

METÀSTASI DE TUMOR D'ORIGEN DESCONEGUT: DEBUT EN LÍQUID ASCÍTIC

Xavier Ara Mancebo¹; **Rosa Lisset Palhua Flores**¹; **Stefany Gisela Flores Aparco**¹; **Ferran Costa Flo**¹; **Núria Mora Graupera**¹; **M. Dolors del Hoyo Pastor**²; **Lourdes Bladé Vidal**³; **Carme Dinarès Fernàndez**⁴; **Montserrat Llobet Roma**¹.

¹Hospital de Palamós: servei d'Anatomia Patològica, ²servei de Radiologia i ³servei de Medicina Interna; ⁴Hospital Universitari de la Vall d'Hebron, servei d'Anatomia Patològica.

INTRODUCCIÓ

La citologia és especialment útil a l'hora de detectar malignitat en casos de sospita clínica. En cas d'una neoplàsia coneguda o ja detectada clínica o radiològicament, sol tenir un rendiment elevat i permet fer una aproximació diagnòstica. En casos de tumors d'origen desconegut (TOD), la realització de tècniques immunohistoquímiques pot ajudar a filiar el tumor i establir-ne l'origen, sempre amb correlació clinicoradiològica.

Presentem el cas d'un líquid ascític en una pacient sense tumor primari conegut i sense orientació de l'origen de la neoplàsia detectada en la mostra, que considerem d'interès per les dificultats que van sorgir a l'hora de filiar la malaltia oncològica i, en conseqüència, establir el maneig posterior.

CAS CLÍNIC

Dona de 73 anys, fumadora i bevedora, amb antecedents d'asma, MPOC, dislipèmia i portadora de virus de l'hepatitis B, que consulta a urgències per malestar general, debilitat, astènia, dificultat respiratòria i diarrea de tres dies d'evolució, amb possible síncope. Per hemocultius i urocultiu positius per a *E. coli*, s'orienta com a sèpsia d'origen urinari en pacient MPOC i ingressa a Medicina Interna. Se li realitzen diverses proves d'imatge (ecografia i TC abdominal), on destaca ascites i vessament pleural, que s'atribueixen a descompensacions de les patologies de base de la pacient. Es remet líquid ascític.

A les preparacions citològiques (Figures 1 i 2) s'observa un líquid hipercel·lular en el qual predominen abundants cèl·lules soltes discohesives "en llençol", de mida mitjana/gran. Mostren nuclis arrodonits però

irregulars, alguns amb indentacions marcades, d'altres amb pleomorfisme obert, i presenten cromatina grollera, amb cromocentres i nuclèols ocasionals poc evidents.

Els citoplasmes són relativament escassos i d'aspecte microvacuolat, amb membrana ben definida. Destaquen freqüents figures de mitosi i cossos apoptòtics. El fons és lleument inflamatori, amb escassos limfòcits i ocasionals neutròfils. En el bloc cel·lular s'observen les mateixes troballes que a les preparacions citològiques.

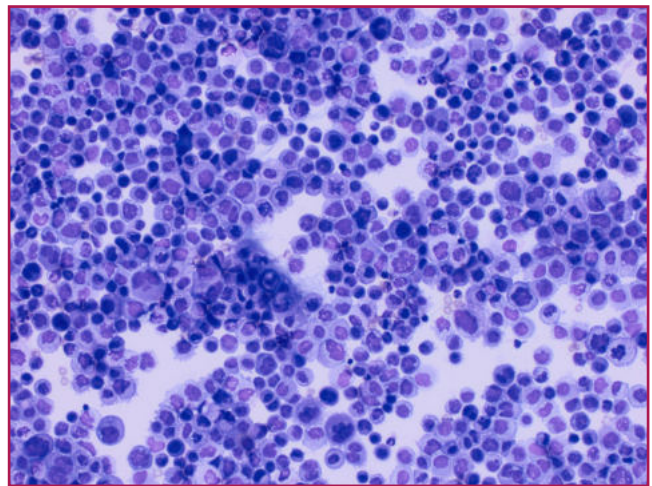


Figura 1. Tinció de May-Grünwald-Giemsa, citocentrifugat (20x): Preparació amb abundants cèl·lules de mida mitjana i gran (compareu amb les cèl·lules inflamatores acompanyants), discohesives i amb cert emmollament, de nuclis augmentats, heterocromàtics i morfologia diversa. Els citoplasmes són relativament escassos i microvacuolats. Presència de mitosis atípiques.

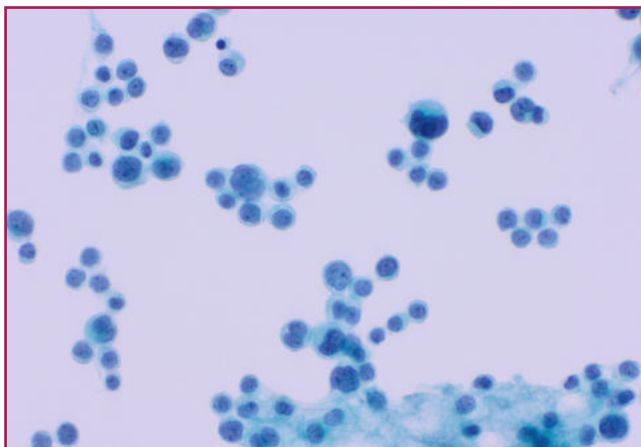


Figura 2. Tinció de Papanicolau, citologia líquida (x40): Detall cel·lular a més augment, amb alguns nuclis polilobulats, amb indentacions o d'aspecte binucleat, i d'altres més regulars. S'aprecien nuclèols i cromocentres en la cromatina granular.

Davant d'una morfologia tan inespecífica, en un primer moment es realitzen, en el material del bloc cel·lular, marcadors limfoides (CD20 i CD3), mesotelials (calretinina i WT1) i epitelials (Ber-EP4) per valorar els elements cel·lulars presents a la mostra i fer una primer

aproximació dintre del nostre diagnòstic diferencial inicial (limfoma vs. mesotelioma vs. carcinoma). En el resultat d'aquest panell, les cèl·lules neoplàsiques expressen Ber-EP4, mentre que la calretinina i el WT1 ressalten algunes cèl·lules mesotelials i els marcadors limfoides posen de manifest un discret infiltrat inflamatori amb predomini de limfòcits T.

Ampliem l'estudi per filiar l'origen del carcinoma, que de moment no té orientació clínica ni radiològica, amb citoqueratines (CK7 i CK20), CDX2, TTF-1 i GATA3. CK7 i GATA3 resulten positius, orientant cap a neoplàsia de mama, i decidim completar l'examen amb d'altres marcadors específics; s'observa positivitat per receptors d'estrògens i de progesterona i mamoglobina, sent negatius: GCDFP-15, HER2 i E-cadherina.

Així, emetem el diagnòstic de líquid ascític positiu per a cèl·lules malignes, probable metàstasi de carcinoma, amb perfil immunohistoquímic compatible amb origen primari a mama entre d'altres, en el context clínic adequat.

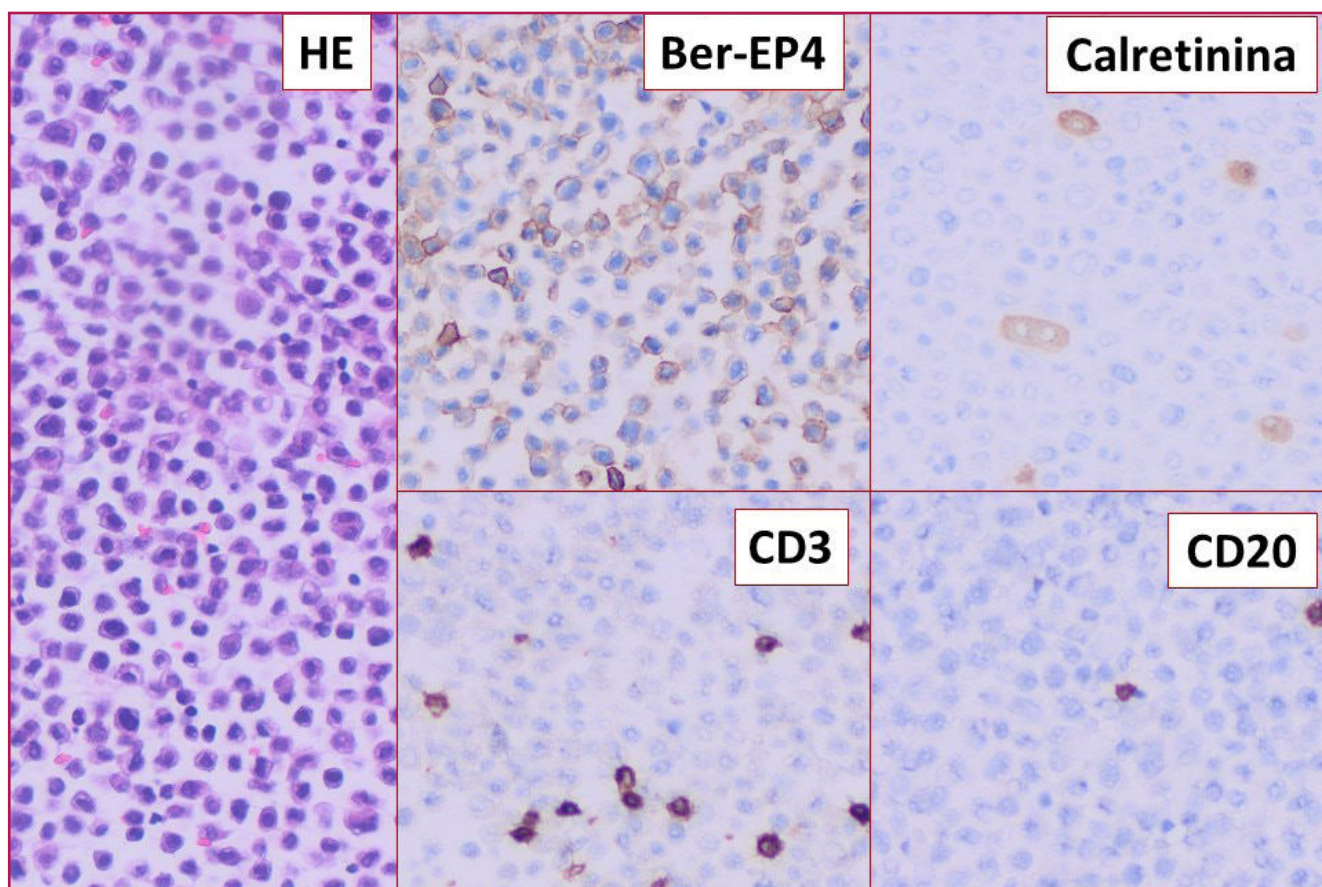


Figura 3. En el bloc cel·lular es veu la mateixa cel·lularitat en llençol. Les tècniques immunohistoquímiques del primer panell demostraven la presència de cèl·lules epitelials (Ber-EP4), mentre que les cèl·lules mesotelials (calretinina) eren escasses i el component limfocitari era discret i de predomini T (CD3>CD20) (x20).

RODA DE CASOS

Paral·lelament, la pacient es visita al servei de Ginecologia i palpen una zona indurada poc definida a mama dreta, d'uns 3cm, i una altra àrea sospitosa a l'aixel·la ipsilateral.

Es presenta el cas en el comitè oncològic de Ginecologia i, davant de proves radiològiques (mamografia, ecografia i TC) negatives, es proposa realitzar PET-TC. La pacient declina fer-se més proves i passa a cures pal·liatives, sent èxitus al cap de poques setmanes.

DISCUSSIÓ

Els vessaments de cavitats poden ser la presentació de TOD en més de la meitat de líquids positius. La morfologia sol ser poc específica i calen estudis immunohistoquímics per filiar-ne l'origen o per confirmar que es tracta de metàstasi d'un tumor ja conegut i no d'una segona neoplàsia primària.(1,2)

En el nostre cas, la morfologia, amb cèl·lules discohesives i sense trets distintius, obria un diagnòstic diferencial molt ampli. Generalment, l'abordatge immunohistoquímic d'un TOD es sol fer amb un panell que inclou citoqueratines d'ampli espectre, S100, CD45 i vimentina per establir si es tracta, respectivament, de carcinoma, melanoma, limfoma o sarcoma.(3)

En el nostre cas, adaptant-nos a una mostra citològica de líquid ascític, l'enfocament fou més pragmàtic i vam optar per caracteritzar les possibles poblacions representades, fent el diagnòstic diferencial entre mesotelioma vs. adenocarcinoma vs. limfoma. Amb un Ber-EP4 positiu i la resta de marcadors posant de manifest els elements acompanyants, sabem que probablement ens trobem davant d'un carcinoma; en aquest punt, la combinació de CK7 i CK20 permet fer una aproximació a l'origen del tumor.

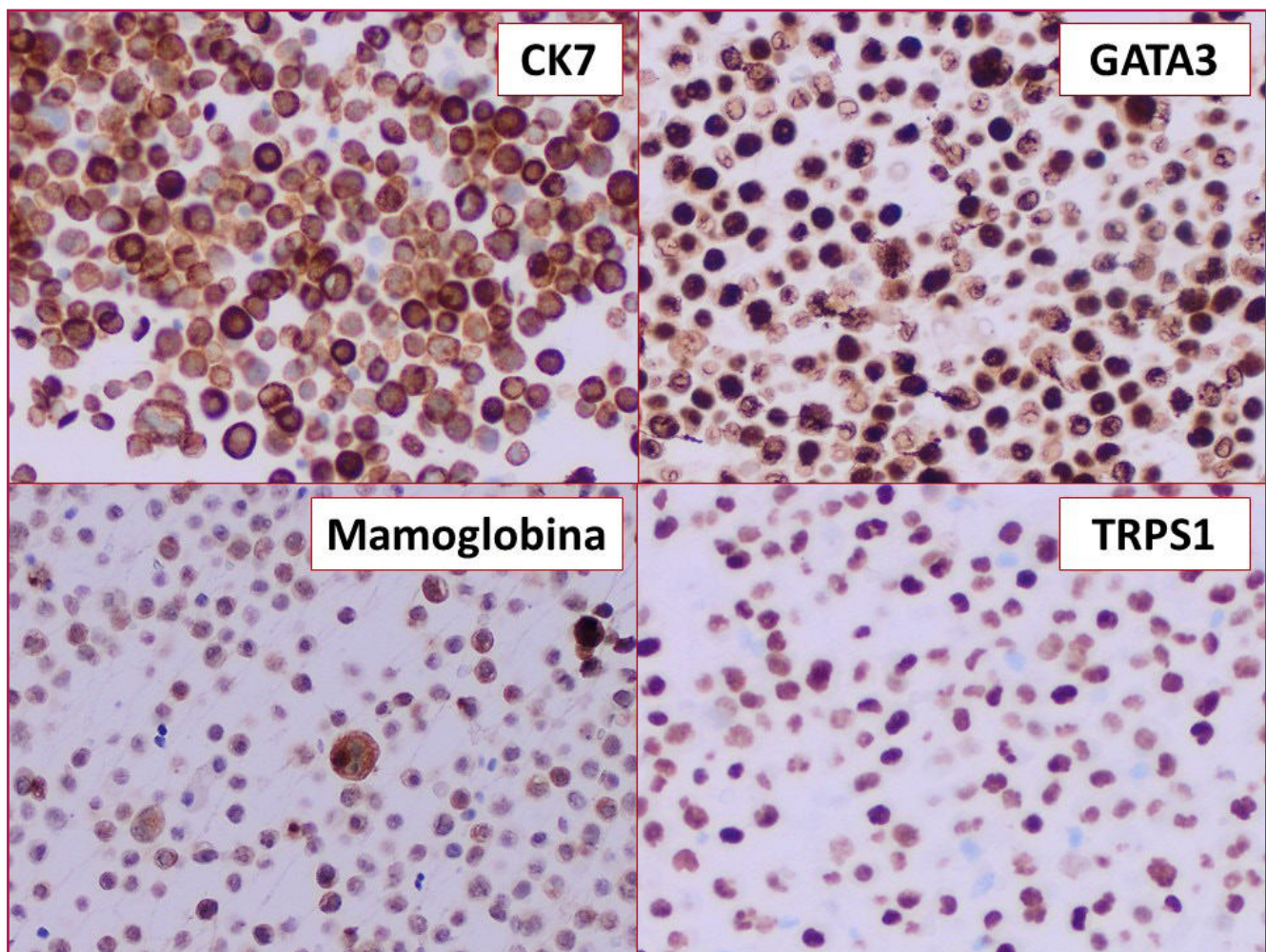


Figura 4. En ampliar l'estudi immunohistoquímic, l'expressió de CK7, GATA3, mamoglobina i TRPS1 apunta a un origen mamari del carcinoma, interpretat conjuntament amb la resta de marcadors (x20).

La coexpressió de CK7 i GATA3, amb CK20 negativa, orientava a un origen mamari (sense poder descartar un tumor de glàndula salival o d'annex cutani, menys probables clínicament), concordant amb l'expressió de receptors hormonals i mamoglobina realitzats posteriorment.

En TOD és molt important la correlació clínica i radiològica amb les troballes anatomopatològiques.

En el nostre cas, tot i que la sospita per citologia era alta, l'absència de tumor per radiologia no va permetre arribar a un diagnòstic definitiu. En dones, el debut en líquid ascític és principalment en carcinomes d'ovari, mentre que la presentació de la neoplàsia mamària en líquids de cavitats sol ser en pleura o pericardi.⁽¹⁾ No es va obtenir líquid pleural ja que el líquid ascític permetia descartar descompensació hepàtica i infecció.

La negativa de la pacient a realitzar la PET-TC o qualsevol altra prova va impossibilitar localitzar la neoplàsia d'origen, realitzar una biòpsia dirigida per classificar histològicament la lesió (sospita de carcinoma lobel·lar pleomòrfic de mama en aquest context) i establir un tractament més dirigit. Per interès científic, recentment vam sol·licitar la tècnica immunohistoquímica TRPS1 en un centre extern, un nou marcador que té una alta sensibilitat i específic per a origen mamari. (4,5) Va resultar positiu, recolzant de nou la nostra sospita.

Per últim, volem remarcar la utilitat de la citologia a l'hora de detectar malignitat i de fer una aproximació a l'origen del tumor. La dificultat diagnòstica d'aquest cas rau en la manca de correlació clinicoradiològica. ■

Bibliografia

1. Takano GHS, Amorim RF, Ferreira VM, Vianna LMS, de Castro TMML, Carneiro MV, Oliveira ÍA, Motoyama AB, Carneiro FP. Initial panel of immunocytochemical markers for identification of primary carcinoma site for effusions and peritoneal washings from women. *Int J Clin Exp Pathol*. 2022 Apr 15;15(4):191-200. PMID: 35535203; PMCID: PMC9077109.
2. Doxtader EE, Chute DJ. Evaluation of Carcinoma of Unknown Primary on Cytologic Specimens. *Surg Pathol Clin*. 2018 Sep;11(3):545-562. doi: 10.1016/j.path.2018.04.006. PMID: 30190140.
3. Losa F, Iglesias L, Pané M, Sanz J, Nieto B, Fusté V, de la Cruz-Merino L, Concha Á, Balañá C, Matías-Guiu X. 2018 consensus statement by the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology on the diagnosis and treatment of cancer of unknown primary. *Clin Transl Oncol*. 2018 Nov;20(11):1361-1372. doi: 10.1007/s12094-018-1899-z. Epub 2018 May 28. PMID: 29808414; PMCID: PMC6182632.
4. Ai D, Yao J, Yang F, Huo L, Chen H, Lu W, Soto LMS, Jiang M, Raso MG, Wang S, Bell D, Liu J, Wang H, Tan D, Torres-Cabala C, Gan Q, Wu Y, Albarracín C, Hung MC, Meric-Bernstam F, Wistuba II, Prieto VG, Sahin AA, Ding Q. TRPS1: a highly sensitive and specific marker for breast carcinoma, especially for triple-negative breast cancer. *Mod Pathol*. 2021 Apr;34(4):710-719. doi: 10.1038/s41379-020-00692-8. Epub 2020 Oct 3. PMID: 33011748.
5. Wang M, Stendahl K, Cai G, Adeniran A, Harigopal M, Gilani SM. Evaluation of TRPS1 Expression in Pleural Effusion Cytology Specimens With Metastatic Breast Carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2022 Sep 2;158(3):416-425. doi: 10.1093/ajcp/aqac066. PMID: 35760555.