poder filiar l'origen neoplàstic de la metàstasi. És necessari ampliar l'estudi".

Es comenta el cas amb la metgessa responsable i al cap de poques setmanes es rep el resultat del TC toracoabdominal amb contrast, on es detecta hipercaptació prostàtica i una pròstata engrandida d'un pes aproximat de 148g.

Es realitza ECO-Biòpsia prostàtica, obtenint-se 10 cilindres (5 de cada lòbul) amb el diagnòstic de "Adenocarcinoma prostàtic bilateral, Grau 4+5=9/10 de Gleason (Grup grau pronòstic 5/5 OMS 2016).

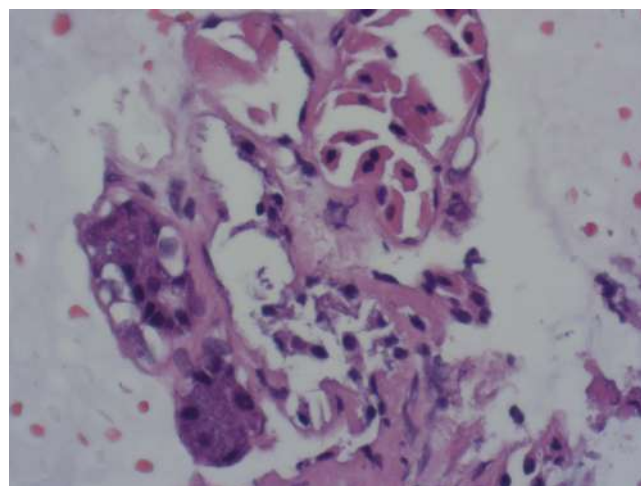


Figura 4. Bloc cel·lular

Afectació perineural de cilindres de lòbul esquerra. IHQ: PSA positiu difús, Racemasa positiu difús, S100 amb infiltració focal neoplàstica perineural i CDX2 negatiu"

Arran del resultat de la biòpsia, es revisa la IHQ del material d'EBUS i es realitzen noves tincions amb el següent resultat: PSA amb tinció de fons abundant que fa difícil la valoració i algunes cèl·lules que semblen positives; NKX3.1 (aminoàcid factor de transcripció expressat en pròstata) clarament positiu. (figura 5)

El resultat final de la citologia és "Positiu per a cèl·lules malignes amb expressió d'NKX3.1. Metàstasi ganglionar de neoplàsia prostàtica"

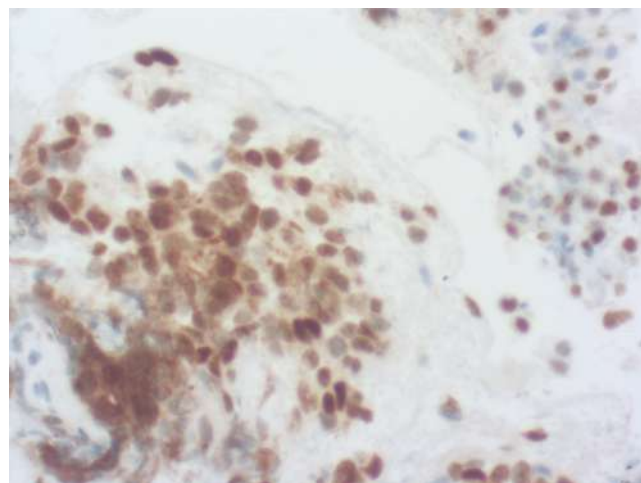


Figura 5: Tinció IHQ

DISCUSSIÓ/CONCLUSIONS

El càncer de pròstata és la neoplàsia més freqüentment diagnosticada en homes (15 % dels tumors diagnosticats). Està lligat a l'edat, sent més freqüent en majors de 60 anys. Les localitzacions on metastatitza amb més freqüència són als ossos, ganglis limfàtics, pulmons i fetge.

En relació a mostres citològiques, diversos estudis han demostrat que el marcador NKX3.1 té una alta especificitat (99.7%) i sensibilitat (98%) per a detectar metàstasi de carcinoma de pròstata, mentre que d'altres marcadors, PSA i PSAP, tenen una alta especificitat (98,6%) però una sensibilitat reduïda (tal i com hem pogut observar al nostre cas). Per tant, NKX3.1 és un marcador fiable quan s'utilitza individualment i a l'hora és preferible utilitzar-lo a mostres citològiques degut a que és de fàcil interpretació (marcada tinció nuclear). Utilitzar altres marcadors complementaris, com PSA, pot ser útil per a reduir falsos positius.

Com a conclusió final, com hem vist en el nostre cas, cal fixar-se bé en la història clínica i les característiques del pacient (pacient home, d'edat avançada) per tal de no oblidar els tumors més freqüents. Cal també fixar-se en les característiques citològiques (grups pseudoacinars, nuclis de contorn regular, cromatina grollera i nuclèols prominents) i no descartar altres possibles tumors, a part del primari conegut. ■

Bibliografia

- Bora Gurel, Themina Z Ali, Elizabeth A Montgomery, Shahnaz Begum, Jessica Hicks, Michael Goggins, Charles G Eberhart, Douglas P Clark, Charles J Bieberich, Jonathan I Epstein, Angelo M De Marzo. NKX3.1 as a marker of prostatic origin in metastatic tumors. *Am J Surg Pathol*. 2010 Aug;34(8):1097-105. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181e6cbf3
- Liwei Jia, Yuying Jiang, Claire W Michael. Performance of different prostate specific antibodies in the cytological diagnosis of metastatic prostate adenocarcinoma. *Diagn Cytopathol*. 2017 Nov;45(11):998-1004. doi: 10.1002/dc.23809
- Minchua Wang, Rita Abi-Raad, Adebowale J. Adeniran and Guoping Cai. Expression of NKX3.1, Prostatic Specific Antigen and Prostatic Specific Alkaline Phosphatase in Cytology Specimens of Metastatic Prostatic Carcinoma. *J. Clin Transl Pathol*. 2021. Dec;1(1):16-20. Epub 2021 Dec 15.

METÁSTASIS ÓSEAS EN CONTEXTO DE ADC DE PRÓSTATA.

Pablo del Pino Jiménez; Felip Vilardell Villellas.
Hospital Universitario Arnau de Vilanova; Lleida.

CASO CLÍNICO

Paciente de 79 años con antecedentes de HTA (hipertensión arterial) y VHC (virus de la hepatitis C). Diagnóstico de adenocarcinoma (ADC) acinar de próstata con PSA inicial de 23, score de Gleason 9 (4+5) y T3a bilateral. En la biopsia prostática de 2016 vemos un patrón de crecimiento infiltrativo con glándulas cribiformes y fusionadas y un grado elevado de atipia celular con núcleos aumentados de tamaño con marcado pleomorfismo e hiper cromatismo. El 20/05/2016 comienza tratamiento hormonal con leuprolida trimestral sin bicalutamida (por hepatopatía). El 12/12/2016 inicia tratamiento con IMRT sobre próstata y vesículas seminales. Termina el esquema de radioterapia + hormonoterapia en 2019 con un PSA nadir < 0.05.

En 2023 consulta por cuadro subagudo progresivo de inicio el 10/09 de debilidad en EEII de predominio proximal. Inicialmente derecha mas que izquierda, pero a los 2-3 días también afectó a la pierna izquierda, con hipostesia en los pies y a nivel perianal con incontinencia urinaria y fecal.

Se añade al cuadro clínico dolor en región subcostal bilateral de predominio derecho con irradiación radicular. No presenta fiebre. Refiere pérdida de peso de hasta 10 kg en los últimos 3 meses. A la inspección de la pared torácica, se observa una masa esternal no dolorosa a la palpación y sin signos inflamatorios. En la analítica no destaca ningún parámetro anormal, con PSA (a 20 septiembre) de 0.006 ng/mL (<0.05).

En la resonancia magnética se observa lesión expansiva en T4 con afectación costovertebral y foraminal izquierda T3-T4, con abombamiento de margen posterior con signos de compresión medular. En el TC se observan múltiples lesiones osteoblásticas en ambos huesos ilíacos y dos lesiones con densidad de partes blandas en el cuerpo del esternón y a nivel del cuerpo vertebral de T4 (descrita en RM dorsolumbar

previa). Dicha lesión se extiende hacia el canal medular deformando los márgenes anterior y posterior así como al agujero de conjunción L3-L4 y L4-L5. También se observa un nódulo de 13 mm en segmento inferior de la llingula (sin adenopatías mediastínicas, hiliares, supraclaviculares ni axilares de tamaño significativo), un nódulo calcificado en lóbulo tiroideo izquierdo (inespecífico con esta técnica de imagen), un nódulo de 13 mm en suprarrenal derecha, calcificaciones prostáticas (sin otros signos que pudieran sugerir recidiva local) e hígado de tamaño y morfología normal (observándose calcificaciones en segmento VII sin LOEs sospechosas).

Se realiza radioterapia el 27/09 sobre la lesión vertebral (necesidad de fijación T1-T6 con descompresión medular posterior). No se aprecian claros hallazgos radiológicos que indiquen tumor primario, de manera que se realiza un PET-TC (nódulo pulmonar hipermetabólico en llingula compatible con malignidad y una infiltración metastásica ósea) y una PAAF + biopsia de una de las metástasis óseas, siendo la esternal la más accesible.

RESULTADOS

En la PAAF (figura 1) observamos escaso material, mayoritariamente conformado por celularidad inflamatoria aguda y crónica con presencia de polimorfonucleares y linfocitos sobre un fondo hemático.

Existen focos de agrupaciones celulares de significado indeterminado, en los que es difícil valorar la presencia de atipia. Además de la extensión, se hace un bloque celular. Observamos mayor celularidad con la existencia de un patrón glandular con células blandas, con cromatina fina y bien ordenadas. No son núcleos parecidos a los que nos encontramos en las biopsias del ADC de próstata. Algunas glándulas presentan acúmulo de secreción intraluminal.

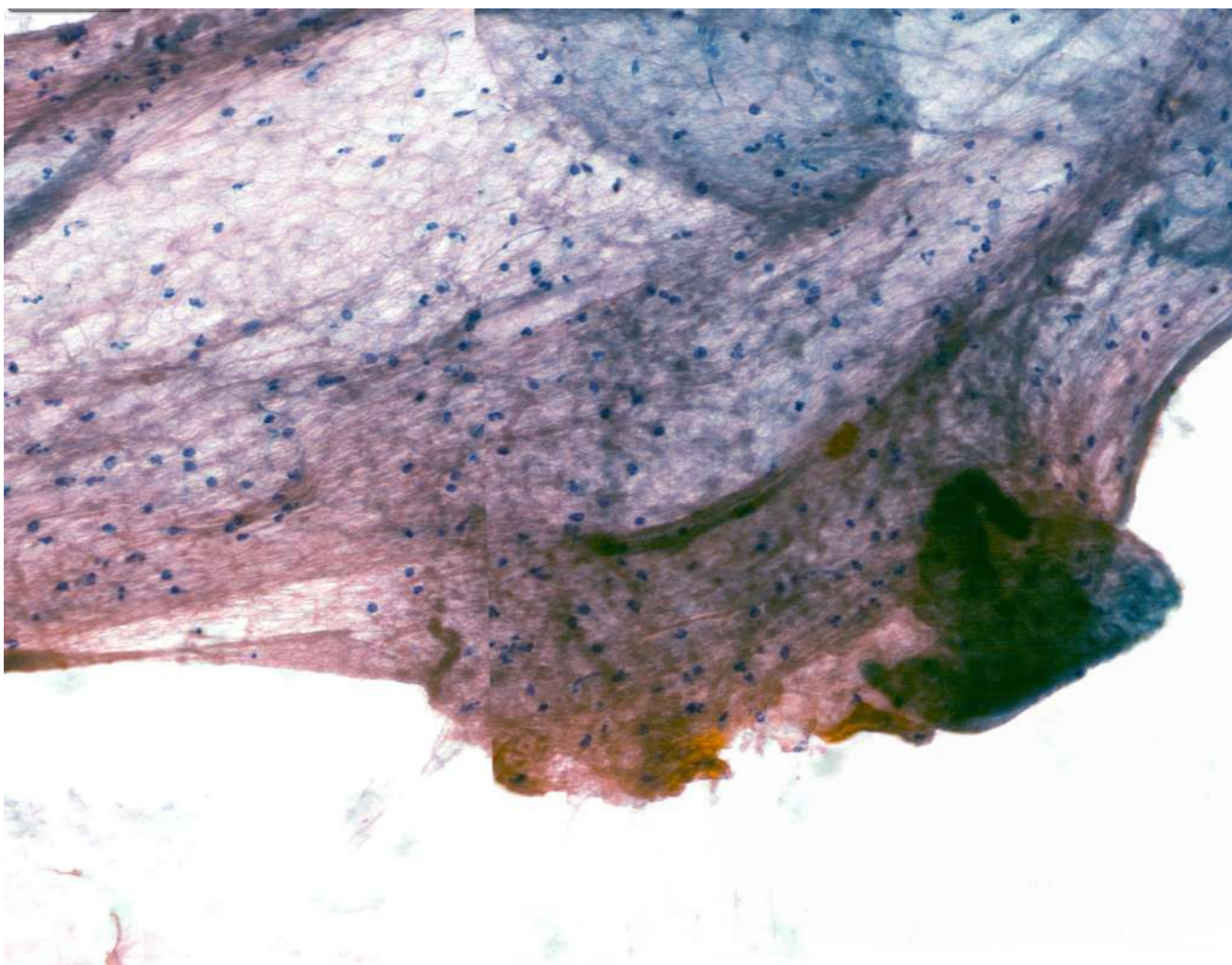


Figura 1. En la PAAF observamos escaso material, mayoritariamente conformado por celularidad inflamatoria aguda y crónica con presencia de polimorfonucleares y linfocitos sobre un fondo hemático.

En algunos focos incluso es posible apreciar ciertas características nucleares, como pseudoinclusiones y surcos.

En la biopsia de la lesión esternal observamos la misma imagen que en el bloque celular, con el patrón glandular con células poco atípicas y núcleos con ocasionales pseudoinclusiones y surcos. Por tanto nos encontramos ante un paciente con antecedentes de ADC de próstata con múltiples lesiones sugestivas de metástasis con un patrón arquitectural glandular con poca atipia y con captación en el PET por parte de la lesión pulmonar y las lesiones óseas.

De esta manera realizamos para una primera aproximación diagnóstica con CK (citoqueratina) general, PSA para descartar origen prostático y TTF1 para descartar origen pulmonar.

Sin embargo, el TTF1 no solo es positivo en pulmón sino que obviamente también indica origen tiroideo. Sumado a su nódulo calcificado tiroideo nos hace también sospechar de este origen, con lo que ampliamos el estudio IHQ con tiroglobulina y calcitonina.

En el panel inmunohistoquímico (IHQ): CK AE1/AE3 positiva, con PSA negativo y TTF1 con positividad nuclear. Calcitonina negativa con tiroglobulina positiva.

Así, se realiza el diagnóstico de infiltración por carcinoma de tiroides. Los hallazgos morfológicos apoyan el diagnóstico de carcinoma de tiroides con patrón folicular. Se procede a realizar una PAAF de la lesión nodular calcificada del tiroides izquierdo.

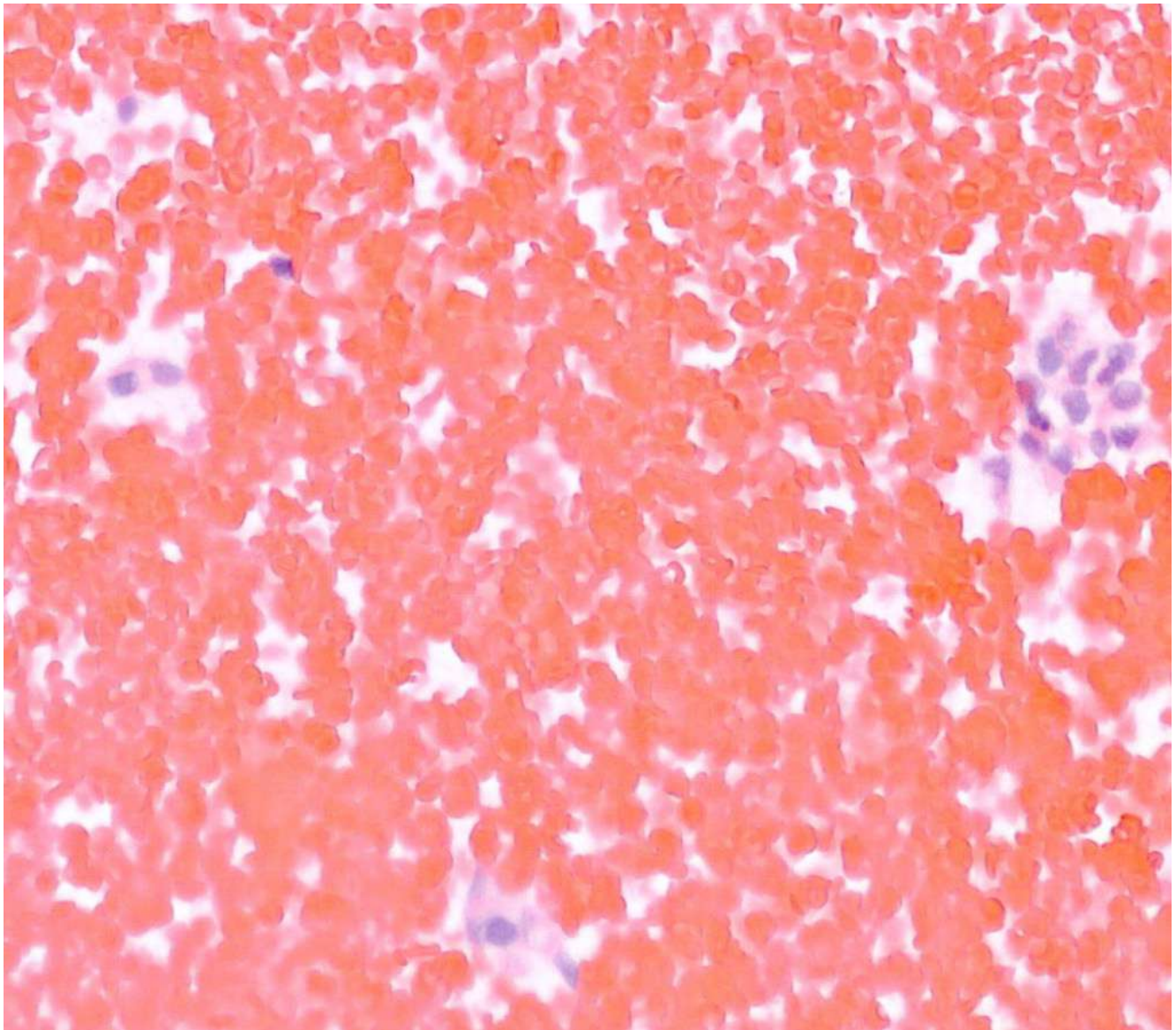


Figura 2. PAAF de la lesión tiroidea. En la extensión se observa también escasa celularidad. Se observan células con cierta atipia, con pseudoinclusiones y surcos en alguno de los núcleos.

En la lesión de tiroides izquierdo, figura 2, (hemitiroidectomía izquierda) observamos una lesión nodular (1,3 x 1,2 cm), calcificada, parcialmente encapsulada, con invasión multifocal de todo el grosor capsular hasta invadir parénquima tiroideo normal. A mayor aumento encontramos arquitectura folicular, con características nucleares de carcinoma papilar de tiroides, como núcleos agrandados con aclaramiento de la cromatina (núcleos vacíos), membrana nuclear irregular con surcos y pseudoinclusiones. No observamos los característicos cuerpos de Psammoma, pero estos son mas frecuentes cuando el carcinoma papilar se presenta con arquitectura papilar.

DISCUSIÓN

Se trata de un caso particular. Los antecedentes del paciente de ADC de próstata, de alto grado (score de Gleason 9, grado de la ISUP 5), sumado a una presentación clínica característica de una recaída de enfermedad prostática con metástasis óseas en columna vertebral, hacen sospechar de origen prostático. Sin embargo, el PSA libre por debajo de 0.05 y la negatividad de la IHQ para PSA sugieren que la enfermedad prostática está controlada, obligándonos a buscar otro origen primario de las metástasis óseas.

La positividad de TTF1 junto con las lesiones nodulares en la llingula y en el lóbulo tiroideo izquierdo nos hacen sospechar a continuación de origen pulmonar y origen tiroideo como posible ubicación del tumor primario. Finalmente se confirma en la pieza de hemitiroidectomía izquierda el origen tiroideo de las metástasis, después de que observemos una arquitectura y citología compatibles en la lesión esternal junto con la positividad en la IHQ para tiroglobulina.

CONCLUSIONES

Es llamativo que una lesión nodular de ese tamaño sea la responsable de una diseminación metastásica tan amplia.

Sin embargo esta forma de presentación clínica del carcinoma de tiroides se encuentra bien descrita en la literatura, pero no es un cuadro clínico frecuente. Solo de un 2% a un 13% de los pacientes con carcinoma de tiroides diferenciado presentan metástasis óseas.

El lugar más frecuentemente afectado en caso de metástasis ósea por carcinoma de tiroides es el esqueleto axial (columna vertebral y pelvis), seguido por el esternón (es la tercera localización ósea más frecuente junto con las costillas).

Por tanto, tener en cuenta que no es sólo el ADC de próstata el que se puede presentar en esta localización. Hay que tener presente el origen tiroideo en esta forma de metástasis ya que a pesar de ser menos frecuente la afectación ósea que en el ADC de próstata, el carcinoma de tiroides presenta elevada prevalencia en la población (se espera que sea el 4º más frecuente para 2030 en EEUU, por detrás del cáncer de mama, pulmón y próstata, desplazando al cáncer de colon). Además comparte con el ADC de próstata el esqueleto axial (columna vertebral y pelvis) como localización más frecuente de las metástasis óseas.

Por último, en relación a la inmunotinción del PSA, conocer que actualmente el NKX3.1 supera en sensibilidad y especificidad al PSA para descartar origen prostático. ■

Bibliografía

1. Pal P, Singh B, Kane S, Chaturvedi P. Bone Metastases in Follicular Carcinoma of Thyroid. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018 Mar;70(1):10-14. doi: 10.1007/s12070-017-1170-x. Epub 2017 Jul 19. PMID: 29456936; PMCID: PMC5807283.
2. Id El Haj N, Hafidi S, Karam R, Boubia S, Karkouri M, Ridai M. Sternal metastasis as first manifestation of a papillary thyroid carcinoma: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2021 Mar;80:105663. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.105663. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33640638; PMCID: PMC7921493.
3. Al Hassan MS, El Ansari W, Wali HS, Massad E, Darweesh A, Abdelaal A. Bilateral follicular thyroid carcinoma with large sternal metastasis: Case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep.* 2023 Nov;112:108973. doi: 10.1016/j.ijscr.2023.108973. Epub 2023 Oct 24. PMID: 37913668; PMCID: PMC10667890.
4. Batta R, Njoum Y, Deek R, Awad F, Bakri IA, Maree M. Follicular thyroid carcinoma with sternal metastasis: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2023 Aug;109:108625. doi: 10.1016/j.ijscr.2023.108625. Epub 2023 Aug 5. PMID: 37566985; PMCID: PMC10425392.
5. Pradeep S, Hedne N, Vidhyadharan S, Rajiv S. Sternal metastectomy in a case of papillary thyroid carcinoma. *BMJ Case Rep.* 2020 Oct 30;13(10):e235967. doi: 10.1136/bcr-2020-235967. PMID: 33127692; PMCID: PMC7604788.
6. Machens A, Dralle H. Follicular thyroid carcinoma: metastasis to the sternum or adjacent tumour invasion by continuity? *Int J Clin Pract.* 2007 Mar;61(3):521; author reply 521-2. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01254.x. PMID: 17313627.
7. Eroglu A, Karaoglanoglu N, Bilen H, Gursan N. Follicular thyroid carcinoma: metastasis to the sternum, 13 years after total thyroidectomy. *Int J Clin Pract.* 2006 Nov;60(11):1506-8. doi: 10.1111/j.1742-1241.2005.00637.x. PMID: 17073845.
8. Kim HJ, Youn I. 복장뼈로 전이된 저분화 갑상선암: 증례 보고 [Metastasis of Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma to the Sternum: A Case Report]. *Taehan Yongsang Uihakhoe Chi.* 2020 Jul;81(4):939-944. Korean. doi: 10.3348/jksr.2020.81.4.939. Epub 2020 Apr 28. PMID: 36238172; PMCID: PMC9432198.

SEMINOMA "BURN OUT" DIAGNOSTICAT EN LA PAAF D'UNA ADENOPATIA ENGONAL

L. Codina; C. Diaz; N. de la Torre; C. Vergara; O. Rosiñol; F. Sant
Xarxa Assistencial Universitària de Manresa (Althaia); Manresa

CAS CLÍNIC

Home de 54 anys que acudeix per molèsties abdominals de setmanes d'evolució. Com antecedents d'interès destaca una orquidopèxia esquerra a la infància.

En l'exploració es palpa una adenopatia a l'engonal esquerra. Ecogràficament, és de morfologia irregular i mesura 28 mm de diàmetre màxim. Es realitza una punció aspiració amb agulla fina (PAAF)

Troballes citològiques

Les extensions són moderadament cel·lulars, constituïdes per cel·lularitat dispersa i grups no cohesius. Aquestes agrupacions estan formades majoritàriament per limfòcits i histiòcits. Entremig s'observen cèl·lules més grans, atípiques amb 1 o 2 nuclèols prominents, de nucli central, atípic i citoplasma ampli que es fragmenta amb facilitat (figura 1). En el bloc cel·lular s'aprecien les mateixes cèl·lules que en la citologia (figura 2).

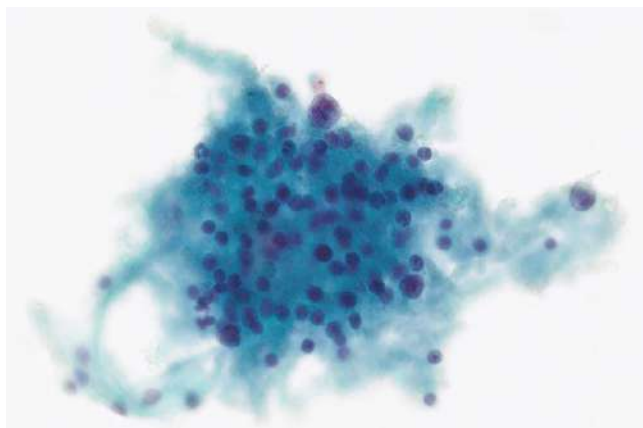


Figura 1. Imatge de les extensions cel·lulars i bloc cel·lular 40X

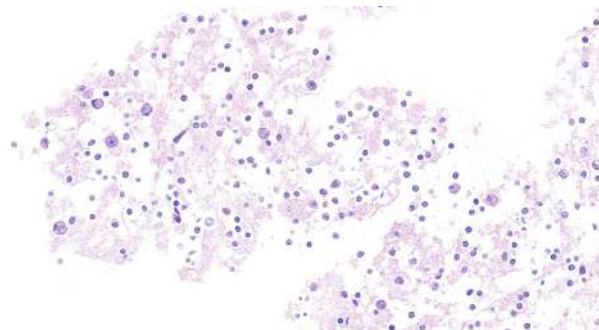


Figura 2. Imatge de les extensions cel·lulars i bloc cel·lular 40X

Amb aquestes troballes se'ns plantegen principalment, tres diagnòstics diferencials: un procés limfoproliferatiu, tot i que la clínica no l'afavoreix, un procés reactiu-limfadenitis, per la gran quantitat de component limfohistiocitari i una metastasi d'un tumor primari encara desconegut.

Per descartar aquestes patologies realitzem un primer estudi immunohistoquímic; amb un resultat de LCA I CKAE1-AE3 negatiu. Realitzem el diagnòstic de «Presència de cèl·lules atípiques» recomanant l'exèresi del gangli limfàtic per continuar l'estudi.

Posteriorment al pacient se li detecta, a la palpació i a l'ecografia una massa testicular esquerra de 4x3 cm. Amb aquesta nova informació ampliem l'estudi immunohistoquímic amb marcadors orientats a una neoplàsia primària testicular, com són el SALL4 i OCT 4, sent ambdós positius. Finalment i tenint en compte les noves troballes clíniques i citològiques fem el diagnòstic de: METÀSTASI DE TUMOR GERMINAL.

Troballes histològiques

L'exèresi de l'adenopatia: mostra una arquitectura alterada per una proliferació de cèl·lules atípiques (figura 3) que mostren les mateixes característiques que la citologia.

Repetim i ampliem el panell immunohistoquímic, amb PLAP i c-KIT positiu intens, i CD30, HCG i AFP negatiu. Aquestes característiques cel·lulars i perfil immunohistoquímic són compatibles amb el diagnòstic de METÀSTASI DE TUMOR GERMINAL, COMPATIBLE AMB SEMINOMA.

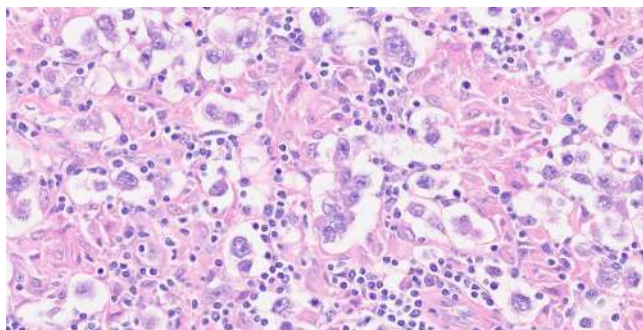


Figura 3. Imatge del gangli 40X

Seguidament, se li realitza una Orquiectomia esquerra: macroscòpicament observem una lesió nodular ben delimitada per una fina capa blanquinosa i un centre homogeni de coloració rosada. Als talls histològics s'observa que la tumoració necròtica, sense evidència de parènquima testicular viable. En un dels marges, identifiquem un focus de 2 mm de cèl·lules neoplàsiques, que tenen la mateixa morfologia i immunofenotip que les cèl·lules del gangli (figura 4). Es diagnostica de SEMINOMA CLÀSSIC NECROSAT/BURN-OUT.

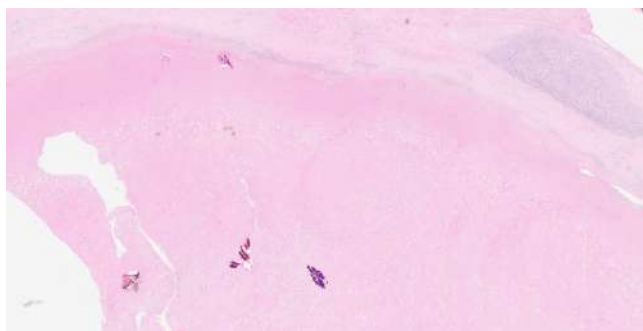


Figura 4. Imatge del testicle 4X

DISCUSSIÓ

Els tumors testiculars representen només l'1% dels tumors malignes en homes. El seminoma concretament és el tumor de cèl·lules germinals més freqüent, i representa més del 50%. L'edat mitjana de presentació és entre 37 i 41 anys. Un 2% dels casos pot ser bilateral. La presentació més comuna és una massa que provoca dolor o molèsties al testicle, nivell engonal o a la part inferior de l'abdomen. La simptomatologia relacionada amb la presència de metàstasi retroperitoneal pot ser el debut en menys d'un 3% dels casos.

El Seminoma deriva de la neoplàsia de cèl·lules germinals in situ (GCNIS), i la seva etiologia s'associa amb factors genètics, ambientals i a les síndromes de disgenèsia testicular com a la criptorquídia.

Els biomarcadors sèrics com la AFP no es troben alterats, i només alguns poden mostrar elevacions com la HCG.

Respecte al fenomen de seminoma cremat (burned-out), descrit en el nostre cas, és una entitat poc freqüent, que s'esdevé en un 5-10% dels tumors germinals. i es defineix com una regressió espontània, parcial o total d'una neoplàsia testicular primària d'estirp germinal a teixit fibrós i habitualment es detecta en forma de tumor metastàtic disseminat als teixits extragonadals.

Existeixen dues teories, entorn la seva etiopatogènia, que sigui provocat per una resposta immune exagerada de l'hoste o bé que el mecanisme isquèmic sigui secundari a l'alt metabolisme tumoral.

CONCLUSIÓ

Ens hem de plantejar incloure en el diagnòstic diferencial una probable neoplàsia testicular en els pacients joves- d'edat mitja, davant una adenopatia patològica o massa de la zona inguinal-pelviana-retroperitoneal tot i que no presentin clínica o massa testicular a la palpació. ■

Bibliografia

- 1- WHO Classification of Tumours.(2022). Urinary and Male Genital Tumours 5th Edition, Volume 8. International Agency for Research on Cancer.
- 2-Edgar Gaytán-Escobara, Edgar I Muñoz-Islasa, Alberto Colorado-García, Humberto Gerardo Aguado-López, Javier Ibáñez-Marín, Sergio Carrillo-Treviño, Eduardo Torres-Medina. Tumor testicular quemado con metástasis pulmonares y retroperitoneales; informe de un caso . Rev MEX Urol 2010; 70(5): 301-304
- 3- M.J. Mola Arizo, V. Gonzalvo Pérez, M.D. Torregrosa Maicas*, J.A. Navarro Antón, A. Gómez-Ferrer Lozano, A. Estany Pérez**, A.C. Polo Peris. Tumor testicular bilateral "quemado" ("burn out"). Actas urol Esp 2005; 29 (3): 318-321
- 4- Juan C Astigueta,1,2 Milagros A Abad-Licham,2,3,4 Folker M Agreda,5 Benjamin A Leiva,1 and Jorge L De la Cruz6 .Spontaneous testicular tumor regression: case report and historical review. Publishe

CARCINOMA INDIFERENCIADO DE PÁNCREAS CON CÉLULAS GIGANTES TIPO OSTEOCLASTO

Andrea Molina-Alvarez; Francisco Manuel Pérez Muñoz; Susana Calvo González; Amparo Quiñonero Inserte; Ignacio Sánchez-Güerri
Servicio de Anatomía Patológica, Hospital del Mar; Barcelona

INTRODUCCIÓN

El carcinoma indiferenciado de páncreas con células gigantes de tipo osteoclasto es un tipo de neoplasia extremadamente poco frecuente, representando menos del 1% de los tumores pancreáticos. Según la OMS se considera como un subtipo de adenocarcinoma ductal de páncreas, y debido a la falta de especificidad en cuanto a clínica, marcadores tumorales y reconocimiento en pruebas de imágenes, es difícil realizar un acercamiento diagnóstico previo a la toma de biopsias.

CASO CLÍNICO

Hombre de 68 años, sin antecedentes clínicos de relevancia, consulta al servicio de urgencias por clínica reciente de ictericia, dolor abdominal y pérdida de peso. Se le realiza un estudio de imágenes mediante TAC donde se identifica una lesión nodular de 4 cm en cabeza de páncreas. Se decide estudiar la lesión mediante PAAF, obteniendo extensiones citológicas y un bloque celular.

La extensión citológica evidencia un fondo predominantemente hemático y prácticamente acelular, en el que se identifican esporádicamente algunos pequeños grupos de células. Estos agregados celulares son laxos y están constituidos por células de citoplasma amplio y eosinófilo en los que destaca un pigmento granular dorado, presentando también núcleos redondos y de membrana nuclear lisa. Además de estos, se observan grupos de células gigantes multinucleadas.

En el bloque celular se ve la presencia de extensos agregados de células que se identifican como histiocitarias con pigmento de hemosiderina, destacando también abundantes células gigantes multinucleadas, algunas con criterios de atipia citológica y de morfología tipo osteoclasto. (Figura 1)

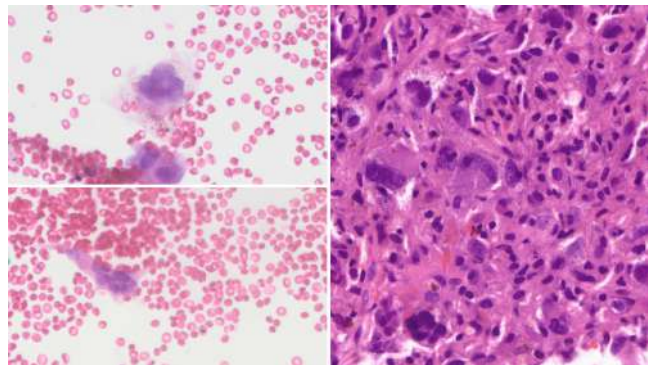


Figura 1. A la izquierda la extensión citológica con agregados celulares de histiocitos con pigmento de hemosiderina, además de células gigantes multinucleadas. A la derecha el bloque celular con la misma celularidad.

Se decide caracterizar la lesión mediante estudio inmunohistoquímico en el bloque celular, comenzando con estudio de queratinas por sospecha de carcinoma, sin embargo, las células fueron negativas para AE1/AE3, 34BE12 y CAM5.2, presentando además una proliferación muy baja con Ki67. Para descartar origen mesenquimal de la lesión se realizó Actina y Desmina, que también resultaron negativas. Como diagnósticos diferenciales también se planteó la posibilidad de melanoma y linfoma, sin embargo, S100, MelanA y CD45 también resultaron negativos en las células atípicas.

Finalmente, se obtuvo positividad clara y difusa para CD68 tanto en las células histiocitarias como en las gigantes multinucleadas, con lo que se orientó el diagnóstico como "Presencia de células atípicas sospechosas de malignidad. La presencia de células gigantes multinucleadas atípicas de tipo osteoclasto pueden corresponder a un componente de un adenocarcinoma indiferenciado". (Figura 2)

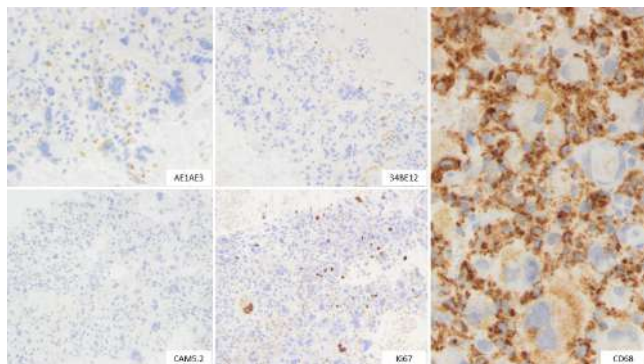


Figura 2. Panel de IHQ. La lesión es negativa para citoqueratinas de amplio espectro y presenta un Ki67 bajo. Las células atípicas son positivas de manera difusa para CD68.

Tras el diagnóstico citológico se decide realizar una duodenopancreatectomía, donde se evidencia una lesión en cabeza pancreática de morfología nodular, rodeada por una banda de fibrosis y atrofia. En esta lesión se encuentra nuevamente la misma celularidad previamente vista, añadiéndose una zona donde se identifica una proliferación de componente epitelial constituido por glándulas de morfología abigarrada y dispuestas en un estroma desmoplásico, correspondiendo a un pequeño foco de 2 mm de adenocarcinoma infiltrante clásico. (Figura 3)

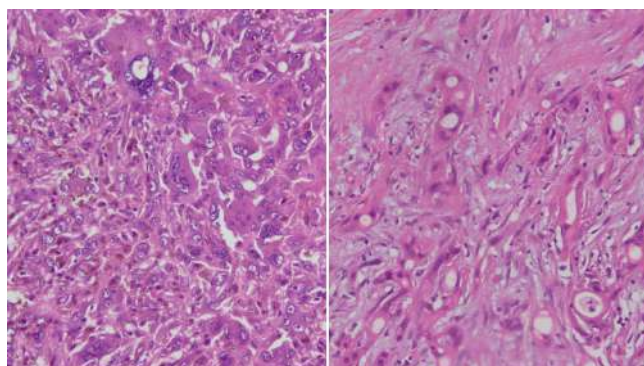


Figura 3. Pieza quirúrgica. A la izquierda se evidencia la misma celularidad vista en las citologías y el bloque celular. A la derecha se agrega un pequeño foco de adenocarcinoma infiltrante.

Con esto se realiza el diagnóstico de carcinoma indiferenciado de páncreas con células gigantes tipo osteoclasto.

DISCUSIÓN

Esta neoplasia se presenta generalmente en personas en la sexta o séptima década, y la clínica es la misma de un adenocarcinoma pancreático convencional. La macroscopía puede ser también similar, aunque las lesiones suelen ser de mayor tamaño y presentar zonas quísticas. En cuanto a los hallazgos microscópicos, lo principal es identificar la presencia de tres grupos celulares: células epiteliales neoplásicas, histiocitos y células gigantes multinucleadas de tipo osteoclasto. Frecuentemente involucran el árbol ductal, en ocasiones con crecimiento pseudopolipoide, y pueden surgir en asociación con la neoplasia mucinosa quística de páncreas y la neoplasia intraductal papilar mucinosa de páncreas.

En cuanto a inmunohistoquímica, los histiocitos y células gigantes son positivos para CD68 y negativos para citoqueratinas. Las células neoplásicas suelen ser positivas para AE1/AE3, CK7, CK8/18 y p53 (>50%), aunque el hecho de que sean negativas no descarta la entidad. Esto último, como en nuestro caso, dificulta el poder realizar un diagnóstico certero de carcinoma, especialmente en citología donde no se cuenta con el apoyo de la arquitectura celular. A pesar de esto, la citología puede ser diagnóstica hasta en un 80% de los casos, por lo que es importante tener este diagnóstico en mente a la hora de evaluar lesiones pancreáticas. ■

Bibliografía

1. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182–188. doi:10.1111/his.13975
2. Gao, Yong, et al. "Undifferentiated carcinoma of pancreas with osteoclast-like giant cells: One center's experience of 13 cases and characteristic pre-operative images." *Cancer Management and Research*, Volume 14, Apr. 2022, pp. 1409–1419, <https://doi.org/10.2147/cmar.s349625>.
3. Demetter, Pieter, et al. "Undifferentiated pancreatic carcinoma with osteoclast-like giant cells: What do we know so far?" *Frontiers in Oncology*, vol. 11, 5 Mar. 2021, <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.630086>.

CÈL·LULES DE MOLLARET EN LÍQUID CÈFALO-RAQUIDI DE PACIENT AMB MENINGITIS PER VIRUS VARICEL·LA ZÒSTER

F. García Moreno, A. Lloret Daga, M.L. Surrallés Calonge, M. Pérez Olabarría, X. Morlius Aizarna, C. González Mínguez, C. Ferrer Cassadó, L. Luizaga Velasco, X. Tarroch Sarasa

Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari Mútua Terrassa. Terrassa (Barcelona)

INTRODUCCIÓ

Després d'una primera infecció, el virus varicel·la zòster estableix una infecció latent als ganglis de l'arrel dorsal de la medul·la espinal o als ganglis sensorials dels nervis cranials. La reactivació simptomàtica d'aquest virus és infreqüent i, en tal cas, sol succeir només una vegada a la vida donant lloc a les manifestacions epidèrmiques conegudes com herpes zòster (els virus de l'Herpes simple de tipus 1 i 2 solen reactivar-se amb més freqüència). Tot i així, de vegades el virus pot passar des d'aquests ganglis al líquid cèfalo-raquidi (LCR) per transport axonal, provocant un quadre de meningitis.

CAS CLÍNIC

Home de 85 anys que ingressa a Urgències per un quadre sobtat de desorientació i confusió després de dos dies de debilitat física (el dia abans de l'ingrés estava bé cognitivament i, fins uns dies enrera, era completament

autònom per les activitats bàsiques de la vida diària); durant les primeres hores de l'ingrés fa un primer pic de febre (38°C). Donat que el pacient pren anticoagulants, des d'Hemostàsia suggereixen esperar 48 hores després de l'última presa de la medicació per fer una punció lumbar. Davant la sospita d'una meningitis, s'inicia tractament amb Aciclovir i antibiòtics aconseguint-se una millora en l'estat conductual del pacient.

La punció lumbar proporciona material per a l'estudi bioquímic i microbiològic; al nostre Servei arriba un tub amb 0,2 cc de líquid transparent que ens permet fer una única extensió amb la citocentrífuga per tenyir amb Papanicolaou.

L'extensió mostra abundant cel·lularitat formada per limfòcits i per cèl·lules grans d'aspecte histiocitari. Les cèl·lules limfocitàries són d'aspecte polimorf amb presència d'alguns limfòcits grans amb contorn nuclear lleument irregular i amb cromatina granular (figura 1).

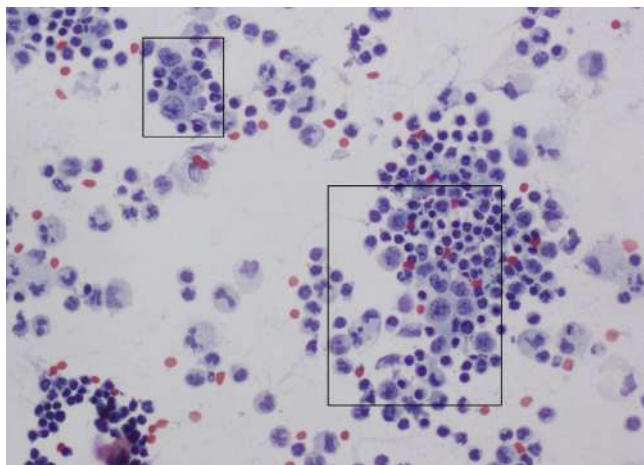


Figura 1. Limfòcits atípics. PAP, x20.

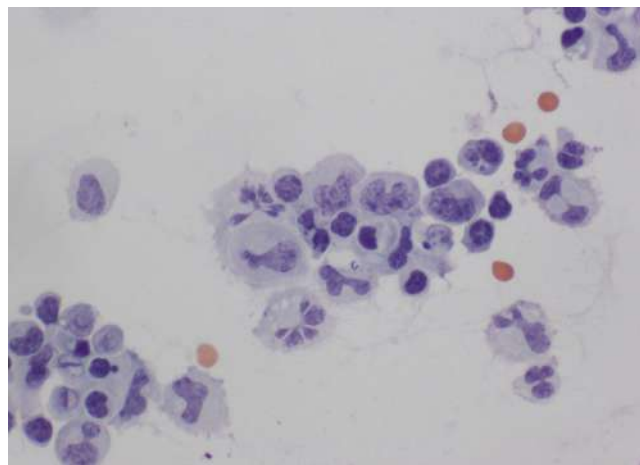


Figura 2. Cèl·lules de Mollaret. PAP, x40.

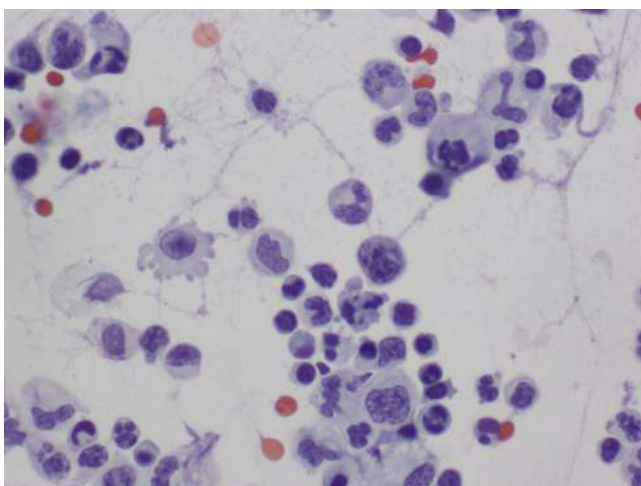


Figura 3. Pseudopodis. PAP, x40.

Les cèl·lules d'aspecte histiocitari mostren lleus canvis degeneratius, citoplasma clar i nuclis amb morfologia variable entre la reniforme-bilobulada i la polilobulada amb marcades invaginacions de la membrana (cèl·lules de Mollaret, figura 2).

D'altra banda, el cultiu per bacteris dona un resultat negatiu als cinc dies (com també succeirà un mes més tard amb el cultiu per micobacteris), mentre que la PCR per detectar diversos virus i espècies bacterianes (Mètode: PCR Multiplex) mostra un resultat positiu per virus varicel·la zòster i negatiu per virus Herpes simple de tipus 1 i 2.

A la vista dels resultats de Microbiologia, es fa un diagnòstic citològic de "Abundant cel·lularitat limfocitària i monocítica polimorfa" amb una nota afegida que diu: "Les alteracions morfològiques trobades estan relacionades amb el context de meningitis vírica".

COMENTARIS

- Diagnòstic diferencial

Les meningitis produïdes per virus del grup Herpes zòster juntament amb les produïdes per altres virus, per criptococs, o la malaltia de Lyme produeixen pleocitosi limfocítica al LCR amb freqüents canvis reactius prominents que poden fer pensar en un limfoma (1, 2). Per reduir el risc de donar un fals positiu, podem tenir en compte que:

-els limfomes mostren una població més homogènia de cèl·lules atípiques i les mitosis són més habituals aquí que a les meningitis bacterianes o víriques, on són ocasionals;

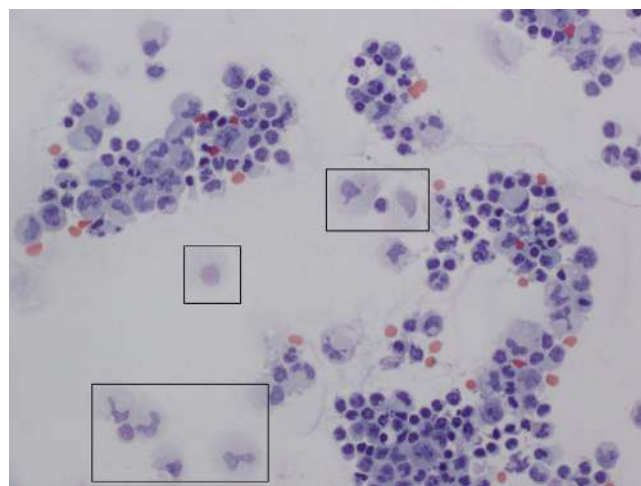


Figura 4. "Ghost cells". PAP, x20.

-si hi ha un predomini evident de limfòcits T, és poc probable que es tracti d'un limfoma;

-al SNC, la major part dels limfomes són de tipus B amb expressió monoclonal de cadenes lleugeres;

- si hi hagués un clar predomini de limfòcits B amb expressió policlonal de cadenes lleugeres, això aniria a favor de la malaltia de Lyme.

- Cèl·lules de Mollaret

Són monòcits amb una morfologia nuclear variable que va des de la reniforme o bilobulada ("footprint") fins a la polilobulada amb profundes invaginacions ("en fulla de trèvol"); a més, poden mostrar pseudopodis citoplasmàtics (figura 3). Són la principal característica de la meningitis de Mollaret, però no són específiques d'aquesta entitat ja que també han estat descrites en infeccions víriques (varicel·la zòster, herpes simple 1 i 2, West Nile), així com a entitats de tipus no infeccioses com la sarcoïdosi o la malaltia de Behçet.

Apareixen durant les primeres 24 hores des del començament dels signes neurològics però, donada la seva fragilitat, mostren tendència a degenerar i lissar-se ("ghost cells", figura 4), i a desaparèixer ràpidament donant pas a un predomini de limfòcits en la cel·lularitat que s'observa al LCR (1, 3, 4).

- Meningitis asèptica

Parlem de meningitis asèptica quan 1) al LCR no s'observen microorganismes amb la tinció de Gram, i 2) els cultius habituals per detectar bacteris al LCR són negatius.

RODA DE CASOS

Normalment està causada per un virus i les característiques citològiques del LCR són inespecífiques: hi ha un increment en el nombre de limfòcits i monòcits (pleocitosi), pot haver-hi una petita proporció de limfòcits atípics (grans, amb contorn nuclear irregular i amb nuclèol prominent), i normalment no es detecten inclusions nuclears víriques (com ha estat al cas que presentem). Com altres causes de meningitis asèptica s'ha suggerit l'ús de determinats fàrmacs (AINE's, immunodepressors, certs antibiòtics), trastorns autoimmunitaris (artritis reumatoide, LES), o el trencament de quists cerebrals amb alliberament de líquid i de cèl·lules a l'espai subaracnoidal (1, 3, 4).

- Meningitis de Mollaret

És una meningitis asèptica benigna molt rara, de causa desconeguda, normalment autolimitada i freqüentment recurrent on els episodis poden estar separats per un període que va des d'uns dies fins a alguns anys. Tot i que a la bibliografia sol relacionar-se molt sovint la meningitis de Mollaret amb infeccions víriques, principalment per virus Herpes simple de tipus 2, segons Sehgal et al., el seu diagnòstic hauria de reservar-se per aquells casos on no hi ha una etiologia infecciosa detectable (cultiu i PCR negatius) (3, 4).

CONCLUSIONS

Donat que aquesta patologia no dona lloc a uns canvis citomorfològics específics, el diagnòstic de la meningitis per virus varicel·la-zòster no pot fer-se a partir de l'examen citològic de mostres de líquid cèfalo-raquidi, sinó que s'ha de recórrer a tècniques de microbiologia. La morfologia cel·lular juntament amb els resultats de microbiologia (i, si és possible, amb l'estudi de citometria de flux) ens ajuden a evitar donar un fals positiu. ■

Bibliografia

1. Edmund S. Cibas. Cerebrospinal fluid. A: Cibas S, Ducatman BS, editors. Cytology. Diagnostic principles and clinical correlates. Fourth Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p.171-195.
2. Adam D. Toll, Yener S. Erozan. Central Nervous System. A: Bibbo M, Wilbur DC, editors. Comprehensive Cytopathology. Fourth Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p.342-352.
3. Edmund S. Cibas. Cerebrospinal fluid cytology. A: Atkinson BF. Atlas of diagnostic cytopathology. First Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1992. p.239-263.
4. Sehgal A, Pokhrel E, Castro WR, Haas C.J. Mollaret's meningitis: A rare entity. Cureus [Internet]. 2021 May [Consultado Jan 2024]; 13(5): e15264. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34189002>

MESOTELIOMA EN PACIENT AMB MICOBACTERI AMBIENTAL M. PARAGORDONAE: DIFICULTATS DIAGNÒSTIQUES

Xavier Ara Mancebo (1); Rosa Lisset Palhua Flores (1); Stefany Gisela Flores Aparco (1); Ferran Costa Flo (1); Núria Mora Graupera (1); Ana Isabel Martín-Urda Díez-Canseco (2); Carmen Amalia Vásquez Dongo (3); Loures Naranjo Ruíz-Atienza (3); Montserrat Llobet Roma (1).

Hospital de Palamós: servei d'Anatomia Patològica (1), servei de Medicina Interna (2); Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, servei d'Anatomia Patològica (3).

INTRODUCCIÓ

Les mostres de líquid pleural són un espècimen comú en la citologia rutinària. Generalment el motiu és descartar neoplàsia, així que les mostres es poden separar en dos grans grups: inflamatòries i tumorals. Presentem un cas que va suposar un repte diagnòstic per l'aspecte reactiu de la lesió, en concret pel component histiocitari associat, i per una troballa microbiològica.

CAS CLÍNIC

Home de 60 anys, exfumador, que consulta per clínica de dos mesos de dispnea, tos, dolor costal i pèrdua de pes, sense febre ni expectoració. La radiografia de tòrax mostra embassament pleural unilateral i, a l'estudi citològic, el líquid pleural obtingut per toracocentesi és marcadament inflamatori, histiolimfocitari, amb agregats de macròfags que fan sospitar d'una reacció granulomatosa (figura 1).

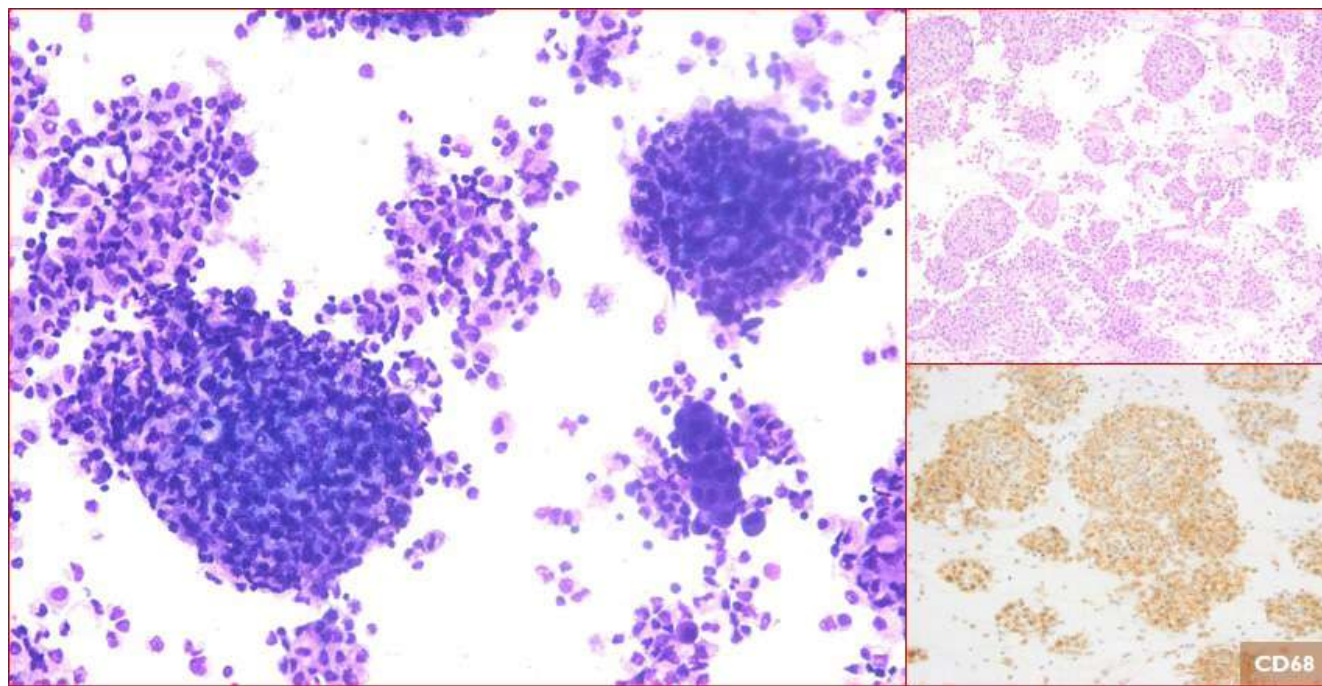


Figura 1. La primera citologia mostrava grups histiocitaris CD68+ suggestius de granulomes, amb cèl·lules mesotelials (fixeu-vos en el grup del segon quadrant a la tinció de May-Grünwald-Giemsa).

Amb històquímica no s'identifiquen microorganismes, però es sol·licita PCR per a micobacteris sobre el material parafinat del bloc cel·lular, que resulta positiva per *Mycobacterium paragordoniae*. La TC identifica a més una possible lesió pleural, però la biòpsia pleural a cegues és negativa. Malgrat el tractament antimicrobià, el pacient no millora. Se li realitzen tres toracocentesis més amb mostra citològica, i en totes s'observa un abundant infiltrat inflamatori crònic predominantment histiocitari. També s'identifiquen cèl·lules soltes o en petits grups, de nucli rodó amb nuclèol visible més o menys prominent i citoplasmes més densos que els dels histiòcits, que quan contacten semblen formar "finestres" (figures 2 i 3). Com a diagnòstic diferencial ens plantegem un procés inflamatori (amb l'antecedent del micobacteri), neoplàsia (pulmonar, mesotelial o metastasi), limfoma o histiocitosi.

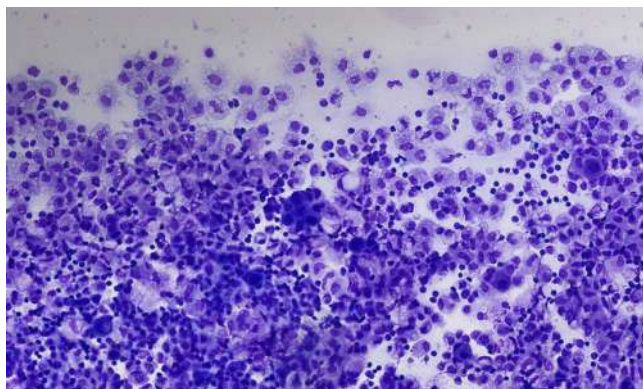


Figura 2. Les citologies subseqüents també eren marcadament inflamatòries, de predomini histiocitari, amb cèl·lules soltes o en grups, de citoplasmes més densos que els macròfags i nuclis arrodonits (tinció de May-Grünwald-Giemsa, x20).

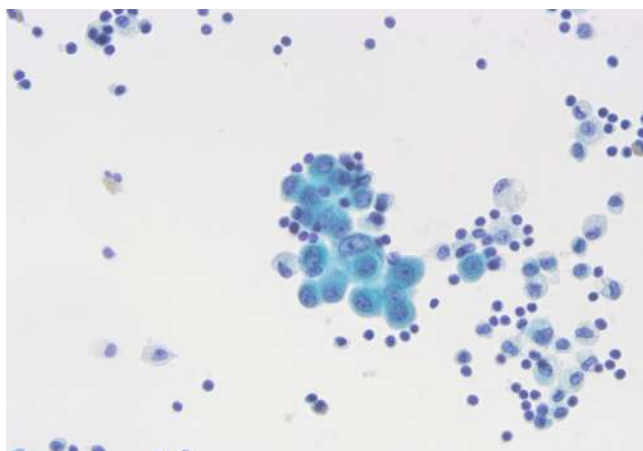


Figura 3. Les cèl·lules problema estaven soltes o s'agrupaven en grups petits. La morfologia era variable, sent poc cridanera com en aquesta imatge, amb nuclis arrodonits, nuclèols visibles i citoplasmes densos que formaven finestres entre les cèl·lules (tinció de Papanicolaou, x40). Compareu amb la binucleació i pleomorfisme de la imatge 4.

A l'estudi immunohistoquímic, les cèl·lules problema expressen citoqueratina 7, WT1, calretinina i D2-40; els macròfags són CD68+ i els limfòcits són majoritàriament T, sense observar-se limfòcits grans CD30/CD15+. Són negatius BerEp4, TTF-1, CK20, S100 i CD1a, descartant a priori neoplàsia d'origen glandular, adenocarcinoma de pulmó, melanoma i les principals histiocitosi. Les tincions històquímiques segueixen sense evidenciar microorganismes.

Un cop tenim clar que estem davant d'una població mesotelial atípica, cal resoldre si les mesotelials són reactivas o neoplàsiques. A la darrera mostra realitzem la tècnica immunohistoquímica de BAP1, amb la qual s'observa pèrdua d'expressió nuclear (figura 4).

Això ens dona suport per suggerir que probablement les cèl·lules mesotelials són malignes. Amb aquest resultat i la resta de proves diagnòstiques, el pacient es sotmet a cirurgia i a la peça es confirma el diagnòstic de mesotelioma maligne difús, subtipus epitelioides.

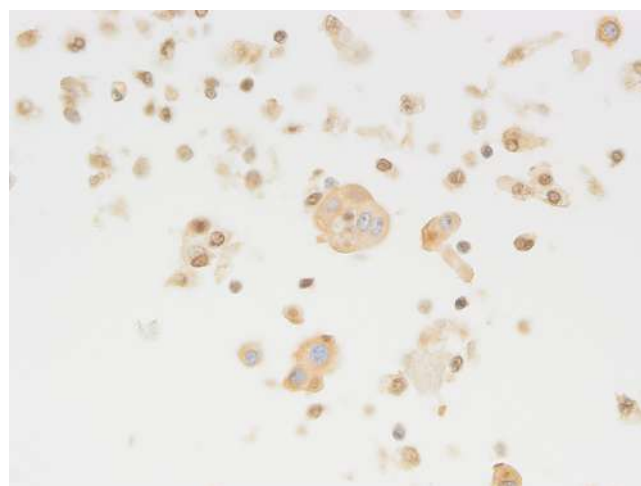


Figura 4. Pèrdua d'expressió nuclear de BAP1 en les cèl·lules mesotelials neoplàsiques (IHQ sobre bloc cel·lular).

DISCUSSIÓ

La dificultat d'aquest cas rau a decidir si les cèl·lules mesotelials són reactivas o neoplàsiques. Aquest pacient presentava uns líquids molt inflamatoris, amb macròfags quantiosos, i en la primera mostra es va detectar un possible patògen que justificava la clínica.

El *Mycobacterium paragordoniae* és un bacil descrit per primer cop fa deu anys. Es considera un patògen oportunista que s'associa principalment a infeccions pulmonars en immunocompromesos, tot i que s'ha descrit en altres contextos. (1, 2)

En el nostre cas, certs elements de la clínica i les troballes citològiques es justificaven per una infecció micobacteriana, però tenint en compte l'evolució del pacient, no hem pogut concloure quin paper jugava aquest microorganisme.

La presència de macròfags i granulomes a líquid pleural s'associa fonamentalment a causes infeccioses (pneumònia en fase organitzativa, micobacteris, fongs) i inflamàtores (malaltia de Wegener, sarcoïdosi, beril·liosi, antracosi), tot i que s'ha descrit com a indicador de neoplàsia (en un estudi, associen aquesta troballa a neoplàsia fins a la meitat de casos de la seva sèrie). (3, 4)

Les cèl·lules mesotelials poden adquirir canvis suggestius de malignitat en processos reactius, amb bi- o multinucleació i pleomorfisme, més marcat com més intensa i prolongada és la inflamació. Les "finestres" citoplasmàtiques característiques dels citoplasmes mesotelials també són visibles en neoplàsia. Com a trets distintius, en processos reactius els grups mesotelials són escassos i de poques cèl·lules, mentre que en neoplàsia les cèl·lules neoplàsiques són abundants i les agrupacions cel·lulars estan formades per nombroses cèl·lules; (5) en el nostre cas, les cèl·lules mesotelials eren escasses i els grups, petits. Tampoc no es feia evident una doble població cel·lular, típica de la malignitat. Les altres característiques que distingeixen les cèl·lules mesotelials reactives de les neoplàsiques són més subjectives i difícils d'avaluar, especialment si no s'identifica una doble població: mida cel·lular, pleomorfisme nuclear (marcat també en mesoteli reactiu) i mida del nuclèol.

Davant d'aquesta dificultat, una tècnica immunohistoquímica útil és BAP1 (BRCA1-associated protein 1). La pèrdua nuclear en cèl·lules mesotelials indica malignitat, ja que aquesta proteïna té funcions de supressió tumoral. No obstant això, la tècnica és molt específica però poc sensible, i no es perd en tots els mesotelioma (es perd en aproximadament el 50% dels mesoteliomes, incrementant la sensibilitat en el subtipus epiteliode respecte el sarcomatoide). (6, 7) És una tècnica relativament nova, tot i que prou estesa en els serveis d'Anatomia Patològica del nostre entorn. Cal esmentar que en el nostre cas no vam realitzar la tècnica de BAP1 fins a la quarta mostra perquè els resultats que obteníem amb la tècnica no eren uniformes i no la teníem integrada en el nostre algoritme diagnòstic (es va realitzar posteriorment la tècnica a les altres mostres i en totes s'observava el mateix resultat). Anteriorment s'havia descrit l'ús de marcadors inespecífics per orientar la distinció entre mesoteli reactiu vs. neoplàsic, com EMA, p53, GLUT1 o desmina (els tres primers expressats en mesotelioma i, el darrer, en processos reactius). Una alternativa a BAP1 és la FISH delecio homozigota de 9q21 (indica pèrdua de CDKN2A, que codifica la proteïna p16). (7, 8) Darrerament s'ha publicat l'ús de MTAP, que és un subrogat de la delecio de 9q21 i, combinat amb BAP1, augmenta la sensibilitat. (8)

Com a conclusió, la distinció entre mesoteli reactiu i neoplàsic és complicada citològicament, i l'ús de BAP1 pot ser útil en aquestes circumstàncies (pèrdua en aproximadament el 50% dels mesoteliomes). En el nostre cas la dificultat també venia donada per l'aspecte inflamatori de la mostra i per la detecció d'un possible patogen. ■

Bibliografia

1. Li Y, Zhang W, Zhao J, et al. Mycobacterium paragordoniae is an emerging pathogen in human pulmonary disease: clinical features, antimicrobial susceptibility testing and outcomes. *Emerg Microbes Infect.* 2022;11(1):1973-1981. doi:10.1080/22221751.2022.2103453
2. Jinah R, Ryan T, Sibbald M. A Case of Pericarditis and Pericardial Masses Associated With Mycobacterium Paragordoniae. *Clin Med Insights Cardiol.* 2023;17:11795468231189039. Published 2023 Aug 24. doi:10.1177/11795468231189039
3. Field AS, Zarka MA. *Practical Cytopathology: A Diagnostic Approach* E-Book. Elsevier Health Sciences; 2016.
4. Chae G, Jun JB, Jung HS, et al. Histiocytic pleural effusion: the strong clue to malignancy. *World J Surg Oncol.* 2021;19(1):180. Published 2021 Jun 16. doi:10.1186/s12957-021-02296-1
5. Dey P. *Diagnostic Cytology*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical P; 2014.
6. Rekhman, N., Baine, M.K., Bishop, J.A. Immunostains: Solid Tumors. In: *Quick Reference Handbook for Surgical Pathologists*. Cham: Springer; 2019
7. Cigognetti M, Lonardi S, Fisogni S, et al. BAP1 (BRCA1-associated protein 1) is a highly specific marker for differentiating mesothelioma from reactive mesothelial proliferations. *Mod Pathol.* 2015;28(8):1043-1057. doi:10.1038/modpathol.2015.65
8. Kinoshita Y, Hida T, Hamasaki M, et al. A combination of MTAP and BAP1 immunohistochemistry in pleural effusion cytology for the diagnosis of mesothelioma. *Cancer Cytopathol.* 2018;126(1):54-63. doi:10.1002/cncy.21928

DETECCIÓ DE PLEXES COROIDES EN UNA PAAF DE QUIST OVÀRIC

Fabiana Aguirre Neira; Tamara Parra; Diego Olabbarri; Irmgard Costa; M.Rosa Escoda

Parc Taulí Hospital Universitari; Sabadell

INTRODUCCIÓ

El teratoma quístic madur és una neoplàsia benigna constituïda per teixits madurs, de com a mínim 2 capes germinals (ectoderm, mesoderm i/o endoderm). El teratoma quístic madur de l'ovari constitueix aproximadament el 20% de totes les neoplàsies d'ovari, i en edat pediàtrica, és el tumor de cèl·lules germinals més freqüent (1). Macroscòpicament, acostumen a ser quístsics, de mida variable, d'entre 5 i 30 cm. Els quísts poden contenir material sebaci, pèls, i ocasionalment dents o cartílag. Els derivats ectodèrmics inclouen epitelí escamós i estructures annexials cutànies, així com neuroectoderm (glia, epèndim i cerebel). Els derivats mesodèrmics inclouen teixit adipós, os, cartílag i múscul llis.

Els derivats endodèrmics inclouen epitelí gastrointestinal, respiratori/bronquial, tiroide i glàndules salivals. Són típicament benignes, excepte en casos rars de transformació maligna o en presència de teixits immadurs (teratoma immadur). La punció aspiració amb agulla fina (PAAF) de lesions quístsiques ovàriques és una tècnica útil per a facilitar la retirada de la peça quirúrgica durant una intervenció per laparoscòpia i/o per a correlació diagnòstica.

CAS CLÍNIC:

Nena de 12 anys derivada al nostre hospital per la troballa incidental d'un quist d'ovari esquerre. A l'ecografia abdominal s'observa una lesió quístsica de 5 x 4 cm, amb septes al seu interior, engruïment mural i imatges hiperecogèniques lineals perifèriques i alguna intralesional suggestives de calcificacions.

A l'examen clínic no presenta alteracions i a l'anàlítica, CA19.9, Gonadotropina coriònica i alfa fetoproteïna són normals. Es programa laparoscòpia per a realitzar quistectomia amb preservació ovàrica.

Durant la cirurgia, es practica PAAF del quist. Es reben 9 cc de líquid de color vermellós. Es realitza Diff-Quick, Papanicolaou i bloc cel·lular.

Troballes citològiques:

Les extensions i el bloc cel·lular són de fons hemàtic i estan constituïts per moderada cel·lularitat que es disposa en plaques de diferents mides, grups tridimensionals i grups papil·lars. Les cèl·lules són de mida petita, monomorfes, sense atípia, amb nucli rodó i citoplasma microvacuolat. No s'evidencien figures de mitosi ni necrosi (figura 1).

El diagnòstic diferencial, tenint en compte la localització de la lesió, les característiques d'imatge i l'edat de la pacient, es planteja entre lesions quístsiques benignes, tumors de cèl·lules germinals i altres tumors benignes ovàrics i paraovàrics, com es mostra a la taula 1:

No neoplàsic	Quist fol·licular Endometriosi Remanent mesonèfric i hiperplàsia Quist d'hidàtide de Morgagni
Tumor de cèl·lules germinals	Teratoma quístic madur Teratoma monodèrmic (ependimoma ovàric) Teratoma immadur Carcinoma embrionari Disgerminoma
Altres tumors ovàrics i paraovàrics	Fibroma ovàric Tumor esclerosant de l'estroma Tumor de cèl·lules de la granulosa juvenil Cistadenoma papil·lar Tumor de cèl·lules de Sertoli-Leydig Cistadenoma serós Cistadenoma mucinos

Taula 1. Diagnòstic diferencial de lesions ovàriques benignes en grup pediàtric.

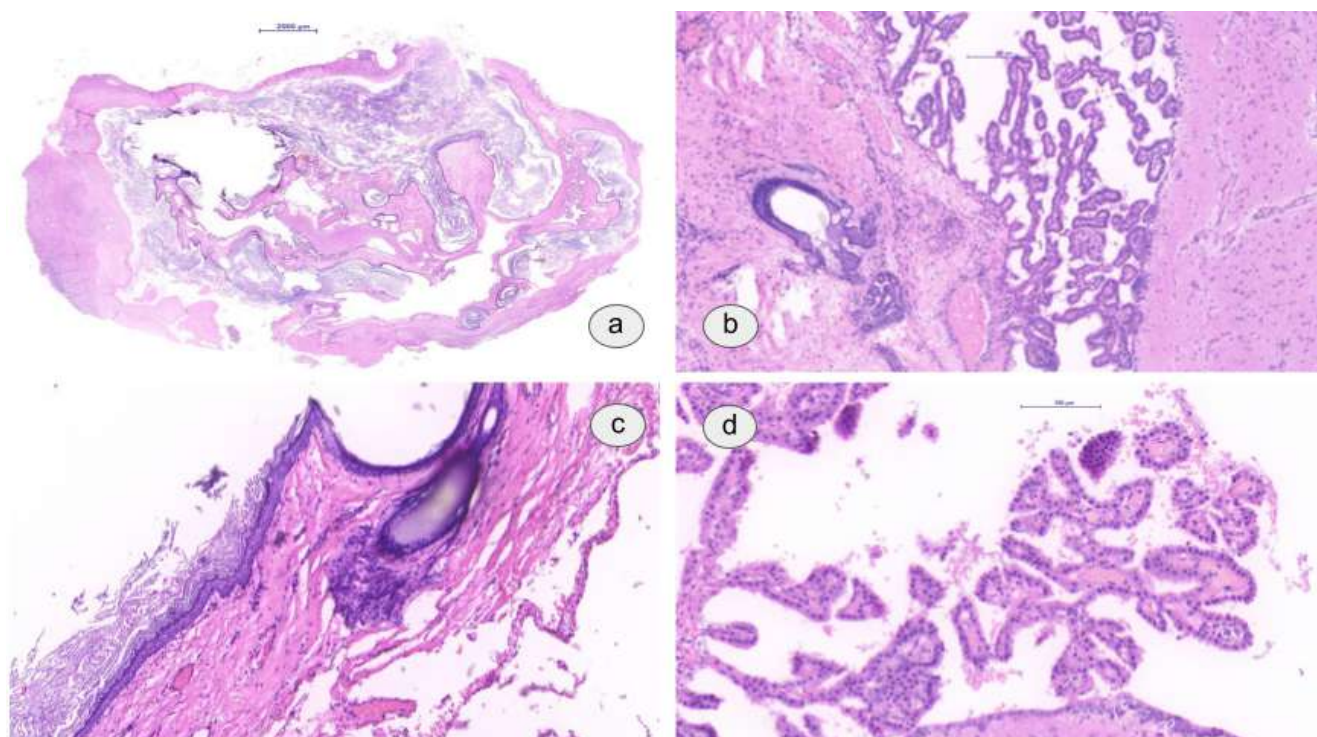


Figura 1. Peça quirúrgica: teratoma quístitic madur a 0.25 x (a), 10x (b/c) i 20x (d)

Amb les troballes citològiques descrites (formacions papil·lars amb característiques de benignitat), el diagnòstic diferencial es redueix principalment a teratoma, cistadenoma papil·lar i cistadenoma serós(2).

Es realitza estudi immunohistoquímic sobre el bloc cel·lular, amb negativitat per a PAX8, receptors d'estrògens i progesterona, WT-1, CK7, inhibina i CEA i positivitat per a vimentina, sinaptofisina, S100, CK34BE12 i CK8/18. Es realitza un diagnòstic descriptiu de "proliferació epitelial de patró papil·lar sense atípia citològica" amb una nota on s'explica que les característiques citològiques, així com la seva disposició i el perfil immunohistoquímic, són compatibles amb plexes coroides. Aquesta troballa, en el context de lesió quística ovàrica, seria compatible amb un teratoma quístitic madur.

Per altra banda, es rep la peça quirúrgica, que amida 6 x 3 x 3 cm i al tall presenta una cavitat amb material pilós, gelatinós de color blanc i material pastós grisenc. A l'examen histològic s'identifica una lesió multiquística de parets fibroses amb contingut queratinaci i presència d'epiteli escamós queratinitzant amb unitats pilosebàcies, teixit glial i abundants plexes coroides. No s'identifiquen components immadurs o malignes, i es confirma el diagnòstic de teratoma quístitic madur (figura 2).

DISCUSSIÓ:

Els plexes coroides són estructures papil·lars localitzats al terra dels ventricles laterals i al sostre del tercer i quart ventricle del cervell, sent la seva funció produir el líquid cefaloraquídi(3).

Citològicament es presenten com a estructures papil·lars amb estroma fibrovascular central cobert per epiteli cuboidal, amb nuclis rodons, isomorfs i citoplasma homogeni(4). Aquests, com molts altres elements, poden formar part d'un teratoma.

La presència de cèl·lules endimàries es pot veure en teratomes monodèrmics, com els endimomes ovàrics. L'existència d'altres elements madurs de diferents capes germinals, com pell i annexes amb queratina, teixit adipós o cartilaginós i d'altres, defineix el teratoma madur. Si a més dels elements madurs s'identifica teixit immadur, com neuroectoderm, constituït per cèl·lules petites rodones i blaves formant rosetes o túbuls, es tractarà d'un teratoma immadur (5).

També cal remarcar que la història clínica i l'estudi radiològic són crucials pel diagnòstic citològic dels teratomes, i així poder-los diferenciar d'altres tumors ovàrics infantils (6).

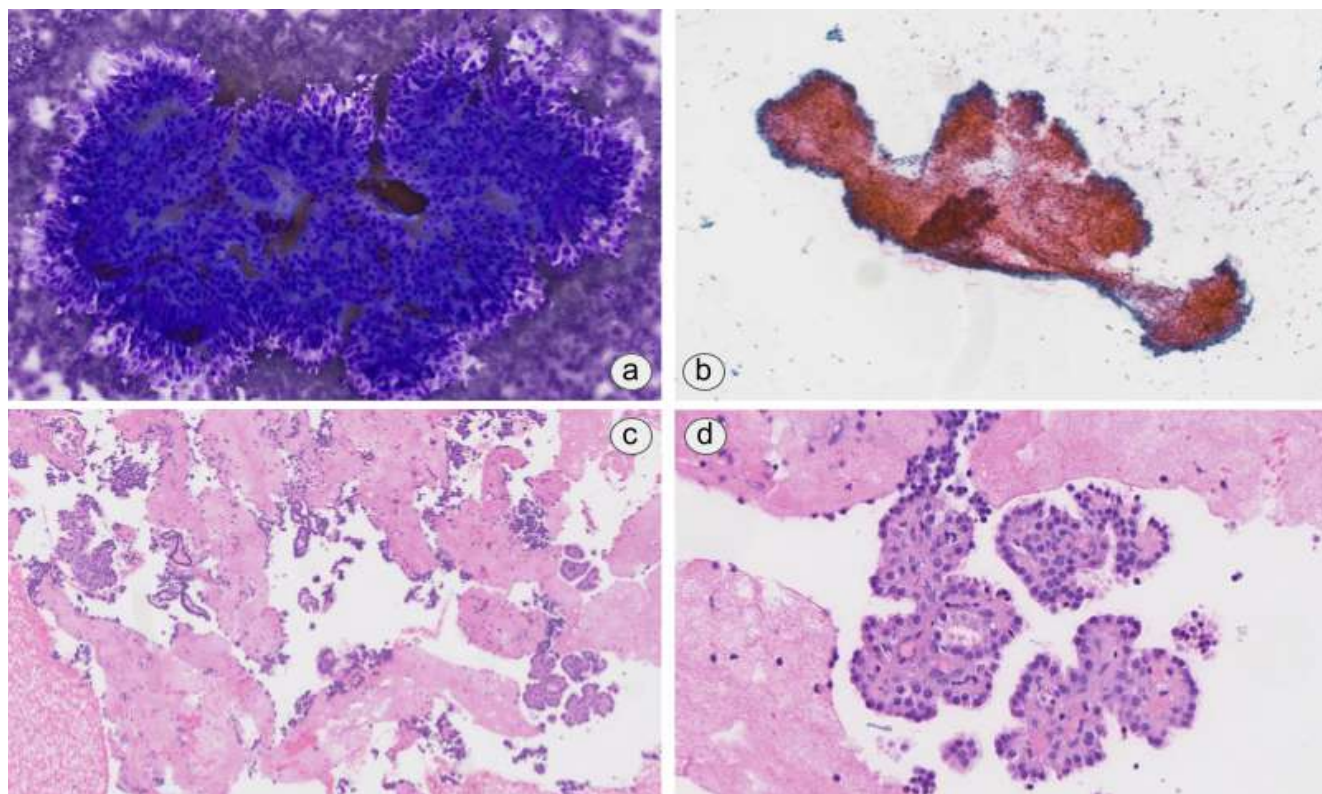


Figura 2. Extensions tenyides amb Diff-Quick (a), Papanicolau (b) i block cel·lular (c-d)

Tot i que, a l'estudi citològic del nostre cas tan sols hi havia representació de plexes coroides, a la peça quirúrgica es van identificar altres elements madurs, pel que es va fer un diagnòstic de teratoma quístic madur.

En conclusió, el teratoma quístic madur, tot i ser una neoplàsia benigna, pot presentar una gran varietat de components que poden no sempre estar representats a l'estudi citològic, el que pot dificultar el seu diagnòstic.

Aquest cas il·lustra la importància d'una avaluació citològica i histològica exhaustiva, així com la utilitat de les tècniques immunohistoquímiques per a confirmar la presència i identificar els de diferents tipus de teixits. A més, mostra una troballa poc freqüent en la citologia, com són les cèl·lules dels plexes coroides que es poden trobar en PAAF de quists ovàrics, líquid ascític i rentats peritoneals associats a teratomes. ■

Bibliografía

- 1.- WHO classification of tumours series, 5th ed.; Paediatric tumours. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/44>.
- 2.- Zhou AG, Levinson KL, Rosenthal DL, VandenBussche CJ. Performance of ovarian cyst fluid fine-needle aspiration cytology. *Cancer Cytopathol.* 2018 Feb;126(2):112-121. doi: 10.1002/cncy.21911. Epub 2017 Aug 21. PMID: 28834408.
- 3.- Norman R. S et al. The choroid plexus: a missing link in our understanding of brain development and function- Review 2023. Copyright © 2023 the American Physiological Society. https://doi.org/10.1152/physrev.00060.2021open_in_new Publisher American Physiological Society
- 4.- Lacruz C, Sáenz de Santamaría J, Bardales R. *Central Nervous System Intraoperative Cytopathology*. First Ed. Springer Science+Business Media New York 2014
- 5.- Chai Y, et al. Diagnostic Significance of Cellular Neuroglial Tissue in Ovarian Immature Teratoma. *J Pathol Transl Med.* 2017 Jan;51(1):49-55. doi: 10.4132/jptm.2016.09.19. Epub 2016 Oct 14. PMID: 27737528; PMCID: PMC5267539.
- 6.- Sharmal S, Mishra K. Limitations in the diagnosis of childhood teratoid lesions on fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol.* 2010 Mar-Apr;54(2):142-7. doi: 10.1159/000324999. PMID: 20391969.

METÀSTASI A LÍQUID PERICÀRDIC DE CARCINOMA UROTELIAL SUBTIPUS PLASMOCITOIDE

Patricia Lozano Martos; Isabel María Carmona Sánchez; Lara Barragán Rubio; Ana Fernández Mármol; Xana Bernal Escoté
Hospital Universitari Joan XXIII; Tarragona

CAS CLÍNIC

Home de 68 anys exfumador, obès, hipertens, diabètic, amb dislipèmia i insuficiència renal aguda.

L'any 2021 se li va practicar RTU de tumor vesical d'aspecte infiltrant. Es va diagnosticar de carcinoma urotelial d'alt grau subtipus plasmocitoide, sarcomatoide i ric en lípids, mínim T2. L'estudi d'extensió va demostrar adenopaties ilíiaques bilaterals i retroperitoneals.

Rep quimioteràpia neoadjuvant i posterior cistectomia radical que es diagnostica de carcinoma urotelial d'alt grau amb diferenciació plasmocitoide, sarcomatoide i ric en lípids ypT3a, 6/11 ganglis positius N2.

Un any després, ingressa per vessament pericàrdic. Arriben al laboratori d'anatomia patològica 20 ml de líquid pericàrdic d'aspecte hemàtic, del que es realitzen dues extensions citològiques (Papanicolaou i Diff-Quik) i citologia líquida.

Estudi citològic

Tant a les extensions citològiques com a la citologia líquida s'observa un fons hemàtic amb abundant cel·lularitat, que es disposa aïllada o en fileres. Aquesta cel·lularitat presenta nuclis augmentats de mida, de contorns irregulars, de vegades pleomòrfics o polilobulats, que es disposen centralment o rebutjats a la perifèria. El citoplasma és escàs, ocasionalment vacuolat conferint a la cèl·lula una morfologia "en anell de segell". S'observen aïllades figures de mitosi. (figura 1).

Es va plantejar diagnòstic diferencial amb limfoma, neoplàsia de cèl·lules plasmàtiques, mesotelioma i carcinomes pobrament cohesius, entre ells l'urotelial per l'antecedent del pacient.

A l'estudi immunocitoquímic, les cèl·lules tumorals van resultar positives per a CK7 i GATA3 (que confirmaven l'origen epitelial i urotelial), amb negativitat per a CD45 i Calretinina (que descartaven l'origen limfocitari i mesotelial) (figura. 2).

Amb aquestes troballes el diagnòstic va ser de:

The International System for reporting serous effusion cytopathology. (ISRSFC) Categoria V. Maligne. Compatible amb metàstasi del component plasmocitoide del carcinoma urotelial.

Troballes histològiques

Tant a la RTU com a la peça de cistoprostatectomia es va observar un carcinoma urotelial d'alt grau amb diversos tipus histològics: plasmocitoide, sarcomatoide i ric en lípids (figura 3). L'estadiatge pTNM de la peça va ser ypT3a per infiltració del greix pericístic, pN2 amb 6 d'11 ganglis limfàtics positius.

L'estudi immunohistoquímic realitzat a ambdós tipus de mostra va resultar positiu per GATA3 amb positivitat focal per CK20 i CD138, amb pèrdua d'expressió focal d'E-cadherina i negativitat per a CK5/6 i CD44. (figura 4)

DISCUSSIÓ

El carcinoma urotelial subtipus plasmocitoide és una entitat poc freqüent, que es diagnostica tardanament i que, per tant, presenta un curs agressiu i mal pronòstic. L'hematúria és el principal signe de presentació clínica. A la cistoscòpia, la mucosa de la bufeta urinària acostuma a estar edematosa, amb la paret engruixida, sense observar-se lesió exofítica.

La citologia d'aquests tumors es caracteritza per la presència d'abundants cèl·lules malignes discohesives.

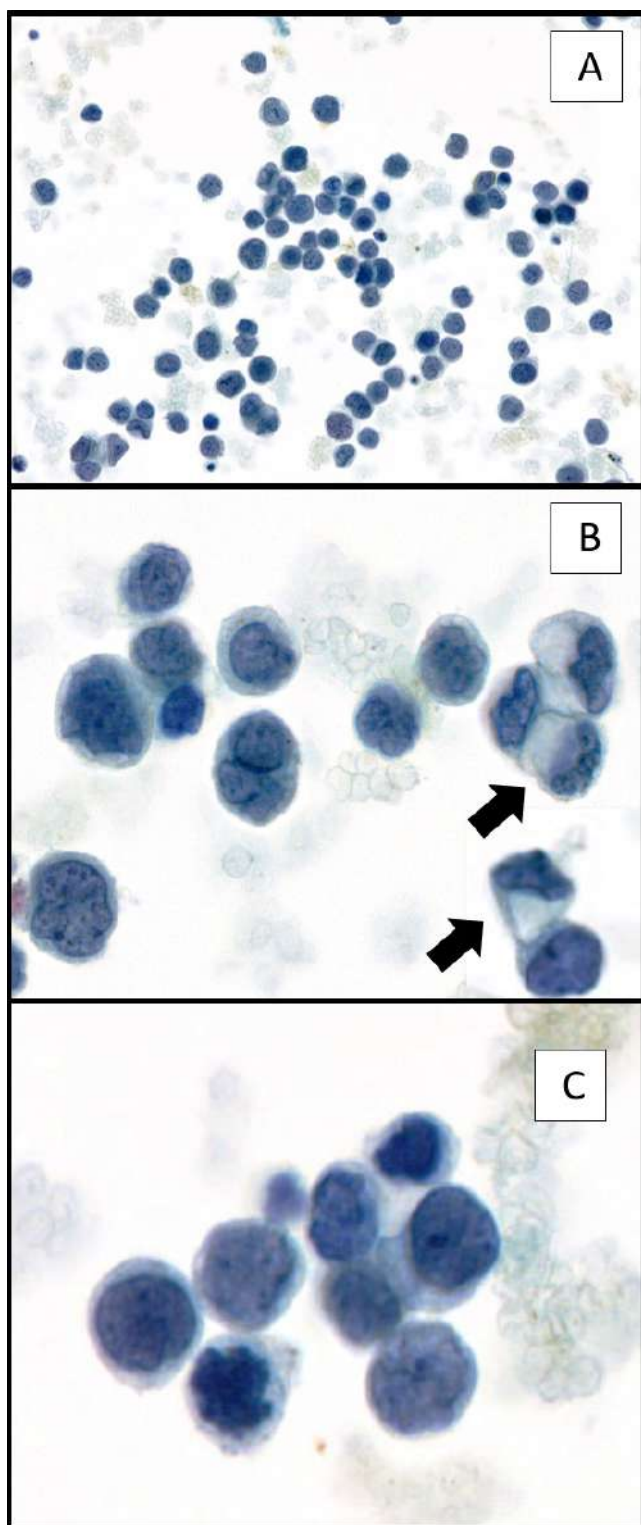


Figura 1. ThinPrep. A) Abundant cel·lularitat principalment aïllada o en petits grups. B) Cèl·lules amb citoplasma vacuolat i nucli desplaçat a la perifèria, amb morfologia d'anell de segell. C) Gran desproporció nucli/citoplasma, irregularitat nuclear i nuclis polilobulats.

Les cèl·lules tumorals mostren nuclis grans, de contorns irregulars, que poden ser polilobulats i estar en disposició central o excèntricament disposats. A més de la morfologia plasmocitoide, poden observar-se vacuoles intracitoplasmàtiques que li confereixen a la cèl·lula una morfologia en "anell de segell".

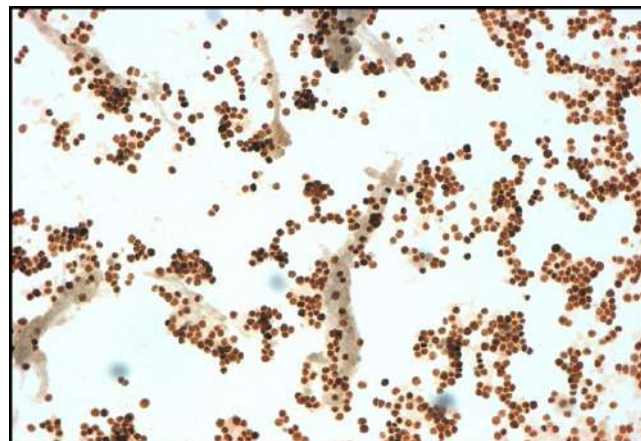


Figura 2. Positivitat nuclear per GATA3.

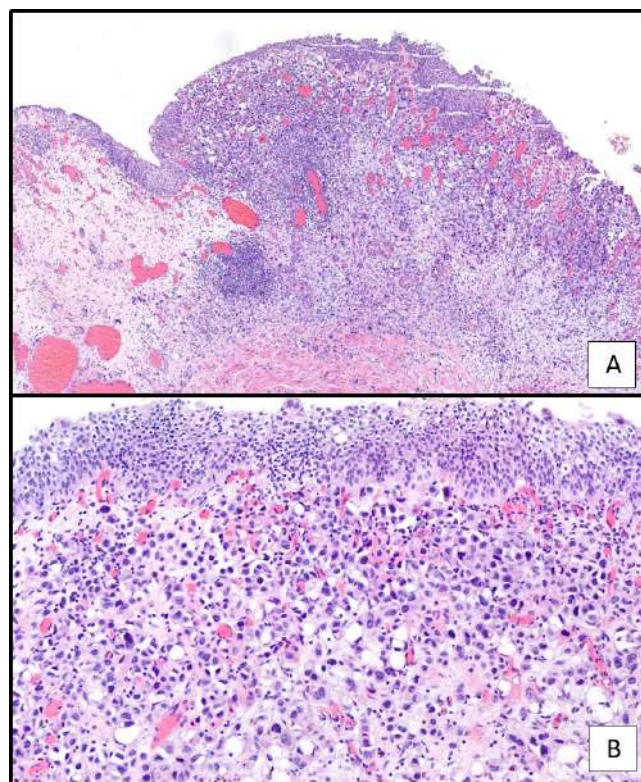


Figura 3. A) Infiltració neoplàsica de patró difús preservant l'uroteli de superfície. B) A major augment, les cèl·lules neoplàsiques presenten un patró discohesiu, morfologia monocitoide, plasmocitoide o amb cèl·lules en anell de segell, similars a les observades a la citologia.

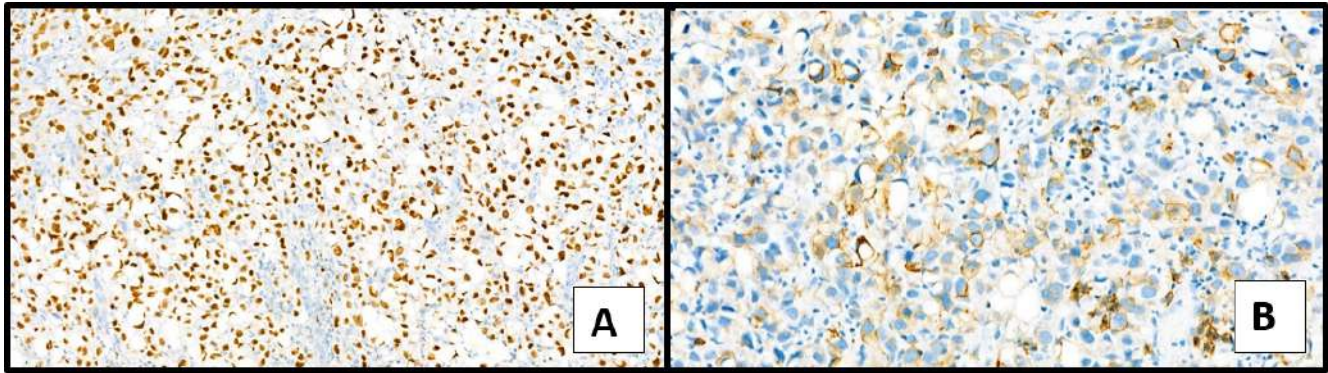


Figura 4. A) Positivitat nuclear per GATA3. B) Positivitat focal per CD138

La naturalesa epitelial del tumor es demostra per la positivitat per CK7 i CK20, essent també positius la CK34Be12, p63 i GATA3. La positivitat per a CD138 és variable entre els diferents estudis, oscil·lant entre el 70 i el 90%. Aproximadament, el 57% dels tumors perden expressió d'E-cadherina, la qual cosa explica el patró arquitectural "pobrament cohesiu" de les cèl·lules tumorals. Els marcadors limfoides són negatius, el que permet establir el diagnòstic diferencial amb aquesta entitat.

CONCLUSIONS

El carcinoma urotelial metastatitza més freqüentment a ganglis limfàtics regionals, donant-se també metàstasis a fetge, pulmons i ossos. Les metàstasis a líquid pericàrdic són molt infreqüents.

D'altra banda, els tumors que més metastatitzen a líquid pericàrdic són els de pulmó i mama. Les metàstasis de carcinoma urotelial representen menys de l'1%.

El carcinoma urotelial subtipus plasmocitoide és una variant poc freqüent que presenta un curs agressiu.

Dins de l'entitat carcinoma urotelial plasmocitoide existeixen tres morfologies cel·lulars diferents: monocitoides (les majoritàries en el nostre cas), plasmocitoides i cèl·lules en anell de segell. El fet de que les cèl·lules presentin una morfologia majoritàriament monocitoide va comportar un plus de dificultat diagnòstica al cas. Gràcies al correcte processament i gestió del material es van poder realitzar estudis immunocitoquímics que van permetre establir la naturalesa metastàtica de la tumoració. ■

Bibliografía

1. Bürgesser MV, Calafat P, Diller A, Metrebián S. Evolución inusual de un carcinoma urotelial variante plasmocitoide. *Rev Esp Patol*. 2014; 47(4): 231-234.
2. Peck JR, Hitchcock CL, Maguire S, Dickerson J, Bush C. Isolated cardiac metastasis from plasmacytoid urothelial carcinoma of the bladder. *Exp Hematol Oncol*. 2012 Jun 24;1(1):16
3. Alshahwan MI, Bin Dukhi MM, Alotaibi SN, Aldarrab R, Alhefdhi NA, Al Oudah N, Abumelha S. Plasmacytoid Variant Urothelial Cell Carcinoma: A Case of a Histological Variant of Urinary Bladder Cancer With Aggressive Behavior. *Cureus*. 2023 Mar 17;15(3):e36278
4. Karpathiou G, Mobarki M, Stachowicz ML, Hathroubi S, Patoir A, Tiffet O, Froudarakis M, Peoc'h M. Pericardial and Pleural Metastases: Clinical, Histologic, and Molecular Differences. *Ann Thorac Surg*. 2018 Sep;106(3):872-879.
5. Shinagare AB, Ramaiya NH, Jagannathan JP, Fennessy FM, Taplin ME, Van den Abbeele AD. Metastatic pattern of bladder cancer: correlation with the characteristics of the primary tumor. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Jan;196(1):117-22
6. Perrino CM, Eble J, Kao CS, Whaley RD, Cheng L, Idrees M, Hashemi-Sadraei N, Monn MF, Kaimakliotis HZ, Bandali E, Grignon D. Plasmacytoid/diffuse urothelial carcinoma: a single-institution immunohistochemical and molecular study of 69 patients. *Hum Pathol*. 2019 Aug;90:27-36.

RUEDA DE CASOS: CARCINOMA ADENOESCAMOSO DE PANCREAS

J. Martínez; I. Medina; Dra. A. Bueno; Dra. I. Costa. Ana Fernández Mármol; Xana Bernal Escoté
 Servicio de anatomía patológica de Centro Médico Teknon - Grupo Atrys;
 Barcelona

HISTORIA CLÍNICA

Mujer de 65 años que acude por malestar general. En los estudios de imagen se observa una lesión en cuerpo de páncreas y se decide realizar una ECO-PAAF (ecoendoscopia con punción) donde se objetiva una masa hipoeecogénica y heterogénea de 5.4x4x3cm sospechosa de neoplasia. Se procede a realizar la punción vía transgástrica.

Hallazgos citológicos:

En el ROSE ("rapid on site evaluation"), con la tinción de Diff-Quick, se observan células atípicas de aspecto epitelial. Se piden 3 pases para asegurar bloque celular.

En el screening citológico del Papanicolau y Diff-Quick, una vez ya en el laboratorio, podemos observar extensiones de fondo hemático constituidas por celularidad atípica dispuesta de forma aislada, con una relación núcleo-citoplasma aumentada, citoplasmas densos, núcleos aumentados de tamaño e irregulares.

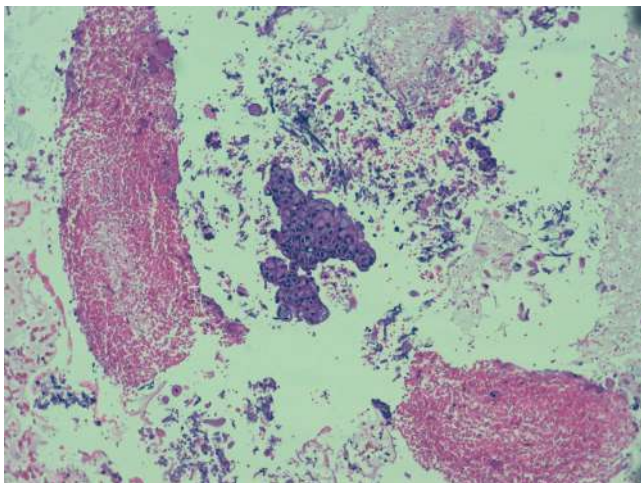


Figura 1. Bloque celular

Procedemos al estudio del bloque celular en el que encontramos abundante celularidad atípica que se dispone de forma aislada y en grupos. La mayoría de las células muestran núcleos irregulares con citoplasma amplio y eosinófilo, muchas de ellas con diferenciación escamosa. En cambio, se observan otros grupos de células caracterizadas por núcleos irregulares e hipercromáticos con presencia de vacuolas en el citoplasma.

Dados los hallazgos citológicos, pedimos pruebas complementarias de inmunohistoquímica que mostraron positividad para CK19 y CK5. Además, las células con diferenciación escamosa muestran positividad para p40.

Las células resultaron negativas para Cromogranina-A, Receptores de Estrógenos y p16.

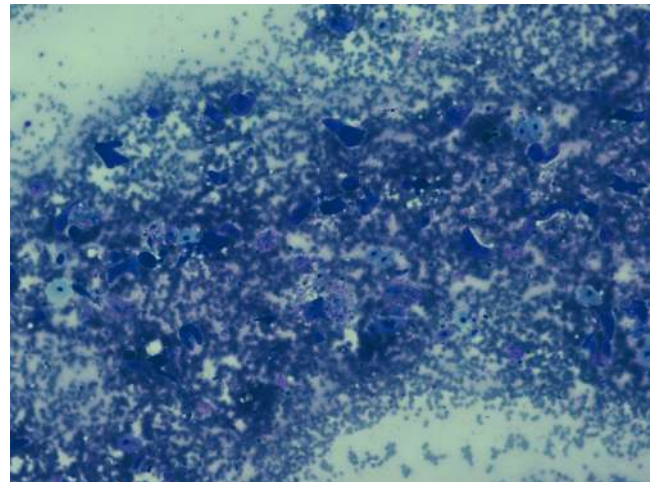


Figura 2. Diff-Quick

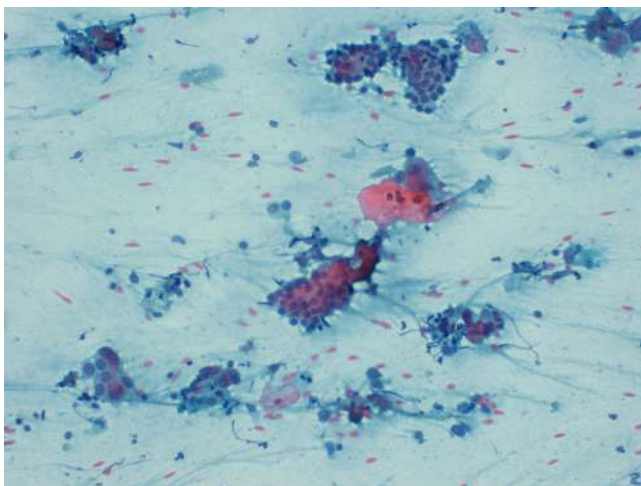


Figura 3. Detalle citológico

DIAGNÓSTICO

Una vez evaluados los resultados obtenidos, pudimos emitir el diagnóstico de:

CATEGORIA VI (Papanicolaou Society of Cytopathology)

POSITIVO PARA CÉLULAS MALIGNAS (ver descripción microscópica y comentario)

Comentario: el estudio citológico muestra la presencia de dos tipos celulares, unas células atípicas con diferenciación escamosa y unas células glandulares/ductales con vacuolas citoplasmáticas. Estos hallazgos son compatibles con la posibilidad de un carcinoma de páncreas de tipo adenoescamoso.

Más adelante, recibimos la pieza quirúrgica en la que pudimos observar una lesión tumoral de 52 mm en cuerpo de páncreas. En el estudio histológico se observa una lesión formada por una proliferación de células atípicas, con pleomorfismo y abundantes figuras de mitosis. Estas células se disponen formando ductos y glándulas irregulares con producción de mucina, siendo positivas inmunohistoquímicamente para Citoqueratina 19.

Además, se observa marcada diferenciación escamosa -representando aproximadamente el 50% de la lesión- formando nidos de células de citoplasmas amplios y queratinizados, con perlas córneas y áreas de necrosis. Dichas células muestran positividad inmunohistoquímica para Citoqueratina 5.

El diagnóstico definitivo en la pieza quirúrgica fue:

CARCINOMA ADENOESCAMOSO DE 52 mm CON PRESENCIA DE INVASIÓN PERINEURAL. (ESTADIAJE PATOLÓGICO: pT3N0).

DISCUSIÓN

El Adenocarcinoma ductal (clasificación OMS 2019) subtipo histológico carcinoma adenoescamoso es poco común (1-4%) y aparece en una edad media de 67 años.

Su componente escamoso debe ser igual o superior al 30% de la neoplasia, frecuentemente focal. Histológicamente se compone de estructuras glandulares con mucina extracelular o luminal asociada a un componente escamoso que se caracteriza por nidos sólidos de células poligonales con uniones intracelulares prominentes, citoplasma denso eosinófilo y grados variables de queratinización.

El perfil inmunohistoquímico escamoso expresa p63, p40 y CK5. El componente glandular expresa CK7 y CK19.

Casi todos tienen mutación para KRAS y TP53 y tienen un peor pronóstico.

El diagnóstico diferencial es, principalmente, con la pancreatitis crónica.

El pronóstico es pobre en estos pacientes ya que la supervivencia a 5 años para los adenocarcinomas ductales clásicos es 3-5%, y para la variante adenoescamosa es 5% a un año.

Realizar quimioterapia juntamente con la cirugía puede incrementar la supervivencia. ■

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 of the digestive system, 4th edition, volumen 3, 2010; Edited by Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND.

CARCINOMA ENDOMETRIAL TIPUS CARCINOMA SERÓS

Beatriu Domènech Grau; Ana Isabel Olmo Garcia; Ramon Bosch Príncipe; Laia Adalid Llansa

Hospital de Tortosa Verge de la Cinta; Tortosa

CAS CLÍNIC

Dona de 79 anys, menopàusica, amb obesitat i hipertensió arterial, que acudeix per metrorràgies. El TC toracoabdominal evidencia una gran massa tumoral parametrial dreta, que s'esté fins a vasos ilíacs externs i està en íntim contacte o engloba parcialment l'ovari dret, múltiples adenopaties supra i infradiafragmàtiques, nombrosos implants peritoneals i metàstasis hepàtiques, esplèniques i pulmonars. Citologia líquida cervicovaginal i biòpsia endometrial.

Troballes citològiques i histològiques

Extensió citològica amb presència de cèl·lules glandulars atípiques, disposades de manera aïllada o en agrupacions tridimensionals de morfologia pseudopapil·lar.

Aquestes cèl·lules presenten citoplasmes majoritàriament escassos o moderats, microvacuolats o vacuolats i, en menor proporció, amplis i densos, en ocasions amb neutròfils en el seu interior. Els nuclis són pleomòrfics, amb anisonucleosi, irregularitats de la membrana nuclear, cromatina en grumolls o casualment pàl·lida i nuclèol/s prominent/s. Presència d'abundant diàtesi tumoral i aïllades imatges suggestives de microcalcificacions.

Biòpsia endometrial constituïda per una idèntica proliferació epitelial atípica, disposada formant estructures papil·lars i glandulars complexes.

L'estudi immunohistoquímic realitzat sobre la biòpsia va demostrar positivitat intensa i difusa per p53 i p16, positivitat conservada per proteïnes reparadores de

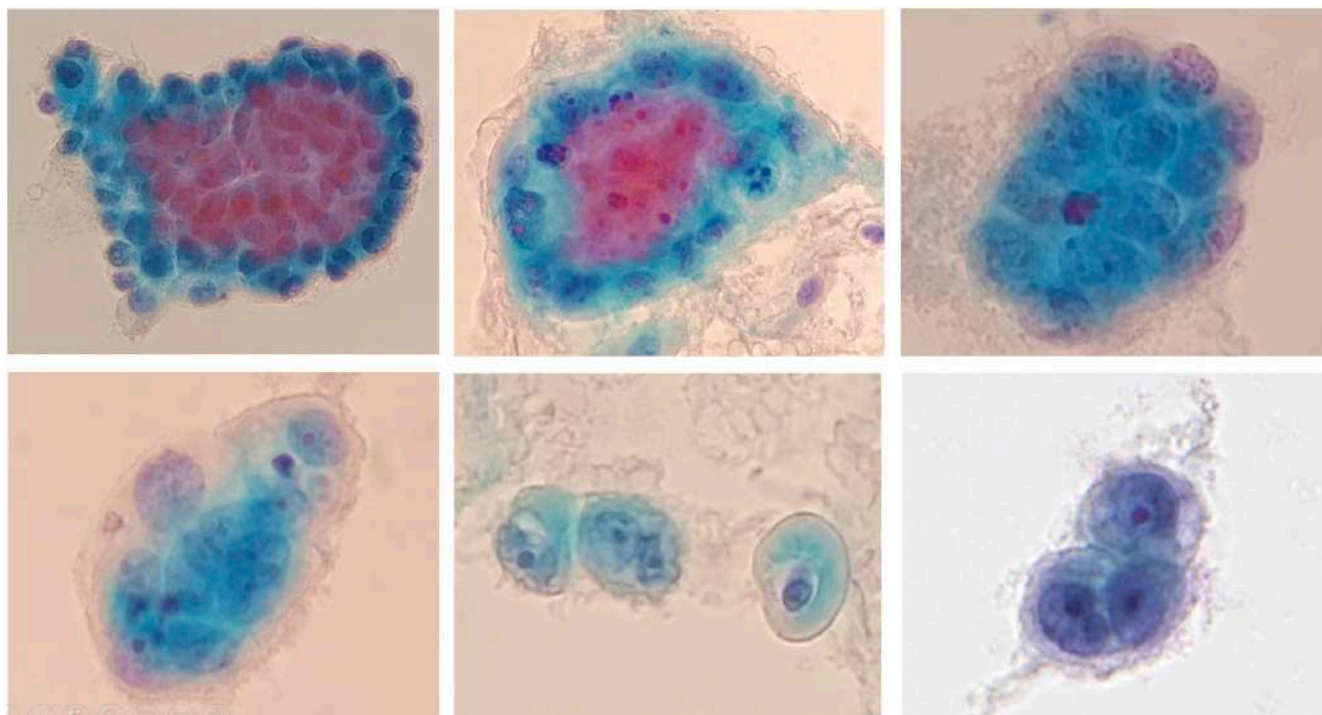


Figura 1. Citologia líquida cervicovaginal. PAP

l'ADN (PMS2, MSH6, MLH1 i MSH2), positivitat en el 90 % de la cel·lularitat tumoral per RE i per RP en el 10% i positivitat dèbil i difusa per PTEN. L'estudi molecular per detectar VPH d'alt risc va ser negatiu.

Donades les dades clíniques i les troballes en les tècniques d'imatge i en els estudis citològic, histològic, immunohistoquímic i molecular, el diagnòstic fou de: CARCINOMA ENDOMETRIAL, TIPUS SERÓS. Patró histològic predominant: papil·lar. Grau nuclear: III

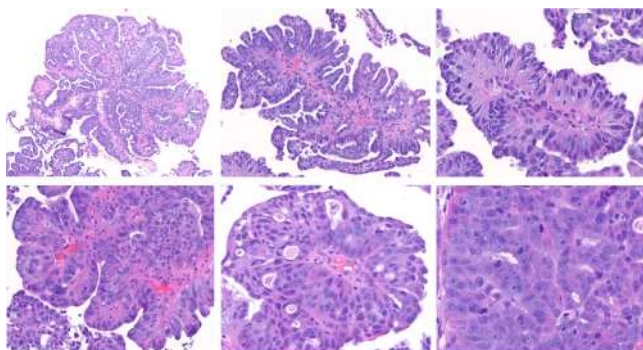


Figura 2. Biòpsia endometrial. H-E

DISCUSSIÓ

El carcinoma endometrial (CE) és la neoplàsia ginecològica maligna més freqüent en els països desenvolupats.

En els últims 30 anys s'ha produït un augment de la incidència, com a conseqüència d'un augment generalitzat dels factors de risc 1,2.

Factors de risc 2:

- Obesitat i malalties associades a síndrome metabòlica (diabetis, síndrome d'ovari poliquístic). EL CE és el tumor més fortament associat a l'obesitat. En dones amb IMC elevat el risc de càncer pot incrementar-se en més del 50%.
- Estats de hiperestrogenisme
 - Tractaments hormonals
 - Tumors productors d'hormones (tumors de la teca i de la granulosa)
 - Síndrome de Stein-leventhal
- Menopausa
- Tamoxifè: efecte agonista estrogènic sobre l'endometri. Duplicant el risc.

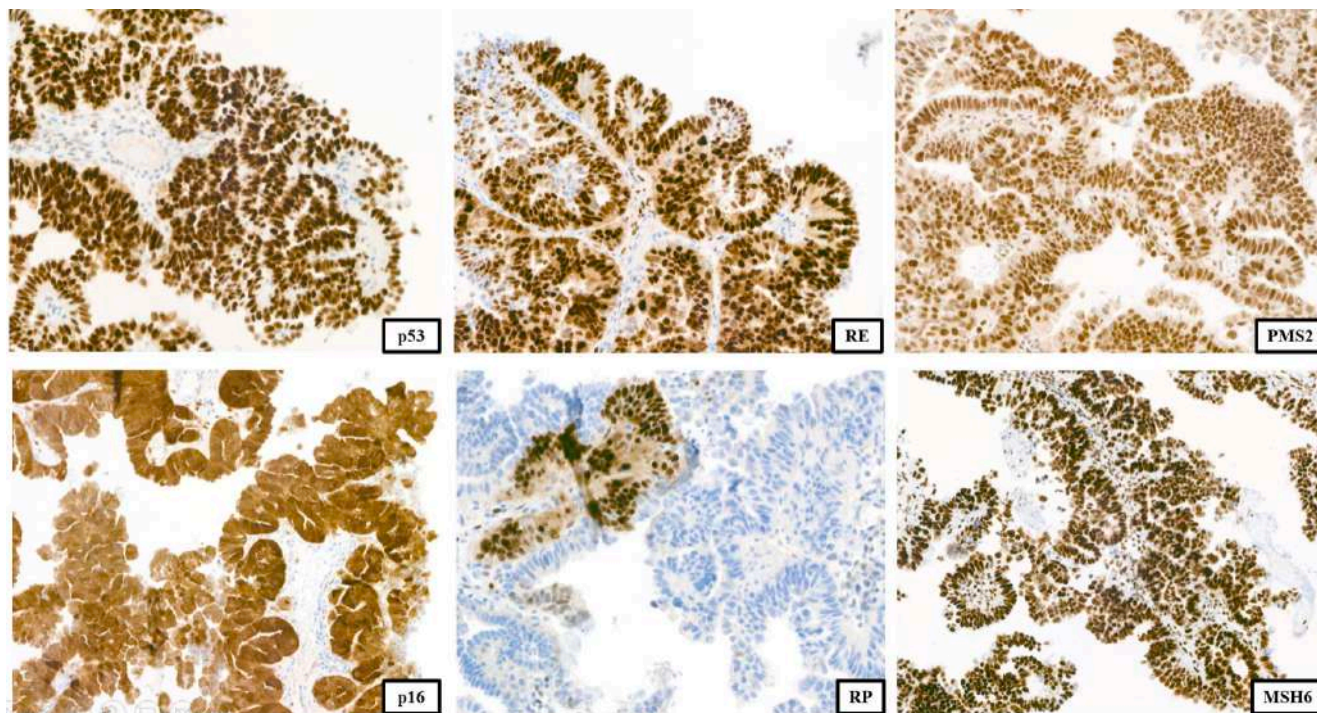


Figura 3. Estudi immunohistoquímic

RODA DE CASOS

El principal símptoma de sospita de neoplàsia endometrial és el sagnat genital anòmal (91% de prevalença de sagnat postmenopàusic, independent de l'estadi tumoral), especialment en pacients postmenopàusiques o amb factors de risc associats 2,3.

La majoria de les pacients són diagnosticades a partir dels 55 anys, però fins un 25% dels casos es diagnostiquen abans (5-6% 35-44 anys) 2.

La darrera classificació de la OMS descriu els següents tipus histològics 1,3,4:

- Carcinoma endometriode
- Carcinoma serós (CS)
- Carcinoma de cèl·lules clares
- Carcinoma indiferenciat/desdiferenciat
- Carcinoma mixt
- Carcinosarcoma
- Variants inusuals (mesonèfric-like, tipus mucinós gàstric/gastrointestinal i carcinoma escamós)

Els carcinomes endometrioides i els carcinomes serosos representen el 95% de tots els casos de CE. Els carcinomes serosos (CS) representen aproximadament el 10% de tots els carcinomes d'endometri, però són responsables de fins el 40% de totes les morts 2,3,5,6.

El CS sorgeix típicament en un context d'endometri atròfic o en un pòlip endometrial 2,4. Les dones afectades solen ser múltiples i tenir antecedents de carcinoma de mama i/o tractament amb tamoxifè 3.

El risc associat a obesitat és menor que en el carcinoma endometriode. Alguns casos s'associen a irradiació pèlvica prèvia 3.

Les metastasis extrauterines estan presents en el 40-50% dels casos, essent els ganglis limfàtics, la regió peritoneal i l'epipló les regions més freqüentment afectades 3.

L'aparència macroscòpica és variable 3.

A diferència dels adenocarcinomes cervicals en què s'obté una mostra directa, el diagnòstic citològic dels carcinomes endometrials està condicionat a la quantitat de cèl·lules exfoliades de manera espontània. Això es tradueix, generalment, en una menor quantitat de cel·lularitat tumoral en les extensions citològiques.

TIPUS HISTOLÒGIC	p53	p16	RE/RP	HNF-1β	Napsina	AMACR	PTEN	ARID1A	β-catenina nuclear	MMR	INI-1 o BRG-1	PAX8	Pan-CK	Altres
Adenocarcinoma endometriode, baix grau	WT	-	+	±	-	-	±	±	±	- (40-60%)	+	+	+	
Adenocarcinoma endometriode, alt grau	Anòmal a (25%)	-	+	±	-	-	±	±	±	- (40-60%)	+	+	+	
%Carcinoma serós	Anòmal a	+	±	-	±	-	+	+	-	+	+	+	+	
Carcinoma de cèl·lules clares	Anòmal a (30%)	-	-	+	+	+	+	±	-	±	+	+	+	
Carcinoma indiferenciat/desdiferenciat	WT	-	-	-	-	-	±	-	-	- (50-60%)	- (30%)	-	±	±CD138, ± marcadors neuroendocrins, ± e-caherina
Carcinosarcoma	Anòmal a	+	±	-	-	-	-	-	-	±	+	±	±	± miogenina
Mesonèfric-like	WT	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	±	+	± GATA3, TTF1, calretinina, CD10 (luminal)
Tipus gastrointestinal	WT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	
Carcinoma escamós	WT	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+ p63, p40

Taula 1. Carcinoma endometrial. Immunofenotips dels diferents tipus histològics 1,4

No obstant, en els CE les troballes citològiques depenen en gran mesura del grau tumoral. La quantitat de cèl·lules exfoliades augmenta amb el grau tumoral (CS per definició d'alt grau)^{6,7}.

Els CS presenten una morfologia similar als seus equivalents ovàrics: característiques morfològiques de neoplàsia d'alt grau (marcat pleomorfisme, macronucèols, ...), elevada activitat mitòtica, es poden observar calcificacions (p.e. Tipus Cossos Psammoma), ...^{5,6,7}.

Les extensions citològiques estan constituïdes per cèl·lules epitelials glandulars atípiques disposades generalment de manera aïllada o en agrupacions tridimensionals, amb o sense presència d'estructures papil·lars (característica no constant). Rarament es disposen en plaques bidimensionals. Els citoplasmes són d'escassos a moderats/amplis, d'aspecte làbil/clar (microvacuolats o vacuolats) o basofílics i densos; i els nuclis pleomòrfics (formes bisarras), hiper cromàtics, amb cromatina granular o, menys freqüentment, pàl·lida, amb irregularitats de la membrana nuclear i macronuclèol/s.

Normalment s'aprecia una elevada activitat mitòtica, diàtesi tumoral i cossos apoptòtics. En un terç dels casos s'observen Cossos de Psammoma^{3,5,6}.

A nivell histològic, s'observa nombrosa cel·lularitat epitelial atípica disposada característicament formant estructures papil·lars i/o glandulars complexes (almenys focalment). Típicament, les glàndules són allargades i irregulars amb espais luminals en forma d'esquerdes. Amb menor freqüència són similars a les del carcinoma endometriode (arrodonides i amb marges luminals llisos). Hi pot haver un patró de creixement sòlid. El CS pot ser un component del carcinoma mixt. Els tumors mioinvasius poden tenir un patró de glàndules obertes i sovint mostren una invasió prominent de l'espai limfovascular^{1,3,4}.

Pràcticament tots els CS mostren una expressió anòmala de p53 (sobrexpressió o patró null) i expressió difusa de p16, IMP3 i HMGA2. L'expressió de RE i RP és variable. A diferència del carcinoma endometriode de grau 3, la tinció aberrant per a PTEN, -catenina, ARID1A (BAF250a) i proteïnes reparadores és molt poc comú^{1,2,3,4}.

L'estudi molecular per detectar hrHPV és negatiu. La immensa majoria d'aquestes neoplàsies mostren mutacions del gen TP53, que es poden detectar mitjançant estudis moleculars o de manera indirecta per IHQ (p53). L'amplificació d'ERBB2 (HER2) és present en el 30% dels casos (tractament concret)⁸. Altres alteracions genètiques comuns impliquen els gens PIK3CA, PP2R1A i FBXW7. La presència de mutacions somàtiques i de línia germinal en BRCA augmenta el risc de desenvolupar aquest tipus de carcinomes^{1,2,3,4}.



Bibliografia

- 1- Turashvili G, Hanley K. Practical Updates and Diagnostic Challenges in Endometrial Carcinoma. Arch Pathol Lab Med. 2024; 148(1):78-98 doi: 10.5858/arpa.2022-0280-RA
- 2- Oncoguía SEGO: Cáncer de endometrio 2023: Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO; 2023
- 3- WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours [Internet; beta version ahead of print]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020 (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. vol. 4). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/34>
- 4- Murali R, Davidson B, Fadare O, Carlson JA, Crum CP, Gilks CB, et al. High-grade Endometrial Carcinomas: Morphologic and Immunohistochemical Features, Diagnostic Challenges and Recommendations. Int J Gynecol pathol. 2019; 38 (1):40-63 DOI: 10.1097/PP.0000000000000491
- 5- Wright CA, Leiman G, Burgess SM. The Cytomorphology of papillary Serous Carcinoma of the endometrium in Cervical Smears. Cancer Cytopathology. 1999; 87 (1):12-18 DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19990225)87:1<12::aid-cnrc3>3.0.co;2-u
- 6- Park J-Y, Kim HS, Hong SR, Chun IK. Cytologic Findings of Cervicovaginal Smears in Women with Uterine Papillary Serous Carcinoma. J Korean Med Sci. 2005; 20:93-97 DOI: 10.3346/jkms.2005.20.1.93
- 7- Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. Third edition. Chicago: Springer; 2015
- 8- Buza N. HER2 Testing in Endometrial Serous Carcinoma: Time for Standardized Pathology Practice to Meet the Clinical Demand. Arch Pathol Lab Med. 2021;145(6):687-691 DOI: 10.5858/arpa.2020-0207-RA

METÀSTASI DE CARCINOMA SECRETOR DE PARÒTIDA EN GANGLI MEDIASTÍNIC

Abraham Lozano; Garazi Allende; Noemí Àlava; Marta Serra; Cristina Pariente; Carme Dinarès; Carmela Iglesias
Hospital Universitari Vall d'Hebron;

CAS CLÍNIC

Dona de 43 anys, amb antecedents de parotidectomia superficial dreta per la qual se li va administrar tractament amb radioteràpia. Durant un dels controls rutinaris realitzats, es varen visualitzar per TC de tòrax, diverses adenopaties hipermetabòliques: La Subcarinal de 14 mm i la del lligament pulmonar dret d'11 mm de nova aparició. A arrel de les troballes descrites es realitza PAAF amb ROSE de l'adenopatia mediastínica subcarinal, mitjançant ecobroncoscòpia.

Material i mètodes

S'obtenen sis extensions en Papanicolau, sis en Diff-Quick i un bloc cel·lular.

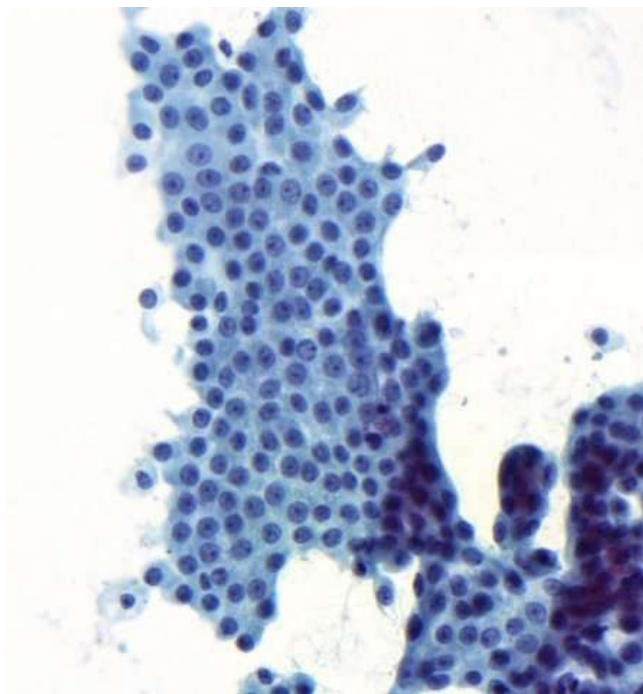


Figura 1. Detalle citològic (I)

Troballes citològiques

Les extensions mostraven un fons limfocític i estaven constituïdes per abundant cel·lularitat d'aspecte epitelial, que es disposen en grups o plaques cohesives, en monocapa o llençols, d'altres agregats formen glàndules o pseudopapil·les i estructures pseudoacinars. Les cèl·lules tenen citoplasmes amplis i granulars amb nuclis rodons centrals i nuclèols prominents únics (figura 1,2,3,4). Les tècniques immunocitoquímiques mostren positivitat per a S100, SOX10, Mamaglobina focalment positiva, Gatta3 i FISH NTRK3 amb un índex del 70%. (figura 5,6,7,8,9)

Diagnòstic

Metàstasi de Carcinoma Secretor de paròtida

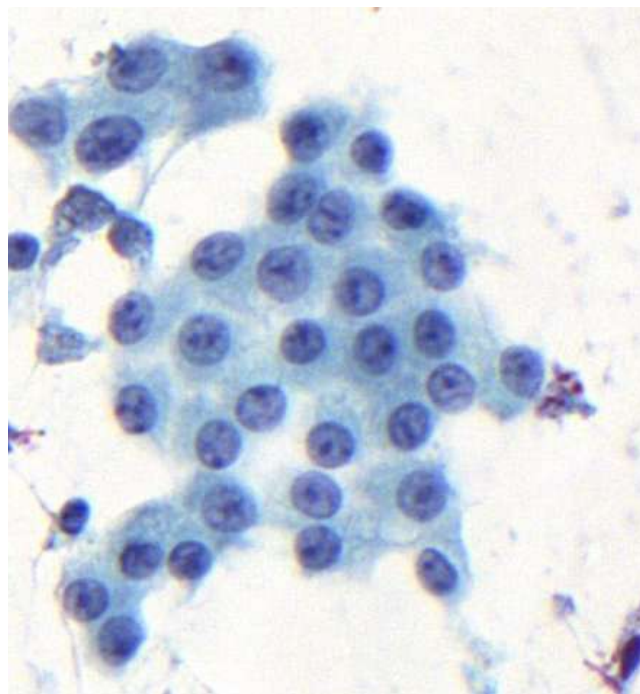


Figura 2. Detalle citològic (II)

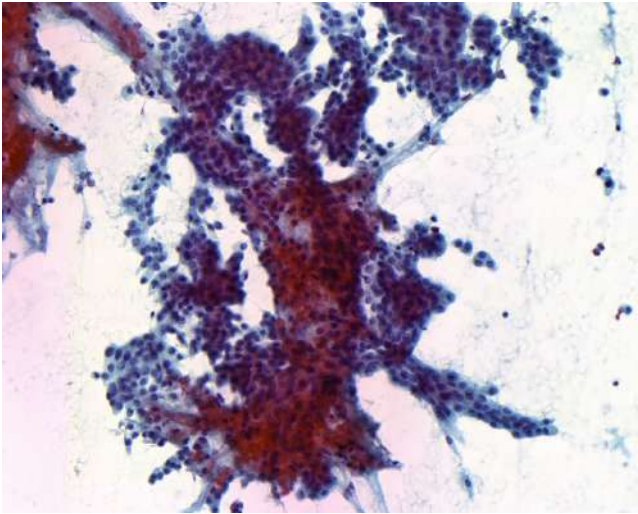


Figura 3. Detalle citológico (III)

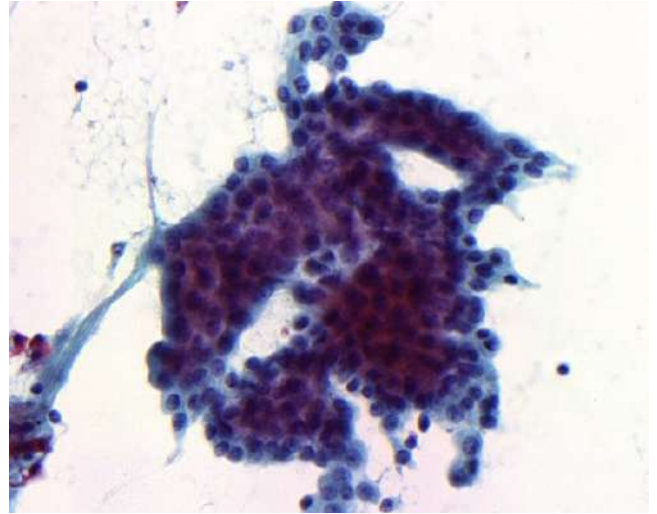


Figura 4. Detalle citológico (IV)

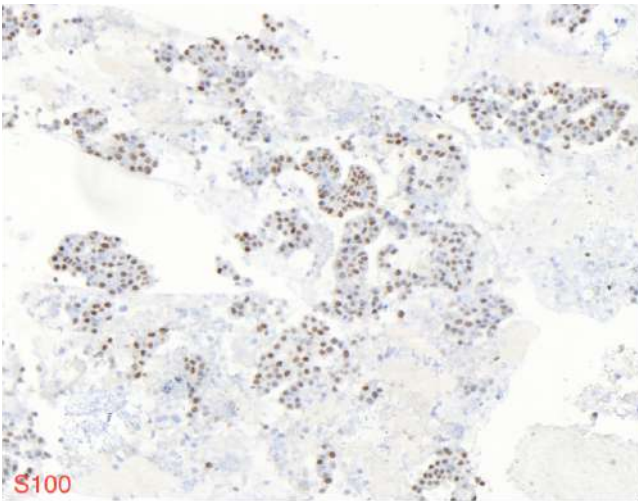


Figura 5. S100

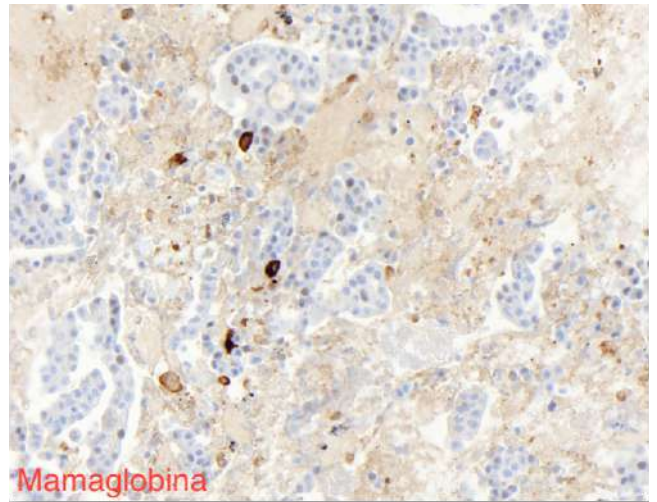


Figura 6. Mamaglobina

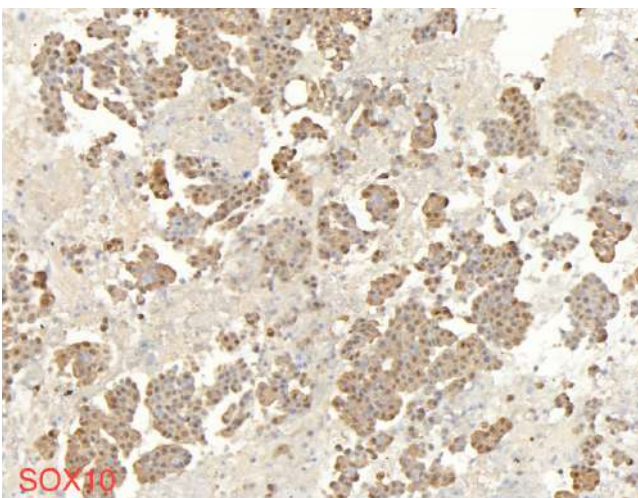


Figura 7. SOX10

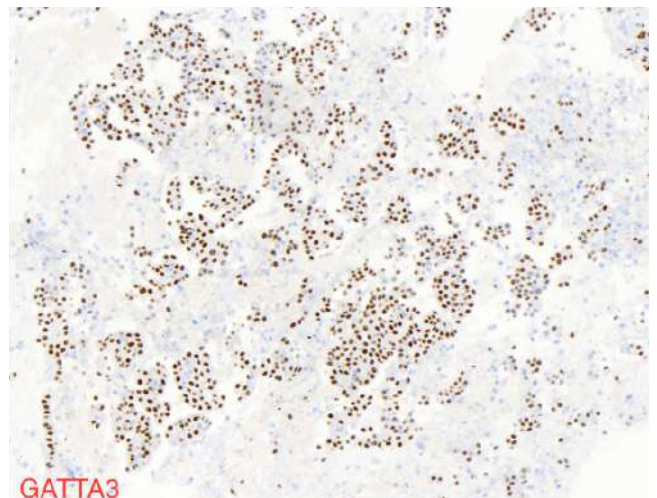


Figura 8. GATA3

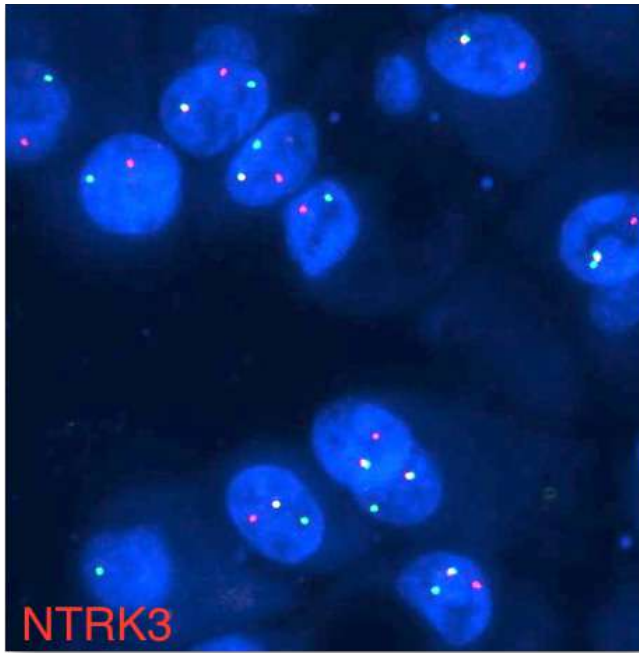


Figura 9. NTRK3

DISCUSSIÓ

El carcinoma secretor de paròtida és un tumor poc freqüent, el 76 % es dona a la paròtida i rarament en glàndules salivals menors, té un comportament clínic agressiu i el rang d'edat varia entre els 5 i els 87 anys. Cursa com una massa indolora i de creixement lent amb taxes de recurrència de menys del 10%, té una supervivència global a 10 anys del 95%. El 80% dels casos presenten fusions del ETV6 i NTRK3. Hi han pocs casos reportats i no existeixen estudis determinants que permetin establir un pronòstic, la ressecció dels marges oncològics adequats constitueixen el pilar fonamental del tractament.

CONCLUSIONS

Es important tenir a l'abast tota la informació clínica i tenir en compte els antecedents dels pacients per poder establir un diagnòstic precís. ■

Bibliografia

1. El-Naggar AK, John KC Chan, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO Classification of head and neck tumors. Fourth edition.
2. Faquin WC, Rossi ED, Baloch Z, Barkan GA, Foschini MP, Kurtycz DF, Puztaszeri MP, Viel P, Associate editors. The Milan system for Reporting Salivary Gland cytopathology, Second edition.
3. Faquin WC, Powers CN. Introduction to FNA and salivary gland neoplasia. En: Syed ZA, Douglas PC, Yener SE, editores. Salivary gland cytopathology. New York: Springer Science.

MEMTÀSTASI CARCINOMA LOBEL·LAR A VAGINA

Salma Al Galmaue El Masoudi; Gisela Margarit Torras; Daniel Badia Jobal; Montse Sardà Roca; Maria Alejo Sánchez.
 Consorci Hospitalari de Vic ; Vic

INTRODUCCIÓ

Els tumors vaginals malignes presenten una incidència baixa i la gran majoria dels tumors acostumen a ser metàstasi. Per aquest motiu us presentem un cas de metàstasi d'un Carcinoma de mama tipus lobel·lar a la vagina.

CAS CLÍNIC

Dona de 65 anys amb antecedents de neoplàsia de mama fa més de 10 anys i diagnòstic de bufeta hiperactiva, que acut al 'hospital per sondatge. Durant l'exploració física es detecta una massa a la cara anterolateral i posterior dreta de la vagina. Aquesta lesió es mostra dura, friable i sagnant. A la RMN s'observa que la massa presenta unes dimensions de 4,8x2,7x3 cm. Se li realitza una citologia vaginal, que es processa en ThinPrep i una biòpsia amb trucut concomitant.

Troballes citològiques

A l'extensió vaginal s'identifica un fons net on es localitza una població cel·lular escamosa sense alteracions morfològiques i una població de cèl·lules petites d'aspecte glandular disposades en petits grups discohesius i aïllades.

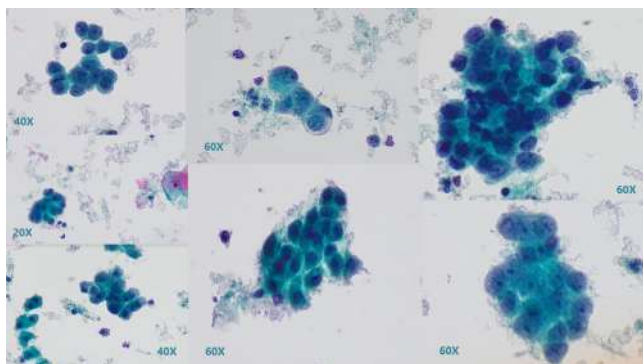


Figura 1. Població cel·lular maligna detectada en la citologia. Citologia Thinprep PAP.

La població glandular presenta característiques morfològiques atípiques, monomorfisme i augment de la relació nucli/citoplasma. Els nuclis són rodons amb hiper cromàsia variable, membrana nuclear regular llisa i nuclèol prominent. El citoplasma és escàs i basòfil.

Amb aquestes característiques citològiques es realitza el diagnòstic: Positiu per a cèl·lules malignes. Es va plantejar si es tractava d'un tumor primari o metàstasi, però al no disposar de bloc cel·lular s'impossibilita fer immunocitoquímica.

Troballes histològiques

A la biòpsia es va identificar una infiltració neoplàstica constituïda per cèl·lules de mida petita amb escassa atípia que es distribuïa de manera difusa i en filera amb mínima desmoplàsia.

Es realitzen tècniques immunohistoquímiques observant-se:

- Positivitat per:
 - o Receptors d'estrògens i progesterona positius.
 - o CK-7 positiva en cèl·lules tumorals.

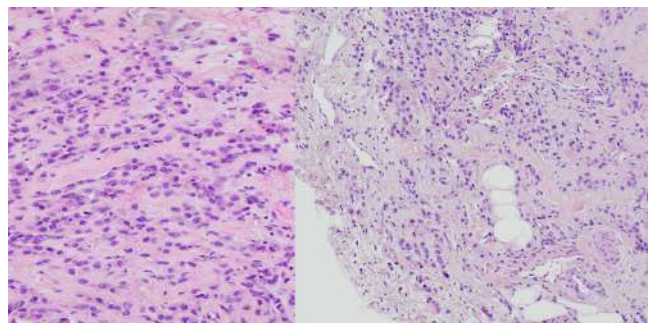


Figura 2. Biòpsia massa vaginal, HE.

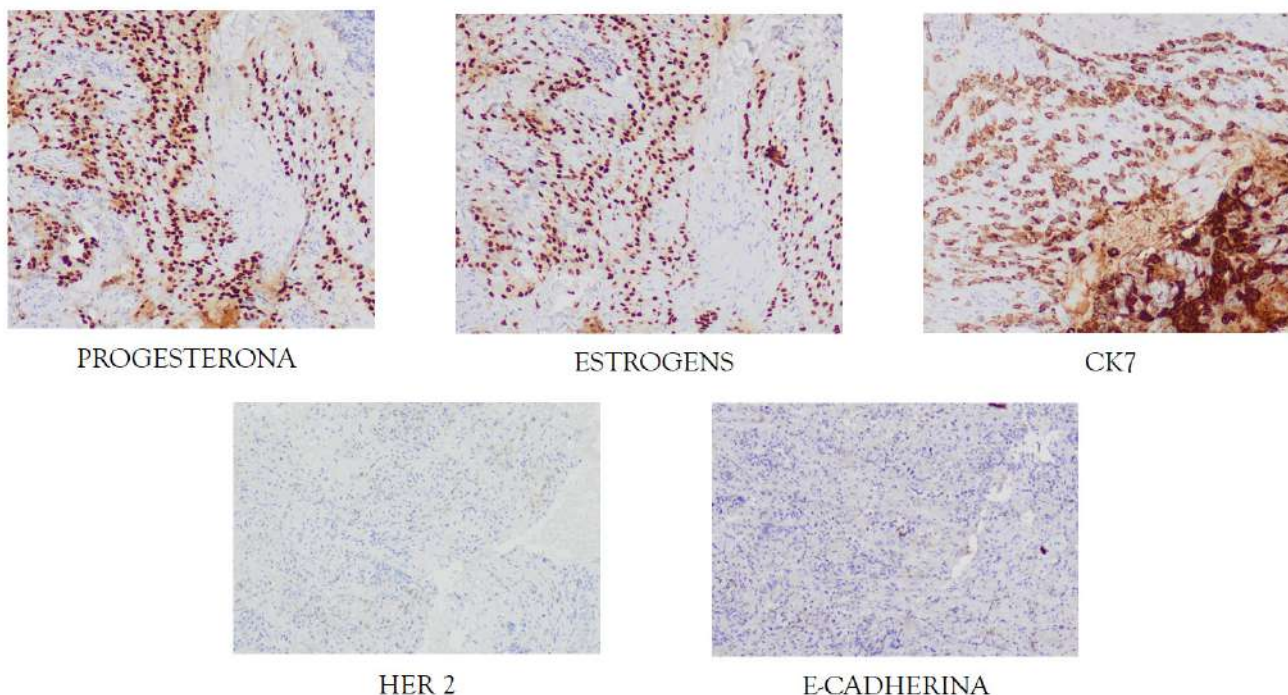


Figura 3. Panell immunohistoquímic realitzat a la biòpsia.

- o KI-67 2% de nuclis positius.
- Negativitat per:
 - o E-cadherina.
 - o Her2-NEU.

Amb les característiques morfològiques, el perfil immunohistoquímic i la història clínica es va fer el diagnòstic: COMPATIBLE AMB METÀSTASI DE CARCINOMA LOBEL·LAR PREVI CONEGUT.

DISCUSSIÓ

Els tumors primaris de vagina tenen una incidència d'1-2%, aquests només poden ser diagnosticats quan no hi ha evidència clínica o histològica de lesió cervical o vulva en els últims 5 anys. Un 90% dels tumors primaris són Carcinomes escamosos i un 10% són adenocarcinomes (ADCA). Els limfomes, sarcomes i melanomes són extremadament infreqüents. Dins dels ADCA primaris de vagina tenim: l'ADCA Associat a HPV, l'ADCA Cèl·lula clara, l'ADCA Endometrioides, l'ADCA Mucinos tipus gàstric, l'ADCA Mucinos tipus intestinal, l'ADCA Mesonephric i el Carcinosarcoma.

Malgrat que la incidència de metàstasis a la regió genital femenina és molt baixa, sobretot a la regió vaginal, cal tenir en compte que el 80% dels tumors vaginals són

metàstasi (endometri, trofoblaste, ovari, limfoma, mama) o secundaris (cèrvix i vulva) d'altres tumors.

En el nostre cas la valoració citològica inicial va ser positiu per a cèl·lules malignes, però ens recordava a un ADCA. Donat que els ADCA primaris de vagina no tenen cap característica citològica específica i presenten una baixa incidència vam sospitar d'una metàstasi, però no disposàvem d'un bloc cel·lular per a fer un diagnòstic més precís. Així que a posteriori vam realitzar una revisió de la citologia amb la histologia concomitant on vam poder detectar que la cel·lularitat atípica presentava una morfologia i un patró molt similar. Concloent, que es tractava de la metàstasi del carcinoma de mama.

El carcinoma lobel·lar té una incidència del 10-15% dels carcinomes de mama, aquests en un 30-50% donen metàstasi principalment als ossos entre altres localitzacions (figura 4). El Carcinoma lobel·lar és més freqüent que metastatitzi al tracte genital femení que el Carcinoma ductal o no especificat, però aquesta localització no deixa de ser una metàstasi infreqüent. Es denomina metàstasi infreqüent quan presenten una freqüència metastàtica <1%. Aquestes localitzacions són: el sistema nerviós, òrgans i glàndules secretores i òrgans ginecològics.

Normalment, quan es dona una metàstasi infreqüent és després dels anys i després que s'hagi donat alguna de les metàstasis freqüents, com en aquest cas.

RODA DE CASOS

La nostra pacient ja presentava una metàstasi en os i ganglis quan es va diagnosticar el tumor primari, localitzacions freqüents on acostuma a fer metàstasi el Ca lobel·lar.

Ossos	40-50%
Fetge	20-30%
Pulmó	15-20%
Ovari i Úter	10-15%
Tracte Gastrointestinal	6-18%

Figura 4. Taula de la freqüència de metàstasi del Carcinoma lobel·lar.

CONCLUSIONS:

Es indispensable disposar d'una bona història clínica, i sempre que sigui possible revisar el material cito-histològic previ del pacient.

Es recomana realitzar un bloc cel·lular per realitzar tècniques immunocitoquímiques i donar un diagnòstic més precís. ■

Bibliografia

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 4). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/34>.
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 2). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/32>.
3. Rosa Di Micco; Letizia Santurro; Maria Luisa Gasparri; Veronica Zuber; Enrico Fiacco, Guglielmo Gazzetta; Chanel Elisha Smart; Alice Valentini; and Oreste Davide Gentilini. Rare sites of breast cancer metastasis: a review. *Transl Cancer Res.* 2019 Oct; 8(Suppl 5): S518–S552. Doi: 10.21037/tcr.2019.07.24
4. Pineda A; Sall S. Metastasis to the vagina from carcinoma of the breast. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1998 Nov;27(7):714-7 PMID: 671397.
5. Filippo Bellati; Innocenza Palaia; Maria Luisa Gasparri; Angela Musella and Pierluigi Benedetti Panici. First case of isolated vaginal metastasis from breast cancer treated by surgery. *BMC Cancer* 2012;12:479. 10.1186/1471-2407-12-479 Doi: 10.1186/1471-2407-12-479.
6. Nayar, R. and Wilbur, D.C. (Eds.) *The Bethesda System for reporting cervical cytology: Definitions, criteria, and explanatory notes.* Third Edition. USA. Springer, 2015. ISBN 978-3-319-11073-8.



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:** 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:** 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 número de figures o taules. El format serà lliure per adaptar-se a la presentació del tema.

Treballs de la Roda de Casos

Tindran una extensió màxima de 6.000 caràcters (1.000 paraules aprox) amb un total de 4 figures o taules i un màxim de 10 referències bibliogràfiques. Seccions:

- **Títol:** d'unes 15 paraules o 90 caràcters aproximadament.
- **Autors:** Nom i cognoms de cadascun dels autors.
- **Institució:** Nom complet del centre de treball.
- **Correu electrònic:** Correu electrònic de l'autor a qui han d'enviar-se les galerades.

- **Cos del text:** Introducció, Cas clínic (on es descriuran: història 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 número 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

SOCIETAT
CATALANA
DE CITO
PATOLOGIA

